

La gestion des risques obstétricaux au premier trimestre : bien plus qu'un dépistage

Y. VILLE

Maternité du GHU Necker-Enfants-Malades, PARIS.

Les 15 dernières années ont vu l'avènement d'une amélioration des pratiques par l'implantation des réseaux de périnatalité dont les efforts ont abouti à ce que les 3/4 des très grand prématurés (< 31 SA) naissent dans une maternité de niveau III [1]. Cette stratégie repose essentiellement sur la gestion (tardive) de complications obstétricales ou fœtales reconnues à la fin du deuxième ou au cours du 3^e trimestre. Il semble difficile d'envisager une très grande amplitude dans les progrès à venir à partir de la seule poursuite de cette politique de santé. A l'heure actuelle, la plupart des femmes ont un suivi disparate au cours de leur grossesse, faisant intervenir des praticiens libéraux (gynécologues et obstétriciens, généralistes, sages-femmes) ou hospitaliers. Seules les consultations du 8^e et du 9^e mois sont systématiquement effectuées dans la structure d'accueil du nouveau-né à naître. En cas de complications de la grossesse, il est alors souvent trop tard pour intervenir. Bien que tous nos efforts pour suivre ce cap soient toujours nécessaires, il semble temps de regarder la grossesse et ses éventuels parcours de soins à partir de son début.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu publique ses recommandations concernant le suivi et l'orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées ainsi que le dépistage du risque chromosomique [2]. Les points essentiels de ces recommandations sont les suivants :

>>> L'identification des risques doit être la plus précoce possible afin de permettre leur prévention et leur prise en charge dès le début de la grossesse [3].

>>> Une information complète et éclairée des femmes doit précéder le dépistage.

>>> Dans le cadre du risque chromosomique il faut proposer l'ensemble de tests le plus efficient, c'est-à-dire conduisant au moindre taux de caryotypes fœtaux pour la meilleure sensibilité. Ainsi, les tests combinés au premier trimestre de la grossesse tenant compte de l'âge maternel, la mesure de

l'épaisseur de la nuque fœtale par échographie et du dosage de marqueurs sériques maternels, représentent la meilleure stratégie de dépistage [2].

>>> Le dépistage au premier trimestre ne peut se développer que lorsque des garanties de contrôle de qualité des tests de dépistage seront disponibles à l'échelle d'un bassin de population donné.

Cette perspective impose une réorganisation des soins ambitieuse et complexe pour l'ensemble du territoire et pour la population servie par l'AP-HP en particulier et ne fera que généraliser des mesures de bonne pratique démontrées depuis plus de 10 ans. Les progrès de la médecine prédictive au 1^{er} trimestre et l'importance relative de la trisomie 21 fœtale en regard des autres risques obstétricaux est une incitation forte et une obligation déontologique à élargir le champ du dépistage au premier trimestre.

LE PROJET PRIMA FACIE

Le projet de Prévention des Risques Maternels et Fœtaux par le conseil, l'information et l'évaluation (PRIMA FACIE*) de Necker-Enfants Malades, en collaboration et coordination avec les autres maternités de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) a pour objectif d'améliorer la prévention et in fine l'accès aux soins prénatals dans cette région sensible. Cet objectif est en continuité avec ceux des précédents décrets de périnatalité qui soulignaient la nécessité d'une organisation en réseau, de graduation de soin et de complémentarité (98-899 et 98-900). Il répond aussi et surtout à l'attente du

* Prima facie : locution latine signifiant tout d'abord, au premier regard, à première vue, mais aussi terme légal qui a valeur d'un "début de preuve". Le choix de ce terme dans le contexte du dépistage est justifié à la fois par sa définition latine, se référant au premier trimestre de la grossesse, mais aussi à sa signification légale pour justifier des tests de diagnostic qui peuvent entraîner un dépistage positif. Il est également l'acronyme de Prévention des Risques Maternels et Fœtaux Axée sur le Conseil et l'Information Eclairés.

plan 2005-2007, dont l'objectif était, à partir d'une offre de prise en charge de qualité et sécuritaire, de faire diminuer les taux de mortalité périnatale et maternelle.

L'évolution récente de la médecine prénatale montre une diminution rapide des termes d'identification des pathologies. La liste des pathologies obstétricales et fœtales prédictibles au premier trimestre de la grossesse s'allonge de jour en jour. Au 7 janvier 2008, la requête "first trimester screening" sur PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) renvoyait déjà à près de 8 000 articles. Il n'y a pas à notre connaissance d'inconvénient au dépistage précoce des pathologies maternelles ou fœtales, tant que celui-ci s'inscrit dans une démarche scientifique, validée et contrôlée. Au contraire, il a été démontré que le dépistage organisé permet de réduire l'anxiété et le risque de dépression maternelle.

L'objectif du projet PRIMA FACIE est :

- d'être une structure de prévention et de soins périnatale précoce de référence pour la population parisienne et d'Ile-de-France, ouverte au plus grand nombre,
- de mettre en place facilement et rapidement des procédures de prévention et d'identification précoce des pathologies maternelles et fœtales grâce à une structure dédiée à ce type d'action et à une organisation autour de professionnels de la santé formés au suivi de grossesse et à la problématique du dépistage en population générale,
- de développer, évaluer et publier de nouvelles procédures de dépistage grâce à des activités de recherches contrôlées et encadrées,
- d'assurer la formation et l'encadrement de médecins français et étrangers en cours d'apprentissage,
- de mettre en place des procédures de contrôle qualité de l'ensemble de ces pratiques.

Ces objectifs s'inscrivent dans la continuité des récentes recommandations de la Haute Autorité de Santé qui encouragent une identification des risques la plus précoce possible au cours de la grossesse [3]. Elle permettrait d'orienter rapidement les femmes à haut risque vers des structures adaptées et inversement d'alléger le suivi pour les patientes à bas risque, optimisant ainsi le travail en réseau, en particulier ville-hôpital et les informations extraites de la consultation du 4^e mois. Une récente revue de la *Cochrane Database* a démontré que chez des patientes sélectionnées à bas risque, une diminution du nombre de visites prénatales et un suivi par une sage-femme ou un médecin généraliste pouvaient être envisagés, permettant une réduction des coûts de prise en charge, une amélioration de la satisfaction des patientes

sans différence significative en termes de morbidité ou de mortalité maternelle ou fœtale.

DEPISTAGE DE LA PREECLAMPSIE

La prééclampsie complique environ 2 à 8 % des grossesses, avec une incidence en augmentation dans les populations âgées ou en surpoids. Les complications liées à l'hypertension gravidique et à la prééclampsie constituent la deuxième cause de mortalité maternelle en France (Institut de Veille Sanitaire, 2006). Outre cet impact sur la mortalité maternelle, la prééclampsie est surtout la première cause de prématurité induite, et du fait de son association au retard de croissance intra-utérin et aux accidents obstétricaux aigus (en particulier l'hématome rétro-placentaire) est une grande pourvoyeuse de morbidité périnatale.

De nombreuses stratégies de prévention de la prééclampsie ont été testées ou sont à l'étude, mais l'élément essentiel et préliminaire à toute stratégie de prévention reste l'identification précoce des groupes à risques [4]. Il est clairement établi que l'origine de la prééclampsie est placentaire et que la maladie est liée à une dysfonction placentaire qui débute dès le premier trimestre. La mesure de la pression artérielle moyenne au premier trimestre est significativement associée avec le risque de prééclampsie [5]. De nombreuses publications ont démontré la faisabilité de l'étude du Doppler utérin au 1^{er} trimestre. La valeur prédictive et la sensibilité des index de résistance et de pulsatilité utérins demeurent médiocres, mais elles augmentent si l'on se limite aux formes les plus sévères de la maladie [6]. Ainsi, la simple constatation d'index élevés pourrait permettre l'identification de plus de 50 % des prééclampsies sévères, pour un taux de faux positifs de seulement 5 %. Différents marqueurs biologiques tels que le PIGF, le VEGF, le sFlt-1 ou la PP-13 ont été proposés et testés avec des résultats variables pour la prédiction de la prééclampsie. La PAPP-A par son action modulatrice sur l'Insulin Growth Factor (IGF) pourrait également être un marqueur précoce de prééclampsie. Il en est de même de l'hCG. L'autre avantage de ces marqueurs est qu'ils sont déjà utilisés pour le dépistage de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre [7]. C'est surtout la combinaison prometteuse de tous ou de certains de ces marqueurs qui devrait permettre d'améliorer la performance du dépistage.

DEPISTAGE ET PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES MULTIPLES

Les grossesses multiples représentent 1 à 2 % de l'ensemble des grossesses, mais constituent un facteur de risque impor-

tant de complications périnatales et/ou obstétricales puisqu'elles contribuent pour 20 % des hospitalisations en néonatalogie. L'examen échographique du premier trimestre permet de préciser la chorionicité avec exactitude dans près de 100 % des cas et d'apprécier précocement la croissance de chacun des jumeaux. La reconnaissance précoce des grossesses gémellaires permet également d'adapter le dépistage des aneuploïdies dans cette population en minimisant considérablement la nécessité d'un geste invasif [8].

DEPISTAGE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE

Les patientes présentant des antécédents d'accouchement prématuré [9], de fausses couches tardives, de conisation ou de malformations utérines représentent un groupe à risque à qui une prise en charge particulière sera proposée: la surveillance échographique de la longueur cervicale permettra de repérer les patientes pouvant bénéficier d'un cerclage du col utérin ou d'un traitement par progestérone [10, 11]. Les marqueurs sériques pourraient là encore présenter un intérêt. En effet, les patientes présentant une PAPP-A basse seraient à plus haut risque d'accouchement prématuré [12]. La recherche systématique et la prise en charge d'une vaginose bactérienne dès le début de la grossesse pourraient également présenter un intérêt dans la prévention du risque d'accouchement prématuré [13].

UTERUS CICATRICIEL ET ANOMALIES DE L'INSERTION PLACENTAIRE

L'importante augmentation du nombre d'accouchements par césarienne, qui atteignent actuellement 20 % en France, constitue un facteur de préoccupation (Institut de Veille Sanitaire, 2006). Lorsque le placenta est prævia, le risque qu'il soit accreta varie en fait de 2 % pour une femme jeune sans antécédent de césarienne à près de 40 % pour une patiente de plus de 35 ans avec deux antécédents de césariennes [14]. Il est justifié de mettre en place des procédures de dépistage prénatal du placenta accreta puisque la découverte per-partum d'un placenta accreta conduit à une morbidité plus sévère et une augmentation de la mortalité [14]. Il est possible de suspecter le placenta accreta dès le premier trimestre de la grossesse [15]. L'existence d'une cicatrice utérine permet facilement de circonscrire un groupe à risque [14]. La visualisation de lacunes placentaires, d'une anomalie de l'interface vésico-utérine, d'anomalies Doppler permet, comme plus tard dans la grossesse, de suspecter le diagnostic [14].

DEPISTAGE PRECOCE DU DIABETE GESTATIONNEL

Un dépistage précoce du risque de diabète gestationnel est possible avant 16 SA [16], en particulier chez les patientes présentant des facteurs de risques (antécédents familiaux de diabète, antécédent de macrosomie ou d'accident obstétrical compatible, obésité, âge > 35 ans ou glycosurie). Une glycémie et une insulïnémie peuvent être mesurées à jeun et à 2 heures d'une charge en glucose. Une hyperinsulïnémie est hautement prédictive de diabète et permettrait une prise en charge, comme un diabète gestationnel, avant 16 SA [16]. Une hyperglycémie provoquée précoce permet de dépister une part importante des diabètes gestationnels d'autant que ces diabètes précoces constituent le groupe à plus haut risque.

DEPISTAGE DE LA BACTERIURIE

La prévalence de la bactériurie asymptomatique est estimée entre 5 et 6 %. Les changements physiologiques liés à la grossesse augmentent le risque d'infection urinaire symptomatique du fait de l'hypotonie des voies excrétrices, de la compression mécanique de l'utérus et de la glycosurie physiologique. Ainsi, en l'absence de traitement, un quart de ces patientes développeront une pyélonéphrite aiguë. Il est donc recommandé d'effectuer un dépistage systématique de la bactériurie au 1^{er} trimestre (ACOG, 2002). En cas de positivité, le traitement peut être instauré de manière adaptée à l'antibiogramme. Une cure courte (3-7 jours) semble être aussi efficace qu'un traitement prolongé. La négativité de l'ECBU doit être vérifiée à distance.

PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE

La période de 11-14 semaines constitue un moment privilégié pour l'évaluation du risque "psychologique" des femmes enceintes. Suite à un interrogatoire simple ou du fait d'antécédents particuliers, il est possible de proposer aux patientes un entretien avec un psychologue. La visite au cours de laquelle est réalisée l'échographie du premier trimestre constitue également une période charnière pour le couple. C'est la matérialisation de l'enfant à naître qui débute, de même que les risques d'incompréhension entre conjoints et médecins du fait d'attentes très différentes. La notion de risque, la remise en question de l'enfant parfait, le risque maternel lié à la grossesse, la décision de gestes invasifs potentiellement dangereux, l'attente de résultats sont autant d'éléments qui peuvent être générateurs d'anxiété, d'angoisse, voire d'épisodes dépressifs.

RISQUE SOCIAL

La mortalité maternelle a sensiblement diminué de 1996 à 2000, mais la tendance est moins nette sur la dernière période (1999-2001), ce qui est clairement à mettre en lien avec l'augmentation continue de l'âge à la première maternité: la mortalité a significativement baissé chez les mères de 25 à 30 ans tandis que ce n'est plus vrai pour les femmes plus âgées. En outre, le risque de mort maternelle est deux fois plus élevé chez les femmes qui ne sont pas originaires de l'Union européenne, nous renvoyant à des questions d'égalité d'accès à la prévention et aux soins, notamment pour des populations socialement vulnérables (Institut de Veille Sanitaire, 2006).

La prise en charge précoce dans la grossesse de situations précaires sur le plan social pourrait permettre un meilleur suivi et une diminution de la morbidité et de la mortalité maternelles (HAS, 2007). Cette prise en charge serait réalisée en partenariat avec le conseil général et le centre de Protection Maternelle et Infantile (PMI).

RISQUE CHROMOSOMIQUE

Le premier trimestre est le moment privilégié pour le dépistage des aneuploïdies. Les données de plusieurs études basées sur la mesure de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques permettent d'estimer le taux de dépistage à plus de 85 % pour 5 % de faux positifs. Des études en population ont déjà démontré la faisabilité et l'efficacité d'une politique de dépistage basée sur la mesure de la clarté nucale, l'âge maternel et le dosage de l'hCG et de la PAPP-A [8]. L'avantage d'une stratégie de dépistage au premier trimestre est loin de résider seulement dans ces chiffres. En effet, le dépistage combiné du 1^{er} trimestre permet dans la vaste majorité des cas de rassurer précocement les patientes et de permettre un investissement affectif précoce dans la grossesse. Dans les rares cas d'anomalie, cela permet en outre de réaliser, si la femme le souhaite, une interruption médicale précoce de la grossesse, ce qui permet de limiter le risque de complications. En outre, l'examen échographique du premier trimestre permet de vérifier la biométrie et la morphologie fœtale normales. Plusieurs études ont démontré qu'une appréciation du risque basée sur la mesure de la nuque et les marqueurs biologiques ainsi qu'une consultation de conseil génétique sont réalisables en moins d'une heure.

En cas de risque élevé d'aneuploïdie, un test diagnostique pourrait être réalisé dès 11-14 SA si la femme le souhaite, sur

prélèvement de villosités chorales. Ce type de prélèvement présente un taux relativement similaire de complications fœtales et de pertes fœtales, mais permet surtout un investissement affectif plus précoce dans la grossesse, rassurant près d'un mois plus tôt que ne le permettrait l'amniocentèse. En outre, dans les rares cas d'anomalie et si la femme le souhaite, l'interruption de grossesse pourrait être plus simple, en particulier en cas de grossesse multiple ou d'utérus cicatriciel. En l'absence d'anomalie, le groupe de patientes avec une hyperclarté nucale et un caryotype normal représente une sous-population à risque élevé à qui sera proposé un suivi particulier [17].

De nouveaux marqueurs peuvent dans des centres spécialisés permettre de diminuer encore la nécessité de prélèvement pour caryotype: la recherche d'une régurgitation tricuspide, le Doppler du ductus venosus ou l'absence de visualisation des os propres du nez au dépistage systématique du 1^{er} trimestre.

RISQUE MALFORMATIF

Outre la mesure de la clarté nucale, effectuée dans le cadre du dépistage des aneuploïdies et qui peut être associée également à de multiples affections fœtales, l'examen échographique permet d'étudier la morphologie fœtale. La simple mesure de la clarté nucale permet déjà d'apprécier le risque d'anomalies chromosomiques, de malformations graves, de pertes fœtales.

Outre les anomalies anatomiques dépistables pouvant expliquer une hyperclarté nucale (malformations cardiaques, hernies de coupes, dysplasies squelettiques...), l'examen échographique permettra également de diagnostiquer les malformations cérébrales majeures (anencéphalie, holoprosencéphalie alobaire, méningocèle, encéphalocèle, hydranencéphalie...), les défauts de fermeture du tube neural, les défauts de fermeture de la paroi abdominale, ainsi que des anomalies rénales ou urinaires. Ainsi, on estime qu'au moins 50 % des malformations majeures sont détectables dès le premier trimestre [18].

DEPISTAGE DES ANOMALIES DE LA CROISSANCE FŒTALE

Le retard de croissance reste un pourvoyeur important de morbidité et de mortalité périnatales. Un certain nombre d'éléments pourraient permettre d'isoler dès le premier tri-

mestre un groupe à risque élevé de retard de croissance. Les patientes présentant des taux bas de PAPP-A (inférieurs au 5^e percentile) auraient un risque 3 à 4 fois plus élevé d'accoucher d'un fœtus hypotrophe [19]. Ce serait probablement le reflet d'anomalies de la placentation. D'autres études ont confirmé la possibilité de dépister précocement des variations dans la croissance fœtale dès le 1^{er} trimestre.

CONCLUSION

Un centre de gestions des risques obstétricaux au 1^{er} trimestre de la grossesse présente de nombreux avantages: il concentre les moyens techniques et les compétences pour une offre de soins de qualité et accessible à toutes les femmes enceintes lorsqu'il est implanté dans un établissement public de santé; il permet d'évaluer les risques de prééclampsie et de RCIU les plus sévères dans le temps d'une "consultation complexe" incluant deux consultations cliniques encadrant un acte échographique standardisé et le dosage des marqueurs sériques maternels entre 11 et 14 SA.

La combinaison d'une incompétence cervicale et d'une vaginose bactérienne contribue à la très grande prématurité, ces deux facteurs sont accessibles à un dépistage précoce. Enfin, les grossesses à plus haut risque de placenta accreta peuvent aussi être majoritairement repérées au 1^{er} trimestre de la grossesse.

L'identification précoce de ces risques devrait permettre une adaptation du parcours de santé de la grossesse physiologique en autant de parcours de soins pour les grossesses à risque avec une orientation précoce et adaptée qui constituera le point de départ d'actions de prévention primaires ou secondaires de ces complications. Cette extension du concept d'identification des risques, qui correspond à la définition du dépistage en médecine prénatal, permet également de ne plus stigmatiser le dépistage en ne l'assimilant plus à l'unique versant chromosomique et devrait contribuer à l'éducation des patientes et des soignants sur la pratique raisonnée de la médecine probabiliste que sont devenus l'obstétrique et le diagnostic prénatal et à en maîtriser les effets anxigènes et potentiellement iatrogènes. □

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

BIBLIOGRAPHIE

- Embersin and Grémy, 2006.
- HAS (2007). Evaluation des Stratégies de dépistage de la trisomie 21. Haute Autorité de la Santé. Service Evaluation Economique et Santé Publique.
- HAS (2007). Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiées. Haute Autorité de la Santé. Recommandations Professionnelles.
- AUDIBERT F. Screening for pre-eclampsia: the quest for the Holy Grail? *Lancet*, 2005; 365: 1367-9.
- MILLER RS, RUDRA CB, WILLIAMS MA. First-trimester mean arterial pressure and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens*, 2007; 20: 573-8.
- PAPAGEORGHIOU AT, CAMPBELL S. First trimester screening for pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2006; 18: 594-600.
- ROZENBERG P, BUSSIERES L, CHEVRET S, BERNARD JP, MALAGRIDA L, CUCKLE H, CHABRY C, DURAND-ZALESKI I, BIDAT L, LACROIX I, MOULIS M, ROGER M, JACQUEMOT MC, BAULT JP, BOUKOBZA P, BOCCARA P, VIALARD F, GIUDICELLI Y, VILLE Y. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 195: 1379-87.
- PLATT LD. First-trimester risk assessment: twin gestations. *Semin Perinatol*, 2005; 29: 258-62.
- GOFFINET F. Primary predictors of preterm labour. *BJOG*, 2005; 112 Suppl. 1: 38-47.
- ALTHUISIUS SM, DEKKER GA, HUMMEL P, BEKEDAM DJ, VAN GEIJN HP. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 185: 1106-12.
- OWEN J, YOST N, BERGHELLA V, THOM E, SWAIN M, DILDY GA 3RD, MIO-DOVNIK M, LANGER O, SIBAI B, MCNELLIS D. National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA*, 2001; 286: 1340-8.
- SPENCER K, COWANS NJ, NICOLAIDES KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*, 2008; 28: 7-10.
- LEITCH H, BRUNBAUER M, BODNER-ADLER B, KAIDER A, EGARTER C, HUSSLEIN P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188: 752-8.
- COMSTOCK CH. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005; 26: 89-96.
- SHIH JC, CHENG WF, SHYU MK, LEE CN, HSIEH FJ. Power Doppler evidence of placenta accreta appearing in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002; 19: 623-5.
- BITO T, FOLDESI I, NYARI T, PAL A. Prediction of gestational diabetes mellitus in a high-risk group by insulin measurement in early pregnancy. *Diabet Med*, 2005; 22: 1434-9.
- SENAT MV, DE KEERSMAECKER B, AUDIBERT F, MONTCHARMONT G, FRYDMAN R, VILLE Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn*, 2002; 22: 345-9.
- SOUKA AP, PILALIS A, KAVALAKIS I, ANTSAKLIS P, PAPANTONIOU N, MESOGITIS S, ANTSAKLIS A. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 194: 393-6.
- SPENCER CA, ALLEN VM, FLOWERDEW G, DOOLEY K, DODDS L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn*, 2008; 28: 1029-36.