



biomnis
BIOLOGIE MÉDICALE SPÉCIALISÉE

numéro **38**
MARS 2016

Femme enceinte et Biologie

Suivi immuno-hématologique
de la femme enceinte

Pré-éclampsie : apport de
la biologie

Femme enceinte et Biologie

Les Carnets du Biologiste

Sommaire

Femme enceinte et Biologie

SUIVI IMMUNO-HEMATOLOGIQUE DE LA FEMME ENCEINTE 3

- 1. Quelques définitions 3
- 2. Incompatibilité fœto-maternelle et maladie hémolytique périnatale 4
- 3. Suivi immuno-hématologique au cours de la grossesse 6
- 4. Prévention de l'allo-immunisation de la femme enceinte 9

PRE-ECLAMPSIE : APPORT DE LA BIOLOGIE 11

- 1. Physiopathologie 11
- 2. Epidémiologie 12
- 3. Clinique 12
- 4. Prise en charge 13
- 5. Prévention par aspirine à faible dose 13
- 6. Dépistage de la pré-éclampsie au 1^{er} trimestre 14
- 7. Test prédictif au 2^e trimestre 16
- Conclusion 17

Femme enceinte et biologie

Directeur de la publication
François CORNU

Directeur de la rédaction
Carole EMILE
carnets@biomnis.com

Synthèse des communications de
Elodie RABUT
Laboratoire Biomnis, Ivry-sur-Seine

Corinne SAULT
Laboratoire Biomnis, Lyon

Conception graphique
Graziella FARGIER

Impression
Imprimerie Rochat
Z.A. des Meunières
38260 La-Côte-Saint-André

Abonnement
Parution trimestrielle (4 numéros)
Gratuit sur abonnement
carnets@biomnis.com

ISSN 1967-0486
ISBN 978-2-918348-34-4

Editeur
Biomnis
SELAS au capital de 287 604,80 euros
RCS Lyon 493 519 904

Dépôt légal
A parution

L'objectif principal du suivi immuno-hématologique de la femme enceinte est la prévention des incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires.

1. Quelques définitions

Allo-immunisation

Un allo-anticorps est produit après exposition à un antigène que le sujet ne possède pas. Les circonstances d'immunisation anti-érythrocytaire peuvent être une grossesse, une transfusion phéno-incompatible, une allogreffe de moelle.

Ac d'origine immune / Ac d'origine naturelle

- Les Ac immuns apparaissent après transfusion, greffe ou grossesse. Ce sont des IgG le plus souvent, actifs à 37 °C ; ils passent la barrière fœto-placentaire.
Ex : anticorps des systèmes RH, KEL, FY, JK, MNS (MNS 3,4).
- Les Ac naturels sont fabriqués sans épisode immunisant. Ce sont des IgM en général ; ils sont actifs à + 4 °C et ne passent pas la barrière fœto-placentaire (ils ne sont pas dangereux chez la femme enceinte). Ex : anti-LE1 et LE2, anti-MNS1 (anti-M), anti-RH8 (anti-Cw).

Ac anti-public/ Ac anti-privé (pouvant être impliqués dans une maladie hémolytique périnatale)

Les Ac anti-public sont des Ac dirigés contre un antigène de grande fréquence et que l'individu ne possède pas. Les sujets "publics négatifs" sont des receveurs

dangereux (risque transfusionnel +++) et certains Ac anti-publics peuvent aussi être responsables d'anémies fœtales sévères (ex : anti-MNS5).

Les Ac anti-privé sont des Ac dirigés contre un antigène de faible fréquence (hérité du père dans le cadre d'une incompatibilité foetomaternelle). Généralement non détectés à la RAI maternelle, ils sont découverts par un test direct à l'anti-globuline (TDA) positif chez le nouveau-né (l'éluat du nouveau-né peut être testé vis-à-vis des hématies paternelles pour l'identifier).

Ac naturels réguliers/Ac irréguliers

Les Ac réguliers sont des Ac naturels anti-A et anti-B (système ABO) ; les Ac irréguliers sont des Ac dirigés contre d'autres systèmes : RH, KELL et autres.

Allo-immunisation anti-érythrocytaire et grossesse

Il s'agit de la production d'anticorps chez la mère contre un antigène érythrocytaire porté par le fœtus, hérité du père et exprimé par le fœtus dès la 4^e et la 6^e semaine d'aménorrhée (SA), définissant une situation d'incompatibilité fœto-maternelle (IFM). Une réponse primaire se produit lors d'une 1^e grossesse (IgM), puis une nouvelle stimulation antigénique lors de la 2^e grossesse quand le fœtus est de nouveau incompatible, avec production d'IgG capables de passer la barrière fœto-placentaire. Ce passage d'IgG est possible dès le 2^e mois et est plus important à partir du 4^e mois.

La grossesse est une situation à risque

d'allo-immunisation, en particulier au cours du 3^e trimestre, lorsque les échanges fœto-placentaires sont physiologiquement plus importants ou lorsqu'une hémorragie fœto-maternelle survient (possible dès 6 SA).

bilirubinique). L'incidence de l'incompatibilité fœto-maternelle (IFM) avec maladie hémolytique périnatale est de 4/1000 naissances (elle est dans 50 % des cas une incompatibilité ABO).

Antigènes et anticorps de groupes sanguins

- **Antigènes de groupes A, B, AB**
→ *Anticorps naturels réguliers anti-A et anti-B* } **Groupe ABO**
 - **Antigènes du système RH-KEL1 :**
RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), KEL1 (Kell) } **Phénotype RH-KEL1**
 - **Antigènes d'autres systèmes :**
 - Kidd (JK1, JK2)
 - Duffy (FY1, FY2)
 - MNS (MNS1, MNS2, MNS3, MNS4)
 - Lewis (LE1, LE2), Lutheran (LU1, LU2), etc} **Phénotype étendu**
- *Anticorps produits après immunisation (transfusion, grossesse)*

2. Incompatibilité fœto-maternelle et maladie hémolytique périnatale

La fixation des anticorps maternels sur des globules rouges fœtaux entraîne une hémolyse pathogène pour le fœtus et le nouveau-né avec risque d'anémie fœtale et néonatale sévère (entre le 3^e mois de grossesse, et le 3^e mois d'âge post-natal).

Les signes cliniques de l'hémolyse peuvent être très variables : anémie et ictère d'intensité plus ou moins importante avec un risque d'ictère nucléaire (encéphalopathie

L'antigène RH1 est le plus immunogène des antigènes érythrocytaires. La fréquence de l'allo-Ac anti-RH1 chez les femmes caucasiennes était dans les années 60 (avant la prophylaxie anti-RH1) de 1/170 ; elle est actuellement de 1/1600 (0,9/1000 naissances).

NB : particularité de l'incompatibilité fœto-maternelle anti-KEL1 : l'anti-KEL1 est un anticorps qui inhibe spécifiquement la croissance des progéniteurs érythro-

Tableau 1 : Spécificité des allo-anticorps courants et risque d'anémie fœtale et/ou de maladie hémolytique néonatale (d'après le CNRHP, Paris)

Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique néonatale
Anti-D	Anti-RH1	Oui après 15 SA	OUI
Anti-Kell	Anti-KEL1	Oui après 15 SA	OUI
Anti-c	Anti-RH4	Oui après 20 SA	OUI
Anti-E	Anti-RH3	RARE (3 ^e trimestre)	OUI
Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	OUI
Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptionnel	OUI
Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	OUI
Anti-Kpa	Anti-KEL3	Exceptionnel	OUI
Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	OUI
Anti-A	Anti-AB01	NON	OUI
Anti-B	Anti-AB02	NON	OUI
Anti-C	Anti-RH2	NON	OUI
Anti-Fyb	Anti-FY2	NON	OUI
Anti-Jkb	Anti-JK2	NON	OUI
Anti-S	Anti-MNS3	NON	OUI
Anti-G	Anti-RH12	NON	OUI

blastiques, d'où un risque d'anémie fœtale particulièrement précoce. D'autre part, la stabilité du titre ne préjuge pas du risque d'atteinte fœtale, d'où l'importance d'une surveillance échographique rapprochée.

2.1 Incompatibilité fœto-maternelle ABO

Le plus souvent bénigne, elle n'entraîne pas de risque d'anémie fœtale sévère, "seulement" un risque d'anémie néonatale, rarement grave, parfois un ictère retardé (fréquence des ictères par incompatibilité ABO : 2 %). Elle concerne toujours des femmes de groupe O ayant, le plus souvent, des nouveau-nés de groupe A, mais la sévérité est plus importante chez les nouveau-nés de groupe B. Elle peut se produire dès la 1^e grossesse car ce ne sont

pas des Ac naturels qui sont en cause, mais des IgG anti-A et anti-B. Chez le nouveau-né, la photothérapie intensive est efficace ; en cas d'échec, une exsanguinotransfusion peut être effectuée.

2.2 Immunisation anti-plaquettaire de la femme enceinte

Cette immunisation maternelle se produit vis-à-vis d'antigènes plaquettaires fœtaux que la mère ne possède pas (Ag exprimés dès 18 SA). Chez les caucasiens, l'Ac anti-HPA1a est le plus souvent impliqué. L'atteinte est possible dès la 1^e grossesse, et la sévérité, accrue lors des grossesses suivantes avec fœtus incompatible. L'immunisation maternelle s'observe dès 16 à 20 SA. C'est la cause la plus fréquente des thrombopénies fœtales et néonatales

sévères (incidence : 1/800 à 1/2000 naissances). La complication majeure de ces immunisations anti-plaquettaires de la femme enceinte est la survenue d'une hémorragie intracrânienne qui peut être précoce (parfois avant 20 SA), avec un risque de séquelles neurologiques, voire de décès. Le traitement consiste en une transfusion plaquettaire du nouveau-né (plaquettes génotypées négatives, compatibles avec l'anticorps maternel).

En pratique, il n'existe pas de dépistage systématique de la thrombopénie fœtale allo-immune et le diagnostic est souvent fait lorsque le nouveau-né présente des signes hémorragiques à la naissance : pétéchies, purpura, hémorragie intracrânienne, et une thrombopénie isolée, souvent < 50 G/L, parfois très sévère (< 10 G/L). La recherche de l'allo-Ac antiplaquettaire maternel est effectué par MAIPA (méthode de référence). L'incompatibilité est mise en évidence en effectuant un génotypage des plaquettes de la mère, du père et du nouveau-né, par PCR-SPP.

Lors des grossesses ultérieures, peuvent être proposés à la mère un traitement immunomodulateur par immunoglobulines ou corticoïde et un génotypage plaquettaire du fœtus sur liquide amniotique.

3. Suivi immuno-hématologique au cours de la grossesse

3.1 Textes réglementaires et recommandations

- **Arrêté du 19 avril 1985** (JO du 30 mai 1985), relatif aux examens médicaux pré- et postnataux

- **Décret n°92-143 du 14 février 1992** (JO du 18 février 1992) relatif aux examens obligatoires, prénuptial pré- et post-natal
- **Arrêté du 26 avril 2002** (JO du 4 mai 2002) modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale (annexe C)
- **Recommandations HAS 2007** "Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées".

Le diagnostic des incompatibilités fœto-maternelles (IFM) repose sur la recherche d'Ac anti-érythrocytaires (ou agglutinines irrégulières : RAI), dont il importe de respecter le calendrier :

- **RAI d'intérêt fœtal** : chez les femmes RH:1 au 1^{er} trimestre (1^e RAI obligatoire à la 1^e consultation avant 10 SA) et, chez les femmes RH:-1 ou RH:1 avec antécédents transfusionnels, au 1^{er}, 2^e et 3^e trimestre (sauf si injection d'IgRH) ;
- **RAI d'intérêt maternel (transfusionnel)**, indiquée en fin de grossesse.

3.2 Suivi biologique de la femme enceinte avec RAI +

En cas de dépistage positif, l'identification du/des Ac est obligatoire, sans attendre la RAI suivante.

Le titrage est aussi obligatoire (et le dosage pondéral pour certaines spécificités) à une fréquence de réalisation dépendant de l'importance de l'immunisation et de la dangerosité de l'anticorps.

Tableau 2 : schéma de titrage-dosage (d'après le CNRHP)

	Anti-RH1	Anti-RH4	Anti-KEL1	Anti-RH3	Autres
Dosage/ titrage de référence	+ sur GR natifs	+ sur GR natifs	+ sur GR natifs	NON	
Dosage pondéral	≥ 1/8	≥ 1/4	NON	≥ 1/8	Non, sauf Ac publics RH2, RH5
Réactivation	Fréquente, tous trimestres	Fréquente, tous trimestres	Rare, 3 ^e trimestre	Rare, 3 ^e trimestre	Rare, 3 ^e trimestre
Fréquence dosages	2 semaines	2 à 4 semaines	Tous les mois	6 ^e , 7 ^e et 8 ^e mois	3 ^e et 8 ^e mois
Taux/titre critique	250 UCHP	500 UCHP Titre ≥ 1/4	1/32	700 UCHP ≥ 1/8	

Pour affirmer l'IFM, un phénotypage paternel et un génotypage fœtal non invasif existant pour les gènes RHD et KEL1 peuvent être réalisés.

Outre le suivi biologique, une surveillance échographique foetale adaptée sera mise en place (écho-doppler avec vélocimétrie de l'artère cérébrale moyenne) afin d'évaluer l'anémie fœtale.

NB : l'identification d'un allo-anticorps d'intérêt clinique doit être signalée au site de délivrance de sang (EFS) dont dépend l'établissement de prise en charge de la patiente.

3.3 Les techniques utilisées

3.3.1 RAI : test indirect à l'antiglobuline en gel-filtration

Les phénotypes des hématies tests des panels de dépistage ont été bien définis dans l'Arrêté du 26 avril 2002. Lors de l'étape d'identification d'anticorps anti-érythrocytaires, doit être utilisée une gamme d'au moins 10 hématies-tests de groupe O via un test indirect à l'antiglobuline ; elle se

déroule en 3 temps :

1/ Détermination de la spécificité de l'anticorps

Elle repose sur la règle des 3+/3- : il faut au moins 3 GR porteurs de l'antigène qui donnent une réaction positive et 3 GR non porteurs de l'antigène qui donnent une réaction négative.

2/ Détermination du caractère allo- ou auto de l'anticorps

Elle repose sur la détermination du phénotype du patient et la réalisation du témoin autologue.

Un allo-anticorps est confirmé par un témoin autologue négatif (les hématies du patient n'agglutinent pas en présence du sérum du patient) et l'antigène correspondant du patient, négatif ; un auto-anticorps (non à risque) sera révélé par un témoin autologue positif et un antigène positif.

3/ Vérification de l'absence d'allo-anticorps masqué par l'anticorps présent, ou confirmation d'un mélange d'anticorps

3.3.2 Titrage d'un anticorps

Le titrage évalue l'affinité de l'anticorps pour l'antigène ; il n'évalue pas la quantité totale d'anticorps présente dans le sang maternel (c'est le dosage pondéral qui permet cela).

Le titrage est un test indirect à l'antiglobuline à 37 °C en tube, en solution saline 0,15 M, avec des hématies-tests non traitées. Des dilutions géométriques de raison 2 de plasma (ou sérum) du patient sont testées vis-à-vis de ces hématies-tests. Le titre correspond à la plus forte dilution du plasma entraînant une agglutination visible à l'œil nu. Un score est également rendu, qui correspond à la somme des agglutinations observées.

Le titrage est une technique manuelle, donc peu reproductible d'un laboratoire à un autre, et même d'un jour à l'autre dans le même laboratoire, d'où la nécessité de reprendre l'échantillon "n" avec l'échantillon "n-1" d'une même patiente, dans la même série.

3.3.3 Dosage pondéral d'un anticorps

Il mesure la concentration réelle en anticorps dans le sang maternel et est réservé aux Ac du système RH et aux Ac anti-public. Il s'effectue par une technique d'agglutination automatisée (reproductible) ; c'est un dosage comparatif par rapport à un étalon anti-RH1 de concentration connue.

Titration et dosage pondéral : les seuils critiques

- **Pour l'anti-RH1** : titre ≥ 8 - concentration $\geq 0,7 \mu\text{g/mL}$
- **Pour l'anti-RH4** : titre ≥ 4 - concentration $\geq 3 \mu\text{g/mL}$

Le dosage pondéral de l'anti-RH4 augmente souvent avant le titre, d'où l'importance de surveiller cet Ac sur le

dosage pondéral.

- **Pour l'anti-KEL1** : titre ≥ 32

3.3.4 Phénotypage paternel

Il confirme (ou non) l'incompatibilité fœto-maternelle en permettant de savoir si le géniteur est porteur ou non de l'antigène, et si son expression est homozygote ou hétérozygote.

EXEMPLE :

Une femme enceinte qui présente un anti-JK1 :

- **Phénotypage paternel JK:-1,2** : aucun risque d'incompatibilité fœto-maternelle (fœtus JK:-1)
- **Phénotypage paternel JK:1,2 (= expression hétérozygote)** : 50 % de risque que le fœtus soit JK:1 (donc à risque)
- **Phénotypage paternel JK:1,-2 (= expression homozygote)** : 100 % de risque que le fœtus soit JK:1.

3.3.5 Génotypage fœtal RHD et KEL1 dans le sang maternel

Sa réalisation a un intérêt chez une femme présentant un anti-RH1 ou un anti-KEL-1. La mise en évidence d'ADN fœtal RHD ou KEL1 dans le sang maternel par technique de PCR affirme l'incompatibilité fœto-maternelle. En l'absence de situation d'IFM, la surveillance peut être levée (un Ac maternel, même de titre élevé, est sans risque si le fœtus est compatible).

Le génotypage est effectué par PCR en temps réel avec amplification d'exons spécifiques du gène RHD ou du gène KEL1. Cette recherche d'ADN fœtal dans le sang maternel est possible dès 12 SA pour le gène RHD et dès 13 SA pour le gène KEL1. La sensibilité du test est excellente au-delà de 15 SA.

3.3.6 Bilan d'incompatibilité fœto-maternelle à la naissance

Ce bilan de maladie hémolytique du nouveau-né comporte les examens suivants :

- groupage ABO-RH-KEL1,
- test direct à l'antiglobuline, épreuve d'élution
- NFS, réticulocytes
- dosage des bilirubines totale, conjuguée et libre, et de la bilirubine intra-érythrocytaire.

4. Prévention de l'allo-immunisation de la femme enceinte

La prévention de l'immunisation anti-RH1 par administration de gammaglobulines anti-D (ex : Rhophylac®) concerne les femmes RH:-1 (D négatif) non immunisées contre l'antigène RH1, en cours de grossesse ou à l'accouchement, et dont le conjoint est RH:1 (D positif). L'objectif est de neutraliser les globules rouges fœtaux RH:1 circulant dans le sang maternel. Le seuil considéré comme protecteur est de ~ 20 ng/mL d'anti-D.

L'immunoprophylaxie a deux indications :

1/ Prophylaxie systématique à 28 SA (300 µg IM) chez la femme non immunisée (proposée, non obligatoire)

Elle concerne environ 120 000 femmes par an et vise à couvrir les hémorragies fœto-maternelles inapparentes du 3^e trimestre (1/3 des allo-immunisations anti-RH1). Il convient d'avoir toujours une RAI négative dans la semaine qui précède l'injection, pour vérifier l'absence d'immunisation ; l'identification est obligatoire en cas de positivité. Après injection de gammaglobulines anti-D, une négativation de la RAI est

attendue en 2 à 4 mois.

2/ Prophylaxie ciblée, en cas de situation à risque d'hémorragie fœto-maternelle (HFM) :

- **au 1^{er} trimestre** : en cas de fausse couche, IVG, GEU, traumatisme abdominal, etc.,
- **aux 2^e et 3^e trimestres** : en cas de menace d'accouchement prématuré, version par manœuvre externe, traumatisme abdominal, interruption médicale de grossesse, mort fœtale *in utero*, accouchement.

La voie IV est privilégiée, pour une neutralisation immédiate de l'antigène RH1 (la biodisponibilité est retardée d'1 à 2 j en cas d'injection IM). Le bénéfice est maximal lorsque l'injection est réalisée dans les 72 h, mais un bénéfice peut être espéré jusqu'à 30 jours après l'hémorragie fœto-maternelle.

4.1 Place du test de Kleihaver

Il correspond à la recherche et la quantification d'hématies fœtales dans la circulation maternelle et s'effectue par technique cytochimique ou de cytométrie en flux. Il est indiqué pour le diagnostic d'hémorragie fœto-maternelle, quel que soit le statut RH1 de la patiente.

Si la recherche d'hématies fœtales est positive et la patiente RH:-1, celle-ci doit recevoir une injection de gammaglobulines anti-D dans les 72 h qui suivent l'HFM. La dose administrée dépend de l'importance de l'HFM : une dose de 200 µg jusqu'à 12 mL de sang fœtal, puis augmentation d'une dose de 200 µg par tranche de 20 mL de sang fœtal (à adapter en fonction de la dose de gamma-globulines anti-D éventuellement déjà reçue).

4.2 Microtitrage d'anti-RH1

Cette technique estime la concentration d'Ac anti-RH1 dans l'objectif de dépister une allo-immunisation anti-RH1 associée à un Ac anti-RH1 passif. Elle n'est pas utilisée pour suivre l'évolution du taux d'anticorps chez les femmes immunisées : c'est le dosage pondéral qui doit alors être réalisé. Les dates d'injection et doses de gammaglobulines anti-RH1 administrées sont indispensables pour l'interprétation des résultats. La concentration d'anti-RH1 trouvée est ensuite comparée à la concentration d'anti-RH1 attendue par rapport à la date d'injection et à la dose de Rhophylac® reçue (demi-vie de 3 semaines : diminution attendue de moitié toutes les 3 semaines), cf tableau 3.

Pour en savoir plus

1. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D fœto-maternelle – Recommandations pour la pratique clinique. Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français 2005.
2. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D fœto-maternelle – Recommandations pour la pratique clinique. Aspects pratiques. Cortey A, Brossard Y. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006; 35 : 1S123-1S130.
3. Diagnostic et suivi prénatals des allo-immunisations érythrocytaires. Brossard Y, Parnet-Mathieu F, Larsen M. Feuillet de Biologie 2002;vol XXXVIII(245):11-17.
4. La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1. Mannessier L. Transfusion Clinique et Biologique 2007;1 :112-119.

Tableau 3 : Concentration attendue d'anti-RH1 (en ng/mL) après injection de gammaglobulines anti-D

Délai après injection	Après injection d'une dose de 200µg	Après injection d'une dose de 300µg
24 h	29,1	43,7
48 h	28,3	42,4
1 semaine	24,3	36,5
2 semaines	19,7	29,6
3 semaines	15,9	23,9
4 semaines	12,9	19,4
5 semaines	10,5	15,8
6 semaines	8,5	12,8
7 semaines	6,9	10,4
8 semaines	5,6	8,4
10 semaines	3,7	5,6
11 semaines	3	4,5
13 semaines	1,9	2,9

La pré-éclampsie est une pathologie de la grossesse associée à une morbi-mortalité maternelle et fœtale élevée. C'est la 2^e cause de décès maternels en France après les hémorragies de la délivrance (environ 20 décès/ an), une cause majeure de Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) et elle est à l'origine d'1/3 des naissances des grands prématurés.

La définition de la pré-éclampsie est essentiellement clinique

Elle associe :

- une hypertension artérielle (HTA) *de novo*, chez des patientes *a priori* normotendues : pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg et/ou diastolique ≥ 90 mm de Hg, sur 2 mesures à 4 h d'intervalle, au-delà de 20 Semaines d'Aménorrhée (SA),
- une protéinurie $\geq 0,3$ g/24 h (recueil sur 24 h lorsque l'état de la patiente le permet) ou ratio $\frac{\text{protéinurie (mg/dl)}}{\text{créatininurie (mg/dl)}} \geq 0,3$ (sur échantillon).

Environ 20 % des formes sont dissociées, sans protéinurie.

La pré-éclampsie sévère est définie par une pression artérielle systolique ≥ 160 mm Hg ou diastolique ≥ 110 mm de Hg (dans ce cas, la confirmation peut être faite dans les minutes qui suivent). Dans 1 cas/10 environ, la pré-éclampsie est sévère.

La pré-éclampsie est dite précoce lorsqu'elle survient avant 34 SA.

cellules du cytotrophoblaste prolifèrent et colonisent les parois vasculaires des artères spiralées, au niveau de la decidua et dans le 1/3 interne du myomètre. Ce remodelage entraîne la formation d'un système à faible résistance artériolaire qui permet une augmentation massive du débit sanguin en direction du fœtus.

En cas de pré-éclampsie, l'invasion trophoblastique est incomplète et peu profonde, avec un défaut du remodelage des artères spiralées, induisant un débit sanguin insuffisant vers le foetus.

Un déséquilibre de la balance entre facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques

Le trophoblaste produit des facteurs de régulation de l'angiogénèse :

- des facteurs angiogéniques participent à la prolifération des cellules endothéliales et à la perméabilité vasculaire : VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), PlGF (*Placental Growth Factor*) ;
- des facteurs antiangiogéniques exercent un effet antagoniste : sFlt-1 (*fms-like tyrosine kinase 1*), fraction soluble du récepteur membranaire du VEGF de type 1 (VEGF-R1, Flt1).

Lors d'une grossesse normale, le placenta produit des taux élevés de PlGF qui, en se liant au récepteur du Flt-1, entraîne une vasodilatation.

Au cours de la pré-éclampsie, le placenta "anormal" libère sFlt1 qui se lie au PlGF libre ; la vasoconstriction persiste.

1. Physiopathologie

Un défaut de placentation

Au cours d'une grossesse normale, les

2. Epidémiologie

En France, l'incidence de la pré-éclampsie est de 1 à 3 % pour les nullipares et de 0,5 à 1,5 % pour les multipares. Cette pathologie, multifactorielle, a de nombreux facteurs de risque.

■ Facteurs de risque génétiques

Le gène STOX1 a été mis en cause, parmi une quinzaine de gènes qui semblent impliqués dans la maladie. L'existence d'un "risque génétique" est confortée par le fait qu'un antécédent personnel ou familial de pré-éclampsie (mère, grand-mère...) est un facteur de risque de pré-éclampsie.

■ Facteurs de risque immunologiques

Nulliparité et primipaternité (changement de partenaire, insémination avec donneur) sont des facteurs de risque de pré-éclampsie. La réduction du risque de pré-éclampsie lors d'une 2^e grossesse et des grossesses suivantes, lorsqu'elles impliquent le même partenaire, serait liée à une adaptation immunologique de la mère aux Ag du père, notamment via des cellules T régulatrices.

■ Facteurs de risque physiologiques

L'âge > 40 ans ou < 18 ans, l'origine géographique d'Afrique subsaharienne et des Antilles et l'obésité (IMC > 30 kg/m²) augmentent le risque de pré-éclampsie.

■ **Pathologies préexistantes** : hypertension chronique, pathologie rénale, diabète, syndrome des ovaires polykystiques, maladie auto-immune (lupus systémique) augmentent le risque de pré-éclampsie.

■ **Facteurs liés à la grossesse** : grossesse multiple, infection urinaire, diabète gestationnel.

■ **Facteurs environnementaux** : stress, nutrition, tabac (le tabac diminue de 20 à 50 % le risque de pré-éclampsie),...

3. Clinique

Symptômes cliniques

Les manifestations cliniques de la pré-éclampsie sont des troubles visuels, une oligurie/anurie, une douleur en barre épigastrique, des acouphènes, des vomissements, des céphalées et des oedèmes.

Complications maternelles

■ **Eclampsie** : crise convulsive généralisée dans un contexte de pré-éclampsie. Les symptômes sont des céphalées en casque, des troubles visuels, une hyperréflexie ostéo-tendineuse, des douleurs abdominales en barre, des nausées et vomissements, et une atteinte rénale avec protéinurie > 3,5 g/24h, créatininémie > 100 µmol/l et oligurie (diurèse < 20 ml/h) ;

■ **insuffisance rénale aiguë** ;

■ **atteinte hépatique** : HELLP Syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet counts*) associé à un risque accru d'hémorragie et une éventuelle complication de type hématome sous-capsulaire du foie (risque de rupture hépatique) ;

■ **hématome rétro-placentaire ou décollement prématuré du placenta normalement inséré (DPPNI)** : hématome décidual basal avec décollement partiel ou total du placenta et répercussions maternelles et fœtales ;

■ **autres complications** : cardiaques, pulmonaires, cérébrales,...

■ **séquelles vasculaires de type HTA chronique** chez 20 % des patientes.

Complications fœtales

- **Hypotrophie fœtale** (7 à 20 % des grossesses avec HTA) ;
- **mort fœtale** *in utero* ;
- **DPPNI** ;
- **prématurité** induite pour sauvetage maternel ou fœtal.

4. Prise en charge

Les formes graves de pré-éclampsie nécessitent une prise en charge multidisciplinaire. Des recommandations communes d'experts (SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN) ont été formalisées (27 janvier 2009), sachant que l'évolution peut être rapide après l'apparition des 1^{ers} symptômes et que, dans 10 % des cas, surviennent des complications graves mettant en jeu le pronostic vital à court terme.

- **En l'absence de signes de sévérité** : traitement antihypertenseur (inhibiteurs calciques, méthyldopa, β bloquants). Sont contre-indiqués les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) ; les diurétiques sont à éviter.
- **En cas de forme sévère** : hospitalisation, suivi de la patiente et du retentissement de la maladie sur le fœtus.
- **En cas de forme neurologique** : sulfate de magnésium (bolus puis perfusion IV continue).

En cas de mauvais pronostic, le seul moyen de protéger la mère est de mettre un terme à la grossesse (faire naître le bébé après évaluation du risque mère/ enfant par rapport à l'âge gestationnel).

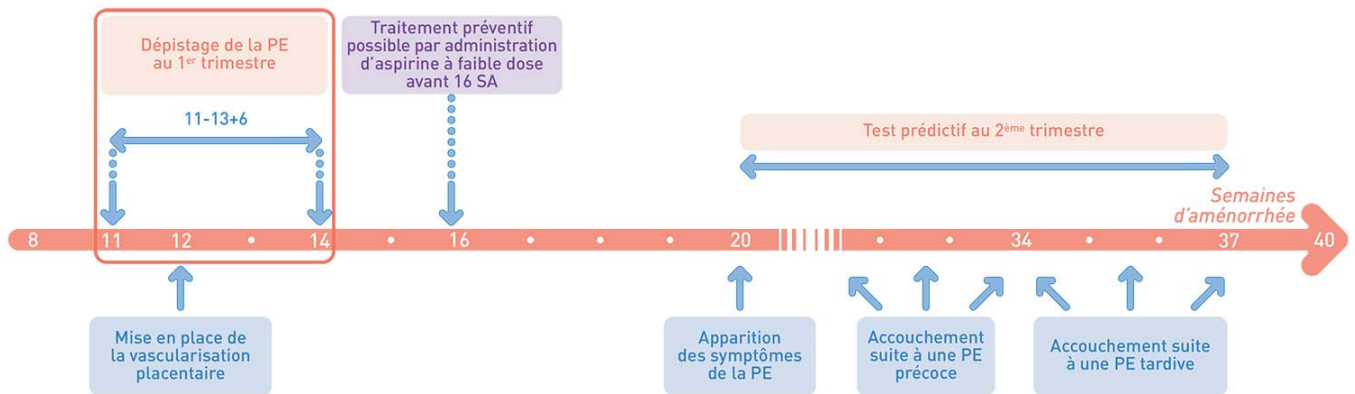
5. Prévention par aspirine à faible dose

Au cours des 30 dernières années, plus de 60 essais randomisés ont été consacrés à l'aspirine dans la pré-éclampsie. Seules les études ayant comporté une administration d'aspirine avant 16 SA, à la dose de 100 à 150 mg/j ont donné des résultats homogènes, avec une réduction d'au moins 50 % du risque de pré-éclampsie et une efficacité plus grande sur les pré-éclampsies précoces (les plus redoutées).

Ainsi, selon E. Bujold (2014), l'aspirine doit être débutée au 1^e trimestre (avant 16 SA), ce qui permet d'améliorer la placentation profonde et de réduire le risque de pré-éclampsie précoce, de RCIU, ainsi que la mortalité périnatale. Les doses de 100 à 150 mg ont été associées à moins de pré-éclampsies sévères chez les femmes "résistantes" (environ 1/3 des femmes sont "résistantes" à une dose de 75-80 mg). Ce traitement est à administrer aux femmes à risque élevé (antécédent de pré-éclampsie ou biomarqueurs positifs).

Des essais randomisés sont en cours pour confirmer ce bénéfice (étude ASPRE, Kypros Nicolaidis, King's College Hospital, London, UK), étude Perastun (CH Tours).

6. Dépistage de la pré-éclampsie au 1^{er} trimestre



Le prélèvement est effectué entre 11+0 et 13+6 SA ; il comporte le dosage de la PAPP-A (*Pregnancy-Associated Plasma Protein-A*, paramètre du risque combiné de T21) et celui du PlGF (*Placental Growth Factor*). Le calcul de risque est effectué par un logiciel approprié à partir des renseignements sur l'historique de la patiente et la grossesse en cours, des mesures biophysiques (pression artérielle moyenne et Dopplers) et les résultats des dosages biologiques.

Ce test au 1^{er} trimestre présente l'intérêt de coupler les dépistages de trisomie 21 (T21) et de la pré-éclampsie, notamment chez les patientes à risque de pré-éclampsie (antécédents médicaux ou signes cliniques), et de permettre l'instauration d'un traitement par aspirine avant 16 SA.

Calcul de risque de pré-éclampsie au laboratoire

Renseignements cliniques

- IMC, origine géographique, parité, antécédent personnel ou familial de PE, hypertension chronique (traitée ou non), tabagisme.

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 systoliques et diastoliques :

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

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

Dosages sériques de PAPP-A et de PlGF

- **Le PlGF**, produit par le placenta, est un médiateur de l'angiogenèse qui appartient à la famille des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). La concentration en PlGF des patientes qui développeront une pré-éclampsie est inférieure à celle des patientes non atteintes.
- **La PAPP-A** (*Pregnancy-Associated Growth Factor*) est une métalloprotéase produite par le trophoblaste, jouant un rôle important dans l'invasion trophoblastique. Elle est également un marqueur sérique maternel du calcul du risque combiné de T21 fœtale. La concentration sérique en PAPP-A augmente au cours de la grossesse ; elle est plus basse chez les femmes à risque de pré-éclampsie, ainsi qu'en cas de risque accru de T21, T18, RCIU ou fausses couches spontanées (PAPP-A et hCGβ basses).

Dépistage pré-éclampsie au 1T : taux de détection (en %)

	PE accouchement avant 34 semaines		PE accouchement avant 37 semaines		PE accouchement après 37 semaines	
	5 % faux positifs	10 % faux positifs	5 % faux positifs	10 % faux positifs	5 % faux positifs	10 % faux positifs
Renseignements cliniques	35.5	50.5	32.7	43.3	29.4	40.3
Renseignements cliniques + PlGF et PAPP-A + doppler (IP) + PAM	93.4	96.3	61.1	76.6	37.8	53.6

Akolekar et al. *Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. Fetal Diagn Ther* 2013;33:8-15

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. Le traitement par un logiciel approprié de l'ensemble de ces données permet d'estimer un risque de pré-éclampsie précoce (< 34 SA) ou tardive (≥ 34 SA). Ce calcul n'est validé que pour les grossesses monofœtales.

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.

L'algorithme de calcul utilisé s'appuie sur l'étude de Nicolaides (*King's College Hospital, Grande-Bretagne*) menée sur 58 884 grossesses monofœtales, ayant conclu aux meilleures performances du test pour le dépistage des pré-éclampsies précoces, cf tableau ci-dessus).

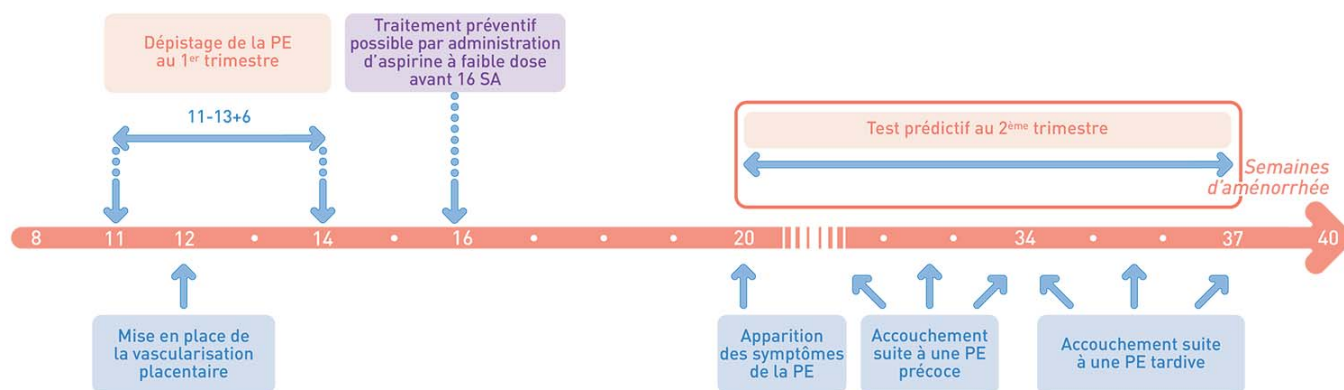
La combinaison des dosages sériques avec les renseignements cliniques et les marqueurs biophysiques permettrait de dépister 93,4 % des pré-éclampsies précoces (avec environ 5 % de faux positifs).

Début 2016, la même équipe publie une nouvelle étude sur 35 948 grossesses (O'Gorman et al, 2016), dont 2,9 % de PE, et un nouveau mode de calcul. La combinaison des renseignements cliniques avec PlGF, PAPP-A, le doppler et la pression artérielle moyenne (PAM), permet de dépister, avec 5 % de faux positifs, 82 % des PE avant 32 SA (42 % avec les seuls facteurs de risques maternels) ; le taux de dépistage est de 59 % des PE entre 32+0 et 36+6 SA et de 37 % entre 37+0 et 39+6 SA (respectivement 34 % et 31 % avec les seuls facteurs de risque maternels).

En pratique

Le prélèvement doit être effectué entre 11+0 et 13+6 semaines d'aménorrhée (LCC de 45 à 84 mm), concomitant au dépistage de T21 fœtale au 1^{er} trimestre (2 à 3 mL sérum sont requis ; si demandé en même temps que le risque combiné de T21, prévoir 1 tube supplémentaire pour le dépistage de pré-éclampsie). Après rétraction du caillot, centrifuger rapidement pour séparer le sérum ; conserver et transporter les échantillons réfrigérés (+2 à +8 °C) ; joindre la fiche de renseignements cliniques spécifique. Examen hors nomenclature.

7. Test prédictif au 2^e trimestre



Ses objectifs sont d'aider à la décision de maintenir la patiente à domicile ou de l'hospitaliser, et d'anticiper la prise en charge des femmes dès les 1^{ers} signes (céphalées, troubles visuels, œdèmes, douleurs abdominales,...) afin de prévenir les complications fœto-maternelles. Ce test concerne les patientes dont le terme est entre 20 et 37 SA, à risque de pré-éclampsie, avec au moins un signe d'appel.

En cas de négativité, il est recommandé de le répéter toutes les 1-2 semaines (ou 1 à 4 semaines).

Ce test repose sur le déséquilibre entre les concentrations de sFlt-1 et de PlGF, détectable avant la survenue de la pré-éclampsie : la concentration en sFlt-1 augmente environ 5 semaines avant la survenue de la PE et celle du PlGF diminue 11 à 9 semaines avant, avec une diminution importante dans les 5 semaines qui précèdent la PE.

Le sFlt-1 est la fraction soluble du récepteur membranaire du VEGF de type 1 (VEGF-R1). Cet inhibiteur endogène naturel du VEGF et du PlGF capte les formes circulantes libres de PlGF et de VEGF, les empêchant de se fixer à leurs récepteurs membranaires. De fait, la fraction libre active du VEGF ne peut pas se lier aux

récepteurs VEGF-R1 membranaires, donc ne peut pas exercer son action biologique, notamment vasodilatatrice.

Le rapport sFlt-1/PlGF a une VPP de pré-éclampsie supérieure à la mesure isolée de sFlt-1.

L'étude PROGNOSIS, multicentrique, prospective et non interventionnelle, menée en double aveugle, a évalué la prédiction à court terme de la pré-éclampsie chez 1270 patientes enceintes à risque de pré-éclampsie, entre déc. 2010 et janv. 2014, dans 30 centres répartis dans 14 pays. Publiée début 2016 (Zeisler H. *et al*), cette étude a montré qu'un ratio < 38 permettait d'orienter les patientes vers un suivi ambulatoire avec une VPN de 99,3 % à une semaine ; à l'inverse, un ratio ≥ 38 les oriente vers une hospitalisation (VPP de pré-éclampsie de 36,7 % à 4 semaines).

Enfin, le PlGF présente un intérêt en tant que marqueur de RCIU vasculaire. Ainsi, les valeurs du PlGF permettent également de préciser le risque de RCIU isolé et d'adapter la surveillance échographique en ciblant mieux les patientes à risque (pour rappel, les RCIU non diagnostiqués sont la 1^e cause de mort fœtale *in utero* évitable).

En pratique

Le prélèvement doit être effectué au-delà de 20 SA, 2 mL de sérum congelé. Préciser la date de grossesse.

Examen hors nomenclature.

Conclusion

Ces tests présentent un intérêt dans la prévention et la diminution de la morbi-mortalité fœto-maternelle due à la pré-éclampsie.

Les moyens biophysiques et biochimiques sont déjà en place. Un traitement préventif simple, l'aspirine, est disponible (à confirmer par les études en cours). L'intérêt est également financier si l'on met en balance une prise en charge par l'aspirine (coût modique) et la gestion d'une pathologie gravissime pour le fœtus et la mère.

Chez les patientes hypertendues chroniques avec une protéinurie préexistante, il est difficile de faire la distinction entre aggravation de la pathologie chronique et pré-éclampsie surajoutée. Seely et Ecker (2014) proposent le dosage de PlGF pour distinguer ces situations, ce qui est important car la prise en charge peut être différente.

Bibliographie

1. Goffinet F. Epidémiologie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:e7-e12
2. Prise en charge multidisciplinaires des formes graves de pré-éclampsie (27 janvier 2009). Recommandations formalisées communes d'experts SFAR / CNGOF / SFMP / SFNN (www.cngof.asso.fr)
3. Roberge S, Villa P, Nicolaides KH, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia a systematic review and meta-analysis. *Fetal*

Diagn Ther. 2012;31:141-6.

4. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33 8-15 et erratum *Fetal Diagn Ther* 2013;34:43.
5. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH, First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812-8.
6. Levine RJ *et al.* Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672-83.
7. Stepan *et al.* Opinion. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:241-6.
8. O'Gorman N., Wright D, Syngelaki A, *et al.* Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Obstetrics* 2016. Ajog.org
9. Zeisler H *et al.* Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374:13-22.
10. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation* 2014;129:1254-61.



Biomnis
17/19 Avenue Tony Garnier - BP 7322 - 69357 LYON CEDEX 07
Tél : 04 72 80 10 10 - Fax : 04 72 80 10 65
www.biomnis.com