



Données récentes sur la physiopathogénie de la pré-éclampsie et recommandations pour la prise en charge

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 290-5

R. Landau
O. Irion

Dr Ruth Landau
Service d'Anesthésiologie
Département APSIC
HUG, 1211 Genève 4
ruth.landau@hcuge.ch

Pr Olivier Irion
Service d'Obstétrique
Département de Gynécologie-
Obstétrique
HUG, 1211 Genève 14
olivier.irion@hcuge.ch

Preeclampsia : from physiopathology to treatment

Maternal hypertension and proteinuria after 20 weeks gestation defines preeclampsia. Severe preeclampsia is defined by severe hypertension or massive proteinuria, with or without symptoms or altered laboratory tests. With an incidence of 4-7%, preeclampsia remains a major cause of maternal and neonatal morbidity and mortality.

Admission into a hospital is crucial to monitor both mother and fetus. The only treatment is delivery. Management of blood pressure and prevention of eclampsia with magnesium sulfate is indicated in severe preeclampsia. Despite numerous studies attempting to elucidate the exact etiopathogenesis of this complex multifactorial disease, prediction or prevention of preeclampsia is not available. Preeclampsia has been named the «disease of theories» and remains to date a challenging enigma for the scientific community.

La pré-éclampsie se définit par l'apparition d'une hypertension artérielle et protéinurie dès 20 semaines de gestation. Avec une hypertension et protéinurie sévères, ou des signes cliniques et perturbation d'examen paracliniques, le diagnostic de pré-éclampsie sévère est posé. La pré-éclampsie dont l'incidence est de 4-7%, reste une des causes majeures de morbidité et mortalité maternelles, fœtales et néonatales. L'admission en milieu hospitalier est primordiale pour assurer le suivi maternel et fœtal. Le seul traitement reste l'accouchement. Une prévention de l'éclampsie par sulfate de magnésium est de règle en cas de pré-éclampsie sévère. Malgré de nombreuses études scientifiques cherchant à élucider la physiopathogénie de ce syndrome, il n'est pas possible de prédire ou prévenir la pré-éclampsie, surnommée la «maladie des théories».

INTRODUCTION

La pré-éclampsie et l'éclampsie étaient déjà décrites par les plus anciennes civilisations. Malgré des efforts considérables de la part de la communauté scientifique, l'étiologie complexe et certainement multifactorielle de ce syndrome reste encore insuffisamment comprise. La pré-éclampsie affecte 4 à 7% des

femmes enceintes, et reste une des causes majeures de morbidité et mortalité maternelles. L'étiologie de la pré-éclampsie restant mal connue, aucune mesure prédictive ni préventive n'existent à ce jour. Le diagnostic d'une pré-éclampsie impose une hospitalisation pour une étroite surveillance maternelle et fœtale et la mise en oeuvre de mesures thérapeutiques. L'accouchement doit être envisagé dans les meilleurs délais avec stabilisation de la tension artérielle et prévention de l'éclampsie par sulfate de magnésium (MgSO₄).

DÉFINITIONS ET DIAGNOSTICS (SELON LES DIRECTIVES DE L'AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, ACOG, 2002)¹

- **Hypertension gravidique** : hypertension systolique ≥ 140 mmHg ou hypertension diastolique ≥ 90 mmHg, survenant après 20 semaines de grossesse
- **Pré-éclampsie** : hypertension systolique ≥ 140 mmHg ou hypertension diastolique ≥ 90 mmHg AVEC protéinurie ($\geq 0,3$ g/24h, ou 1+ au stix urinaire), survenant après 20 semaines de grossesse
- **Pré-éclampsie sévère** : hypertension artérielle sévère (pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg), ET/OU protéinurie sévère (≥ 5 g/24h, ou 2+ sur stix urinaire), avec ou sans signes cliniques (céphalées, troubles visuels, barre épigastrique, nausées, dyspnée, oligurie) ou altérations d'examen paracliniques (perturbation des tests hépatiques, thrombopénie) survenant après 20 semaines de grossesse. En cas d'hémolyse, avec élévation des tests hépatiques et de thrombopénie ($< 100\,000$ plaquettes), le diagnostic de HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) est posé.

Il existe des formes graves de pré-éclampsie dont le début peut être relativement atypique chez une femme dont l'évolution de la grossesse était parfaitement harmonieuse jusque là. Ainsi toutes céphalées violentes, troubles visuels, douleurs épigastriques, doivent immédiatement faire contrôler la pression artérielle, rechercher une protéinurie, pratiquer une numération plaquettaire et doser les transaminases hépatiques.

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

Il est important de faire la distinction entre une pré-éclampsie modérée et sévère et de tenir compte de l'âge gestationnel afin de décider de l'attitude obstétricale. En effet, s'il s'agit d'une pré-éclampsie modérée se présentant avant 34 semaines de grossesse (âge gestationnel auquel le fœtus est présumé avoir acquis une maturité pulmonaire), il sera plus judicieux d'effectuer d'abord une maturation pulmonaire fœtale avec une cure de corticoïdes pendant 48 heures puis de déclencher le travail afin de terminer la grossesse. En revanche, si la mère présente une pré-éclampsie sévère, l'état hémodynamique (hypertension artérielle sévère avec vasoconstriction et hypovolémie relative, voire oligurie), l'apparition d'une thrombopénie ou d'une perturbation des tests hépatiques, vont nécessiter que l'accouchement se fasse dans des plus brefs délais quel que soit l'âge gestationnel. De même, si le fœtus présente des signes de souffrance (échographie, Doppler, cardiotocogramme), l'indication à une césarienne en urgence sera posée.

L'introduction d'un traitement antihypertenseur doit être prudente, car la perfusion utéro-placentaire doit être préservée, et une réduction trop rapide de la pression artérielle maternelle peut être délétère. Le médicament de choix est le labétolol (alpha et bêta-bloqueur) qui permet de traiter l'état hyper-sympathique caractéristique de la pré-éclampsie sans altérer la perfusion utéro-placentaire.

Le sulfate de magnésium est le médicament de choix afin de prévenir une éclampsie. Quoique possédant un effet vasodilatateur, le MgSO₄ n'est pas considéré comme un traitement antihypertenseur, et l'effet hypotenseur n'est en général que transitoire.

Plusieurs essais randomisés ont démontré la supériorité du MgSO₄ sur le placebo ou sur d'autres médicaments pour réduire le risque de survenue ou de récurrence de la crise éclamptique. L'usage de ce médicament a permis de diminuer la mortalité maternelle.²⁻⁴

PHYSIOPATHOGENIE DE LA PRÉ-ECLAMPSIE

Un modèle à deux étapes a été proposé pour expliquer le développement d'une pré-éclampsie. En premier lieu, on note un défaut de placentation, puis plus tardivement, une réaction endothéliale maternelle généralisée (figure 1).⁵ Dans la grossesse normale, les artères spiralées maternelles se dilatent suite à l'invasion de leur paroi par le trophoblaste. Dans la pré-éclampsie, ce remodelage ne serait pas total,^{6,7} avec des artérioles spiralées de calibre anormalement petit (40% du diamètre des grossesses normales). L'hypoxie placentaire qui en résulte serait le *primum movens* de la pré-éclampsie.

Changements précoces

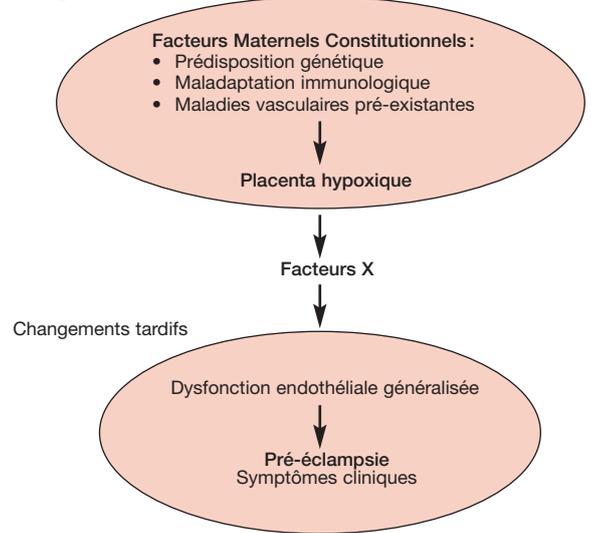


Figure 1. Représentation de l'étiologie de la pré-éclampsie⁵

La seconde étape consiste en la transition en une maladie maternelle systémique avec réduction de la perfusion de tous les organes et leur défaillance potentielle. Une dysfonction endothéliale,⁸ une augmentation du stress oxydatif⁹ et une réaction inflammatoire excessive¹⁰ semblent tous impliqués. La relation de causalité entre le *primum movens* constitué par l'ischémie/hypoxie placentaire et les anomalies maternelles vasculaires, endothéliales et biologiques observées reste encore un domaine d'investigation important.¹¹ Il est évident que l'insuffisance placentaire ne peut à elle seule expliquer la survenue de pré-éclampsie, puisqu'en cas de retard de croissance fœtale intra-utérine (RCIU) il est commun de retrouver une implantation placentaire anormale, sans qu'il n'y ait nécessairement de pré-éclampsie chez la mère. Il se pourrait donc qu'un défaut placentaire en association avec des facteurs environnementaux, immunologiques, ou génétiques soit la cause du «syndrome pré-éclampsie».

Plusieurs mécanismes potentiels pourraient expliquer la survenue de l'hypertension artérielle caractérisant la pré-éclampsie. L'attention s'est portée plus particulièrement sur le rôle de facteurs vasculaires et facteurs pro-inflammatoires, tels que la formation diminuée de vasodilatateurs endogènes (prostacyclines, oxide nitrique ou NO), l'augmentation de production de vasoconstricteurs (endothéline, thromboxane), l'augmentation de la réactivité vasculaire à l'angiotensine II, et la sécrétion de cytokines (TNF- α , IL-6), qui altéreraient le tonus vasculaire (figure 2).

FACTEURS GÉNÉTIQUES

Le consensus actuel est qu'il n'existe pas de «gène de la pré-éclampsie», et que de nombreux loci polymorphiques sur le génome doivent contribuer à créer un profil génétique à risque. Le modèle le plus plausible est celui d'une susceptibilité génétique conférée tant par la mère

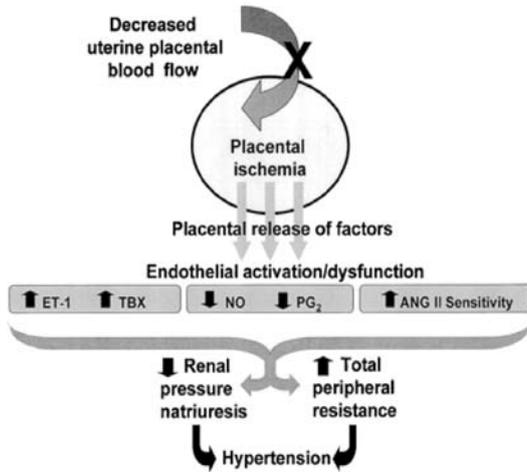


Figure 2. Mécanismes impliqués dans la survenue d'une HTA dans la pré-éclampsie¹²

que par le fœtus (profil génétique paternel).¹³ De nombreux gènes ont été considérés comme étant candidats, soit parce qu'ils interviennent dans l'homéostasie foeto-maternelle (concept d'immuno-génétique),¹⁴ soit parce qu'ils résultent en une thrombophilie ou qu'ils influencent la réactivité vasculaire.¹⁵ La liste des gènes-candidats est longue, et de nombreuses études contradictoires ont été publiées ces 10 dernières années. L'existence d'une importante variabilité génétique inter-éthnique explique peut-être cette discordance de résultats.

Il est également possible que les gènes associés avec la pré-éclampsie ne prédisposent pas au «syndrome pré-éclampsie» dans son ensemble, mais augmentent seulement le risque de développer une HTA, signe clinique qui va ensuite orienter vers le diagnostic de pré-éclampsie. Ceci explique peut-être pourquoi les deux gènes-candidats dont l'association semble la plus significative, le eNOS¹⁶⁻¹⁸ et l'angiotensinogène,^{19,20} sont des gènes impliqués également dans le développement d'une HTA. Toutefois, si cette hypothèse se confirme, ceci suggère que la définition de la pré-éclampsie devrait être revue en tenant compte de paramètres biochimiques survenant plus précocement dans le développement du syndrome, plutôt que de dépendre de la survenue d'une HTA qui apparaît souvent tardivement dans la maladie. Finalement, même si l'application clinique de telles études génétiques ne paraît pas évidente, l'espoir à moyen terme est d'appliquer la pharmacogénétique à la prédiction et au traitement de la pré-éclampsie. A plus long terme, une telle information sur la génétique de la pré-éclampsie pourrait conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques, basées notamment sur les mécanismes moléculaires spécifiques qui contrôlent le défaut de placentation, la dysfonction endothéliale, et les altérations de la réactivité vasculaire.

MARQUEURS BIOLOGIQUES

Sur le plan hémodynamique, plusieurs tests à la recherche de modifications de la réactivité vasculaire, avant même

la survenue d'une hypertension et d'une protéinurie ont été examinés. Gant avait démontré dans les années 1970, que les femmes qui allaient développer une pré-éclampsie avaient une réponse altérée à l'angiotensine II en début de grossesse (absence d'hyporéactivité à l'angiotensine II); en raison de son coût et du caractère agressif de ce test, celui-ci n'a jamais été retenu dans la pratique courante.²¹ La mesure continue de la pression artérielle pendant 24 heures pendant le second trimestre ne semble avoir qu'une sensibilité approximative de 20% et une valeur prédictive positive faible.²² La persistance après la 24e semaine d'un *notch* au niveau des artères utérines lors de mesures Doppler a également fait l'objet d'études²³ cherchant à déterminer la sensibilité et la valeur prédictive de ce signe, sans que celui-ci ne puisse être retenu comme test prédictif fiable.²⁴

De nombreuses protéines ont été mesurées pendant la grossesse dans le but d'identifier des marqueurs biologiques qui précéderaient la survenue des symptômes. L'élévation du taux plasmatique de la fibronectine cellulaire est concomitante à la survenue des symptômes, rendant sa mesure peu utile comme test prédictif.²⁵ D'autres marqueurs,²⁶ notamment l'acide ascorbique, témoin du status oxydatif, la leptine et le PGF (placental growth factor), reflètent d'une insuffisance placentaire, et l'acide urique ont semblé être prédictifs dès la 24e semaine. Tous les autres marqueurs se sont avérés être de faible valeur prédictive, soit parce que l'altération des taux mesurés apparaît simultanément au diagnostic de pré-éclampsie, soit parce que le test est peu fiable (β -HCG, index urinaire de calcium/créatinine, protéine C-réactive, produits du métabolisme osseux).

Plus récemment, un facteur angiogénique circulant, la soluble *fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1), qui lie le *placental growth factor* (PlGF) et le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), a été identifié comme étant potentiellement un facteur causal.²⁷ Cette protéine pourrait servir de test prédictif dès le 1^{er} trimestre.

FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION

La prévention de la pré-éclampsie constituerait un progrès majeur pour la pratique obstétricale et les soins anténataux, la prévention primaire n'étant pas possible. En ce qui concerne la prévention secondaire, ni les suppléments calciques, ni l'aspirine n'ont été démontrés efficaces dans les grands essais randomisés; il est possible que l'apport oral de vitamine C et E, en améliorant le stress oxydatif, puisse prouver son bénéfice dans des études futures.²⁸ Dans le cas des thrombophilies, l'aspirine et les héparines ont été recommandées.

CONCLUSIONS

La multitude des systèmes impliqués dans la physiopathologie de la pré-éclampsie et leurs interactions complexes constitue un défi intrigant. Tant que la physiopathogénie exacte de la pré-éclampsie ne sera pas déterminée, il sera difficile de proposer des mesures prédictives et préventives ainsi qu'une thérapeutique pour les



Tableau 1. Facteurs de risque pour la pré-éclampsie²⁹

Risque maternel spécifique <ul style="list-style-type: none">• Antécédent de pré-éclampsie• Age maternel avancé/long intervalle entre les grossesses• Histoire familiale• Grossesse conçue avec don d'ovocyte
Liés au partenaire (facteur paternel) <ul style="list-style-type: none">• Nulliparité/primiparité• Exposition au sperme limitée• Insémination avec un donneur• Partenaire ayant conçu précédemment avec une femme ayant eu une pré-éclampsie
Facteurs exogènes <ul style="list-style-type: none">• Tabagisme (risque diminué !!!)• Stress
Co-morbidités <ul style="list-style-type: none">• HTA chronique, maladie rénale• Obésité, résistance à l'insuline• RCIU maternel (bas poids de naissance)• Diabète gestationnel, diabète type I• Facteur V Leiden, déficit en protéine S, AC anti-phospholipides, hyperhomocystéinémie
Liés au contexte obstétrical <ul style="list-style-type: none">• Grossesse multiple• Hydrops fœtal• Môle hydatiforme/choriocarcinome• Anomalie chromosomique fœtale (trisomie 13, triploidie)• Infection urinaire (?)

femmes présentant une pré-éclampsie. En revanche, en examinant les profils génétiques retrouvés parmi les femmes ayant développé une pré-éclampsie, et en identifiant les facteurs de risques et les marqueurs biologiques, il sera peut-être possible de compléter le puzzle et de reconstruire toutes les cascades biochimiques et physiopathologiques. Rappelons que la pré-éclampsie a été appelée la «maladie des théories».

Pour le clinicien, il reste important de détecter dès que possible l'apparition des symptômes d'une pré-éclampsie. La prise en charge nécessite une hospitalisation avec surveillance maternelle et fœtale rapprochées, incluant le monitoring du status cardiovasculaire maternel, une hydratation prudente et un traitement antihypertenseur si la tension dépasse 150/100 ainsi qu'une prophylaxie de l'éclampsie par sulfate de magnésium. L'accouchement sera immédiat ou différé pour permettre une maturation pulmonaire fœtale par glucocorticoïdes en fonction de l'évolution maternelle et fœtale ainsi que de l'âge gestationnel. ■

Implications pratiques

- La pré-éclampsie reste une des causes principales de morbidité et de mortalité maternelle et périnatale
- Si certains facteurs de risque sont connus, comme la nulliparité, l'obésité, l'hypertension ou les maladies rénales préexistantes, les maladies auto-immunes et les thrombophilies, ainsi que les grossesses gémellaires, il n'existe pas aujourd'hui de test de dépistage satisfaisant
- Lorsque la maladie est avérée, le seul traitement connu est l'accouchement pour éviter des complications potentiellement sévères pour la mère (éclampsie, hémorragie cérébrale, insuffisance rénale, syndrome de HELLP) ou pour le nouveau-né (insuffisance placentaire, retard de croissance intra-utérin et décès)
- Lorsque la pré-éclampsie est diagnostiquée et que l'accouchement est en cours, des mesures palliatives visant à stabiliser la tension artérielle (bêta-bloquants) et à prévenir la crise d'éclampsie (sulfate de magnésium) sont indiquées. Le traitement doit être entrepris dans un centre hospitalier de référence et considéré comme une urgence. Il est important d'exclure le syndrome de HELLP (hémolyse, enzymes hépatiques élevés et thrombocytopénie)
- En cas de grande prématurité, il est possible de reporter l'accouchement de 48 heures si la situation clinique le permet afin d'effectuer une maturation pulmonaire fœtale

Bibliographie

- 1 ** ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:67-75.
- 2 Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000128.
- 3 Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000127.
- 4 Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000025.
- 5 VanWijk MJ, Kublickiene K, Boer K, VanBavel. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res* 2000;47:38-48.
- 6 Matijevic R, Johnston T. In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:78-82.
- 7 Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:669-74.
- 8 ** Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5-15.
- 9 Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:222-35.
- 10 Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
- 11 Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* 2002;9:147-60.
- 12 ** Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38:718-22.
- 13 ** Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Arngriemsson R. Searching for preeclampsia genes: The current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:94-113.
- 14 Agrawal S, Pandey MK. The potential role of HLA-G polymorphism in maternal tolerance to the developing fetus. *J Hematother Stem Cell Res* 2003;12:749-56.
- 15 Tempfer CB, Jirecek S, Rieger EK, et al. Polymorphisms of thrombophilic and vasoactive genes and severe preeclampsia: A pilot study. *J Soc Gynecol Invest* 2004;11:227-31.
- 16 Yoshimura T, Yoshimura M, Tabata A, et al. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with severe preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 2000;7:238-41.
- 17 Serrano NC, Casas JR, Diaz LA, et al. Endothelial NO Synthase Genotype and Risk of Preeclampsia. A Multicenter Case-Control Study. *Hypertension* 2004;44:702-7.
- 18 Landau R, Xie HG, Dishy V, et al. No association of the Asp298 variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004;17:391-4.
- 19 Kobashi G, Shido K, Hata A, et al. Multivariate analysis of genetic and acquired factors; T235 variant of the angiotensinogen gene is a potent independent risk factor for preeclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2001;



27:143-7.

20 Choi H, Kang JY, Yoon HS, et al. Association of Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms with preeclampsia. *J Korean Med Sci* 2004;19:253-7.

21 Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973;52:2682-9.

22 Brown MA, Bowyer L, McHugh L, et al. Twenty-four-hour automated blood pressure monitoring as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:618-22.

23 Irion O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and pre-

maturity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:422-9.

24 Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *Bjog* 2000;107:196-208.

25 Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, Sojo I, Reyes A. Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:595-601.

26 Chappell LC, Seed PT, Briley A, et al. A longitudinal

study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:127-36.

27 Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.

28 Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, et al. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:777-84.

29 ** Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:209-15.