

Titre: Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia.

Auteurs: Döbert M et coll.

Source: Circulation 2021;144 :670-679

Type d'étude : ERC placebo, multicentrique (10 centres), 08/2018 à 11/2019

Pays: Angleterre, Belgique, Espagne

Buts : Étudier l'impact de la pravastatine sur le taux de prééclampsie (PÉ) à terme.

Méthodologie: Risque de Pé calculé par un algorithme incorporant des données démographiques, TA, Doppler utérin, PIGF et sflt-1 à **35,0 à 36,5 sem** (prouvé comme pouvant détecter la Pé tardive dans 77% des cas avec un taux de faux + de 10%). Randomisation 1:1 selon le centre; Placebo ou Pravastatine **20mg** die jusqu'à l'accouchement ou 41 sem. Observance mesurée par décompte des pilules (2 fois en personne et 1 fois par téléphone).

Issue primaire : Accouchement avec Pé (selon définition de l'ACOG). Dossier vérifié par un comité.

Issues secondaires : complications de grossesse, MIU, morbidité et mortalité néonatales, BB de petit poids, PLGF et Sflt-1 mesurés 1 et 3 sem après le début du traitement, CK si symptômes musculaires.

Inclusions : âge >18 ans, grossesse unique, BB vivant et risque $\geq 1/20$ de Pé à terme (selon l'algorithme).

Exclusions : coma, maladie sévère, difficultés de lecture, maladie mentale sévère, BB avec malformation, accouchement prévu dans les 7 jours, Pé diagnostiquée, prise de statines dans les derniers 28 jours, participation à une autre étude pouvant influencer l'issue de l'étude, contre-indication aux statines.

Statistiques : Intention de traiter. Taille de l'échantillon calculée pour détecter une **↓ de 50%** (12% à 6%; puissance de 90% et $p < 0,05$ bilatéral). Ajustement pour l'âge gestationnel à la randomisation. Autres études planifiées: selon le risque de Pé, l'observance, la prise d'AAS.

Résultats: 29 816 femmes dépistées, 3490 (11,7%) identifiées à risque de Pé; 385 exclues, 1975 refus, 29 refus après randomisation. Donc **567 femmes sous pravastatine et 553 femmes sous placebo.**

Caractéristiques de base statistiquement semblables dans les 2 groupes : 72% Caucasiennes, AG à la randomisation 35,9 sem, 57% primipares, AAS pris par 16,8% et 14%, observance de 89%.

Issue primaire : **Pas de différence statistiquement significative** du taux de Pé à l'accouchement: 14,6% vs 13,6% (HR 1,08, IC 95% 0,78-1,49). Aucune différence dans les analyses de sous-groupes.

Issues secondaires : Aucune différence significative, y compris pour les valeurs de PIGF et Sflt-1.

Discussion des auteurs : Forces et Limitations : **Non mentionnées** par les auteurs.

Conclusion des auteurs : L'algorithme utilisé pour dépister la Pé est bon mais la pravastatine n'est pas efficace pour diminuer le risque de Pé à terme.

Discussion du groupe : Forces : méthodologie sans faille, multicentrique, peu de biais. Limitations : fort taux de refus; l'étude ne nous semble pas justifiée. À cet âge de grossesse, la Pé est certainement déjà présente ou absente. Comme la Pé à terme est peu souvent d'origine placentaire, il n'est pas étonnant que les taux de PIGF et Sflt-1 ne soient pas modifiés. Validité interne excellente mais validité externe modérée (population caucasienne à 75%).

Conclusions : Identique à celle des auteurs : la pravastatine prise à 35-36 sem n'est pas utile pour « prévenir » la Pé à terme.