

Avis d'experts No 57

Commission Assurance Qualité

Président Prof. Dr Daniel Surbek

Spécification des risques de prééclampsie au 1^{er} trimestre

Auteurs : S. Tercanli, D. Surbek, O. Lapaire, Y. Vial, M. Hodel, T. Burkhardt, N. Ochsenbein-Kölble, A. Ditisheim, B. Mosimann
Académie de médecine fœto-maternelle AFMM de la SSGO/gynécologie suisse

<u>Introduction</u>	Niveau de preuve
<p>La prééclampsie (PE) est une des causes principales de morbidité et mortalité maternelle et périnatale. Les complications maternelles touchent de très nombreux systèmes d'organes et peuvent, en association avec des lésions cardiovasculaires, cérébrales, hématologiques ou pulmonaires, aboutir à une insuffisance hépatique et rénale. À ce tableau s'ajoutent les séquelles à long terme des affections cardiovasculaires. Les femmes avec des antécédents de PE présentent un risque 4x plus élevé de développer plus tard une hypertension artérielle et 2x plus élevé de maladie cardiaque ischémique, d'accident vasculaire cérébral ou de thromboembolie. Ce risque semble particulièrement accru lorsque la prééclampsie se produit avant la 34^e semaine. L'éclampsie et la prééclampsie précoce (avant 34 SA) sont aussi considérées responsables d'environ 25% de tous les cas de mortalité néonatale et d'env. 15% de tous les retards de croissance. Les maladies infantiles, en particulier consécutives à la carence, sont les séquelles connues de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin.</p> <p>Au niveau mondial l'incidence de la prééclampsie varie de 2-8% environ. En Suisse elle est de \leq 2%, soit env. 1800-1900 cas par an. L'incidence de la prééclampsie précoce (< 34 SA), de 0.5 à 0.8%, est nettement inférieure. Au vu des risques de maladie relativement élevés et sévères pour la mère et le fœtus, des efforts en vue d'estimer le pronostic et de prévenir la PE sont souhaitables. Ces dernières années la question du diagnostic précoce de la prééclampsie a pris de plus en plus d'importance. L'objectif n'est pas seulement d'instaurer des stratégies de dépistage mais aussi de prévention, qui, avec l'option d'une prophylaxie précoce par l'aspirine dans certains groupes à risque, ouvre la voie à de nouvelles options thérapeutiques pour la prééclampsie précoce.</p>	IIa, IIb IIb
<h3><u>Méthodes d'identification des risques</u></h3>	
<p><u>Facteurs de risque dans l'anamnèse:</u></p> <p>Les facteurs maternels suivants comptent parmi les risques (FM): antécédent (ATCD) de prééclampsie, hypertension chronique, affection rénale chronique, diabète de type I ou II, lupus érythémateux disséminé (LED), syndrome des antiphospholipides (SAPL), ATCD de fertilisation in vitro, âge maternel (\geq40 ans), prééclampsie dans la famille (mère, sœur), grossesse multiple, primigeste, obésité (IMC >30).</p> <p><u>Performance du test:</u> pour un taux de faux positifs de 10%, les taux de détection de la prééclampsie sont de 58% <34 SA, de 40-50% <37 SA et de 33-38% \geq37 SA.</p> <p>En résumé, à l'aide des seuls facteurs de risque de l'anamnèse, à peine 40% env. de toutes les PE et 50% env. de toutes les PE avant 37 SA peuvent être pronostiquées, pour un taux de faux positifs (TFP) de 10%.</p>	IIb
<p><u>Calcul combiné des risques selon la FMF (Fetal Medicine Foundation):</u></p> <p>Des études récentes ayant pour but de créer des algorithmes pour la spécification des risques se basent sur les données maternelles de l'anamnèse mentionnées ci-dessus (risque de fond), la pression artérielle moyenne de la mère (PAM) et l'index de pulsatilité moyen dans les artères utérines (UTPI) ainsi que sur les marqueurs biologiques PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) et la protéine proangiogénique PLGF (placental growth factor). Associée à l'UTPI, PAM, PLGM et PAPP-A, la saisie des risques a priori, basée sur l'anamnèse maternelle et les données cliniques, permet d'effectuer un calcul du risque individuel. La FMF Londres a développé des calculateurs de risque dans ce but. La FMF Londres établit une distinction entre une PE précoce, <34 SA (early-onset PE) et une PE tardive, \geq37 SA (late-onset PE).</p>	IIb
<p>Réalisation du calcul du risque: l'emploi de cet algorithme entre 11 et 14 SA requiert une garantie de qualité. Les conditions suivantes sont à remplir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Connaissances théoriques</i> du calcul du risque et de ses conséquences thérapeutiques (par ex. à partir de quel risque une prophylaxie par l'aspirine est-elle recommandée) - <i>Mesure de la pression artérielle:</i> utilisation d'appareils de mesure de la TA automatisés, certifiés, avec calibrage régulier et mesure standardisée de la pression artérielle - <i>Doppler des artères utérines:</i> échodoppler des artères utérines entre 11 et 14 SA dans le cadre de l'examen échographique du premier trimestre; cette mesure requiert une expérience suffisante en ce qui concerne l'exactitude dans la précision de mesure et la sécurité (formation reconnue et certifiée obligatoire). - <i>PLGF:</i> l'analyse de laboratoire peut être réalisée en même temps que le test du premier trimestre. 	

Performance des différentes méthodes de calcul du risque:

Le calcul combiné du risque révèle des taux de détection allant jusqu'à 87.4% et 95.8% resp. pour une prééclampsie précoce, avec un taux de faux positifs (TFP) de 5% et 10% resp., si les facteurs de risques de l'anamnèse (FM) sont associés à PAM, UTPI et PLGF dans l'évaluation du risque. Toutefois cet algorithme présente des résultats nettement plus mauvais pour la prééclampsie tardive, de 37.6% et 52.9% resp. L'étude prospective de Sonek *et al* parvient à des résultats comparables. Sur une population des USA de 1068 sujets éligibles, l'algorithme FMF a révélé un taux de détection de 85% pour une PE avant 34 SA, de 64% avant 37 SA et de seulement 14% après 37 SA. Le taux de détection pour tous les cas de PE s'est élevé à 41%.

L'utilisation complémentaire du PAPP-A n'entraîne pas d'amélioration selon les études récentes. La valeur prédictive des diverses méthodes biophysiques et biochimiques en soi est également faible.

Par conséquent l'utilisation isolée des divers paramètres biophysiques et biochimiques n'est pas recommandée en raison du TFP élevé. Le calcul du risque en associant le doppler des aa. utérines (UTPI) aux autres facteurs de risque FM, PAM et PLGF, révèle des taux de détection de 75-87% pour une PE avant 34 SA et de 69-73% pour une PE avant 37 SA, pour un TFP de 10%. Cet effet semble plus marqué pour une PE avant 32 SA.

En résumé il ressort que 75% de toutes les PE sont détectées avant 37 SA pour un TFP de 10%, contre un taux de détection de 47% après 37 SA. Dans l'algorithme FMF, l'ajout du PAPP-A n'entraîne pas de bénéfice supplémentaire substantiel. **Par conséquent la spécification du risque est recommandée sur la base de l'association des paramètres suivants: facteurs de risque dans l'anamnèse (FM), PAM, UTPI et PLGF.**

IIb

Comparaison du calcul du risque selon FMF avec les critères NICE et les critères ACOG

Dans le passé le risque de prééclampsie chez les femmes enceintes était évalué sur la base de paramètres démographiques et médicaux. Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) fait la distinction entre des facteurs de risque élevés et modérés: parmi les *facteurs de risque élevés* on compte: maladie hypertensive lors d'une grossesse antérieure, affection rénale chronique, maladies auto-immunes telles que LED ou SAPL, diabète sucré et hypertension chronique. *Les facteurs de risque modérés* sont: primigeste ou intervalle de >10 ans avec la dernière grossesse, âge maternel >40 ans, IMC >35, anamnèse familiale positive de PE et grossesse multiple. En ce qui concerne les recommandations NICE le résultat est considéré comme positif en présence d'au moins 1 facteur de risque élevé ou de 2 facteurs de risque modérés. Une prophylaxie de la PE par aspirine faiblement dosée est recommandée à ces femmes.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) définit les facteurs de risque suivants: nullipare, âge maternel >40 ans, IMC >35, ATCD de prééclampsie, ATCD de fécondation in vitro, affection rénale chronique, maladies auto-immunes telles que LED ou SAPL, diabète sucré, hypertension chronique et grossesse multiple.

IIb

Performance des méthodes, une comparaison :

L'unique étude multicentrique à ce jour menée chez 8775 sujets, qui a comparé l'algorithme FMF Londres, utilisant les mesures de PAM, UTPI et PLGF, avec les recommandations NICE et ACOG, révèle que le calcul du risque selon FMF parvient à un taux de détection de la prééclampsie de 100% avant 32 SA, de 75% avant 37 SA et de 43% ≥ 37 SA, pour un TFP de 10%. En comparaison les taux de détection pour les critères NICE s'élèvent à 41%, 39% et 34%, avec un TFP de 10.2%.

En appliquant les recommandations de l'ACOG les taux de détection se sont élevés à 94% avant 32 SA, à 90% avant 37 SA et à 89% après 37 SA, avec un TFP exorbitant de 64.2%.

En résumé l'algorithme FMF est supérieur aux critères NICE et ACOG.

IIb

Conséquences du calcul du risque

En présence d'un risque accru (à savoir **risque de prééclampsie avant la 37^e SA > 1:100**) une **prophylaxie par aspirine faiblement dosée** est à recommander (voir paragraphe suivant). En outre la **prise en charge de la grossesse doit être adaptée au risque**. En cas de risque très élevé, cela signifiera par exemple des contrôles de grossesse plus étroits et/ou des mesures de la pression artérielle chez soi pour détecter précocement une prééclampsie. À l'inverse un faible risque de prééclampsie peut soulager la patiente et diminuer le nombre de contrôles.

Prophylaxie par l'aspirine pour la prévention de la prééclampsie

Après une série de résultats controversés, les études récentes sont parvenues à démontrer que la prise d'acide acétylsalicylique (ASS) faiblement dosé réduit significativement le risque de prééclampsie précoce avant la 37^e SA, si le traitement par l'ASS est instauré avant la 16^e SA. Cet effet n'est pas prouvé pour la PE tardive ≥37 SA. La plus importante étude multicentrique, prospective, randomisée (**étude ASPRE**), menée auprès de 1776 femmes présentant un risque accru de prééclampsie selon le calcul du risque d'après la FMF, a révélé que la prise prophylactique d'ASS à raison de 150mg/jour avant la 16^e SA diminue l'incidence d'une prééclampsie <34 SA de 82 % et <37^e SA de 62%. (NNT number needed to treat = 36). Pour la PE tardive aucun effet significatif n'a pu être mis en évidence. La méta-analyse de 16 études prospectives portant sur 18907 sujets a montré des résultats comparables et révélé une réduction de la PE de 70% avant 37 SA.

En ce qui concerne les paramètres secondaires de l'issue néonatale tels que le retard de croissance intra-utérin (RCIU) par ex., aucun effet n'a pu être montré; toutefois les nombres de cas, et donc la puissance de l'étude ASPRE, n'étaient pas suffisants. Il est possible que la réduction de le RCIU soit dose-dépendante.

Ia

IIb

Le nombre d'études portant sur la prophylaxie par l'aspirine après 16 SA est comparativement faible, de sorte qu'une évaluation concluante n'est pas possible à l'heure actuelle. Les résultats disponibles suggèrent une réduction modérée des PE sévères.

Outre le moment optimal de la prophylaxie par l'ASS, la question de la dose effective et des possibles effets indésirables se pose. Dans diverses études, la prophylaxie par l'ASS a été administrée à raison de 50-150mg/jour. Les méta-analyses montrent qu'un dosage de l'ASS de ≥ 100 mg/jour, administré avant 16 SA, réduit significativement le taux de PE avant 37 SA. Par conséquent, **en cas de risque accru de prééclampsie, il est recommandé d'administrer 100-150mg d'ASS par jour, idéalement entre 12 et 36 SA.**

La question des effets indésirables de la prophylaxie par l'ASS ne peut pas être évaluée de manière concluante, car, dans ces études, on ne trouve pas de données, ou seulement des données insuffisantes, concernant les risques maternels et infantiles ainsi que les hémorragies gastro-intestinales ou d'autres complications encore. Dans les études les plus récentes aucune augmentation significative de ces effets indésirables n'a pu être montrée. Toutefois les résultats suggèrent que le risque d'effets indésirables tels qu'un décollement placentaire ou une hémorragie prénatale pourrait être dose-dépendant; il semble que l'administration précoce d'ASS à raison de 100mg/jour avant 16 SA comporte moins de risques qu'une instauration de la prophylaxie après 16 SA.

Information à la femme enceinte

Par principe la femme enceinte doit être informée sur la prééclampsie et ses conséquences pour elle-même et son enfant avant de réaliser le calcul du risque; la méthode doit en outre lui être expliquée. De plus il y a lieu de l'informer des possibles conséquences que pourraient entraîner les résultats (par ex. recommandation d'une prophylaxie par l'aspirine en cas de risque accru). Lors de cette démarche il faut veiller à ne pas inquiéter inutilement la patiente.

Coûts du calcul du risque

L'examen doppler des artères utérines peut pratiquement être intégré à l'échographe du premier trimestre en cas d'expérience suffisante. Idem pour la mesure de la pression artérielle. Les coûts supplémentaires pour le diagnostic en laboratoire ne constituent actuellement pas encore une prestation obligatoire de l'assurance de base. En ce qui concerne l'échographie, l'échographie normale du premier trimestre est remboursée, mais pas l'échodoppler des artères utérines.

Résumé et recommandations

- **La prééclampsie compte parmi les complications sévères de la grossesse; son incidence est d'environ 2% dans les pays européens et en Suisse, et de 8% dans les pays en voie de développement.**
- **Un calcul du risque pour le développement d'une PE peut être réalisé à l'aide de l'algorithme FMF à l'occasion du test du premier trimestre. Le calcul du risque est significativement plus adapté à la détection de la prééclampsie précoce et sévère qu'à sa forme tardive et légère. Le calcul du risque d'après la FMF identifie 75-82% des prééclampsies avant 37 SA et est donc supérieur au calcul du risque selon les critères NICE ou ACOG.**
- **La performance de l'algorithme FMF la plus élevée est obtenue lorsque tous les marqueurs (FM + PAM + UTPI + PLGF) sont inclus dans le calcul. Le doppler des artères utérines pendant le premier trimestre (UTPI) améliore le taux de détection d'une PE d'environ 5-10%, spécialement pour la prééclampsie précoce. L'apport du PAPP-A est marginal et n'est plus pris en considération pour le calcul du risque.**
- **La prophylaxie par l'aspirine avant 16 SA réduit significativement le taux de prééclampsies avant 37 SA. En cas de risque accru de prééclampsie d'après le calcul du risque selon l'algorithme FMF (risque $>1:100$) une prophylaxie par l'ASS doit être instaurée avant 16 SA, idéalement déjà en 12^e SA, et être poursuivie jusqu'à la 36^e SA. Après 16 SA une prophylaxie par l'ASS peut être envisagée de manière individuelle dans des groupes à risque. L'aspirine doit être administrée le soir.**
- **Les données disponibles à ce jour montrent que le bénéfice de la prophylaxie par l'ASS, mais aussi les risques potentiels, peuvent être dose-dépendants. Dans l'état des connaissances actuelles l'administration d'ASS à raison de 100-150mg/jour est recommandée. Au niveau des aspects pratiques d'un traitement de longue durée, il faut veiller à une bonne observance du traitement pour ne pas limiter son effet.**

IIb

- **La question du bénéfice pour l'issue fœtale et celle des effets indésirables potentiels restent encore ouvertes à ce jour. En conséquence une prophylaxie par l'ASS n'est à préconiser qu'en cas de risque accru de prééclampsie et pas pour l'ensemble des femmes enceintes.**
- **Dans des situations à bas risque (jeune multipare avec une grossesse unique, IMC normal et anamnèse obstétrique sans particularité avec le même père) le calcul du risque est facultatif. Dans des situations à haut risque telles que le syndrome des anticorps antiphospholipides, des affections rénales maternelles ou un ATCD de prééclampsie précoce, la prophylaxie par l'ASS est indiquée d'emblée, sans calcul du risque.**
- **D'autres études de validation, prenant en compte les questions restées ouvertes, sont attendues avant de pouvoir intégrer définitivement au suivi de la grossesse un vaste dépistage de la prééclampsie dans toute la Suisse. À l'heure actuelle il semble pertinent de réserver ce procédé à des médecins titulaires de la certification supplémentaire et à des centres correspondants. La participation à un cours avec certification est fortement recommandée. Les formations et leurs contenus, y compris l'entraînement pratique au doppler des artères utérines, sont définis par la SSUMGO et la Commission de grossesse. La demande de reconnaissance du cours doit être déposée au préalable auprès de la SSUMGO.**

Date: 10.2.2019

Niveau de preuve	Grade de recommandation
Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	
IIa Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	B Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)
IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	
III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	C On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	<input checked="" type="checkbox"/> Le point de bonne pratique Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Bibliographie: disponible auprès des auteurs

Conflits d'intérêts des auteurs:

Sevgi Tercanli: Expert meeting Roche Diagnostics
Daniel Surbek: Advisory Board Roche Diagnostics
Olav Lapaire: Advisory Board Roche Diagnostics
Markus Hodel: Expert meeting Roche Diagnostics
Ivan Vial: pas de conflit d'intérêts
Tilo Burkhardt: pas de conflit d'intérêts
Nicole Ochsenbein-Kölbl: pas de conflit d'intérêts
Agnes Ditisheim: pas de conflit d'intérêts
Beatrice Mosimann: Invited speaker Thermo Fisher Diagnostics AG and Roche Diagnostics

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.