

**Université de Montréal**

**Dépistage de la prééclampsie au premier trimestre de la grossesse**

**par  
Isabelle Boucoiran**

**Département de Sciences Biomédicales  
Faculté de Médecine**

**Mémoire présenté à la Faculté des Etudes Supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences Biomédicales  
option Recherche Clinique Biomédicale (M.Sc.)**

**Avril, 2010**

**©, Isabelle Boucoiran, 2010**

**Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales**

**Ce mémoire intitulé :**

**Dépistage de la prééclampsie au premier trimestre de la grossesse**

**présenté(e) par :**

**Isabelle Boucoiran**

**a été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes :**

**François Madore**

.....

**président-rapporteur**

**François Audibert**

.....

**directeur de recherche**

**Jacques Le Lorier**

.....

**membre du jury**

## RESUMÉ

**OBJECTIF:** évaluer un modèle prédictif de prééclampsie associant des marqueurs cliniques, biologiques (Inhibine A, PP-13, hCG, ADAM12, PAPP-A et PIGF) et du Doppler des artères utérines (DAU) au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

**METHODE :** étude prospective de cohorte de 893 nullipares chez qui DAU et prélèvement sanguin étaient réalisés à 11-14 semaines.

**RESULTATS :** 40 grossesses se sont compliquées de prééclampsie (4,5%) dont 9 de prééclampsie précoce (1,0%) et 16 de prééclampsie sévère (1,8%). Le meilleur modèle prédictif de la prééclampsie sévère associait les marqueurs cliniques, PAPP-A et PIGF (taux de détection 87,5% pour 10% de faux positif). Le DAU étant corrélé à la concentration de PAPP-A ( $r=-0,117$  ;  $p<0,001$ ), il n'améliorait pas la modélisation.

**CONCLUSION :** la combinaison de marqueurs cliniques et biologiques (PIGF et PAPP-A) au 1<sup>er</sup> trimestre permet un dépistage performant de la prééclampsie sévère. Le DAU n'est pas un instrument efficace de dépistage au 1<sup>er</sup> trimestre dans cette population.

## MOTS CLEFS

Prééclampsie ; Dépistage ; Doppler des Artères Utérines ; PIGF ; PAPP-A

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To determine the value of combined screening for pregnancy hypertensive disorders by maternal characteristics, first trimester uterine artery Doppler (UAD) and serum biomarkers (Inhibine A, PP-13, hCG, ADAM12, PAPP-A et PIGF).

**STUDY DESIGN:** In this prospective cohort study, 893 nulliparous women had UAD evaluation and collection of serum sample at 11-14 weeks.

**RESULTS:** 40 women developed preeclampsia (4.5%) of which 9 early-onset preeclampsia (1.0%), and 16 severe preeclampsia (1.8%). The best model to predict preeclampsia associated maternal characteristics, PAPP-A and PIGF (detection rate 87.5% for 10% of false positive). UAD was correlated to PAPP-A concentration ( $r=-0.117$  ;  $p<0.001$ ), and so did not add to predictive accuracy.

**CONCLUSION:** Combination of maternal characteristics and first trimester PIGF and PAPP-A provides a useful screening for severe preeclampsia. First trimester UAD was not an efficient screening tool in this population.

## **KEYWORDS**

Preeclampsia; Screening ; Uterine Artery Doppler ; PIGF ; PAPP-A

## Table des matières

RESUMÉ.....	iii
ABSTRACT .....	iv
Liste des tableaux .....	vii
Liste des figures .....	viii
Remerciements .....	xi
Introduction .....	1
<b>I État des connaissances .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Définition de la prééclampsie et des autres désordres hypertensifs de la grossesse .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Complications de la prééclampsie .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Épidémiologie de la prééclampsie.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Facteurs de risque de prééclampsie.....</b>	<b>8</b>
4.1 Facteurs de risques obstétricaux.....	8
4.2 Facteurs de risques maternels.....	10
4.3 Antécédents du partenaire .....	12
<b>5. Physiopathologie.....</b>	<b>14</b>
<b>6. Données sur le Doppler des artères utérines.....</b>	<b>16</b>
<b>7. Données sur les marqueurs biochimiques maternels.....</b>	<b>19</b>
7.1 Les marqueurs foeto-placentaires .....	19
7.2 Les marqueurs angiogéniques.....	23
<b>8. Intérêt du dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre .....</b>	<b>26</b>
<b>II Protocole de recherche.....</b>	<b>28</b>
<b>1. Objectifs .....</b>	<b>28</b>
<b>2. Stratégie et devis de recherche.....</b>	<b>28</b>
<b>3. Méthodologie .....</b>	<b>28</b>
3.1 Population à l'étude .....	28
3.2 Taille de l'échantillon et puissance .....	29
3.3 Définition des variables.....	30
3.3.1 Antécédents médicaux et facteurs de risque de prééclampsie .....	30
3.4 Collecte des données.....	33
3.5 Statistiques .....	34
3.6 Contrôle de qualité.....	35
<b>4. Éthique .....</b>	<b>36</b>
<b>III Résultats .....</b>	<b>37</b>
<b>1. Marqueurs cliniques .....</b>	<b>38</b>
<b>2. Marqueurs biophysiques (Doppler) .....</b>	<b>43</b>
<b>3. Marqueurs biochimiques.....</b>	<b>46</b>
3.1 PP-13 .....	46
3.2 PIGF.....	46

3.3 ADAM 12 .....	46
3.4 PAPP-A .....	47
3.5 Inhibine A .....	47
3.6 f- $\beta$ HCG.....	49
4. Modèles combinés .....	50
4.1 Comparaison des modèles pour la prééclampsie.....	52
4.2 Comparaison des modèles pour la prééclampsie sévère.....	52
4.3 Comparaison des modèles pour la prééclampsie précoce .....	53
<b>IV Discussion .....</b>	<b>55</b>
<b>1. Marqueurs cliniques .....</b>	<b>55</b>
<b>2. Marqueurs biophysiques (Doppler) .....</b>	<b>56</b>
<b>3. Marqueurs biochimiques.....</b>	<b>57</b>
<b>4. Modélisation .....</b>	<b>58</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>60</b>
<b>Source documentaire .....</b>	<b>61</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>xii</b>

## Liste des tableaux

Tableau I. Critères de la prééclampsie selon les principales sociétés savantes américaines, canadiennes et françaises .....	page 4
Tableau II. Principales complications de la prééclampsie d'après Sibai <i>et al.</i> ....	page 6
Tableau III. Principaux marqueurs de risque clinique de prééclampsie dans la littérature.....	page 13
Tableau IV. Études rapportant l'association entre la concentration sérique de différents marqueurs exprimée en MoM et le risque de prééclampsie .....	page 25
Tableau V. Caractéristiques maternelles et obstétricales dans chaque groupe de la cohorte .....	page 39
Tableau VI. Odds ratio ajustés des principaux marqueurs de risque clinique de prééclampsie .....	page 41
Tableau VII. Données du Doppler des artères utérines dans chaque groupe d'issue de grossesse .....	page 44
Tableau VIII. Concentrations médianes des marqueurs biochimiques, bruts et en MoM ajustés, dans chaque groupe d'issue de grossesse .....	page 48
Tableau IX. Coefficient de corrélation de Pearson entre les marqueurs biochimiques exprimés en MoM ajustés, dans le groupe sans complication .....	page 49
Tableau X. Aires sous la courbe ROC pour la prééclampsie, la prééclampsie précoce et la prééclampsie sévère, des différents marqueurs biochimiques exprimés en MoM ajustés .....	page 50
Tableau XI. Coefficient de corrélation de Pearson entre les index de pulsatilité moyen (IP-M), le plus bas (IP-B) et le plus haut (IP-H), PIGF et PAPP-A, exprimés en MoM ajustés, dans le groupe sans complication .....	page 50
Tableau XII. Aires sous la courbe ROC des différents modèles prédictifs combinés.....	page 51

## Liste des figures

Figure 1. Évolution entre 1987 et 2004 de l'incidence de la prééclampsie et de l'hypertension gestationnelle aux États Unis, d'après Wallis <i>et al.</i> ....	page 7
Figure 2. Placentation et prééclampsie, d'après Redman <i>et al.</i> .....	page 15
Figure 3. Doppler des artères utérines en dehors et pendant la grossesse, d'après Sciccione <i>et al.</i> .....	page 17
Figure 4. Doppler des artères utérines anormaux pendant la grossesse, d'après Sciccione <i>et al.</i> .....	page 18
Figure 5. Recrutement et sélection des patientes entre novembre 2005 et avril 2008 .....	page 37
Figure 6. Courbes ROC des marqueurs cliniques pour le risque de prééclampsie, de prééclampsie sévère et de prééclampsie précoce .....	page 40
Figure 7. Courbes ROC des différents marqueurs biophysiques (Doppler) pour la prééclampsie, la prééclampsie sévère et le prééclampsie précoce .....	page 45
Figure 8. Comparaison des courbes ROC pour la prééclampsie et la prééclampsie sévère du modèles incluant les marqueurs cliniques au meilleur modèle incluant les marqueurs cliniques, biologiques et Doppler.....	page 54



## Liste des sigles

ACOG : American College of Obstetrics and Gynecology

ADAM 12 : A Disintegrin And Metalloprotease

ASC : Aire Sous la Courbe

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

DAU : Doppler des Artères Utérines

f-βhCG : fraction libre de la sous-unité β de la Gonadotrophine Chorionique Humaine

hCG : Gonadotrophine Chorionique Humaine

HL : Test de Hosmer-Lemeshow

HRP : Hématome Rétro-Placentaire

HTA : Hypertension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

IP : Index de Pulsatilité

IP-B : Index de Pulsatilité le plus Bas

IP-H : Index de Pulsatilité le plus Haut

IP-M ; Index de Pulsatilité Moyen

IR : Index de Résistance

ISSHP: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

LDH : Lactate DésHydrogénase

LR+ : Rapport de vraisemblance positif (likelihood ratio)

MoM : Multiple de la Médiane

NHBPEP : National High Blood Pressure Education Program Working on High Blood Pressure in Pregnancy

OR : Odds Ratio

ORa : Odds Ratio ajusté

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAPP-A : Pregnancy-associated plasma protein-A

PAS : Pression Artérielle Systolique

PIGF : Placenta growth factor

PP-13 : Protéine Placentaire 13

RCIU : Restriction de Croissance Intra-Utérine

RFEF : Recommandations Formalisées d'Experts Françaises

ROC : Receiver Operating Curve

RR : Risque relatif

SAPL : Syndrome des AntiPhosphoLipides

sFlt1: fms-like tyrosine kinase 1

SOGC : Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada

VD : Vitesse Diastolique

VS : Vitesse Systolique

## Remerciements

En préambule à ce mémoire, je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Je tiens à remercier sincèrement Monsieur François Audibert, qui, en tant que Directeur de mémoire, m'a si chaleureusement accueillie à l'hôpital Sainte Justine, m'a fait confiance pour mener à bien ce travail et s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de sa réalisation.

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur le président François Madore et Monsieur Jacques Le Lorier, membre du jury, pour l'honneur qu'ils m'ont accordé en acceptant de juger mon travail.

Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe du département de Gynécologie-Obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire de Sainte Justine, pour leur accueil bienveillant et leur enseignement.

Je remercie également Monsieur William Fraser, Professeur titulaire, Directeur du département d'obstétrique-gynécologie de la faculté de médecine de l'Université de Montréal, pour son intérêt et l'accueil chaleureux qu'il m'a réservé dans le département. Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amis, qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes.

## Introduction

La prééclampsie est une complication spécifique de la grossesse apparaissant dans la 2<sup>e</sup> moitié de celle-ci, caractérisée par une hypertension, une protéinurie et d'autres anomalies systémiques. Il n'y a pas de maladie équivalente chez l'animal. Affectant environ 3,0% des grossesses, elle est une cause majeure de morbi-mortalité maternelle et fœtale dans le monde. Ainsi la prééclampsie est la cause d'environ un quart des accouchements prématurés pour raison médicale aux Etats Unis(1). L'induction de l'accouchement est le seul traitement curatif connu de cette pathologie(2). Dans le cadre des efforts visant à diminuer de la mortalité maternelle(3), le dépistage précoce des femmes à risque de prééclampsie est considéré comme une clé pour le développement d'outils de prévention de la maladie et de ses complications. En effets différents traitements préventifs ont été proposés (aspirine à faible dose, antioxydants, supplémentation calcique), mais leur efficacité pourrait dépendre de la précocité de leur introduction(2).

Des marqueurs cliniques de risque ont déjà été identifiés, en particulier la nulliparité(4). Les patientes multipares qui n'ont pas présenté une prééclampsie lors de leur première grossesse ont très peu de risque d'en être atteintes(5). Des marqueurs biophysiques (Doppler) et sériques sont considérés comme des candidats pour permettre la détection précoce des grossesses à haut risque. Jusqu'à récemment le Doppler des artères utérines (DAU), réalisé au 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, entre 20 et 24 semaines, était considéré comme un des meilleurs tests de prédiction de la prééclampsie(6, 7). Certains auteurs ont proposé plus récemment l'utilisation du Doppler des artères utérines dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse(8-10). Des marqueurs sériques maternels sont déjà utilisés en routine dans le cadre du dépistage anténatal de la trisomie 21. Plusieurs marqueurs ont été testés pour détecter les femmes à risque de prééclampsie, dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant les résultats de ces travaux sont contradictoires et il n'existe pas actuellement de modèle prédictif de la prééclampsie utilisable en pratique clinique(7).

La question de recherche qui a sous-tendu ce travail est donc : quels sont les meilleurs marqueurs cliniques, biophysiques (Doppler) et biochimiques qui permettront, en combinaison, d'obtenir un modèle prédictif de la prééclampsie chez les patientes nullipares?

## I État des connaissances

### *1. Définition de la prééclampsie et des autres désordres hypertensifs de la grossesse*

Plusieurs sociétés savantes américaines et canadiennes se sont penchées sur les critères permettant de définir la prééclampsie (tableau I, p.4) et de classifier les différents types de désordres hypertensifs de la grossesse.

L'ensemble de ces sociétés s'entend sur le fait que le 1<sup>er</sup> critère, indispensable, de la prééclampsie est la présence d'une hypertension artérielle (HTA) apparue après 20 semaines de grossesse. Certains définissent l'HTA par un seuil de pression systolique et/ou diastolique alors que d'autres limitent la définition à un seuil diastolique (Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada - SOGC(11)). En effet selon les travaux de Peek *et al.*(12) la pression artérielle diastolique est un meilleur prédicteur des grossesses compliquées que la pression artérielle systolique.

Le 2<sup>e</sup> critère de la prééclampsie est la présence d'une protéinurie significative. Au mieux le diagnostic repose sur un recueil des urines sur 24 heures, cependant, certains reconnaissent la valeur du rapport protéine sur créatinine sur échantillon urinaire(11, 13).

L'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)(13), le National High Blood Pressure Education Program Working on High Blood Pressure in Pregnancy(14) et la SOGC(11) incluent dans leur définition de la prééclampsie les cas où l'HTA est associée à certains signes cliniques ou biologiques plus ou moins strictement définis (tableau I, p.4) en l'absence de protéinurie significative. L'ISSHP(13) propose une classification "de recherche" de la prééclampsie, plus restrictive et plus spécifique, n'incluant que les cas d'HTA apparue après 20 semaines (retour à la normale après l'accouchement) associée avec une protéinurie significative. Cette définition correspond à celle retenue par l'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)(15) et par les Recommandations formalisées d'experts françaises datant de janvier 2009(16).

En cas d'HTA préexistante à la grossesse, le diagnostic de prééclampsie (on parlera alors de prééclampsie surajoutée à une HTA préexistante) sera posé en cas d'apparition ou d'aggravation d'une protéinurie ou en cas d'apparition de signe cliniques ou biologiques.

L'ACOG(15) et la SOGC(11) incluent aussi dans leur définition de la prééclampsie surajoutée les cas où l'HTA préexistante s'aggrave au cours de la grossesse.

L'hypertension gestationnelle est définie par la présence d'une HTA apparue après 20 semaines de grossesse en l'absence de protéinurie et de signes cliniques ou biologiques de prééclampsie.

La notion de prééclampsie précoce a été clarifiée par von Dadelszen *et al.*(17) en réponse à des considérations épidémiologiques et physiopathologiques. Ainsi la mortalité maternelle est 20 fois supérieure chez les femmes présentant une prééclampsie avant 32 semaines que chez les patientes qui développent une prééclampsie à terme(18). La distinction des cas de prééclampsie précoce (apparition avant 34 semaines) et tardive (apparition à 34 semaines et plus) proposée par von Dadelszen(17) a été partiellement reprise par la SOGC(11) qui contrairement aux autres sociétés savantes, prend en compte ce critère d'âge gestationnel dans la définition de la prééclampsie sévère. Les Recommandations Formalisées d'Experts Françaises(16) limitent la prééclampsie précoce aux cas survenant avant 32 semaines.

Tableau I. Critères de la prééclampsie selon les principales sociétés savantes américaines, canadiennes et françaises.

	<b>HTA pendant la grossesse</b>	<b>Protéinurie</b>	<b>Prééclampsie</b>	<b>Prééclampsie sévère (Un ou plus des critères)</b>
ISSHP (13)	PAS $\geq$ 140 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg	P $\geq$ 0,3 g/24H ou P/C $\geq$ 30mg/mmol	HTA après 20 s et au moins un des critères suivants : P, insuffisance rénale, élévation des transaminases ou douleur de l'hypochondre droit, troubles neurologiques (convulsion, hyperréflexie avec clonus, céphalée avec hyperréflexie, scotomes), thrombocytopénie, CIVD, hémolyse, RCIU	
ACOG (15)	PAS $\geq$ 140 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg	P $\geq$ 0,3 g/24H	HTA et P après 20 s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS <math>\geq</math> 160 mmHg, PAD <math>\geq</math> 110 mmHg</li> <li>• P <math>\geq</math> 5g/24H, BU <math>\geq</math> 3+ à 2 reprises</li> <li>• oligurie &lt; 500 mL/24H</li> <li>• troubles cérébraux ou visuels cyanose, oedème pulmonaire, douleur épigastrique ou de l'hypochondre droit</li> <li>• insuffisance hépatocellulaire</li> <li>• thrombocytopénie</li> <li>• RCIU</li> </ul>
NHBPEP (14)	PAS $\geq$ 140 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg	P $\geq$ 0,3 g/24H P/C?	HTA après 20 s et au moins un des critères suivant : P, céphalée, troubles visuels, douleur abdominale, thrombopénie, cytolysé hépatique	
RFEF (16)	PAS $\geq$ 140 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg	P > 0,3 g/24h	HTA après 20 s et P	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS &gt; 160 mm Hg ou PAD &gt; 110 mm Hg</li> <li>• atteinte rénale avec : oligurie, créatinémie &gt; 135 mmol/L ou P &gt; 5 g/24H</li> <li>• œdème pulmonaire ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome</li> <li>• éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes polycinétiques, céphalées)</li> <li>• thrombopénie</li> <li>• HRP ou retentissement foetal.</li> </ul>
SOGC (11)	PAD $\geq$ 90 mmHg	P $\geq$ 0,3 g/24H Ou P/C $\geq$ 30mg/mmol	Hypertension après 20 s et P ou au moins un critère adverse*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prééclampsie débutant avant 34s</li> <li>• P &gt; 3-5g/24H</li> <li>• au moins un critère adverse*</li> </ul>

ACOG : American College of Obstetrics and Gynecology

BU : bandelette urinaire

C : créatininurie

CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminée

HRP : hématome rétro-placentaire

ISSHP: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

NHBPEP : National High Blood Pressure Education Program Working on High Blood Pressure in Pregnancy

P : protéinurie

P/C : ratio protéine sur créatinine urinaire

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

RCIU : restriction de croissance intra-utérine

RFEF : Recommandations Formalisées d'Experts Françaises

S : semaines

SOGC : Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada

\*Critères adwerses de la SOGC : céphalée persistante, troubles visuels, douleur abdominale persistante ou de l'hypochondre droit, éclampsie, œdème pulmonaire, augmentation de la créatininémie, augmentation des transaminases ou de la Lactate Deshydrogenase avec symptomatologie, plaquette < 100 000/mL, albuminémie < 20g/L, oligohydramnios, RCIU, flot diastolique ombilical absent ou flot inversé, mort fœtale in utero



## 2. Complications de la prééclampsie

La symptomatologie classique de la prééclampsie, associée, en plus des critères diagnostiques définis plus haut, un œdème touchant notamment les mains, les pieds et le visage et une hyperréflexie. Ce tableau clinique peut se compliquer aussi bien pour la mère que pour le fœtus, en fonction de l'âge gestationnel de la sévérité de la maladie, de la qualité de la prise en charge et de la présence ou non de pathologies sous-jacentes(2). Ces complications peuvent apparaître en ante et en post-partum, expliquant la mortalité périnatale associée à la prééclampsie (tableau II, p.6).

Les patientes qui ont présenté une prééclampsie ont plus de facteurs de risques cardiovasculaires (dyslipidémie, hypertension, obésité, insulino-résistance) que celles qui ont eu des grossesses sans complication. La prééclampsie serait donc un marqueur précoce du risque cardio-vasculaire(19).

Tableau II. Principales complications de la prééclampsie d'après Sibai *et al.* (2)

<b>Complications maternelles</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hématome rétro-placentaire (1–4%)</li> <li>– Coagulopathie/HELLP syndrome (10–20%)</li> <li>– Œdème aigu du poumon (2–5%)</li> <li>– Insuffisance rénale aiguë (1–5%) : fonctionnelle ou secondaire à une nécrose tubulaire aiguë</li> <li>– Éclampsie (1%) : crise convulsive généralisée liée à un œdème cérébral</li> <li>– Insuffisance hépatique, hémorragie (1%)</li> <li>– Morbidité cardiovasculaire à long terme</li> </ul>
<b>Complications néonatales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Prématurité (15–67%)</li> <li>– RCIU (10–25%)</li> <li>– Séquelles neurologiques secondaires à l'hypoxie (1%)</li> <li>– Mortalité périnatale (1–2%)</li> <li>– Morbidité cardiovasculaire à long terme associée au faible poids de naissance (Hypothèse de Barker / Programmation fœtale des pathologies adultes)</li> </ul>

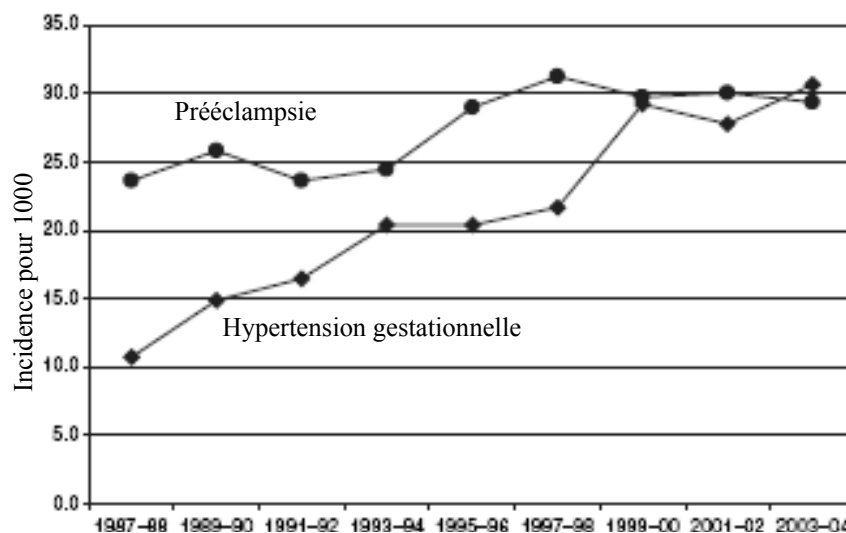
HELLP syndrome : association d'une hémolyse, d'une cytolysse hépatique et d'une thrombopénie(20)

RCIU : restriction de croissance intra-utérine

### 3. *Epidémiologie de la prééclampsie*

Au vu des différentes classifications citées plus haut et des biais de sélection inhérents à chaque étude (population hospitalisée, différence d'accès au soin, accès à des données épidémiologiques limité dans certains pays), les comparaisons de la prévalence de la prééclampsie selon les pays sont difficiles. Globalement les désordres hypertensifs compliquent 6 à 8 % des grossesses(15). Aux Etats Unis, le taux d'incidence moyen entre 1987 et 2004 est de 27,4 cas de prééclampsie et de 21,3 cas d'hypertension gestationnelle pour 1000 accouchements(21). Ces taux augmentent significativement sur la période d'étude (figure 1, p.7), sans qu'il soit possible de distinguer l'augmentation réelle de l'incidence d'un biais de mesure lié aux changements de définition avec le temps. L'augmentation plus marquée de l'incidence de l'hypertension gestationnelle pourrait être liée à une amélioration des méthodes de diagnostic (meilleur suivi des patientes), contrairement à la prééclampsie, dont le tableau clinique est plus bruyant.

Figure 1. Évolution entre 1987 et 2004 de l'incidence de la prééclampsie et de l'hypertension gestationnelle aux États Unis, d'après Wallis *et al.*(21)



En Alberta, une étude rétrospective a retrouvé une prévalence de 3,9% pour l'hypertension gestationnelle et de 1,7% pour la prééclampsie(22). En Norvège la prévalence de la prééclampsie est de 4,5% sur la période 1998-2002(23). Au Brésil, une étude cohorte portant sur 4892 patientes a retrouvé une prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse de 7,5%, avec en particulier une prévalence de 2,3% de la prééclampsie(24). La

variabilité de la prévalence de la prééclampsie selon les pays est principalement liée aux différences ethniques. Ainsi dans l'état de New-York, le taux d'incidence de la prééclampsie entre 1999 et 2002 pour 100 accouchements était de 1,7 chez les femmes caucasiennes et de 3,4 chez les femmes afro-caribéennes(25).

Selon la méta analyse de Khan *et al.*(26), les désordres hypertensifs de la grossesse sont responsables de 9,1% des décès maternels en Afrique et en Asie et de 16,1% dans les pays développés. En Amérique du sud et dans les Caraïbes les désordres hypertensifs de la grossesse sont la première cause de mortalité maternelle (25,7%). Aux États-Unis, ils représentent la 2<sup>e</sup> cause de mortalité maternelle(15).

#### ***4. Facteurs de risque de prééclampsie***

##### **4.1 Facteurs de risques obstétricaux**

###### **4.1.1 Nulliparité**

La nulliparité est le facteur de risque le plus répandu de prééclampsie, dans le sens que toutes les femmes expérimentent ce risque lors de leur première grossesse. D'après la méta analyse de Luo *et al.*(4), la nulliparité multiplie environ par 2,4 le risque de prééclampsie. L'effet protecteur d'une grossesse précédente semble exister même si cette grossesse s'est terminée par une fausse couche précoce(27).

Le risque augmenté de prééclampsie chez les nullipares serait dû à une mauvaise adaptation du système immunitaire maternel à la « greffe semi-allogénique » que représente la grossesse(4). Il existe aussi des différences de niveau de facteurs angiogéniques et d'insulino-résistance entre nullipares et multipares, qui pourraient expliquer le sur risque de prééclampsie chez les nullipares(4).

###### **4.1.2 Délai entre les grossesses**

Le risque de prééclampsie en cas de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> grossesse semble directement corrélé au temps qui s'est écoulé depuis l'accouchement précédent(28, 29). Après ajustement sur le changement ou non de partenaire et l'âge maternel, la probabilité de prééclampsie augmente de 1,12 pour chaque année d'intervalle entre les 2 grossesses(28). Lorsque l'intervalle est supérieur ou égal à 10 ans le risque serait équivalent à celui d'une femme

nullipare. Cependant il est possible qu'il existe un effet de confusion de la « primipaternité »(29).

#### **4.1.3 Histoire du couple**

Un effet couple est suspecté dans la genèse de la prééclampsie. Ainsi, chez des patientes nullipares, l'effet protecteur d'une fausse couche précoce est présent seulement si ces femmes conçoivent à nouveau avec le même partenaire(27). De plus, chez les couples existants depuis moins de 4 mois et utilisant une contraception mécanique, la femme a plus de risque de développer une prééclampsie que chez les couples formés depuis plus d'un an(30).

#### **4.1.4 Grossesses multiples**

La prééclampsie est plus fréquente chez les grossesses multiples que chez les grossesses uniques(31). Le risque est multiplié par 3, sans influence de la chorionicité ou la zygocité(31). De plus Hardardottir *et al.*(32) rapportent que les femmes développant une prééclampsie dans un contexte de grossesses triples ou quadruples ont plus de risque de développer un HELLP syndrome.

#### **4.1.5 Grossesses molaires**

Les grossesses molaires semblent être associées à un risque augmenté de prééclampsie(33). Dans ces cas particuliers, la maladie peut se développer avant 20 semaines de grossesses.

#### **4.1.6 Procréation médicalement assistée**

Le risque de prééclampsie est augmenté chez les patientes enceintes suite à une procédure de fécondation in vitro, mais pas chez celles enceintes suite à une insémination intra-utérine(34).

## **4.2 Facteurs de risques maternels**

### **4.2.1 Âge maternel**

Les femmes de 40 ans et plus ont un risque approximativement multiplié par 2 de développer une prééclampsie, quelle que soit leur parité (31).

Certaines études ont aussi mis en évidence un risque accru de prééclampsie chez les patientes âgées de moins de 18 ans(21, 25).

### **4.2.2 Hypertension artérielle prééxistante**

La probabilité de développer une prééclampsie est augmentée en cas d'HTA chronique prééxistante à la grossesse(31).

McCowan *et al.*(35) ont comparé chez des patientes atteintes d'HTA chronique, l'issue des grossesses de 129 patientes qui n'avaient pas développé de prééclampsie à celle de 26 patientes qui avaient développé une prééclampsie. Les patientes avec une prééclampsie surajoutée avaient une mortalité périnatale, un taux d'enfant petit pour l'âge gestationnel et un taux d'accouchement avant 32 semaines significativement plus élevés. Une pression artérielle diastolique avant 20 semaines de grossesse supérieure à 100 mmHg était significativement prédictive de l'apparition d'une prééclampsie surajoutée.

### **4.2.3 Poids maternel**

Les patientes en surpoids ou obèses avant la grossesse ont un risque multiplié par 2 de développer une prééclampsie(31). De plus un indice de masse corporelle (IMC) faible (inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup>) semble être protecteur de l'occurrence d'une prééclampsie par rapport à un IMC normal(36).

Cette relation entre l'IMC et le risque de prééclampsie persiste après contrôle pour l'âge maternel et la présence d'une HTA prééxistante ou d'un diabète(31).

### **4.2.4 Diabète**

L'incidence de la prééclampsie est augmentée chez les patientes diabétiques, qu'il s'agisse de diabète gestationnel, de diabète de type 1 ou de type 2 (25). Ainsi en cas de diabète insulino-dépendant, le risque de prééclampsie est presque multiplié par 4(31).

#### **4.2.5 Maladie rénales**

Les maladies rénales sont un facteur de risque de prééclampsie(31). Davies *et al.*(37) ont retrouvé une prévalence des maladies rénales de 5,3% chez les patientes qui ont eu une prééclampsie contre 1,8% chez celles qui n'en n'ont pas eu.

#### **4.2.6 Tabagisme**

Selon la méta-analyse de England *et al.*(38), le tabagisme actif pendant la grossesse diminue le risque de prééclampsie d'au plus 50%, avec un effet dose-réponse. Cet effet protecteur a été retrouvé quelle que soit la parité, le degré de sévérité de la prééclampsie et le type de grossesse (singleton ou multiple). Il serait expliqué par l'action du tabac sur des facteurs angiogéniques, l'endothélium et le système immunitaire.

#### **4.2.7 Antécédents de désordres hypertensifs de la grossesse**

Les patients qui avaient développé une prééclampsie lors de leur première grossesse ont un risque multiplié par 7 de présenter une prééclampsie lors de leurs grossesses ultérieures(31). Plus la prééclampsie était apparue tôt au cours de la première grossesse plus le risque de récurrence est important (39).

#### **4.2.8 Maladies auto-immunes**

Dans une étude cas-témoin appariée, Stamilio *et al.*(40) ont montré que des femmes qui avaient développé une prééclampsie sévère étaient plus souvent atteintes de maladies auto-immunes que des patientes sans désordre hypertensif de la grossesse (risque relatif 6,9, IC95%1,1-42,3 p=0,02). La présence d'auto-anticorps circulants dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides (anticorps anticardiolipine ou lupus anticoagulant) augmente significativement le risque de prééclampsie(31).

#### **4.2.9 Ethnie**

Les femmes d'origine afro-caribéenne sont plus à risque de développer une prééclampsie que les femmes d'origine caucasienne(25, 41).

#### **4.2.10 Génétique et hérédité**

Un antécédent familial de prééclampsie triple le risque de prééclampsie(31, 42). Ainsi une prééclampsie se développera plus fréquemment chez les femmes dont la mère avait eu une prééclampsie (43).

De plus les thrombophilies héréditaires (hyperhomocysteinémie, déficit en protéine C, déficit en protéine S, déficit en antithrombine III, facteur V Leiden) seraient associées à un risque augmenté de prééclampsie sévère(44, 45). Cette notion est encore discutée : ainsi dans une étude cas-témoin sur une population montréalaise (113 cas de prééclampsie, 443 sujets contrôles), Khan *et al.* n'ont pas retrouvé d'association significative entre thrombophilie et prééclampsie(46).

Plusieurs polymorphismes dans les gènes qui contrôlent la cascade de la coagulation seraient associés à un risque accru de prééclampsie, cependant ces données restent contradictoires(47). Des études ont montré qu'un polymorphisme dans les gènes responsables de l'angiogénèse, par exemple le gène M235T, est plus fréquent chez les femmes présentant une prééclampsie que chez les autres patientes(48). D'autres gènes candidats sont encore en investigation en particulier des gènes intervenant dans le métabolisme lipidique(47)

#### **4.3 Antécédents du partenaire**

D'après une étude concernant environ 1,7 millions de naissances en Norvège(42), une femme enceinte dont le partenaire a déjà un enfant avec une autre femme dont la grossesse s'était compliquée de prééclampsie, a un risque de prééclampsie qui est presque le double de celui d'une femme dont le partenaire n'a pas ce type d'antécédent. De plus, un homme qui est lui-même né suite à une grossesse compliquée de prééclampsie, a 2 fois plus de risque d'avoir un enfant résultant d'une grossesse compliquée de prééclampsie qu'un homme né suite à une grossesse normale(49).

Certains des facteurs de risque cliniques décrits ci-dessus ont déjà montré leur intérêt dans le dépistage de la prééclampsie, et sont donc de véritables marqueurs de risque de cette pathologie (tableau III, p.13).

Tableau III. Principaux marqueurs de risque clinique de prééclampsie dans la littérature

<i>Étude</i>	<i>N</i>	<i>Risque de prééclampsie</i>	<i>Risque de prééclampsie précoce</i>
<b>Nulliparité</b>			
Poon 2009 <i>et al.</i> (5)	7797	RR 1,61	RR 1,26
Spencer 2007 <i>et al.</i> (50)	534	OR 2,02	OR 2,12
Romero 2008 <i>et al.</i> (51)	300	OR 1,83	OR 0,52
Chafetz 2007 <i>et al.</i> (52)	336	OR 1,1	–
Eskenazi 1991 <i>et al.</i> (53)	235	ORa 5,4 [2,8–10,3]	–
Duckitt 2005 <i>et al.</i> (31)	37 988	RR 2,91 [1,28 – 6,61]	–
<b>Tabagisme</b>			
Poon 2009 <i>et al.</i> (5)	7797	RR 0,65	–
Eskenazi 1991 <i>et al.</i> (53)	235	ORa 0,45 [0,18–1,10]	–
<b>IMC faible</b>			
Eskenazi 1991 <i>et al.</i> (53)	235	ORa 0,43 [0,13–1,4]	–
Sebire 2001 <i>et al.</i> (36)	215 105	ORa 0,76 [0,62–0,92]	–
<b>IMC élevé</b>			
Eskenazi 1991 <i>et al.</i> (53)	235	ORa 2,7 [1,2–6,2]	–
Duckitt 2005 <i>et al.</i> (31)	64 789	RR 2,47 [1,66–3,67]	–
<b>Ethnie afro-caribéenne</b>			
Poon 2009 <i>et al.</i> (5)	7 797	RR 3,16	RR 4,23
Spencer 2007 <i>et al.</i> (50)	534	OR 3,79	OR 5,26
Eskenazi 1991 <i>et al.</i> (53).	235	ORa 2,5 [0,97–6,4]	–
<b>Moins de 20 ans</b>			
Wallis 2008 <i>et al.</i> (21)	175 270	RR 1,73 [1,57–1,90]	–
Kahn 2009 <i>et al.</i> (46)	556	ORa 3,9 [0,7–20,6]	–
<b>Plus de 35 ans</b>			
Eskenazi 1991 <i>et al.</i> (53)	235	OR 0,64 [0,29–1,40]	–
Wallis 2008 <i>et al.</i> (21)	193 443	RR 1,26 [1,14–1,38]	–
<b>Antécédent de PE</b>			
Eskenazi 1991 <i>et al.</i> (53)	235	ORa 10,8 [1,2–29,1]	–
Duckitt 2005 <i>et al.</i> (31)	24 620	RR 7,19 [5,85–8,83]	–
<b>HTA chronique</b>			
Poon 2009 <i>et al.</i> (5)	7 797	RR 6,77	RR 17,83
Kahn 2009 <i>et al.</i> (46)	556	ORa 3,4 [1,3–9,1]	–
<b>Diabète</b>			
Poon 2009 <i>et al.</i> (5)	7 797	RR 1,66	–
Duckitt 2005 <i>et al.</i> (31)	56 968	RR 3,56 [2,54–4,99]	–
Kahn 2009 <i>et al.</i> (46)	556	ORa 8,8 [2,0–39,3]	–
<b>SAPL ou thrombophilie</b>			
Poon 2009 <i>et al.</i> (5)	7 797	RR 2,72	RR 6,87
Duckitt 2005 <i>et al.</i> (31)	1802	RR 9,72 [4,34–21,75]	–
Kahn 2009 <i>et al.</i> (46)	556	ORa 0,6 [0,3–1,3]	–
RR Risque relatif [IC95%]		SAPL syndrome des anti-phospholipides	
OR Odds Ratio [IC95%]		IMC indice de masse corporelle	
ORa Odds Ratio ajusté [IC95%]		HTA Hypertension artérielle	

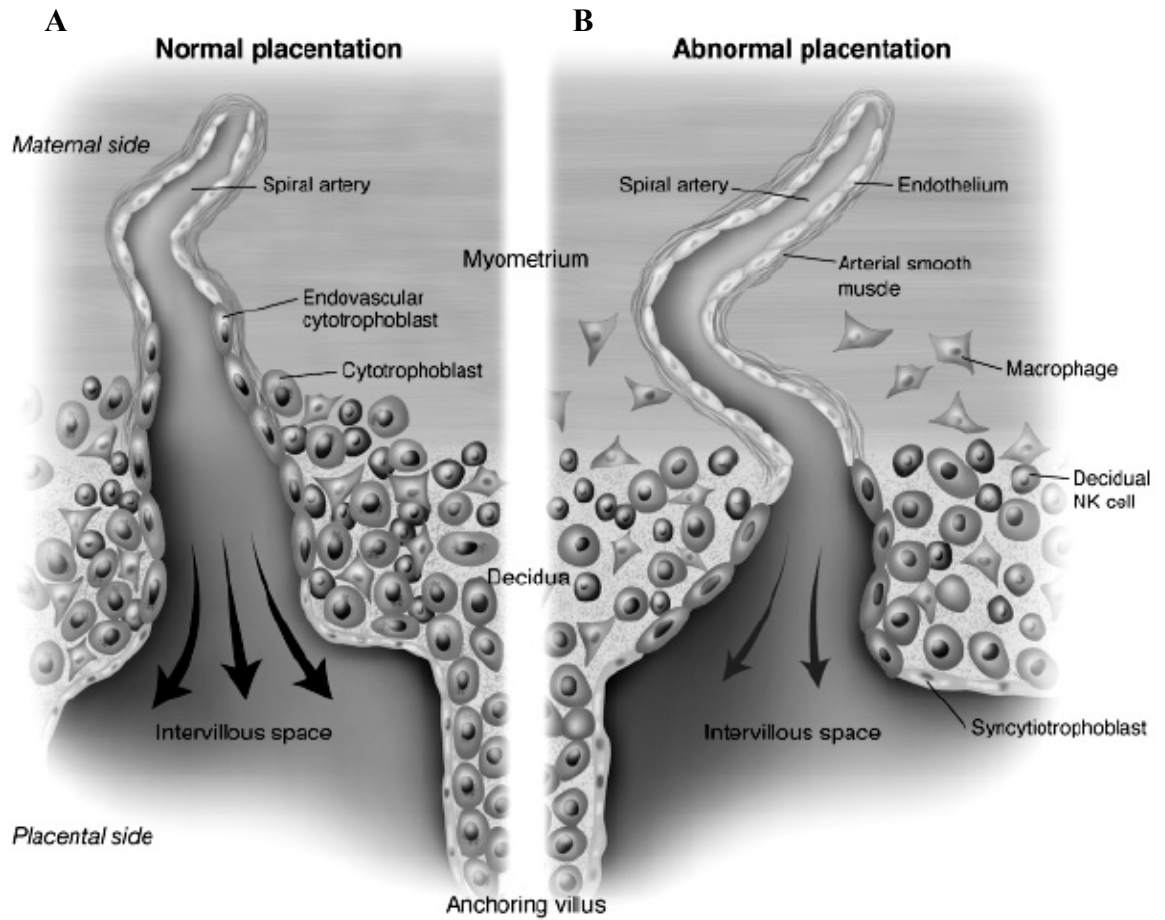


## 5. *Physiopathologie*

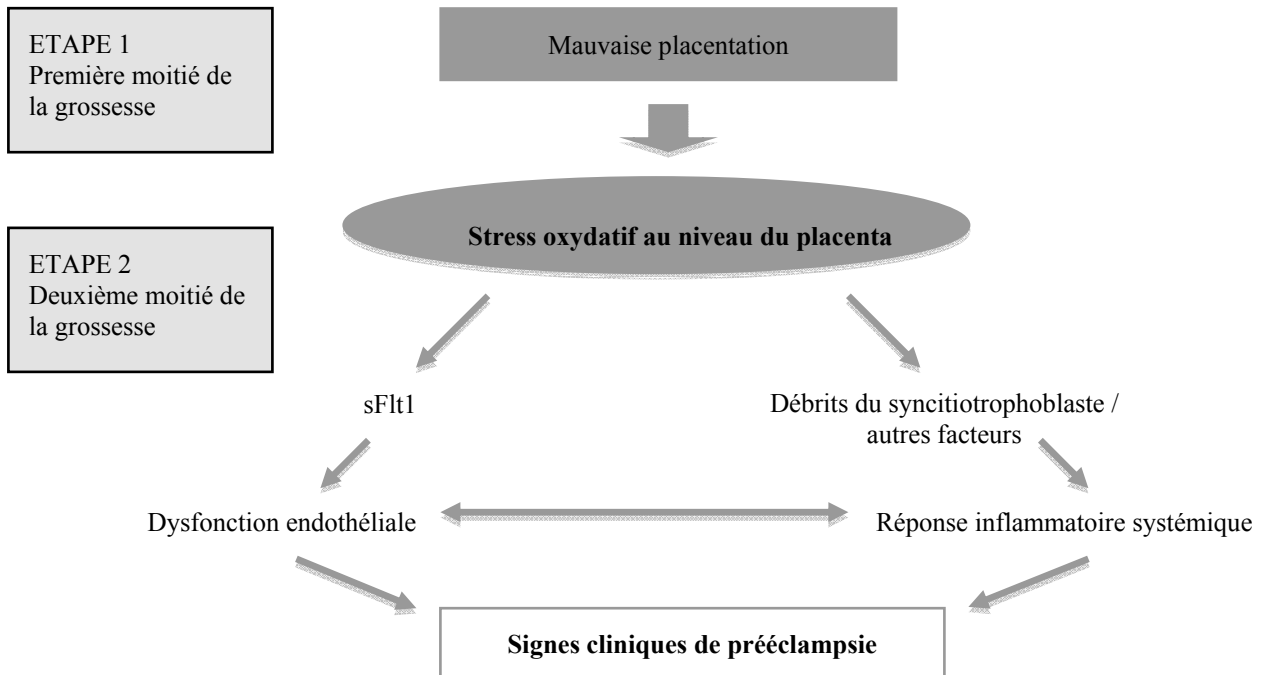
La caractéristique majeure de la physiopathologie de la prééclampsie est un trouble de l'invasion trophoblastique, responsable d'une hypoperfusion placentaire. Selon Redman *et al.*(54) (figure 2, p.15) pendant la placentation normale, entre 15 et 16 semaines de grossesse, les cellules trophoblastiques traversent les ponts materno-placentaires et envahissent la déciduale et les artères spiralées adjacentes. Elles traversent les parois des artères et remplacent une partie des cellules endothéliales maternelles, ce qui stimule le remodelage des parois artérielles, aboutissant à la disparition des cellules musculaires lisses et à l'élargissement des artères. Cette invasion est facilitée par des cellules immunitaires, macrophages et cellules Natural Killer. Dans le stade préclinique de la prééclampsie, l'invasion trophoblastique intra murale étant déficitaire, la muscula media des artères spiralées reste hyperplastique, entraînant une diminution du débit sanguin dans la chambre intervillieuse(55). Ces anomalies ne sont pas spécifiques de la prééclampsie, car elles sont aussi observées dans les cas de restriction de croissance intra-utérine sans hypertension(47). Ces deux pathologies peuvent être regroupées sous le terme d'insuffisance placentaire. Il y aurait donc des niveau différent de sensibilité à l'insuffisance foeto-placentaire, mais les facteurs responsables de cette différence n'ont pas encore tous été élucidés. L'hypothèse est qu'une interaction entre l'insuffisance placentaire et des facteurs maternels est nécessaire pour générer le syndrome de prééclampsie(56). Ces facteurs maternels pourraient être notamment ceux constitutifs du syndrome métabolique ainsi que des facteurs génétiques, car ils constituent des facteurs de risque de prééclampsie. Ainsi l'hypertension gestationnelle qui survient tardivement au cours de la grossesse serait en fait une réponse physiologique à l'insuffisance foeto-placentaire, et la prééclampsie serait due à une rupture dans les mécanismes homéostasiques mis en jeu(47).

Figure 2. Placentation et prééclampsie, d'après Redman *et al.*(54)

- A. Placentation normale
- B. Placentation anormale
- C. Les 2 étapes du développement de la prééclampsie



C



La mise en jeu d'un stress oxydatif serait le lien, influencé par les facteurs maternels, entre l'hypoperfusion placentaire et la dysfonction endothéliale(33). L'augmentation de l'activation plaquettaire et des marqueurs de l'activation endothéliale est présente bien avant l'apparition des signes cliniques de la prééclampsie. L'activation de l'endothélium vasculaire serait donc une étape précoce de la physiopathologie de la prééclampsie(57). Cette hypothèse est aussi supportée par les altérations des capillaires glomérulaires retrouvées chez les patientes atteintes de prééclampsie et par l'altération de la fonction endothéliale des vaisseaux étudiés in vitro de ces patientes.

La mise en jeu de mécanismes inflammatoires conduit au syndrome systémique de la prééclampsie(54) (figure 2, p.15). Le volume plasmatique est diminué par transfert vers l'espace intercellulaire, ce qui compromet la vascularisation de l'ensemble des organes(33).

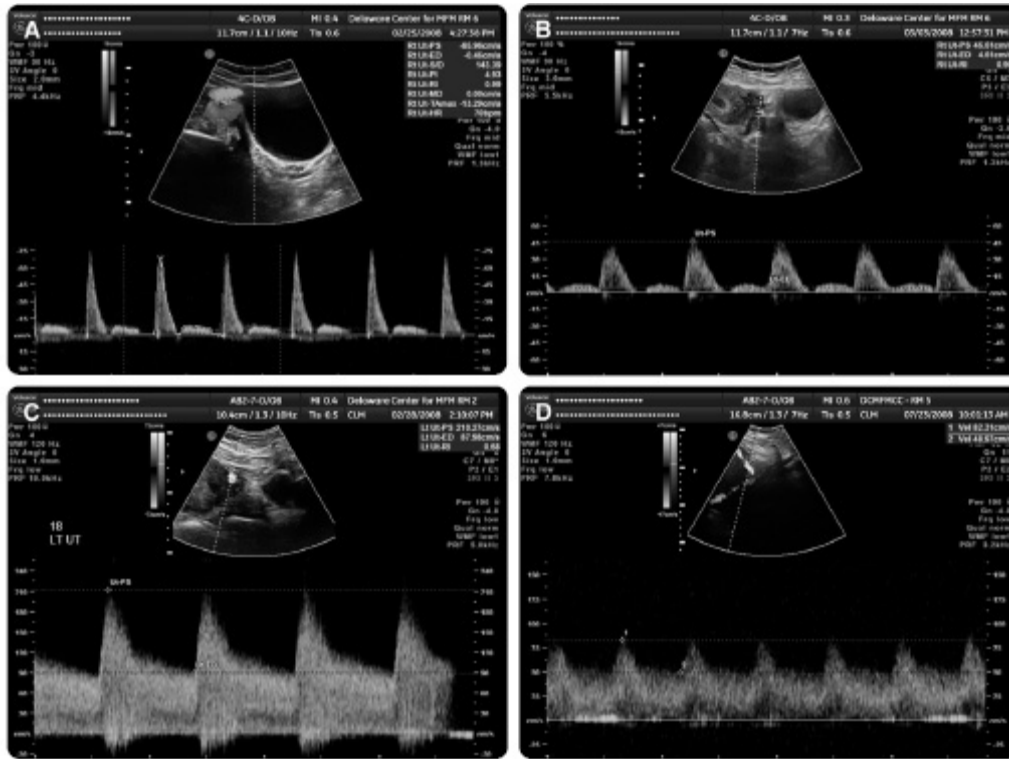
### ***6. Données sur le Doppler des artères utérines***

Le DAU est un examen non invasif qui correspond à l'enregistrement du flux sanguin dans les artères utérines. Plusieurs indices peuvent être calculés : le rapport vitesse systolique (VS) sur vitesse diastolique (VD), l'index de résistance ( $IR = VS - VD/VS$ ) et l'index de pulsativité ( $IP = VS - VD/vitesse\ moyenne$ ). L'aspect du spectre Doppler peut aussi être informatif, par la mise en évidence d'une incisure proto-diastolique ou « notch ».

En dehors de la grossesse, les artères utérines ont une résistance élevée, une vitesse diastolique faible et une forte élasticité, mise en évidence par des notch au Doppler(58). Au début du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, l'IR des artères utérines est élevé, puis cette résistance diminue physiologiquement, ce qui correspond au développement des artères spiralées(59). Ces changements aboutissent au 2<sup>e</sup> trimestre à un flux artériel à relativement faible vitesse systolique et à vitesse diastolique élevée(60) (figure 3, p.17).

Les indices du DAU varient donc physiologiquement avec l'âge gestationnel, mais aussi avec le poids, l'âge maternel, l'origine ethnique et le tabagisme(41, 61, 62). Les indices du DAU sont aussi modifiés par la localisation du placenta. La chute des résistances des artères utérines et la disparition du notch se manifestent d'abord du côté homolatéral au placenta(63). Cette asymétrie peut persister jusqu'à terme, ce qui diminue la validité prédictive des indices moyens du DAU pour la prééclampsie.

Figure 3. Doppler des artères utérines en dehors et pendant la grossesse, d'après Sciccione *et al.*(64)

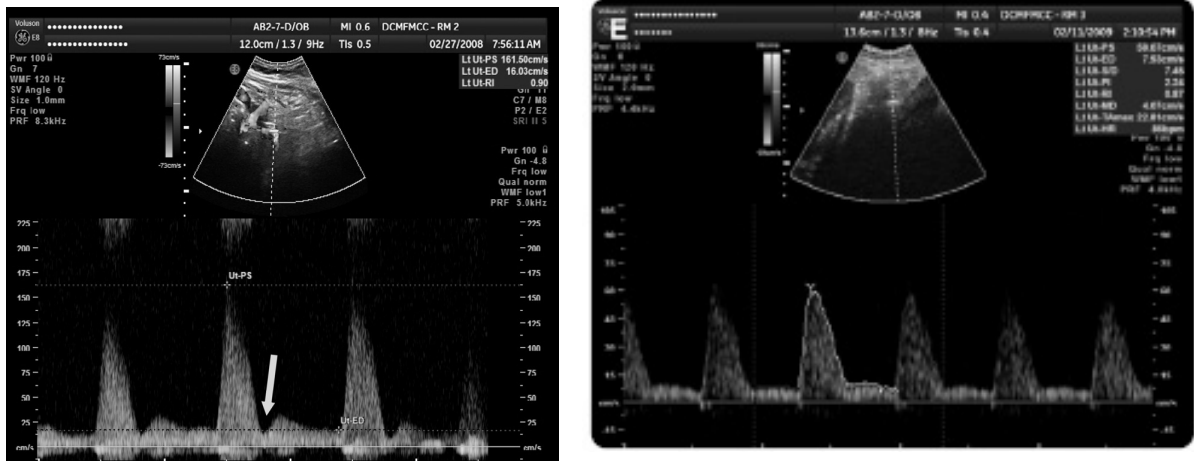


(A) En dehors de la grossesse  
(C) Au deuxième trimestre

(B) Au premier trimestre  
(D) Au troisième trimestre

Chez les patientes qui développeront une prééclampsie, plusieurs travaux ont mis en évidence une augmentation de l'IR et de l'IP au 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (figure 4, p.18). Selon une méta analyse réalisée par Cnossen *et al.*(10), l'IP moyen au 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse semble être le meilleur marqueur de risque de prééclampsie parmi tous les indices du DAU, avec un rapport de vraisemblance positif (LR+) de 4,5. Sa validité prédictive est encore meilleure pour la prééclampsie sévère (LR+=15,6). La présence d'un notch proto-diastolique au 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse est aussi associée à un risque augmenté de prééclampsie (LR+=6,5 en cas de notch bilatéral et 4,6 en cas de notch unilatéral) (figure 4, p.18). De plus le risque de développer une prééclampsie est divisé par 2 chez les patientes dont les résultats du DAU du 2<sup>e</sup> trimestre sont normaux(65).

Figure 4. Doppler des artères utérines anormaux pendant la grossesse, d'après Sciccione *et al.*(64)



A gauche : notch

A droite : indice de résistance et de pulsativité élevés

Alors que la majorité des études sur le DAU ont été réalisées au 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (donc après la 2<sup>e</sup> phase d'invasion trophoblastique), certains auteurs se sont plus récemment intéressés au DAU au 1<sup>er</sup> trimestre. Cet examen peut être réalisé en même temps que le dépistage de la trisomie 21 par la clarté nucale, soit entre 11 et 14 semaines. De plus, si des interventions préventives comme l'aspirine doivent être proposées chez des patientes à haut risque, elles ont plus de chances d'être efficaces si elles sont débutées dès la fin du 1<sup>er</sup> trimestre(66, 67). Au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse(10), l'IP a un LR+ de 5,4 (IC95% 4,1-6,7) pour la prééclampsie et la présence d'un notch bilatéral un LR+ de 3,0 (IC95% 2,4-3,3). Ainsi selon l'étude d'une cohorte de 6015 patientes à risque non déterminé de prééclampsie(61), l'IP moyen ajusté sur l'âge gestationnel, l'ethnie et l'IMC, a un taux de détection de 41,1% pour la prééclampsie et de 81,8% pour la prééclampsie précoce, pour un taux de faux positif de 10%. La validité prédictive des marqueurs cliniques seuls est inférieure à celle de la combinaison des marqueurs cliniques et des indices vélocimétriques du DAU mais la comparaison n'a pas été réalisée statistiquement (41, 61, 62). Selon une publication récente(62), la validité prédictive du DAU au 1<sup>er</sup> trimestre serait améliorée par l'utilisation de l'IP le plus bas (entre l'artère droite et l'artère gauche) plutôt que l'utilisation de la moyenne des deux valeurs. Par contre, l'étude de la présence de notch proto-diastolique semble avoir un intérêt limité au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse(8). Les performances du dépistage par le DAU restent meilleures au 2<sup>e</sup> trimestre par rapport au 1<sup>er</sup>(10). La combinaison des données du DAU du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>e</sup> trimestre sous la forme d'un

ratio, associée aux données cliniques, fournit un taux de détection de 90,9% pour 5% de faux positif(68).

La faisabilité du DAU est de 96,0% (8) à 98,9%(61) au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. La reproductibilité intra-observateur du DAU a été évaluée par Harrington *et al.*(9) et Hollis *et al.*(69) sur respectivement 10 et 63 patientes, avec 2 mesures par patientes dans chaque étude. Le coefficient de variation de l'IP est de 2,56% dans l'étude de Harrington(9) où l'échographie était réalisée par voie vaginale entre 12 et 16 semaines de grossesse. Il est de 17,6% à droite et 13,7% à gauche dans l'étude de Hollis(69), où l'échographie était réalisée par voie abdominale entre 10 et 14 semaines de grossesses. Concernant la reproductibilité inter-observateur de l'IP, le coefficient de variation est de 21,8%. Les limites de reproductibilité des indices Doppler serait liées à la grande sensibilité de ces mesures à l'angle entre le vaisseau et l'axe de la sonde, qui doit rester inférieur à 60 degrés. La concordance de l'analyse de l'aspect du spectre Doppler intra et inter-observateur est substantielle (86% et 84 %) avec un score Kappa de respectivement 0,72 et 0,68(69).

## ***7. Données sur les marqueurs biochimiques maternels***

Les taux sériques de plusieurs marqueurs biochimiques maternels ont déjà été reliés à une anomalie de l'invasion trophoblastique et donc à la prééclampsie (tableau IV, p.25). Ainsi, in vitro, le sérum issu de patientes avec des indices DAU augmentés au 1<sup>er</sup> trimestre, semble inhiber l'invasion trophoblastique(66).

Certains de ces marqueurs, comme la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), sont utilisés en routine dans le cadre du dépistage des aneuploïdies(67). D'autres marqueurs sont plus spécifiques et encore non utilisés en pratique clinique : le rapport coût efficacité de leur utilisation doit être pris en compte avant de les intégrer à un programme de dépistage.

### **7.1 Les marqueurs foeto-placentaires**

#### **7.1.1 Protéine Placentaire 13 : PP-13**

PP-13 est un homodimère de 32 kD appartenant à la famille des galectines(68), produit par le placenta, le foie et la rate du fœtus(69). Ce marqueur, qui est principalement localisé sur la membranes des syncytiotrophoblastes(70), a une grande affinité pour des sucres de la matrice extracellulaire, comme le N-acetyl glucosamine, largement exprimé au niveau du

placenta (70). PP-13 a aussi une activité lysophospholipase et lectine-like (agglutination des érythrocytes)(70). Elle serait impliquée dans le développement de l'interface foeto-maternelle.

La concentration sérique de PP-13 augmente pendant la grossesse en parallèle du développement de cette dernière(68, 71). Chez les patientes qui développent une prééclampsie, la concentration sérique au 1<sup>er</sup> trimestre est plus faible, en particulier en cas de prééclampsie précoce (tableau IV, p.25), tandis qu'au 2<sup>e</sup> trimestre elle est plus élevée, par rapport aux concentrations des femmes dont la grossesse est sans complication(68, 71, 72).

Chez les patientes dont la grossesse est non compliquée, la concentration de PP-13 est corrélée avec l'âge gestationnel, mais aussi, selon certaines études, avec l'IMC(51, 72, 73), l'âge maternel(51, 72, 73), l'ethnie(72, 73), la parité(51, 72, 73) et le tabagisme(73).

D'autres études n'ayant pas retrouvé ces corrélations(50, 71), il existe une grande hétérogénéité de la littérature concernant l'ajustement des valeurs de PP-13 en multiples de la médiane (MoM).

Des données préliminaires ont montré que la localisation et l'expression de PP-13 sont altérées chez les patientes atteintes de prééclampsie(74). Chez les femmes présentant une prééclampsie précoce, la sensibilité du tissu placentaire à la PP-13 pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse serait diminuée(74).

Des études récentes ont montré l'intérêt de la mesure de la concentration sérique de PP-13 au 1<sup>er</sup> trimestre pour le dépistage de la prééclampsie(52, 72, 73), notamment précoce (51, 75) avec des aires sous la courbe ROC variant de 0,65 à 0,91 (tableau IV, p.25). Le dosage sérique de PP-13 peut être combiné aux données du DAU du 1<sup>er</sup> trimestre pour améliorer les performances du dépistage(75).

### **7.1.2 Inhibine A**

L'inhibine A est un hétérodimère glycoprotéique de la famille des Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). L'unité foeto-placentaire est la principale source d'inhibine A en début de grossesse.(76) La concentration d'inhibine A est élevée au 1<sup>er</sup> trimestre puis faible au 2<sup>e</sup> trimestre puis augmente à nouveau au 3<sup>e</sup> trimestre pour atteindre un pic vers 37 semaines de grossesse(77, 78).

Au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse de nombreuses études ont retrouvé une augmentation significative de la concentration d'inhibine A chez les patientes qui développeront une prééclampsie par rapport aux témoins (tableau IV, p.25). Cependant selon Spencer *et al.*(79) cette augmentation est trop faible pour contribuer significativement au dépistage de la prééclampsie. La valeur prédictive de l'inhibine A a aussi été mis en évidence au 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse(80, 81). Sibai *et al.*(82) ont montré, dans une population à haut risque de prééclampsie, que la pente de l'augmentation de la concentration d'inhibine A entre le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> trimestre est supérieure chez les patientes qui développeront une prééclampsie avant 37 semaines par rapport aux témoins.

### **7.1.3 Pregnancy-associated plasma protein-A : PAPP-A**

Le dosage de PAPP-A est utilisé en routine au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse pour le dépistage combiné de la trisomie 21(67).

Il s'agit d'une métalloprotéase liant le zinc qui est responsable du clivage de l'insulin growth factor binding protein 4 (IGFBP-4). La PAPP-A joue ainsi un rôle important dans la réponse proliférative locale, notamment l'invasion trophoblastique(83). Chez les femmes enceintes, la concentration sérique de PAPP-A est plus élevée et augmente avec l'âge gestationnel(50, 84, 85). Cette concentration est significativement associée à l'IMC maternel, au tabagisme et à l'ethnie(50, 84, 85). Un taux diminué de PAPP-A au 1<sup>er</sup> trimestre est associé à un risque augmenté de fausse couche(86), de trisomie 21, 18 et 13(67), d'enfant de petit poids pour l'âge gestationnel et de prééclampsie (tableau IV, p.25). Cependant la proportion de sujets atteints de prééclampsie qui ont une concentration de PAPP-A inférieure au 5<sup>e</sup> percentile est seulement de 8 à 23%(50, 84, 85, 87), donc insuffisante pour que la PAPP-A soit utilisée isolément en dépistage. Certains travaux ont associé le dosage sanguin de la PAPP-A au 1<sup>er</sup> trimestre à l'analyse du DAU au 2<sup>e</sup> trimestre sans obtenir une valeur prédictive supérieure à celle du Doppler seul(50, 84).

### **7.1.4 A Disintegrin And Metalloprotease 12 : ADAM 12**

Cette protéine est un récepteur membranaire impliqué dans l'adhésion, la différenciation et la fusion cellulaire (88). Elle existe aussi dans une forme courte (ADAM 12-S), circulante,



qui a une activité protéolytique contre l'IGFBP-3 et IGFBP-5, régulant ainsi la biodisponibilité de l'insuline like growth factor (89).

Plusieurs travaux ont montré une diminution significative de la concentration de l'ADAM 12-S au 1<sup>er</sup> trimestre chez les femmes qui développeront une prééclampsie (tableau IV, p.25) et particulièrement chez celles qui développeront une prééclampsie précoce(90). Poon *et al.* (91) qui n'ont pas retrouvé cette diminution, avaient ajusté leurs résultats sur le poids maternel et l'origine ethnique, et pas seulement sur l'âge gestationnel comme dans les autres études sur le sujet.

### **7.1.5 Gonadotrophine chorionique humaine : hCG**

L'hCG est un hétérodimère glycoprotéique formé d'une sous-unité  $\alpha$  commune à toutes les hormones glycoprotéiques et d'une sous-unité  $\beta$  spécifique(92). Cette hormone sécrétée par le syncytiotrophoblaste permet de maintenir le corps jaune pendant les 8 premières semaines de grossesse et joue aussi un rôle dans la régulation autocrine et paracrine du trophoblaste. Sa concentration sérique augmente exponentiellement dès la fécondation pour atteindre un pic à environ 8 semaines de grossesse puis diminuer et atteindre son nadir au début du 2<sup>e</sup> trimestre(93).

L'hCG peut être dosée soit sous sa forme complète (utilisation d'anticorps contre les 2 sous-unités), soit en dosant sa sous-unité  $\beta$ , soit en dosant la fraction libre de cette sous-unité (f- $\beta$ hCG). Le dosage de f- $\beta$ hCG est utilisé au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse dans le dépistage combiné de la trisomie 21(67).

Les données concernant le lien entre la concentration sérique d'hCG et le développement ultérieur d'une prééclampsie sont discordantes : certaines études ne retrouvent pas d'association, notamment au 1<sup>er</sup> trimestre et au début du 2<sup>e</sup> pour f- $\beta$ hCG (87, 94-99) et pour hCG (100). D'autres études ont retrouvé une association entre prééclampsie et concentration élevée de hCG et  $\beta$ hCG au 2<sup>e</sup> trimestre(81, 101-111). Cette hétérogénéité des résultats s'explique par des différences (i) d'âge gestationnel au moment du dépistage, (ii) d'ajustement des données (poids, ethnie, âge gestationnel), (iii) de type dosage réalisé (f- $\beta$ hCG,  $\beta$ hCG, hCG).

## 7.2 Les marqueurs angiogéniques

### 7.2.1 Placenta growth factor : PIGF

PIGF est une glycoprotéine de 50kD de la famille des facteurs de croissance endothéliaux(112, 113). Ce médiateur de l'angiogenèse a été identifié au niveau des cellules endothéliales de la veine ombilicale et du placenta, où il est produit par le cytotrophoblaste, le syncytiotrophoblaste, et le trophoblaste extravilleux(114).

L'expression de PIGF est corrélée à la perfusion placentaire estimée par les indices du DAU, ce qui suggère qu'il participe au bon développement vasculaire et fonctionnel du placenta(115). Cependant cette corrélation n'a pas été retrouvée chez les patientes qui développeront une prééclampsie(116).

Au cours d'une grossesse normale la concentration sérique en PIGF augmente jusqu'à 29-32 semaines de grossesse puis diminue jusqu'au terme(117). Chez les patientes qui développeront une prééclampsie, la concentration suit une évolution parallèle mais inférieure à celle des patientes non atteintes(117). Vatten *et al.* ont montré que chez les patientes qui développeront une prééclampsie avant terme, la variation de concentration sérique entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>e</sup> trimestre est moindre que chez les sujets témoins(118).

Une revue systématique de la littérature publiée en 2007(119), regroupe essentiellement des travaux rétrospectifs qui ont mis en évidence une relation significative entre la concentration en PIGF après 25 semaines et le risque de prééclampsie. La concentration en PIGF avant 25 semaines n'est pas significativement diminuée lorsqu'on s'intéresse à l'ensemble des cas de prééclampsie, mais l'est dans le sous-groupe des prééclampsies sévères. De même, Baumann *et al.*(120) dans une étude regroupant 46 cas de prééclampsie tardive et 92 témoins, n'ont pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant la concentration sérique de PIGF entre 11+2 et 13+6 semaines. Par contre Poon *et al.*(5), dans une étude cas témoin de plus grande envergure, on retrouvé une diminution significative de la concentration de PIGF dans les groupes prééclampsie précoce et prééclampsie tardive, par rapport au groupe témoin. D'autres travaux (117, 118, 121) ont confirmé la diminution de PIGF dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse en cas de prééclampsie. Il existe une grande hétérogénéité dans la littérature sur les modalités d'expression des concentrations de PIGF au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. La plupart des études utilisent les données brutes(117, 118, 120, 121) alors que d'autres utilisent les MoM ajustés(5), qui

tiennent compte de l'âge gestationnel, de l'IMC, de l'ethnie et du tabagisme, chacune de ces variables étant significativement corrélée à la concentration de PlGF.

### 7.2.2 Endoglin et soluble fms-like tyrosine kinase 1

L'Endoglin et la soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) sont des facteurs inhibiteurs de l'angiogénèse.

La sFlt1 aussi appelée sVEGF-R1 (récepteur soluble du Vascular Endothelial Growth Factor type I) est un récepteur circulant antagoniste de PlGF et de VEGF(121). Son administration chez des rates enceintes a permis de reproduire le syndrome de la prééclampsie (HTA, protéinurie, vascularite glomérulaire)(122). Au 1<sup>er</sup> et au 2<sup>e</sup> trimestre, l'intérêt du dosage de sFlt1 dans le dépistage de la prééclampsie n'a pas été prouvé(119). Par contre après 25 semaines, il y a une différence significative entre les niveaux sériques de sFlt1 des patientes qui vont développer une prééclampsie sévère et ceux des patientes avec une grossesse normale(119).

L'Endoglin est un corécepteur du TGF  $\beta$ 1 et  $\beta$ 3. Une étude cas-témoin réalisée dans le cadre du protocole Calcium for Preeclampsia Prevention a montré que le taux circulant d'Endoglin est augmenté au moment du diagnostic de prééclampsie et qu'il commence à augmenter 2 à 3 mois auparavant(123). Cette augmentation était plus sévère chez les patientes qui ont développé une prééclampsie avant terme que chez les patientes qui ont développé une prééclampsie à terme. De plus le risque de prééclampsie est maximum lorsque l'élévation du taux d'Endoglin est accompagnée d'une élévation du rapport sFlt1 sur PlGF (pour la prééclampsie avant terme : ORa=31,6 95%IC [10,7–93,4] ; pour la prééclampsie à terme ORa=30,8 95%IC [10,8–87,6]), alors qu'il est faible lorsque cette élévation est isolée (pour la prééclampsie avant terme : ORa=2,3 95%IC [0,6–8,7] ; pour la prééclampsie à terme ORa=7,4 95%IC [2,6–4,3]). Au cours du suivi longitudinal l'augmentation de la concentration sérique d'Endoglin et du rapport sFlt1 sur PlGF n'a débutée qu'à partir de 17 à 20 semaines, ce qui ne permet pas d'utiliser ces marqueurs dans le dépistage de la prééclampsie au 1<sup>er</sup> trimestre.

Tableau IV. Études rapportant l'association entre la concentration sérique de différents marqueurs au 1<sup>er</sup> trimestre exprimée en MoM et le risque de prééclampsie

	Type d'étude	AG	Prééclampsie		Sans complication		ASC
			n	MoM	n	MoM	
<b>ADAM-12</b>							
Poon 2008a(91)	Cas témoin	11-14	128	0,95 <sup>NS</sup>	570	1,01	0,66
Laigaard 2005(124)	Cas témoin	10-14	160	0,86*	324	1,00	
Spencer 2008(90)	Cas témoin	11-14	64	0,71*	248	1,00	0,69
<b>Inhibine A</b>							
Akolekar 2009a(125)	Cas témoin	11-14	26 <sup>a</sup>	1,55*	208	0,98	0,68 <sup>a</sup>
Spencer 2008(90)	Cas témoin	11-14	64	1,24*	240	1,00	0,64
<b>PAPP-A</b>							
Akolekar 2009b(85)	Cas témoin	11-14	48 <sup>a</sup>	0,55*	416	1,08	0,74 <sup>a</sup>
Spencer 2007(50)	Cas témoin	11-14	88	0,89 <sup>NS</sup>	446	1,00	0,56
Poon 2009(84)	Cohorte	11-14	32 <sup>a</sup>	0,55*	7895	1,00	0,59
<b>PIGF</b>							
Poon 2008b(5)	Cas-témoin	11-14	29 <sup>a</sup>	0,61*	418	0,98	–
<b>PP-13</b>							
Akolekar 2009b(85)	Cas-témoin	11-14	48 <sup>a</sup>	0,83*	416	1,02	0,65
Chafetz 2007(52)	Cas-témoin	9-12	47	0,20*	290	1,00	0,91
Gonen 2008(72)	Cohorte	6-10	20	0,3*	1178	1,01	0,8
Huppertz 2008(71)	Cohorte	11-15	4 <sup>b</sup>	0,15*	41	1,00	–
Khalil 2009 <sup>c</sup> (73)	Cas témoin	11-14	42	0,40*	210	1,00	0,86
Nicolaides 2006(75)	Cas témoin	11-14	10 <sup>a</sup>	0,07*	423	1,00	–
Romero 2008(51)	Cas témoin	8-13	50	0,59*	250	1,00	0,66
Spencer 2007(50)	Cas témoin	11-14	88	0,69*	446	1,00	0,68
AG, âge gestationnel en semaine	a : cas de prééclampsie précoce						
ASC, aire sous la courbe	b : cas de prééclampsie tardive						
MoM, Multiple de la Médiane	c : patientes à haut risque						
<sup>NS</sup> Non significatif	* Significatif par rapport au groupe sans complication (p<0.05)						

### **8. Intérêt du dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre**

Le dépistage s'inscrit dans une démarche préventive (prévention secondaire) dont l'objectif est de traiter de façon plus efficace une affection décelée précocement voire d'empêcher son apparition. Le dépistage s'adresse à une population apparemment saine au sein de laquelle il permettra d'identifier une population à haut risque dans le but de diminuer la morbi-mortalité totale. Les tests de dépistage doivent obéir à des critères de sécurité, de simplicité, d'accessibilité, de validité et de coûts satisfaisants.

Les courbes ROC permettent d'évaluer la validité prédictive des test de dépistage, en donnant le taux de détection (sensibilité) pour un taux de faux positif (1-spécificité) choisi. Dans le cadre du dépistage de la prééclampsie, il n'y a pas de risque direct pour la mère et pour le fœtus à être détecté, même faussement, positif, contrairement au dépistage de la trisomie 21. Papageorghiou *et al.*(126) préconisent donc de maximiser le taux de détection, au risque d'augmenter le taux de faux positif.

Le ciblage des patientes à haut risque de prééclampsie permettrait de leur proposer un suivi rapproché, une prévention des complications de la prématurité induite et une prise en charge dans une structure adaptée pour les grossesses à risque. Certains traitements préventifs actuellement en cours de développement pourraient être proposés à ces patientes. Ainsi la supplémentation calcique semble réduire le risque de prééclampsie (RR 0,48, 95% IC [0,33-0,69]) mais son impact sur les complications néonatales n'a pas été prouvé(127). Une meilleure méthode de dépistage permettrait de diminuer la taille de l'échantillon des études randomisées contrôlées visant à évaluer l'efficacité d'un traitement préventif de la prééclampsie. Les études testant un moyen de prévention sur une population ciblée peuvent retrouver une efficacité du traitement préventif, alors que les études en population générale ne montraient pas cet effet. Ainsi, les résultats de essais cliniques en population générale concernant l'effet d'un antiagrégant plaquettaire (Acide acétylsalicylique à faible dose) pour prévenir la prééclampsie, sont décevants. Cependant selon plusieurs méta-analyses, ce traitement entraîne une diminution modérée du risque de prééclampsie et de complications néonatales(128, 129). Ce traitement semble particulièrement efficace lorsqu'il est introduit précocement, à la fin du 1er ou au début du 2e trimestre, sur la base des antécédents médicaux et des résultats du DAU (130, 131), ce qui répond aux données physiopathologiques décrites précédemment.

Traditionnellement, les patientes à risque de prééclampsie sont repérées dès le 1<sup>er</sup> trimestre d'après leurs antécédents médicaux et leurs caractéristiques cliniques(132). Différentes méthodes cliniques ont été décrites et leurs résultats sont hétérogènes : la méthode préconisée par le National Institute for Clinical Excellence (Grande Bretagne) permet de détecter 89,2% des cas de prééclampsie nécessitant un accouchement avant 34 semaines pour un taux de faux positif de 64,1%, tandis que l'algorithme décrit par Poon *et al.* a un taux de détection de 37% pour 5% de faux positif(132). Récemment, plusieurs modèles de dépistage combiné, c'est à dire combinant des données cliniques, biochimiques et biophysiques (DAU), ont été rapportés. Ainsi pour le dépistage de la prééclampsie précoce dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ont été associés :

- IP moyen des artères utérines, taux sérique de PIGF, pression artérielle moyenne, IMC, ethnie, antécédent familiaux de prééclampsie, parité et antécédent personnel de prééclampsie(5).
- Taux sérique de PAPP-A, PP-13 et IP moyen des artères utérines(50)
- IP le plus bas des artères utérines, ethnie, HTA chronique, parité et mode de conception et pression artérielle moyenne(62)
- IP moyen des artères utérines, taux sérique de PAPP-A, parité et antécédent de prééclampsie(84)

En effet, l'absence de corrélation entre les données vélocimétriques du DAU et les concentrations sériques des biomarqueurs autorise leur association dans des modèles de dépistage multivariés. Cependant ces différents modèles n'ont pas été comparés entre eux, et la procédure de choix du meilleur modèle prédictif dans les différentes études n'est pas toujours explicite. Ainsi, si les aires sous la courbe ROC des modèles sont statistiquement significatives par rapport à la droite de référence, peu d'études ont cherché à comparer entre elles les aires sous la courbe ROC des différents modèles prédictifs qu'elles proposent.

## **II Protocole de recherche**

### ***1. Objectifs***

Notre objectif global est de déterminer la meilleure combinaison de marqueurs cliniques, biophysiques (DAU) et biochimiques pour réaliser un dépistage de la prééclampsie au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse chez une population de patientes nullipares.

Les objectifs spécifiques sont :

- évaluer la validité prédictive respective de chaque marqueur clinique, biochimique et le Doppler du 1<sup>er</sup> trimestre pour la prééclampsie, la prééclampsie précoce et la prééclampsie sévère.
- comparer la validité prédictive de plusieurs modèles de dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre pour la prééclampsie, la prééclampsie précoce et la prééclampsie sévère.

### ***2. Stratégie et devis de recherche***

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective entre novembre 2006 et juin 2008.

### ***3. Méthodologie***

#### **3.1 Population à l'étude**

La population à l'étude était les patientes nullipares dont la grossesse était suivie à l'hôpital Sainte Justine.

Étaient exclues de l'étude : les patientes multipares, les patientes avec une grossesse multiple ou avec des fœtus atteints d'anomalies congénitales ou chromosomiques, les patientes qui étaient à plus de 14 semaines de grossesse lors de la visite d'inclusion et les patientes mineures.

L'intérêt du choix d'une population de nullipares est en 1<sup>er</sup> lieu qu'il s'agit d'une population à haut risque, facile à cibler en pratique clinique et pour laquelle le problème du délai entre les grossesses (qui peut-être un facteur de risque de prééclampsie) ne se pose

pas. Ce choix permet aussi d'exclure les femmes avec antécédent de prééclampsie, qui de toute façon bénéficient d'une surveillance accrue, comme les grossesses multiples. A l'inverse, on exclue les multipares sans antécédent dont le risque de prééclampsie est très faible. Enfin, il y aurait des différences physiopathologiques entre la prééclampsie chez les nullipares et les multipares, qui potentiellement pourraient biaiser le dépistage(4).

### **3.2 Taille de l'échantillon**

La taille de l'échantillon et/ou la puissance sont traditionnellement calculées dans les études portant sur l'évaluation d'une intervention. Cependant, dans le cas des études prédictives, il n'existe pas de technique de référence pour ce calcul. Machin D *et al.* proposent une table spécifique(133). En prévoyant une prévalence de la prééclampsie de 2,24%, comme dans une récente étude montréalaise(46), un échantillon d'au moins 893 sujets est nécessaire pour mettre en évidence par un dépistage combiné un taux de détection de 92% pour 20% de faux positifs, comparé à 62% de détection obtenus par le dépistage clinique(132). Si on considère maintenant seulement les cas de prééclampsie précoce, avec une prévalence de 0,69%(46), il faudrait un échantillon de 1014 sujets pour distinguer significativement un taux de détection de 95% pour 5% de faux positifs obtenu via un dépistage combiné par rapport au taux de détection de 37% obtenu par le dépistage clinique(132). Ces 2 projections ont été réalisées sous l'hypothèse bilatérale avec un risque  $\alpha$  de 0,05 et une puissance de 0,90.

Les performances d'un modèle prédictif sont cependant plus basées sur le nombre d'événements (cas de prééclampsie) que sur la taille totale de l'échantillon(134). Dans les modèles prédictifs multivariés, un minimum de 10 événements par variable intégrée dans le modèle est considéré comme acceptable(135). Le fait d'avoir moins de 10 événements par variable pourrait biaiser les coefficients de régression aussi bien positivement que négativement et perturber la précision de leur estimation.



### **3.3 Définition des variables**

#### **3.3.1 Antécédents médicaux et facteurs de risque de prééclampsie**

Lors de leur inclusion dans les études, les patientes étaient interrogées par une infirmière de recherche selon un questionnaire standardisé (annexe), qui portait sur leur âge, leurs antécédents de maladie à risque de prééclampsie (maladie rénale, thrombophilie, maladie auto-immune, diabète, HTA chronique, hyperthyroïdie symptomatique) et de désordres hypertensifs de la grossesse. L'infirmière de recherche mesurait aussi la taille et le poids de chaque patiente avec des instruments calibrés, afin de calculer leur IMC à l'inclusion selon la formule : poids (kg) / taille<sup>2</sup> (m).

#### **3.3.2 Évaluation du Doppler des artères utérines**

Le DAU était réalisé entre 11 et 14 semaines de grossesse selon une procédure standardisée avec un échographe de type Voluson E8 (GE Healthcare). Par voie abdominale, chaque artère utérine était identifiée par Doppler couleur, au niveau de son croisement apparent avec l'artère iliaque externe. Le Doppler pulsé était utilisé avec une distance entre les curseurs de 2 mm pour couvrir tout le vaisseau, l'angle entre l'axe du tir Doppler et l'artère utérine étant inférieur à 50 degrés. Lorsqu'au moins 3 spectres systole-diastole similaires consécutifs étaient enregistrés, l'IP était mesuré pour chaque artère utérine (droite et gauche). L'aspect du spectre artériel était examiné pour déterminer la présence ou non d'un notch uni ou bilatéral. La moyenne de l'IP était ensuite calculée. La mesure du Doppler utérin était répétée au 2<sup>e</sup> trimestre, lors de l'échographie morphologique entre 18 et 22 semaines. Toutefois les résultats de ce test du 2<sup>e</sup> trimestre ne sont pas analysés dans ce travail.

Les résultats du DAU n'étaient pas communiqués aux cliniciens responsables du suivi de la grossesse au 1<sup>er</sup> trimestre, car non validés en pratique clinique. En revanche, les résultats du Doppler utérin du 2<sup>e</sup> trimestre étaient inscrits sur le rapport de l'échographie de routine.

#### **3.3.3 Évaluation des marqueurs biochimiques**

Des échantillons (7 mL) de sang maternel ont été collectés entre 11 et 14 semaines, centrifugés pendant 10 minutes à 4000 rpm et conservés à -80 degrés Celsius sous forme de

4 aliquots par patiente au laboratoire de recherche de l'hôpital Sainte Justine. Les marqueurs biochimiques qui ont été dosés sont f-βHCG, PAPP-A, PP-13, Inhibine A, PIGF, ADAM12.

Ces dosages ont été effectués pour l'ensemble des patientes de la cohorte sauf le dosage de PIGF qui n'est disponible que pour la 2e moitié de la cohorte, car ce test n'était initialement pas prévu dans le protocole de recherche, et qu'il n'y avait pas assez de sérum disponible pour les patientes incluses la première année.

F-βhCG a été mesuré par analyse automatisée en phase solide au moyen d'une enzyme marquée par immunométrie chimiluminescente sur Immulite 2000 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA). PAPP-A a été mesuré avec le même appareil par analyse en phase solide, avec dosage immunométrique chimiluminescent enzymatique séquentiel. Les coefficients de variation étaient 3,8 et 6,0% à 0,4 et 4,2 IU/L pour PAPP-A, et 4,5 et 4,8% à 10 et 312 mg/L pour f-βHCG. L'Inhibin-A a été mesurée par analyse automatique en phase solide, avec dosage immunométrique chimiluminescent enzymatique séquentiel sur le Access-2 (Beckman-Coulter, Chaska, MN). L'imprécision totale à 51 et 331 ng/L était 5,9 and 4,9% respectivement.

Les dosages sériques de PP13, PIGF et ADAM12 ont été réalisés avec les kits DELFIA (AutoDELFLIA PP13 RUO 4062-0010, DELFLIA Xpress PIGF 6007-0010 et AutoDELFLIA ADAM12 RUO 4025-0010, respectivement) obtenu via Perkin-Elmer Life and Analytical Sciences (Turku, Finland). La variation totale des analyses était respectivement 6,6%, 4,8% and 4,3%.

Chaque échantillon était évalué sans que l'opérateur du laboratoire ne connaisse l'issue de la grossesse correspondante. Les résultats n'étaient pas révélés aux cliniciens, sauf les concentrations de f-βhCG et de PAPP-A, dans le cadre du dépistage de la trisomie 21.

### **3.3.4 Identification des issues de grossesse**

L'ensemble des patientes de la cohorte a bénéficié d'un suivi clinique au moins mensuel avec examen clinique, mesure de la pression artérielle et détection de la protéinurie sur bandelette urinaire, et dosage du rapport protéine sur créatinine urinaire (ou collecte urinaire sur 24h) au moindre signe d'appel de prééclampsie.

L'issue principale d'intérêt est la prééclampsie. En accord avec les recommandations de la SOGC, ont été considérées comme des cas de prééclampsie les patientes présentant après 20 semaines de grossesse une HTA de novo (pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg) et

une protéinurie supérieure à 0,3g/24H ou un rapport protéinurie sur créatininurie supérieur à 0,03 sur échantillon ou une protéinurie supérieure ou égale à 2+ à 2 reprises sur la bandelette urinaire ou au moins une condition adverse (voir ci-dessous). En cas d'HTA préexistante (connue avant la grossesse ou diagnostiquée avant 20 semaines), le diagnostic de prééclampsie est posé devant une protéinurie de novo ou s'aggravant ou en cas de conditions adverses.

Les patientes présentant une prééclampsie ont été divisées en 2 groupes en fonction du moment du diagnostic de la maladie : prééclampsie précoce, diagnostiquée avant 34 semaines et prééclampsie tardive, diagnostiquée à 34 semaines ou plus tard.

La prééclampsie sévère est définie par la présence d'au moins un des critères suivantes : (i) diagnostic avant 34 semaines (ii) protéinurie supérieure à 5g/24H, (iii) présence de conditions adverses :

- cliniques : céphalées, troubles visuels, douleur abdominale et de l'hypochondre droit, nausée-vomissements, douleurs thoraciques, dyspnée
- biologiques : augmentation de la créatinine, des transaminases ou de la LDH associé à une douleur de l'hypochondre droit, thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>, albuminémie < 20g/L
- fœtales : oligohydramnios, diastole ombilicale nulle ou reverse flow, mort fœtale in utero, restriction de croissance intra-utérine.

Selon les recommandations de la SOGC, l'hypertension gestationnelle est définie par une HTA de novo apparue après 20 semaines sans protéinurie ni condition adverse. Le diagnostic de prééclampsie est posé en cas d'apparition secondaire d'une protéinurie ou de conditions adverses.

Les patientes qui n'avaient présenté ni prééclampsie ni hypertension gestationnelle étaient considérées comme sans complication.

### **3.3.5 Données obstétricales**

L'âge gestationnel était déterminé d'après la longueur crano-caudale en mm (LCC) mesurée à l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre(136).

Des données sur l'issue de la grossesse ont été collectées dans le dossier médical des patientes : médication pendant la grossesse, déclenchement ou travail spontané, mode

d'accouchement (césarienne ou accouchement voix basse), poids de naissance du nouveau-né, mortalité néonatale et maternelle.

### 3.4 Collecte des données

Les données ont été recueillies à 3 temps différents pendant le suivi de la grossesse.

- **La visite d'inclusion** avait lieu entre 11 et 14 semaines de grossesse, au moment du dépistage anténatal combiné de la trisomie 21. Avant la visite, les patientes étaient informées du projet de recherche et leur consentement était obtenu. Les caractéristiques maternelles étaient enregistrées via le questionnaire précédemment évoqué. En même temps que l'échographie de mesure de la clarté nucale, un DAU était réalisé puis un échantillon de sang était recueilli.
- En **post-partum**, une revue des dossiers était réalisée par une infirmière de recherche en collaboration avec le chercheur principal, Dr François Audibert, afin d'enregistrer l'issue de la grossesse, ainsi que les données obstétricales.
- Le dosage sanguin des marqueurs a été réalisé sur les échantillons de sang cryoconservés, en 2 temps, au milieu du projet de recherche puis à la fin.

Un dossier de recherche anonymisé était utilisé par l'infirmière de recherche pour collecter les informations tout au long du protocole. Ces dossiers contenaient un formulaire standardisé (annexe) regroupant les données de la visite d'inclusion ainsi que celle de la révision des dossiers en post-partum. Ils étaient conservés en lieu sûr, uniquement accessible aux infirmières de recherche et aux assistants de recherche.

Les données ont ensuite été transférées dans une base de données informatisée par les assistants de recherche.

Les dossiers des cas de prééclampsie et d'hypertension gestationnelle ont été revus à l'aveugle et indépendamment par 2 médecins pour confirmer l'issue et vérifier la date du diagnostic (avant ou après 34 semaines).

### 3.5 Statistiques

Après avoir effectué les contrôles de concordance, les données ont été traitées selon les étapes suivantes :

- les patientes ont été divisées en 3 groupes en fonction de l'issue de leur grossesse : prééclampsie, hypertension gestationnelle, grossesse non compliquée. Dans le groupe prééclampsie, les sous-groupes de prééclampsie précoce et de prééclampsie sévère ont été identifiés.
- Le calcul des MoM (Multiples de la Médiane) et leur ajustement a été réalisé selon la méthode décrite par Cuckle et Wald(137) et utilisée par de nombreux auteurs(50-52, 72, 73). Si les marqueurs étaient significativement corrélés à l'âge gestationnel exprimé par la LCC (coefficient de Spearman, r) dans le groupe des grossesses non compliquées, la valeur médiane de chaque marqueur biochimique et indice Doppler était calculé par tranche d'âge gestationnel (11, 12, 13 semaines). Une régression linéaire pondérée selon le nombre d'observation a été réalisée entre la médiane de l'âge gestationnel et la médiane de chaque marqueur, par groupe d'âge gestationnel pour obtenir une formule donnant une valeur attendue de chaque marqueur en fonction de l'âge gestationnel. La valeur en MoM était alors calculée selon la formule : **valeur en MoM = valeur observée / valeur attendue.**
- L'ajustement des marqueurs était ensuite réalisée si nécessaire de manière séquentielle sur les variables de contrôle dans l'ordre suivant : IMC maternel, âge maternel, origine ethnique et tabagisme. Pour chaque marqueur et chaque variable de confusion les étapes suivantes ont été réalisées :
  1. test d'une éventuelle corrélation (coefficient de Spearman r, pour les variables continues) ou association (test de Mann-Whitney) entre chaque variable de contrôle et la valeur du marqueur exprimée en MoM.
  2. Si la corrélation ou l'association étaient positives, la valeur en MoM ajustée était obtenue en divisant la valeur en MoM obtenue à l'étape précédente par la valeur médiane dans chaque catégorie de la variable de contrôle. Si la variable de contrôle était une variable continue (âge maternel) cette valeur médiane était obtenue par une régression linéaire pondérée des médianes, comme pour l'âge gestationnel.

- Les valeurs ajustées en MoM ont ensuite été log transformées pour être rendues gaussiennes, ce qui a été confirmé par des test de normalité (Test de Kolmogorov Smirnov et analyse graphique).
- Des analyses univariées (test de T, Chi2 de Pearson) ont été réalisées pour comparer les valeurs de chaque marqueurs dans les groupes prééclampsie et hypertension gestationnelle aux valeurs du groupe de grossesses non compliquées.
- Les validités prédictives de chaque facteur de risque clinique, marqueur biochimique et indice Doppler ont été évaluées par la construction d'une courbe ROC et comparées entre elles.
- Après sélection des meilleurs marqueurs et test de leur corrélation, des analyses par régression logistique ont été réalisées pour évaluer l'intérêt de combiner les facteurs de risque cliniques, les marqueurs biochimiques et les indices Doppler pour le dépistage de la prééclampsie, de la prééclampsie précoce et de l'hypertension gestationnelle. La construction de chaque modèle suit les recommandations de Hosmer *et al.*(134), notamment en ce qui concerne le contrôle de la linéarité de la relation entre leurs valeurs et le logit de la probabilité prédite par le modèle. La qualité de chaque modèle a été vérifiée par un test de Hosmer-Lemeshow. Les différentes combinaisons de marqueurs ont été évaluées en comparant leur aire sous la courbe ROC.

Ces analyses ont été réalisées avec les logiciels SPSS version 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) et STATA 10.0 (StataCorp LP. College Station, TX, USA).

### **3.6 Contrôle de qualité**

Les infirmières de recherche responsables du recrutement des patientes dans l'étude, du recueil du consentement et du suivi des patientes étaient toutes certifiées et expérimentées en recherche clinique en périnatalité.

Les dossiers de tous les cas de prééclampsie et d'hypertension gestationnelle ont été révisés 2 fois, par une assistante de recherche et par un chercheur extérieur au projet et spécialiste en hypertension gestationnelle, pour s'assurer du respect des critères diagnostiques définis par la SOGC. Les cas où cette évaluation était discordance étaient gérés par consensus.

Par ailleurs 95 dossiers de grossesses non compliquées choisis aléatoirement ont été révisés par une assistante de recherche.

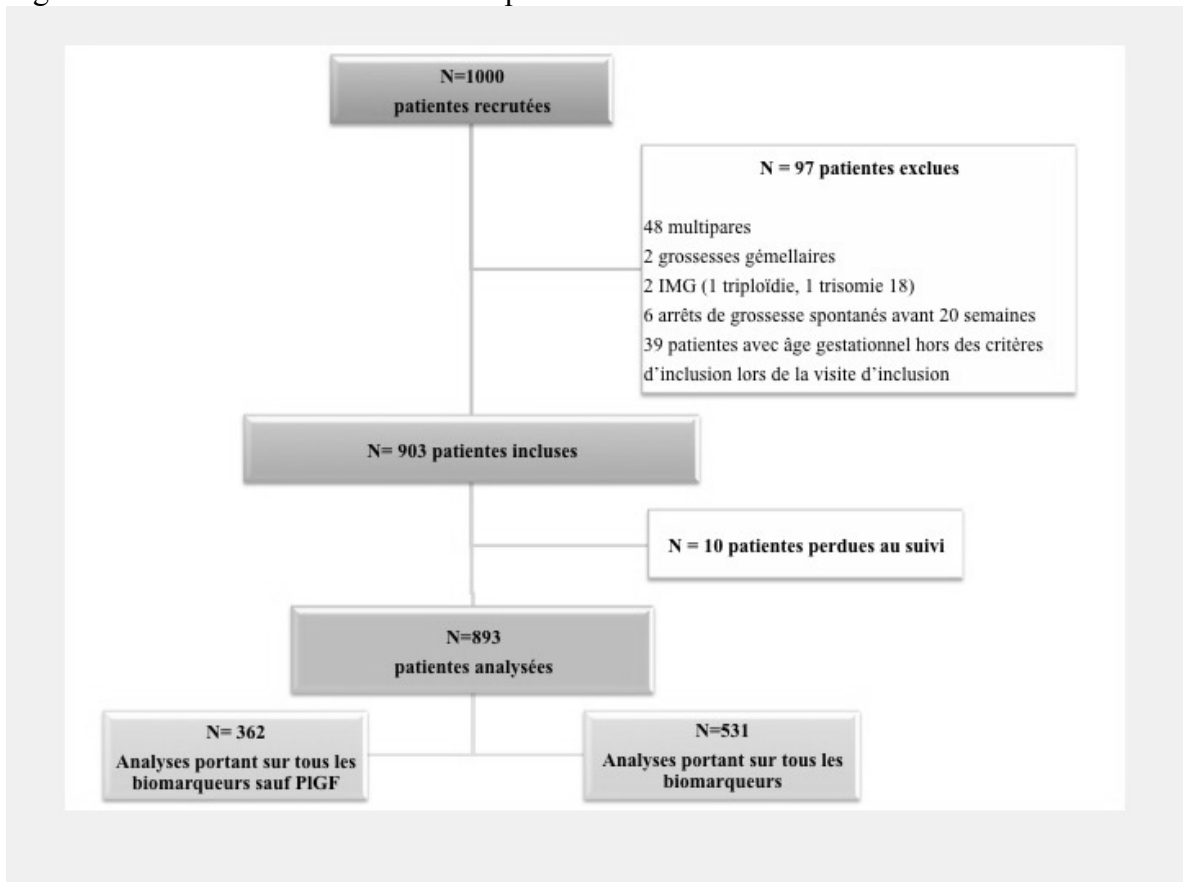
#### ***4. Éthique***

Les normes éthiques définies par la déclaration d'Helsinki ont été suivies pendant l'ensemble du déroulement de ce projet de recherche. Ainsi le consentement éclairé écrit a été recueilli pour chaque patiente de l'étude. Les dossiers de recherche et la base de donnée informatique étaient anonymisés. Notre travail a été réalisé dans le respect de la confidentialité. Ce projet de recherche avait reçu l'approbation du comité d'éthique du CHU Sainte-Justine.

### III Résultats

Sur les 1000 patientes initialement recrutées entre novembre 2005 et avril 2008, 893 dossiers ont été analysés (figure 5, p.37).

Figure 5. Recrutement et sélection des patientes entre novembre 2005 et avril 2008.



Parmi l'ensemble de la cohorte, 20 grossesses se sont compliquées d'hypertension gestationnelle (2,2%) et 40 de prééclampsie (4,5%) dont 9 de prééclampsie précoce (1,0%). Nous avons identifié 16 cas de prééclampsie sévère (1,8%). Chez 7 patientes (0,8%) un diagnostic d'HTA chronique préexistant à la grossesse a été posé en début de grossesse (avant 20 semaines). Les données descriptives maternelles et obstétricales sont présentées dans le tableau V (p. 39).

Au cours du suivi nous avons observé 4 cas de mort fœtale in utero dans le groupe des patientes « sans complication » et aucun dans les groupes prééclampsie et hypertension gestationnelle. Aucun cas de décès maternel ou néonatal n'est survenu.



### ***1. Marqueurs cliniques***

Parmi les données cliniques recueillies, l'IMC et la présence d'au moins un antécédent de maladie à risque de prééclampsie, sont significativement associées en analyse univariée avec la survenue d'une HTA gestationnelle et d'une prééclampsie (globalement, précoce, et sévère). L'ethnie afro-caribéenne (versus autre) est seulement associée à la survenue d'une prééclampsie et d'une prééclampsie précoce (Tableau V, p.39).

L'intérêt prédictif de chacune des variables clinique prise isolement est présenté sous forme de courbe ROC dans la figure 6 (p.40). L'IMC est le meilleur marqueur clinique de risque : son taux de détection pour la prééclampsie est de 67,5% pour un taux de faux positif de 24,3%.

Tableau V. Caractéristiques maternelles et obstétricales dans chaque groupe de la cohorte

Variables	Sans complication (n=833)	Prééclampsie (n=40)	Prééclampsie sévère (n=16)	Prééclampsie précoce (n=9)	Hypertension Gestationnelle (n=20)
Âge y, médiane (IQR)	29,0 (27,0-32,7)	30 (27,2-32,0) $\mu$	30,5 (24,5-35,2) $\mu$	32,0 (28,5-34,5) $\mu$	26,0 (25,2-31,7) $\mu$
BMI kg/m <sup>2</sup> médiane (IQR)	22,5 (20,8-24,9)	27,8 (22,4-30,3)**	26,6 (21,5-32,6)*	28,9 (21,8-35,1)*	26,6 (23,1-30,4)**
<b>Ethnie, n (%)</b>					
Caucasienne	671 (80,6)	30 (75,0)	12 (75,0)	6 (66,7)	17 (85,0)
Afro-caribéenne	58 (7,0)	7 (17,5)**	3 (18,8) $\mu$	3 (33,3)**	— $\mu$
Asiatique	14 (1,7)	—	—	—	—
Hispanique	23 (2,8)	1 (2,5)	1 (6,2)	—	2 (10,0)
Arabe	27 (3,2)	—	—	—	—
Autre	40 (4,8)	2 (5,0)	—	—	1 (5,0)
<b>Antécédents médicaux</b>					
Aucun n (%)	803 (96,4)	33 (82,5)	10 (62,5)	6 (66,7)	19 (95,0)
Un ou plus n (%)	30 (3,6)	7 (17,5)**	6 (37,5)**	3 (33,3)*	1 (5,0) $\mu$
HTA chronique	8 (1,0)	4 (10)	4 (25,0)	2 (22,2)	—
Diabète de type 1	4 (0,5)	—	—	—	—
Diabète de type 2	2 (0,2)	—	—	—	—
Pathologie auto-immune	6 (0,7)	1 (2,5)	—	—	—
Thrombophilie	6 (0,7)	1 (2,5)	1 (6,2)	1 (11,1)	—
Hyperthyroïdie symptomatique	1 (0,1)	1 (2,5)	1 (6,2)	—	—
Maladie rénale	3 (0,4)	2 (5,0)	2 (12,5)	—	1 (5,0)
<b>Tabagisme, n (%)</b>	56 (6,7)	2 (5) $\mu$	2 (12,5) $\mu$	1 (11,1) $\mu$	2 (10,0) $\mu$
<b>Traitement durant la grossesse, n (%)</b>					
Aucun	799 (96,1)	25 (62,5)	7 (43,8)	3 (33,3)	20,0 (100)
Antihypertenseur	10 (1,2)	12 (30,0)	7 (43,8)	4 (44,4)	—
Héparine	10 (1,2)	3 (7,5)	—	—	—
Aspirine	17 (2,0)	3 (7,5)	3 (18,7)	2 (22,2)	—
<b>Âge gestationnel à l'accouchement sem, médiane (EIQ)</b>	39,8 (38,9-40,7)	38,3 (36,0-39,4)**	36,1 (34,5-39,0)**	34,9 (33,9-36,4)**	39,1 (37,9-40,0)*
<b>HRP, n (%)</b>	3 (0,4)	3 (7,5)	3 (18,7)	2 (22,2)	—
<b>HELLP, n (%)</b>	—	5 (25,0)	3 (18,7)	1 (11,1)	—
<b>Poids de naissance, g médiane (IQR)</b>	3400 (3045 - 3665)	2937 (2197-3327)**	2215 (1632-2869)**	2000 (1465-2400)**	3387 (2781-3681) $\mu$
<b>RCIU modéré (5-10e p), n (%)</b>	5 (0,6)	4 (10,0)	1 (6,2)	—	1 (5,0)
<b>RCIU sévère (&lt;5<sup>e</sup> p), n (%)</b>	10 (1,2)	1 (2,5)	1 (6,2)	1 (11,1)	—
<b>Césarienne, n (%)</b>	169 (20,3)	14 (35,0)*	2 (16,7) $\mu$	2 (22,2) $\mu$	4 (20,0) $\mu$
<b>Accouchement prématuré, n (%)</b>	40 (4,8)	12 (30,0)	10 (62,5)	8 (11,1)	2 (10,0)
<b>Déclenchement, n (%)</b>	252 (30,2)	33 (82,5)**	12 (75,0)**	7 (58,3)**	15 (37,5)**

EIQ écart inter-quartile

HRP Hématome rétro placentaire

RCIU Restriction de croissance intra-utérine

HTA Hypertension artérielle PE Prééclampsie

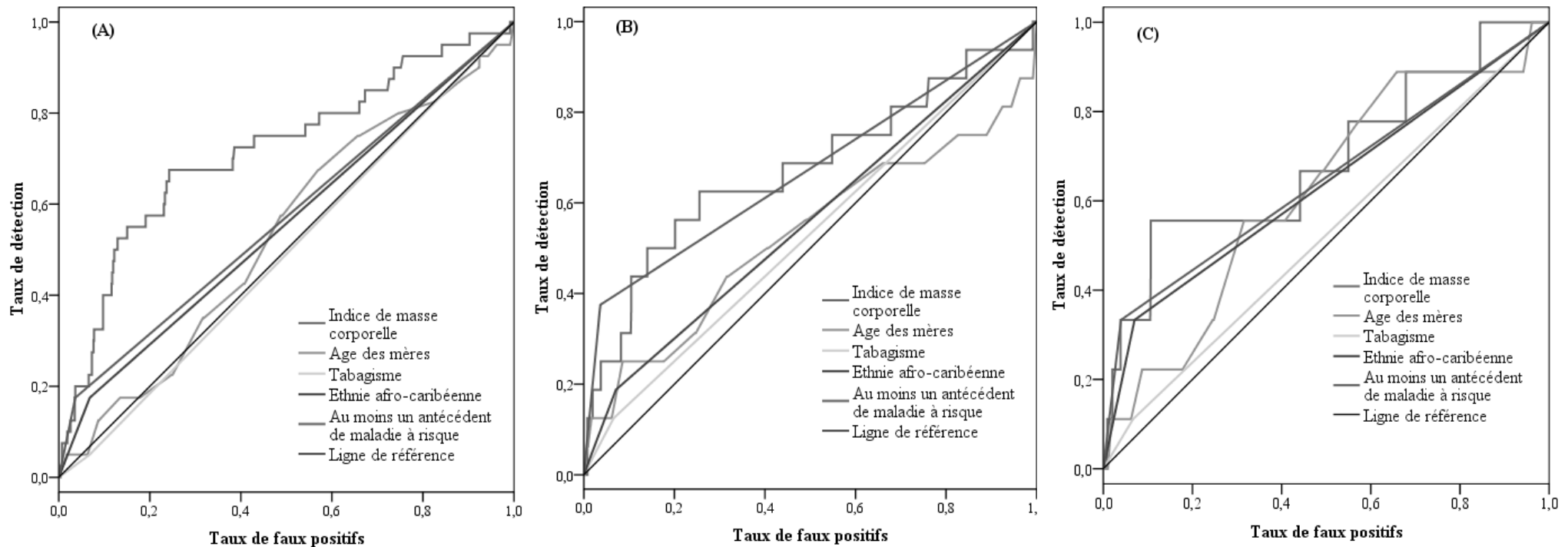
HELLP : hémolyse, cytolysse hépatique et thrombopénie(20)

HG Hypertension gestationnelle

Comparaison avec le groupe sans complication par test de Fisher ou test de Mann-Whitney :

\*\* p-value<0.001 \* p-value<0.05  $\mu$ Non significatif.

Figure 6. Courbes ROC des marqueurs cliniques pour le risque de prééclampsie (A), de prééclampsie sévère (B) et de prééclampsie précoce (C)



<i>Variables</i>	<i>ASC pour PE*</i>	<i>ASC pour PE sévère*</i>	<i>ASC pour PE précoce*</i>
Indice de masse corporelle	0,717 [0,626–0,808]	0,673 [0,514–0,833]	0,689 [0,491–0,888]
Âge des mères	0,532 [0,441–0,623]	0,529 [0,355–0,703]	0,621 [0,439–0,803]
Tabagisme	0,491 [0,401–0,581]	0,529 [0,380–0,678]	0,522 [0,326–0,718]
Ethnie afro-caribéenne	0,554 [0,456–0,651]	0,558 [0,405–0,712]	0,632 [0,412–0,843]
Au moins un antécédent de maladie à risque	0,569 [0,470–0,669]	0,669 [0,508–0,830]	0,647 [0,433–0,861]

\* [Intervalle de confiance 95%]

ASC, aire sous la courbe PE, Prééclampsie

Les résultats du modèle de régression logistique englobant les principaux marqueurs de risque clinique de prééclampsie de la littérature sont présentés dans le tableau VI (p.41). Seuls l'IMC et la présence d'au moins un antécédent de maladie à risque de prééclampsie sont significativement associés à la survenue d'une prééclampsie, d'une prééclampsie précoce et d'une prééclampsie sévère.

Tableau VI. Odds ratio ajustés des principaux marqueurs de risque clinique de prééclampsie

<i>ORa*</i>	<i>Prééclampsie</i>	<i>Prééclampsie sévère</i>	<i>Prééclampsie précoce</i>
Plus de 35 ans	1,25 [0,44–3,49]	2,83 [0,80–9,99]	2,47 [0,45–13,57]
IMC>28 kg/m <sup>2</sup>	6,15 [3,11–12,15]	3,24 [1,10–9,56]	5,00 [1,23–20,30]
Ethnie afrocaribéenne	1,71 [0,68–4,32]	1,82 [0,45–7,33]	4,05 [0,91–18,11]
Tabagisme	1,57 [0,35–6,93]	0,34 [0,07–1,67]	0,42 [0,05–3,73]
Au moins 1 antécédent à risque	3,46 [1,31–9,16]	11,30 [3,53–36,15]	7,73 [1,63–36,68]

\*Odds ratio ajustés par rapport à une patiente d'âge inférieur ou égal à 35 ans, non fumeuse, d'indice de masse corporel (IMC) inférieur à 28 kg/m<sup>2</sup>, d'ethnie autre que afro-caribéenne et sans antécédent de maladie à risque de prééclampsie [intervalle de confiance à 95%].

Une sélection des marqueurs de risque statistiquement significatif permet d'obtenir un modèle parcimonieux et stable. Sachant que le risque spécifique pour chaque patiente est donné par la formule :  $e^Y / 1 + e^Y$ ,

- Pour la prééclampsie :

$$Y = -3,995 + 1,270 \text{ si au moins un antécédent de maladie à risque} \\ + 1,571 \text{ si IMC entre 25 et 30 kg/m}^2 \\ + 1,915 \text{ si IMC supérieur à 30 kg/m}^2 \\ + 0,479 \text{ si ethnie afro-caribéenne}$$

Selon le test de Hosmer-Lemeshow ce modèle ajuste bien les données (p=0,830). L'aire sous la courbe ROC est de 0,747 IC95% [0,661-0,834]. Pour un taux de faux positif de 24,7% le taux de détection est de 70,0% (figure 8, p.54).

- Pour la prééclampsie sévère :

$$Y = -5,420 + 2,080 \text{ si au moins un antécédent de maladie à risque} \\ + 0,289 \text{ si IMC entre 25 et 30 kg/m}^2 \\ + 1,243 \text{ si IMC supérieur à 30 kg/m}^2 \\ + 1,444 \text{ si ethnies afro-caribéenne}$$

Selon le test de Hosmer-Lemeshow ce modèle ajuste bien les données ( $p=0,661$ ). L'aire sous la courbe ROC est de 0,772 IC95% [0,635-0,908]. Pour un taux de faux positif de 27,7% le taux de détection est de 75,0% (figure 8, p.54).

- Pour la prééclampsie précoce :

$$Y = -4,955 + 2,419 \text{ si au moins un antécédent de maladie à risque} \\ + 1,157 \text{ si IMC entre 25 et 30 kg/m}^2 \\ + 1,273 \text{ si IMC supérieur à 30 kg/m}^2 \\ + 0,518 \text{ si ethnies afro-caribéenne}$$

Selon le test de Hosmer-Lemeshow ce modèle ajuste bien les données ( $p=0,908$ ). L'aire sous la courbe ROC est de 0,736 IC95% [0,534-0,939]. Pour un taux de faux positif de 31,5% le taux de détection est de 66,7% (figure 8, p.54).

## ***2. Marqueurs biophysiques (Doppler)***

Le DAU n'a pas pu être réalisé chez 28 patientes (3,13%).

Nos données Doppler étant très corrélées à l'âge gestationnel (par exemple  $r=0,137$ ,  $p<0,001$  pour l'IP moyen), les valeurs attendues de l'index de pulsatilité moyen (IP-M) entre l'artère utérine droite et gauche, le plus haut (IP-H) et le plus bas (IP-B) ont été calculées en fonction de la LCC au moment de l'examen selon la technique de régression linéaire pondérée des médianes :

$$\text{IP-M attendu} = 2,524 - 0,026 \times \text{LCC} + 0,000125 \times \text{LCC}^2$$

$$\text{IP-B attendu} = 2,125 - 0,027 \times \text{LCC} + 0,000154 \times \text{LCC}^2$$

$$\text{IP-H attendu} = 2,166 - 0,00287 \times \text{LCC} - 0,000074 \times \text{LCC}^2$$

Le rapport de la valeur observée sur la valeur attendue a permis d'exprimer la valeur observée en multiple de la médiane (MoM) de la valeur attendue pour l'âge gestationnel. Les valeurs brutes et en MoM n'étant pas corrélées à l'âge maternel ( $r=-0,026$  ;  $p=0,454$ ), à l'IMC ( $r=0,023$  ;  $p=0,512$ ), à l'ethnie (1,01 versus 1,00  $p=0,533$ ), et au tabagisme (0,99 versus 1,07  $p=0,621$ ), aucun ajustement complémentaire n'a été nécessaire (coefficients de corrélation présentés pour l'IP-M).

Les valeurs médianes de l'IP de chaque groupe d'issue de la grossesse ainsi que la proportion de notch bilatéral sont présentées dans le tableau VII (p. 45). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes d'issues de grossesse quelque soit le marqueur du DAU considéré. Les valeurs prédictives de chacune de ces variables pour la prééclampsie et pour la prééclampsie sévère sont présentées dans la figure 7 (p.44) sous forme de courbe ROC.

Les meilleurs marqueurs de risque de la prééclampsie sont l'IP moyen et l'IP le plus bas, qui ont un taux de détection de 13,5% pour 10% de faux positifs. Concernant la prééclampsie sévère, ils ont un taux de détection de respectivement 13,3% et 20% pour 10% de faux positifs.

Tableau VII. Données du Doppler des artères utérines dans chaque groupe d'issue de grossesse

	<i>Sans complication</i>	<i>Prééclampsie</i>	<i>Prééclampsie précoce</i>	<i>Prééclampsie sévère</i>	<i>Hypertension Gestationnelle</i>
<b>Notch bilatéral,</b> n (%)	289 (36,5)	13 (35,1)	3 (37,5)	5 (33,3)	6 (30,0)
<b>IP-B, médiane (EIQ)</b>					
Brut	1,06 (0,79-1,48)	1,13 (0,73-1,55)	1,48 (0,55-1,74)	1,48 (0,63-1,91)	1,14 (0,85-1,90)
MoM	1,01 (0,74-1,37)	1,03 (0,69-1,55)	1,40 (0,54-1,64)	1,39 (0,59-1,70)	1,12 (0,81-1,76)
<b>IP-M, médiane (EIQ)</b>					
Brut	1,40 (1,05-1,78)	1,57 (1,18-1,76)	1,58 (1,82-1,78)	1,59 (0,83-1,98)	1,28 (1,08-2,16)
MoM	1,00 (0,74-1,26)	1,11 (0,85-1,26)	1,16 (0,63-1,25)	1,15 (0,64-1,29)	0,99 (0,79-1,49)
<b>IP-H, médiane (EIQ)</b>					
Brut	1,69 (1,22-2,18)	1,81 (1,39-2,19)	1,65 (1,11-1,92)	1,81 (1,04-2,06)	1,46 (1,27-2,24)
MoM	1,00 (1,00-1,27)	1,06 (0,87-1,28)	1,00 (0,71-1,08)	1,04 (0,69-1,25)	0,87 (0,77-1,40)

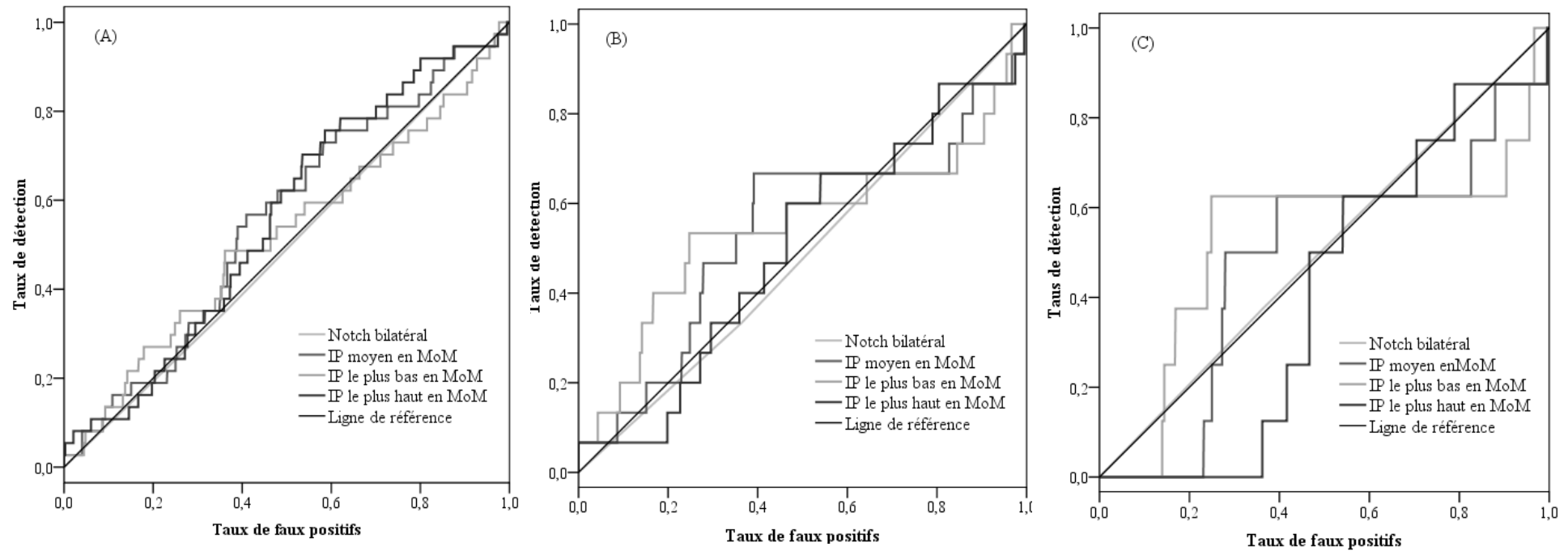
Comparaisons non significatives par rapport au groupe sans complication par test de T sur données log-transformées (variables continues) et par test du Chi-2 (variable catégorielle)

IP, index de pulsatilité des artères utérines ; B, le plus bas ; M, moyen ; H, le plus haut

IR-M, indice de résistance moyen des artères utérines

EIQ, écart interquartile

Figure 7. Courbes ROC des différents marqueurs biophysiques (Doppler) pour la prééclampsie (A), la prééclampsie sévère (B) et le prééclampsie précoce (C)



<i>Variables</i>	<i>ASC pour la PE*</i>	<i>ASC pour PE sévère*</i>	<i>ASC pour PE précoce*</i>
Notch bilatéral	0,494 [0,399–0,589]	0,485 [0,339–0,631]	0,529 [0,274–0,784]
IR–M	0,550 [0,459–0,642]	0,545 [0,374–0,717]	0,500 [0,276–0,723]
IP–B	0,517 [0,414–0,620]	0,548 [0,363–0,734]	0,529 [0,274–0,784]
IP–H	0,557 [0,470–0,644]	0,500 [0,353–0,646]	0,407 [0,264–0,551]

\* [Intervalle de confiance 95%]

ASC, Aire sous la courbe

PE, Prééclampsie



### **3. Marqueurs biochimiques**

#### **3.1 PP-13**

PP-13 n'est pas significativement corrélé à la LCC dans le groupe sans complication ( $r = -0,01$  ;  $p=0,767$ ) mais est corrélé à l'IMC ( $r=-0,27$  ;  $p<0,001$ ).

Selon la technique de régression linéaire pondérée des médianes, la valeur attendue de PP-13 est :

$$\text{PP-13 attendue} = 217,713 - 9,257 \times \text{IMC} + 0,136 \times \text{IMC}^2$$

Dans le groupe sans complication, la concentration de PP-13 en MoM ajustée sur l'IMC n'est pas significativement corrélée à l'âge maternel ( $r=0,05$  ;  $p=0,140$ ) ni associée à l'ethnie (1,07 versus 0,99 ;  $p=0,793$ ) mais est associée au tabagisme (1,02 versus 0,67 ;  $p<0,001$ ).

Les résultats de PP-13 bruts et ajustés sur l'IMC et le tabagisme sont présentés dans le tableau VIII (p.48).

#### **3.2 PIGF**

PIGF est significativement corrélé à la LCC ( $r=0,39$  ;  $p<0,001$ ). PIGF attendue est :

$$\text{PIGF attendue} = -27,413 + 1,274 \times \text{LCC} - 0,006 \times \text{LCC}^2$$

Dans le groupe sans complication, PIGF n'est pas corrélé à l'IMC ( $r=-0,01$  ;  $p=0,855$ ) ni à l'âge maternel ( $r=0,06$  ;  $p=0,205$ ).

Ce marqueur est associé à l'ethnie (1,39 versus 1,00 ;  $p<0,001$ ) et au tabagisme (1,25 versus 0,98 ;  $p=0,015$ ).

Les résultats de PIGF bruts et ajustés sur l'âge gestationnel, l'ethnie et le tabagisme sont présentés dans le tableau VIII (p.48).

#### **3.3 ADAM 12**

ADAM12 est significativement corrélé à la LCC ( $r=0,33$   $p<0,001$ ). ADAM12 attendue est :

$$\text{ADAM12 attendue(a)} = 218,614 + 3,436 \times \text{LCC} + 0,046 \times \text{LCC}^2$$

ADAM12 est significativement corrélé à l'IMC ( $r=-0,27$  ;  $p<0,001$ ) . ADMA 12 attendue est :  $\text{ADAM12 attendue(b)} = 3.190 - 0.157 \times \text{IMC} + 0.003 \times \text{IMC}^2$

Dans le groupe sans complication, ADAM12 n'est pas corrélé à l'âge maternel ( $r=0,04$  ;  $p=0,253$ ). ADAM12 est associé avec l'ethnie (1,21 versus 0,98 ;  $p=0,012$ ) et le tabagisme (0,81 versus 1,01 ;  $p<0,001$ ).

Les résultats de ADAM12 bruts et ajustés sur l'âge gestationnel, l'IMC, l'ethnie et le tabagisme sont présentés dans le tableau VIII (p.48).

### 3.4 PAPP-A

Une corrélation significative de la concentration de PAPP-A avec la LCC est mise en évidence ( $r=0,44$   $p<0,001$ ) :  $PAPP-A \text{ attendue (a)} = 2,472 - 0,100 \times LCC + 0,002 \times LCC^2$

La concentration sérique de PAPP-A est aussi corrélée avec l'IMC ( $r=-0,28$  ;  $p<0,001$ ) donc  $PAPP-A \text{ attendue (b)} = 3.281 - 0.141 \times IMC + 0.002 \times IMC^2$

PAPP-A n'est pas significativement corrélée à l'âge maternel ( $r=0,02$  ;  $p=0,489$ ) mais est associé à l'ethnie (1,37 versus 0,97 ;  $p<0,001$ ) et au tabagisme (0,87 versus 1,02 ;  $p=0,001$ ).

Les résultats de PAPP-A bruts et ajustés sur l'âge gestationnel, l'IMC, l'ethnie et le tabagisme sont présentés dans le tableau VIII (p.48).

### 3.5 Inhibine A

Il existe une corrélation significative entre concentration sérique d'inhibine A et LCC ( $r=-0,17$  ;  $p<0,001$ )

donc  $Inhibine A \text{ attendue (a)} = 563,511 - 8,359 \times LCC + 0,053 \times LCC^2$

La concentration sérique d'inhibine A est aussi corrélée avec l'IMC ( $r=-0,11$  ;  $p=0,002$ )

donc  $Inhibine A \text{ attendue (b)} = 2.822 - 0.141 \times IMC + 0.003 \times IMC^2$

Inhibine A n'est pas significativement corrélée à l'âge maternel ( $r=-0,02$  ;  $p=0,618$ ) et n'est pas associé avec l'ethnie (1,19 versus 0,98  $p=0,064$ ) ni au tabagisme (1,00 versus 0,99 ;  $p=0,235$ )

Les résultats de Inhibine A bruts et ajustés sur l'âge gestationnel et l'IMC sont présentés dans le tableau VIII (p.48).

Tableau VIII. Concentrations médianes des marqueurs biochimiques, bruts et en MoM ajustés, dans chaque groupe d'issue de grossesse

	<i>Sans complication</i>	<i>PE</i>	<i>PE précoce</i>	<i>PE sévère</i>	<i>HG</i>
<b>Inhibine A</b> , médiane (EIQ)					
N=885					
Brut	250,60 (184,50-350,60)	254,20 (193,70-346,60)	361,90 (218,40-665,20)	254,20 (207,95-381,85)	226,90 (163,75-328,35)
MoM	0,99 (0,73-1,36)	0,98 (0,71-1,39)	<b>1,47 (0,90-2,65)</b>	1,04 (0,62-1,56)	0,83 (0,68-1,30)
<b>PAPP-A</b> , médiane (EIQ)					
N=889					
Brut	2,44 (1,54-3,77)	1,78* (1,13-3,49)	2,76 (1,59-2,94)	1,77 <sup>u</sup> (1,00-3,05)	1,52* (1,09-2,48)
MoM	1,00 (0,68-1,47)	0,93 <sup>u</sup> (0,61-1,31)	<b>0,69 (0,65-1,15)</b>	<b>0,67<sup>u</sup> (0,55-1,22)</b>	0,73 <sup>u</sup> (0,51-1,21)
<b>fβ-HCG</b> , médiane (EIQ)					
N=889					
Brut	46,90 (30,80-69,50)	35,15* (25,20-54,05)	33,60 (27,60-56,70)	35,00 (25,70-71,40)	43,80 (31,55-58,80)
MoM	1,00 (0,66-1,46)	0,77 (0,60-1,23)	0,80 (0,63-1,41)	0,95 (0,61-1,51)	1,04 (0,69-1,52)
<b>PP-13</b> , médiane (EIQ)					
N=890					
Brut	77,25 (58,79-104,80)	70,73 (51,02-95,23)	70,02 (49,00-84,42)	70,36 (48,77-97,83)	63,00* (50,14-84,58)
MoM	1,00 (0,76-1,30)	0,98 (0,73-1,27)	1,04 (0,69-1,69)	0,98 (0,69-1,44)	0,90 (0,71-1,25)
<b>PIGF</b> , médiane (EIQ)					
N=531					
Brut	27,57 (21,23-35,56)	23,71 <sup>u</sup> (19,01-33,72)	27,81 (15,77-35,99)	27,81 (17,32-36,28)	29,98 (18,74-36,24)
MoM	1,00 (0,79-1,27)	<b>0,76* (0,55-1,05)</b>	<b>0,73*(0,42-1,02)</b>	<b>0,77* (0,50-1,17)</b>	1,05 (0,74-1,16)
<b>ADAM 12</b> , médiane (EIQ)					
N=888					
Brut	593,00 (467,74-759,00)	545,84 (347,01-726,47)	637,88 (481,59-850,20)	577,99 (429,25-726,00)	529,00* (385,00-705,04)
MoM	1,00 (0,80-1,24)	0,98 (0,73-1,20)	1,02 (0,73-1,32)	0,94 (0,66-1,17)	0,95 (0,69-1,29)

Comparaison par rapport au groupe sans complication par test de T sur données log-transformées \*p<0.05, <sup>u</sup>p<0.1

MoM, Multiple de la médiane ; EIQ, écart interquartile ; PE, prééclampsie ; HG, hypertension gestationnelle

### 3.6 f-βHCG

Il existe une corrélation significative entre la concentration sérique de f-βHCG et la LCC ( $r=-0,18$  ;  $p<0,001$ ).

Donc f-βHCG attendue (a) =  $14,996 + 1,591 \times LCC - 0,0174 \times LCC^2$

La concentration sérique de f-βHCG est aussi corrélée avec l'IMC ( $r=-0,19$  ;  $p<0,001$ )

donc f-βHCG attendue (b) =  $3,807 - 0,199 \times IMC + 0,003 \times IMC^2$ .

f-βHCG n'est pas significativement corrélée à l'âge maternel ( $r=-0,01$  ;  $p=0,675$ ) et n'est pas associé à l'ethnie (1,20 versus 0,99 ;  $p=0,868$ ) mais est associé au tabagisme (0,78 versus 1,01 ;  $p=0,002$ ).

Les résultats de f-βHCG bruts et ajustés sur l'âge gestationnel, l'IMC et le tabagisme sont présentés dans le tableau VIII (p.48).

Dans le groupe sans complication, il existe une corrélation significative positive des marqueurs biochimiques entre eux, sauf entre PIGF et Inhibine A (tableau IX, p.49). Cette corrélation est à prendre en compte dans le processus de modélisation.

Tableau IX. Coefficient de corrélation de Pearson entre les marqueurs biochimiques exprimés en MoM ajustés, dans le groupe sans complication

	<i>PP-13</i>	<i>PIGF</i>	<i>f-βHCG</i>	<i>Inhibine A</i>	<i>PAPP-A</i>	<i>ADAM12</i>
PP-13	1,000	0,131*	0,395*	0,460*	0,317*	0,428*
PIGF		1,000	0,190*	-0,001	0,211*	0,132*
f-βHCG			1,000	0,515*	0,203*	0,202*
Inhibine A				1,000	0,293*	0,366*
PAPP-A					1,000	0,448*
ADAM12						1,000

\*Corrélation significative au seuil  $p<0,005$

Lorsqu'on compare les aires sous la courbe ROC, PIGF semble être le meilleur marqueur de risque quel que soit le type de prééclampsie (tableau X, p.50). Ainsi, PIGF a un taux de détection de 50% pour un taux de faux positif de 15% pour la prééclampsie (Seuil 0,70 MoM), de 5% pour la prééclampsie sévère (Seuil de 0,55 MoM) et de 3% pour la prééclampsie précoce (Seuil 0,47). PAPP-A a un taux de détection pour la prééclampsie sévère de 62,5% pour 30,5% de faux positifs, correspondant à un seuil de 0,73 MoM.

l’Inhibine A semble être un bon marqueur pour la prééclampsie précoce, avec un taux de détection de 55,6% pour 20,0% de faux positifs, correspondant à un seuil de 1,46 MoM.

Tableau X. Aires sous la courbe ROC pour la prééclampsie, la prééclampsie précoce et la prééclampsie sévère, des différents marqueurs biochimiques exprimés en MoM ajustés

	<i>PE*</i>	<i>PE sévère*</i>	<i>PE précoce</i>
PAPP-A	0,559 [0,472–0,647]	<b>0,640 [0,511–0,769]</b>	0,592 [0,429–0,756]
ADAM12	0,545 [0,453–0,637]	0,584 [0,431–0,737]	0,491 [0,281–0,702]
PIGF	<b>0,653 [0,522–0,783]</b>	0,649 [0,417–0,881]	0,724 [0,470–0,978]
f-βHCG	0,577 [0,484–0,670]	0,530 [0,368–0,691]	0,538 [0,321–0,756]
Inhibine A	0,498 [0,402–0,595]	0,505 [0,335–0,675]	0,637 [0,401–0,873]
PP-13	0,519 [0,428–0,610]	0,502 [0,352–0,651]	0,482 [0,259–0,705]

\* [Intervalle de confiance 95%]

PE, Prééclampsie

#### 4. Modèles combinés

Le but de notre travail est de créer un modèle prédictif de la prééclampsie, de la prééclampsie sévère et de la prééclampsie précoce combinant les meilleurs marqueurs cliniques (IMC, au moins un antécédent de maladie à risque et ethnie), biophysiques (IP le plus bas) et biochimiques (PAPP-A et PIGF) sélectionnés dans les étapes précédentes. Le faible nombre de cas de prééclampsie précoce limite les possibilités de modélisation multivariée pour cette catégorie.

Par ailleurs, comme les données sur PIGF ne sont disponibles que 531 patientes, les analyses réalisées avec ce marqueur ne portent que sur cette partie de la cohorte.

L’étude de la relation entre les différents marqueurs biophysiques et biochimiques dans le groupe sans complication (tableau XI, p.50) met en évidence une corrélation significative négative entre les taux sériques de PAPP-A et les indices vélocimétriques du DAU.

Tableau XI. Coefficient de corrélation de Pearson entre les index de pulsatilité moyen (IP-M), le plus bas (IP-B) et le plus haut (IP-H), PIGF et PAPP-A, exprimés en MoM ajustés, dans le groupe sans complication

	<i>IP-B</i>	<i>IP-M</i>	<i>IP-H</i>
PAPP-A	-0,117*	-0,143*	-0,142*
PIGF	-0,021	-0,060	-0,082

\*Corrélation significative au seuil  $p < 0,001$

Les marqueurs biophysiques et biochimiques qui sont des variables continues ne respectent pas la règle de linéarité de la relation entre leurs valeurs et le logit de la probabilité prédite par le modèle. Une catégorisation de ces variables est donc nécessaire. Pour chacune de ces variables, nous décidons d'utiliser comme point de césure le point de la courbe ROC pour la prééclampsie sévère le plus éloigné de la ligne de référence (point maximisant le taux de détection et minimisant le taux de faux positif) : 1,38 MoM pour IP-B, 0,55 MoM pour PIGF et 0,73 MoM pour PAPP-A. Pour passer outre le problème de colinéarité entre PAPP-A et PIGF, on crée une variable catégorielle à 3 catégories : PAPP-A et PIGF diminués / PAPP-A ou PIGF diminués / PAPP-A et PIGF augmentés. Une autre variable composite est créée de la même façon en ajoutant l'IP-B.

Les aires sous la courbe des différents modèles sont présentées dans le tableau XII (p.51). La modélisation par régression logistique ne permet pas de prendre en compte le problème des comparaisons multiples ; cependant le fait que tous les coefficients de régression varient dans le même sens est rassurant.

Tableau XII. Aires sous la courbe ROC des différents modèles prédictifs combiné

<i>Modèles</i>	<i>Prééclampsie*</i>	<i>Prééclampsie sévère*</i>	<i>Prééclampsie précoce</i>
Marqueurs cliniques	0,747 [0,661-0,834]	0,772 [0,635-0,908]	0,736 [0,534-0,939]
Marqueurs cliniques + IP-B	0,773 [0,695-0,851]	0,816 [0,710-0,921]	0,770 [0,604-0,937]
Marqueurs cliniques + PAPP-A	0,754 [0,670-0,837]	0,826 [0,722-0,830]	0,789 [0,630-0,948]
Marqueurs cliniques + PAPP-A + IP-B	0,751 [0,657-0,844]	0,852 [0,768-0,935]	0,788 [0,649-0,927]
Marqueurs cliniques + PIGF	0,798 [0,694-0,903]	0,863 [0,707-1,000]	0,809 [0,528-1,000]
Marqueurs cliniques + PIGF + IP-B	0,826 [0,729-0,923]	0,838 [0,654-1,000]	0,804 [0,489-1,000]
Marqueurs cliniques + PIGF + PAPP-A	0,801 [0,701-0,900]	0,924 [0,864-0,984]	0,883 [0,796-0,970]
Marqueurs cliniques + PIGF + PAPP-A + IP-B	0,834 [0,747-0,921]	0,916 [0,822-1,000]	0,910 [0,782-1,000]

\*[Intervalle de confiance 95 %] IP-B, index de pulsatilité des artères utérines le plus bas.

#### 4.1 Comparaison des modèles pour la prééclampsie

Le meilleur modèle associe les marqueurs cliniques, l'IP-B, PAPP-A et PIGF. Sachant que le risque spécifique pour chaque patiente est donné par la formule :  $e^Y / 1 + e^Y$

$$\begin{aligned}
 Y = & -4,574 + 0,865 \text{ si au moins un antécédent de maladie à risque} \\
 & + 2,087 \text{ si IMC entre 25 et 30 kg/m}^2 \\
 & + 2,700 \text{ si IMC supérieur à 30 kg/m}^2 \\
 & + 0,789 \text{ si ethnologie afro-caribéenne} \\
 & + 0,002 \text{ si PAPP-A } < 0,73 \text{ MoM ou PIGF } < 0,55 \text{ MoM ou PI-B } > 1,38 \text{ MoM (1} \\
 & \hspace{15em} \text{marqueur sur 3 positifs)} \\
 & + 0,065 \text{ si PAPP-A } < 0,73 \text{ MoM ou PIGF } < 0,55 \text{ MoM ou PI-B } > 1,38 \text{ MoM (2} \\
 & \hspace{15em} \text{marqueurs sur 3 positifs)} \\
 & + 3,868 \text{ si PAPP-A } < 0,73 \text{ MoM et PIGF } < 0,55 \text{ MoM et PI-B } > 1,38 \text{ MoM} \\
 & \hspace{15em} \text{(3 marqueurs sur 3 positifs)}
 \end{aligned}$$

Selon le test de Hosmer-Lemeshow ce modèle ajuste bien les données ( $p=0.731$ ). Pour un taux de faux positif de 17%, ce modèle a un taux de détection de 66,7% soit un LR+ de 3,86. Pour un taux de faux positif de 23%, il a un taux de détection de 83,3% soit un LR+ de 3,61 (figure 8, p.53). La différence entre ce modèle et le modèle prenant seulement en compte les marqueurs cliniques n'est pas significative ( $p=0,191$ ) (figure 8, p.54).

#### 4.2 Comparaison des modèles pour la prééclampsie sévère

Le meilleur modèle associe les marqueurs cliniques, PAPP-A et PIGF. Sachant que le risque spécifique pour chaque patiente est donné par la formule :  $e^Y / 1 + e^Y$

$$\begin{aligned}
 Y = & -6,883 + 1,926 \text{ si au moins un antécédent de maladie à risque} \\
 & + 0,933 \text{ si IMC entre 25 et 30 kg/m}^2 \\
 & + 0,998 \text{ si IMC supérieur à 30 kg/m}^2 \\
 & + 1,673 \text{ si ethnologie afro-caribéenne} \\
 & + 4,431 \text{ si PAPP-A } < 0,73 \text{ MoM et PIGF } < 0,55 \text{ MoM} \\
 & + 2,106 \text{ si PAPP-A } < 0,73 \text{ MoM ou PIGF } < 0,55 \text{ MoM}
 \end{aligned}$$

Selon le test de Hosmer-Lemeshow ce modèle ajuste bien les données ( $p=0.868$ ). Pour un taux de faux positif de 5% ou 10%, ce modèle a un taux de détection de respectivement 62,5% (soit LR+ de 11,65) et 87,5% (soit un LR+ de 6,72) (figure 8, p.54). Le LR+ est au

maximum de 65,2. La différence entre ce modèle et le modèle prenant seulement en compte les marqueurs cliniques est à la limite de la significativité ( $p=0,067$ ) (figure 8, p.54).

### 4.3 Comparaison des modèles pour la prééclampsie précoce

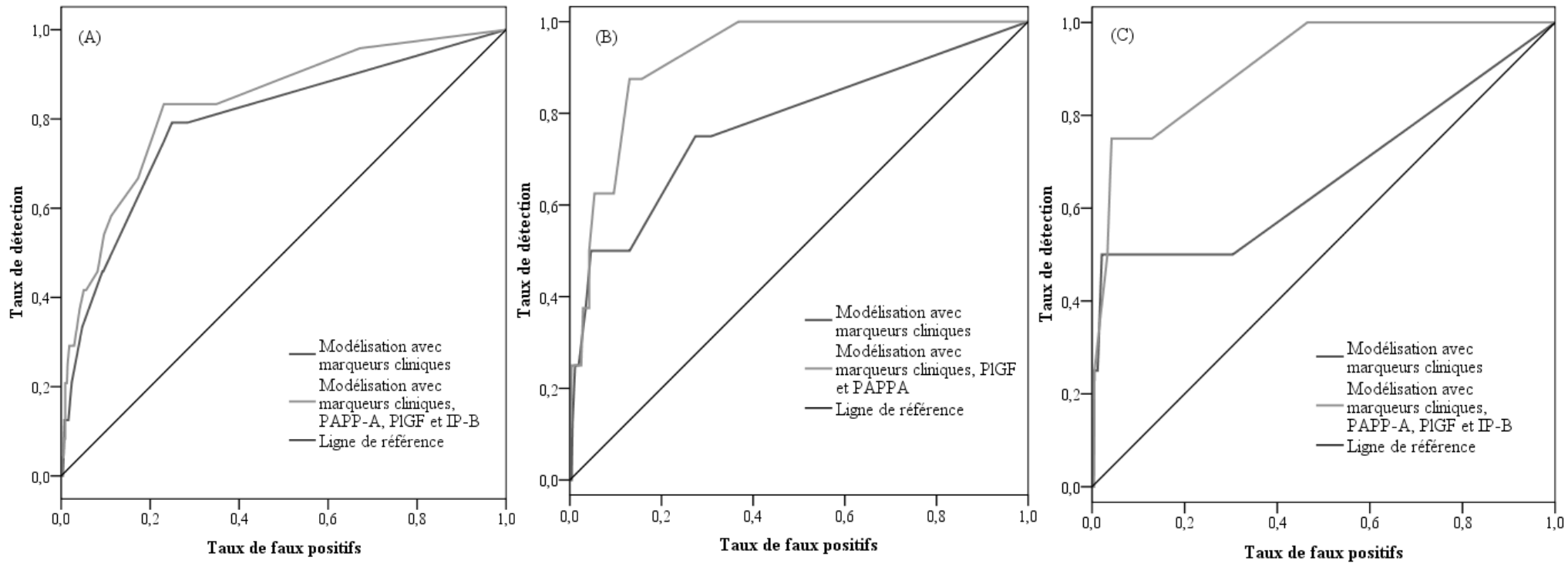
Le meilleur modèle associe les marqueurs cliniques, PAPP-A, PlGF et l'IP-B. Sachant que le risque spécifique pour chaque patiente est donné par la formule :  $e^Y / 1 + e^Y$

$$\begin{aligned}
 Y = & -21,977 + 1,753 \text{ si au moins un antécédent de maladie à risque} \\
 & + 0,608 \text{ si IMC entre 25 et 30 kg/m}^2 \\
 & + 2,433 \text{ si IMC supérieur à 30 kg/m}^2 \\
 & + 16,771 \text{ si PAPP-A } <0,73 \text{ MoM ou PlGF } <0,55 \text{ MoM ou IP-B} >1,38 \text{ MoM} \\
 & \qquad \qquad \qquad (1 \text{ marqueur sur 3 positifs}) \\
 & - 0,565 \text{ si PAPP-A } <0,73 \text{ MoM ou PlGF } <0,55 \text{ MoM ou IP-B} >1,38 \text{ MoM} \\
 & \qquad \qquad \qquad (2 \text{ marqueurs sur 3 positifs}) \\
 & + 20,170 \text{ si PAPP-A } <0,73 \text{ MoM et PlGF } <0,55 \text{ MoM et IP-B} >1,38 \text{ MoM} \\
 & \qquad \qquad \qquad (3 \text{ marqueurs sur 3 positifs})
 \end{aligned}$$

Ce modèle, qui porte sur seulement 4 cas de prééclampsie précoce et 570 patientes sans complication, ajuste bien les données (HL :  $p=1,000$ ). À un taux de faux positifs de 5% correspond une sensibilité de 75% et un LR+ de 17,81. Ce modèle n'est pas significativement différent de celui n'incluant que les marqueurs cliniques ( $p=0,135$ ) (figure 8, p.54).



Figure 8. Comparaison des courbes ROC pour la prééclampsie (A), la prééclampsie sévère (B) et la prééclampsie précoce (C) du modèles incluant les marqueurs cliniques au meilleur modèle incluant les marqueurs cliniques, biologiques et Doppler.



## IV Discussion

Les résultats de cette étude portant sur une cohorte de 893 patientes nullipares confirment l'intérêt des marqueurs de risque cliniques pour le dépistage de la prééclampsie. Nos résultats concernant les marqueurs du DAU et les marqueurs biochimiques au 1<sup>er</sup> trimestre sont plus réservés.

L'incidence de la prééclampsie dans cette étude est similaire à celle décrite dans la littérature pour les populations de nullipare, généralement entre 3 et 5%(21).

Dans ces populations, le risque spécifique de prééclampsie sévère peut être dérivé d'un algorithme incluant l'IMC, l'ethnie, la présence d'antécédent de maladie à risque et le dosage de PAPP-A et de PIGF.

### *1. Marqueurs cliniques*

Selon nos résultats, le marqueur clinique le plus intéressant pour la prédiction de la prééclampsie est l'IMC, ce qui correspond aux résultats de la littérature (tableau III, p.13).

Du point de vue physiopathologique, le lien entre prééclampsie et obésité pourrait s'expliquer par la mise en jeu dans ces deux pathologies de mécanismes inflammatoires notamment au niveau vasculaire(138).

L'autre marqueur de risque statistiquement associé à la prééclampsie dans notre étude, et concordant avec les données de la littérature(31), est la présence d'au moins un antécédent de maladie à risque. Cependant, nous n'avons pas pu détailler le rôle spécifique des différents types d'antécédent, par manque de sujets dans chaque groupe de patientes atteintes d'HTA préexistante, de thrombophilie, de diabète, de maladie rénale ou de maladie auto-immune (tableau V, p.39).

Le rôle de l'ethnie afro-caribéenne est selon nos résultats significatif en analyse bivariée, mais pas en analyse multivariée (tableaux V, p.39 et VI, p.41), peut-être du fait du faible nombre de patientes dans ce sous-groupe (65 au total). Nous ne pouvons pas exclure l'impact éventuel d'un facteur confondant, notamment l'IMC, les patientes d'origine afro-caribéenne ayant un IMC significativement supérieur. L'association entre ethnie afro-caribéenne et prééclampsie reste positive, c'est à dire que en accord avec les données de la littérature (25, 41) l'ethnie afro-caribéenne est un facteur de risque de prééclampsie.

La relation entre l'âge maternel et la survenue d'une prééclampsie n'est pas significative, ni en analyse bivariée ni en analyse multivariée. Le fait que les patientes de notre cohorte étaient relativement âgées (médiane de 29 ans dans le groupe sans complication) et que les patientes mineures étaient exclues peut avoir masqué l'effet de l'âge sur le risque de prééclampsie, qui a été démontré dans de nombreuses publications (31) (tableau III, p.13). La relation entre tabagisme et survenue d'une prééclampsie n'a pas été retrouvée significativement dans notre travail, même si l'odds ratio ajusté inférieur à 1 pour la prééclampsie sévère et la prééclampsie précoce (tableau VII, p.44) allait dans le sens d'un effet protecteur, tel qu'attendu. La proportion de fumeuses (6,7 %) dans notre cohorte était probablement insuffisante pour mettre en évidence l'effet du tabac.

Une limite de ce projet est qu'il ne prévoyait pas de mesure de la pression artérielle à l'inclusion alors que son intérêt a été démontré dans le cadre d'un dépistage combiné de la prééclampsie associant pression artérielle moyenne, marqueurs cliniques et biologiques (5, 132).

Le modèle regroupant les marqueurs cliniques significatifs démontre un taux de détection de la prééclampsie sévère d'environ 45 % pour 10% de faux positif (figure 8, p.54) ce qui correspond aux résultats de la littérature(132).

## **2. Marqueurs biophysiques (Doppler)**

Notre étude corrobore la faisabilité (96.9%) du DAU dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Les résultats réaffirment aussi le lien entre âge gestationnel et indices du DAU dans le groupe des patientes sans complication(60).

Notre travail confirme que l'IP des artères utérines est augmenté chez les patientes qui développeront une prééclampsie, en particulier chez celles qui développeront une prééclampsie précoce (tableau VI, p.41).

En accord avec Poon *et al.*(62), l'IP le plus bas a une meilleure valeur prédictive que l'IP moyen. Cette valeur plus basse dans une des 2 artères utérines correspondrait au coté de l'utérus où le placenta est implanté, donc serait un meilleur reflet de la placentation.

Cependant, concernant la valeur prédictive globale du DAU pour le dépistage de la prééclampsie, nos résultats sont bien inférieurs à ceux de la littérature,. Par exemple concernant la prééclampsie sévère, la méta-analyse de Cnossen *et al.* (10) avait démontré un taux de détection de 40% pour 10% de faux positifs, alors que nous avons retrouvé un

taux de détection de 20% pour 10% de faux positifs. Cette discordance pourrait être secondaire à une différence dans la technique utilisée. En effet, dans notre étude les mesures étaient réalisées au niveau du croisement apparent de l'artère utérine avec l'artère iliaque externe, comme cela est fait habituellement au 2<sup>e</sup> trimestre. Dans les études plus récemment publiées sur le sujet (9, 61, 139, 140), les mesures étaient par contre réalisées en regard de l'orifice interne du col, le plus près possible de celui-ci, au niveau du virage de l'artère utérine vers le corps de l'utérus.

Enfin dans les 2 seuls travaux de la littérature(9, 139) portant sur la reproductibilité du DAU au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, la reproductibilité des mesures vélocimétriques de chaque côté, droit et gauche, était évaluée séparément, tandis que la reproductibilité de l'IP moyen et de l'IP le plus bas, qui sont pourtant les données utilisées dans les études portant sur le dépistage de la prééclampsie, n'était pas rapportée.

### ***3. Marqueurs biochimiques***

Nous avons confirmé que, dans le groupe sans complication, les concentrations des biomarqueurs changent en fonction de la LCC (et donc de l'âge gestationnel) mais parfois aussi en fonction de l'IMC, de l'ethnie et du tabagisme.

D'après nos résultats, les concentrations sériques de PAPP-A et PIGF au 1<sup>er</sup> trimestre sont significativement diminuées en cas de prééclampsie subséquente, alors que les concentrations sériques d'inhibine A, de PP-13, de ADAM12 et de f-βHCG ne sont pas modifiées (tableau VIII, p.48).

Les discordances de nos résultats avec la littérature (tableau III, p.13) pourraient en partie s'expliquer par une différence dans la procédure d'ajustement. Pour PIGF, beaucoup de publications rapportent des résultats sans ajustement (117, 118, 120-122, 141). Pour les autres marqueurs, certains auteurs utilisent des modèles de régression multiple pour ajuster en un temps les valeurs des marqueurs biochimiques à plusieurs variables indépendantes (5). Ceci présuppose que, dans le groupe de patientes sans complication, les valeurs des marqueurs cliniques, brutes ou log-transformées, soient normalement distribuées, ce qui n'était pas le cas dans notre étude. Nous avons donc dû utiliser la technique d'ajustement décrite par Cuckle et Wald(137), qui n'a pas de prérequis de normalité. Cependant, dans notre cohorte, les différences de concentration sérique de ADAM12, PP-13 et Inhibine A entre les groupes sans complication et prééclampsie, même précoce, ne sont pas

significatives avant ajustement, ce qui tend à confirmer leur manque d'intérêt pour le dépistage de la prééclampsie, même précoce.

D'autre part, il y a dans la littérature une certaine hétérogénéité des techniques de dosage utilisées pour déterminer la concentration sérique des marqueurs. Ainsi pour PP13, les premières études utilisant une technique ELISA manuelle montraient une valeur très diminuée chez les patientes destinées à développer une prééclampsie (tableau IV, p.25), tandis que dans notre étude et celle de Akolekar *et al.*(85), qui utilisaient une technique automatisée DELFIA, les résultats sont moins francs. De plus une étude récente(142) a montré que 2 méthodes différentes utilisées pour le dosage de la concentration sérique de PIGF au 2<sup>e</sup> trimestre (Quantikine R&D versus Beckman Coulter) avaient des résultats très corrélés mais non proportionnels, ce qui implique que les résultats exprimés en MoM obtenu avec les 2 techniques ne seraient pas équivalents.

Nous disposons de données concernant le coefficient de variation de la mesure des différents biomarqueurs, ce qui correspond à l'imprécision globale des mesures. Cependant nous n'avons pas d'information spécifique sur la stabilité, la consistance, la reproductibilité intra et inter-observateur des mesures. Ces données, indispensables à la commercialisation des kits de mesure, seront sans doute ultérieurement disponibles.

#### **4. Modélisation**

La taille de notre cohorte, en particulier le faible nombre d'échantillons disponibles pour le dosage de PIGF et le faible nombre de cas de prééclampsie précoce limite les possibilités d'interprétation de la modélisation pour le dépistage de ce sous-groupe.

Contrairement à Prefumo *et al.*(140) nous avons retrouvé une corrélation significative entre PAPP-A et les indices vélocimétriques du DAU. Cette colinéarité pourrait expliquer l'absence d'amélioration significative du modèle associant les marqueurs cliniques et PAPP-A par l'ajout de l'IP-B.

Nous avons aussi constaté la moindre performance des modèles de dépistage de la prééclampsie par rapport aux modèles de dépistage de la prééclampsie sévère et précoce. L'hypothèse actuelle est que la prééclampsie est l'expression clinique de différents processus physiopathologiques. Les cas de prééclampsie précoce et sévère paraissent les plus pertinents à dépister car ils sont associés à une plus grande morbi-mortalité maternelle et néonatale. Ces cas seraient dus à des anomalies sévères de la placentation. En effet

l'examen anatomo-pathologique du placenta retrouve des anomalies vasculaires et des villosités choriales en cas de prééclampsie précoce mais pas en cas de prééclampsie tardive(143). Notre modèle de dépistage incluant des marqueurs biochimiques qui sont le reflet de la fonction placentaire (PIGF et PAPP-A), cela explique sa meilleure validité prédictive pour la prééclampsie sévère et précoce que pour la prééclampsie en général. Dans nos modélisations les antécédents médicaux ne semblent pas être un facteur confondant ; en effet, les coefficients de régression des biomarqueurs et des Doppler ne sont pas modifiés que l'existence d'antécédent à risque soit ou ne soit pas prise en compte dans la modélisation de la prééclampsie et de la prééclampsie sévère (résultats non rapportés). Nous n'avons pas pu isolé le rôle de la prise de médicaments (anti-hypertenseurs ou aspirine) de l'impact des antécédents médicaux, les 2 variables étant très corrélées. Il est à remarqué que aucune étude n'a pour l'instant reporté un effet de confusion de ces traitements sur le dépistage de la prééclampsie.

## Conclusion

Notre travail a montré la valeur d'un dépistage de la prééclampsie sévère associant des marqueurs cliniques (BMI, ethnie et antécédent à risque) et biologiques (PAPP-A et PIGF) qui pourrait être couplé avec celui des aneuploïdies au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. En effet le dépistage de la trisomie 21 nécessitant le dosage de la PAPP-A, la seule mesure supplémentaire à réaliser serait celle de PIGF. Des études confirmant la validité de ce type de dépistage et ses conséquences sur la morbidité et la mortalité associée à la prééclampsie, notamment précoce, sont à mettre en place.

Des études plus larges concernant l'intérêt relatif des différents biomarqueurs, notamment de l'Inhibine A, PAPP-A et PIGF pour le dépistage de la prééclampsie précoce doivent être menées.

De plus, nos résultats remettent en cause l'intérêt du Doppler utérin au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Dans l'avenir, une étude comparant la validité prédictive et la reproductibilité (corrélation et concordance) des différentes techniques de Doppler au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse est nécessaire pour comprendre l'impact que la localisation du curseur sur l'artère utérine peut avoir sur les valeurs des indices Doppler.

## Sources documentaires

1. Ananth CV, Vintzileos AM. *Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth*. Am J Obstet Gynecol. 2006 Dec;195(6):1557-63.
2. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. *Pre-eclampsia*. Lancet. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
3. Objectifs de développement du millénaire des Nations Unies. [2009]; Disponible sur : <http://www.un.org/millenniumgoals/maternal.shtml>.
4. Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, Audibert F, Fraser WD. *The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review*. Paediatr Perinat Epidemiol. 2007 Jul;21 Suppl 1:36-45.
5. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. *First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy*. Hypertension. 2009 May;53(5):812-8.
6. Audibert F. Screening for pre-eclampsia: the quest for the Holy Grail? Lancet. 2005 Apr;365(9468):1367-9.
7. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. *World health organization systematic review of screening tests for preeclampsia*. Obstet Gynecol. 2004 Dec;104(6):1367-91.
8. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. *Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Dec;18(6):583-6.
9. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. *Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation*. Br J Obstet Gynaecol. 1997 Jun;104(6):674-81.
10. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. *Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis*. Cmaj. 2008 Mar 11;178(6):701-11.
11. Magee L, Helewa M, Moutquin J, van Dadszen P, Committee fthG. *Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy*. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada Clinical Practice Guideline, No. 206. J Obstet Gynaecol Can. 2008(30):S1-S48.
12. Peek M, Shennan A, Halligan A, Lambert PC, Taylor DJ, De Swiet M. *Hypertension in pregnancy: which method of blood pressure measurement is most predictive of outcome?* Obstet Gynecol. 1996 Dec;88(6):1030-3.
13. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. *The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)*. Hypertens Pregnancy. 2001;20(1):IX-XIV.
14. *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jul;183(1):S1-S22.
15. American College of Obstetrics and Gynecology practice bulletin. *Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia*. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2002;77(1):67.
16. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, Société Française de Néonatalogie, Société Française de Médecine Périnatale. *Recommandations formalisées d'experts : prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie*. 2009.



17. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. *Subclassification of preeclampsia*. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143-8.
18. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. *Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia*. *Obstet Gynecol*. 2001 Apr;97(4):533-8.
19. Manten GT, Sikkema MJ, Voorbij HA, Visser GH, Bruinse HW, Franx A. *Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction*. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(1):39-50.
20. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. *Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome*. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Aug;175(2):460-4.
21. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. *Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004*. *Am J Hypertens*. 2008 May;21(5):521-6.
22. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang FL, Fraser WD. *Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age*. *Am J Epidemiol*. 2002 Feb 1;155(3):203-9.
23. Dahlstrom BL, Engh ME, Bukholm G, Oian P. *Changes in the prevalence of pre-eclampsia in Akershus County and the rest of Norway during the past 35 years*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(8):916-21.
24. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. *Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women*. *Hypertens Pregnancy*. 2001;20(3):269-81.
25. Tanaka M, Jaamaa G, Kaiser M, Hills E, Soim A, Zhu M, et al. *Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State: a 10-year longitudinal population-based study*. *Am J Public Health*. 2007 Jan;97(1):163-70.
26. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. *World Health Organisation analysis of causes of maternal death: a systematic review*. *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1066-74.
27. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD, et al. *Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women*. *Am J Epidemiol*. 2003 Jun 15;157(12):1108-14.
28. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. *The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia*. *N Engl J Med*. 2002 Jan 3;346(1):33-8.
29. Basso O, Christensen K, Olsen J. *Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals?* *Epidemiology*. 2001 Nov;12(6):624-9.
30. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. *Sperm exposure and development of preeclampsia*. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5):1241-3.
31. Duckitt K, Harrington D. *Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies*. *Bmj*. 2005 Mar 12;330(7491):565.
32. Hardardottir H, Kelly K, Bork MD, Cusick W, Campbell WA, Rodis JF. *Atypical presentation of preeclampsia in high-order multifetal gestations*. *Obstet Gynecol*. 1996 Mar;87(3):370-4.
33. Roberts JM, Cooper DW. *Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia*. *Lancet*. 2001 Jan 6;357(9249):53-6.
34. Chen X-K, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. *In Vitro Fertilization is Associated with an Increased Risk for Preeclampsia*. *Hypertension in Pregnancy*. 2009;28(1):1 - 12.

35. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. *Perinatal morbidity in chronic hypertension*. Br J Obstet Gynaecol. 1996 Feb;103(2):123-9.
36. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Regan L, Robinson S. *Is maternal underweight really a risk factor for adverse pregnancy outcome? A population-based study in London*. BJOG. 2001 Jan;108(1):61-6.
37. Davies AM, Czaczkes JW, Sadovsky E, Prywes R, Weiskopf P, Sterk VV. *Toxemia of pregnancy in Jerusalem. I. Epidemiological studies of a total community*. Isr J Med Sci. 1970 Mar-Apr;6(2):253-66.
38. England L, Zhang J. *Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review*. Front Biosci. 2007;12:2471-83.
39. Zhang J, Troendle JF, Levine RJ. *Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy*. Paediatr Perinat Epidemiol. 2001 Jul;15(3):226-31.
40. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. *Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia?* Am J Obstet Gynecol. 2000 Mar;182(3):589-94.
41. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. *Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Dec;32(7):877-83.
42. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. *Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study*. BMJ. 1998 May 2;316(7141):1343-7.
43. Chesley LC. *Hypertension in pregnancy: definitions, familial factor, and remote prognosis*. Kidney Int. 1980 Aug;18(2):234-40.
44. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, et al. *Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol. 1995 Oct;173(4):1042-8.
45. Rigo J, Jr., Nagy B, Fintor L, Tanyi J, Beke A, Karadi I, et al. *Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase*. Hypertens Pregnancy. 2000;19(2):163-72.
46. Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J, Jr., et al. *Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study*. Am J Obstet Gynecol. 2009 Feb;200(2):151 e1-9; discussion e1-5.
47. Broughton Pipkin F, Roberts JM. *Hypertension in pregnancy*. J Hum Hypertens. 2000 Oct-Nov;14(10-11):705-24.
48. Zafarmand MH, Nijdam ME, Franx A, Grobbee DE, Bots ML. *The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia/eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies*. J Hypertens. 2008 Sep;26(9):1726-34.
49. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. *Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia*. N Engl J Med. 2001 Mar 22;344(12):867-72.
50. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. *First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Feb;29(2):128-34.
51. Romero R, Kusanovic JP, Than NG, Erez O, Gotsch F, Espinoza J, et al. *First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol. 2008 Aug;199(2):122 e1- e11.

52. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H, et al. *First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction*. Am J Obstet Gynecol. 2007 Jul;197(1):35 e1-7.
53. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. *A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia*. JAMA. 1991 Jul 10;266(2):237-41.
54. Redman CW, Sargent IL. *Latest advances in understanding preeclampsia*. Science. 2005 Jun 10;308(5728):1592-4.
55. Lyall F. *Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy - a review*. Placenta. 2005 Apr;26 Suppl A:S31-6.
56. Ness RB, Roberts JM. *Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications*. Am J Obstet Gynecol. 1996 Nov;175(5):1365-70.
57. Teran E, Calle A, Escudero C. *Endothelial dysfunction and preeclampsia*. Am J Hypertens. 2007 Sep;20(9):1026-7; author reply 7.
58. Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Rochelson B, Grunfeld L. *Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound*. Am J Obstet Gynecol. 1986 Nov;155(5):1031-6.
59. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. *Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy*. Placenta. 1980 Jan-Mar;1(1):3-19.
60. Coppens M, Loquet P, Kollen M, De Neubourg F, Buytaert P. *Longitudinal evaluation of uteroplacental and umbilical blood flow changes in normal early pregnancy*. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 Feb;7(2):114-21.
61. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. *Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Oct;30(5):742-9.
62. Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. *Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Aug;34(2):142-8.
63. Antsaklis A, Daskalakis G, Tzortzis E, Michalas S. *The effect of gestational age and placental location on the prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler velocimetry in low-risk nulliparous women*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Dec;16(7):635-9.
64. Sciscione AC, Hayes EJ. *Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice*. Am J Obstet Gynecol. 2009 Aug;201(2):121-6.
65. Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. *The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004 Jun;18(3):383-96.
66. Ganapathy R, Ayling LJ, Whitley GS, Cartwright JE, Thilaganathan B. *Effect of first-trimester serum from pregnant women with high-resistance uterine artery Doppler resistance on extravillous trophoblast invasion*. Hum Reprod. 2006 May;21(5):1295-8.
67. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. *Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A*. Hum Reprod. 2008 Sep;23(9):1968-75.
68. Burger O, Pick E, Zwickel J, Klayman M, Meiri H, Slotky R, et al. *Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies*. Placenta. 2004 Aug;25(7):608-22.
69. Than NG, Sumegi B, Than GN, Berente Z, Bohn H. *Isolation and sequence analysis of a cDNA encoding human placental tissue protein 13 (PP13), a new lysophospholipase, homologue of human eosinophil Charcot-Leyden Crystal protein*. Placenta. 1999 Nov;20(8):703-10.

70. Nandor GT, Elah P, Szabolcs B, Andras S, Ora B, Zoltan B, et al. *Functional analyses of placental protein 13/galectin-13*. European Journal of Biochemistry. 2004;271(6):1065-78.
71. Huppertz B, Sammar M, Chefetz I, Neumaier-Wagner P, Bartz C, Meiri H. *Longitudinal determination of serum placental protein 13 during development of preeclampsia*. Fetal Diagn Ther. 2008;24(3):230-6.
72. Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al. *Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study*. Bjog. 2008 Nov;115(12):1465-72.
73. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. *First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk*. Prenat Diagn. 2009 May 5.
74. Than NG, Abdul Rahman O, Magenheim R, Nagy B, Fule T, Hargitai B, et al. *Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm pre-eclampsia and HELLP syndrome*. Virchows Arch. 2008 Oct;453(4):387-400.
75. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al. *A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Jan;27(1):13-7.
76. Muttukrishna S, Child TJ, Groome NP, Ledger WL. *Source of circulating levels of inhibin A, pro alpha C-containing inhibins and activin A in early pregnancy*. Hum Reprod. 1997 May;12(5):1089-93.
77. Muttukrishna S, George L, Fowler PA, Groome NP, Knight PG. *Measurement of serum concentrations of inhibin-A (alpha-beta A dimer) during human pregnancy*. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Apr;42(4):391-7.
78. Birdsall M, Ledger W, Groome N, Abdalla H, Muttukrishna S. *Inhibin A and activin A in the first trimester of human pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab. 1997 May;82(5):1557-60.
79. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. *Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Oct;32(5):622-6.
80. Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. *Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Jun;17(6):477-84.
81. Aquilina J, Maplethorpe R, Ellis P, Harrington K. *Correlation Between Second Trimester Maternal Serum Inhibin-A and Human Chorionic Gonadotrophin for the Prediction of Pre-eclampsia*. Placenta. 2000;21(5-6):487.
82. Sibai BM, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S, et al. *Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia?* Am J Obstet Gynecol. 2008 Sep;199(3):268 e1-9.
83. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer EM, et al. *Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development*. Development. 2004 Mar;131(5):1187-94.
84. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. *First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):23-33.

85. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. *Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia*. Prenat Diagn. 2009 Sep 23.
86. Santolaya-Forgas J, De Leon JA, Cullen Hopkins R, Castracane VD, Kauffman RP, Sifuentes GA. *Low pregnancy-associated plasma protein-a at 10(+1) to 14(+6) weeks of gestation and a possible mechanism leading to miscarriage*. Fetal Diagn Ther. 2004 Sep-Oct;19(5):456-61.
87. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. *Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth*. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Apr;87(4):1762-7.
88. Cao Y, Kang Q, Zolkiewska A. *Metalloprotease-disintegrin ADAM 12 interacts with alpha-actinin-1*. Biochem J. 2001 Jul 15, 2001;357(2):353-61.
89. Loechel F, Fox JW, Murphy G, Albrechtsen R, Wewer UM. *ADAM 12-S cleaves IGFBP-3 and IGFBP-5 and is inhibited by TIMP-3*. Biochem Biophys Res Commun. 2000 Nov 30;278(3):511-5.
90. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. *ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia*. Prenat Diagn. 2008 Mar;28(3):212-6.
91. Poon LC, Chelemen T, Granvillano O, Pandeva I, Nicolaides KH. *First-trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) and adverse pregnancy outcome*. Obstet Gynecol. 2008 Nov;112(5):1082-90.
92. Evain-Brion D, Malassine A. *Human placenta as an endocrine organ*. Growth Horm IGF Res. 2003 Aug;13 Suppl A:S34-7.
93. Srisuparp S, Strakova Z, Fazleabas AT. *The role of chorionic gonadotropin (CG) in blastocyst implantation*. Arch Med Res. 2001 Nov-Dec;32(6):627-34.
94. Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. *First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome*. Fetal Diagn Ther. 2002 Nov-Dec;17(6):352-6.
95. Sebire NJ, Roberts L, Noble P, Wallace E, Nicolaides KH. *Raised maternal serum inhibin A concentration at 10 to 14 weeks of gestation is associated with pre-eclampsia*. BJOG. 2000 Jun;107(6):795-7.
96. Raty R, Anttila L, Virtanen A, Koskinen P, Laitinen P, Morsky P, et al. *Maternal midtrimester free beta-HCG and AFP serum levels in spontaneous singleton pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus, pregnancy-induced hypertension or obstetric cholestasis*. Prenat Diagn. 2003 Dec 30;23(13):1045-8.
97. Pouta AM, Hartikainen AL, Vuolteenaho OJ, Ruokonen AO, Laatikainen TJ. *Midtrimester N-terminal proatrial natriuretic peptide, free beta hCG, and alpha-fetoprotein in predicting preeclampsia*. Obstet Gynecol. 1998 Jun;91(6):940-4.
98. Hietala R, Pohja-Nylander P, Rutanen EM, Laatikainen T. *Serum insulin-like growth factor binding protein-1 at 16 weeks and subsequent preeclampsia*. Obstet Gynecol. 2000 Feb;95(2):185-9.
99. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. *First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial)*. Am J Obstet Gynecol. 2004 Oct;191(4):1446-51.
100. Morssink LP, Heringa MP, Beekhuis JR, De Wolf BT, Mantingh A. *The association between hypertensive disorders of pregnancy and abnormal second-trimester maternal serum levels of hCG and alpha-fetoprotein*. Obstet Gynecol. 1997 May;89(5 Pt 1):666-70.

101. Ashour AM, Lieberman ES, Haug LE, Repke JT. *The value of elevated second-trimester beta-human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia.* Am J Obstet Gynecol. 1997 Feb;176(2):438-42.
102. Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, Shearing CH, Groome NP, Martin CW. *Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia.* BJOG. 2003 Jan;110(1):46-52.
103. Luckas M, Hawe J, Meekins J, Neilson J, Walkinshaw S. *Second trimester serum free beta human chorionic gonadotrophin levels as a predictor of pre-eclampsia.* Acta Obstet Gynecol Scand. 1998 Apr;77(4):381-4.
104. Muller F, Savey L, Le Fiblec B, Bussieres L, Ndayizamba G, Colau JC, et al. *Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia.* Am J Obstet Gynecol. 1996 Jul;175(1):37-40.
105. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. *Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension.* Am J Obstet Gynecol. 1993 Oct;169(4):834-8.
106. Vaillant P, David E, Lemay C, Boitte F, Devulder G, Fievet P, et al. *Plasma beta chorionic gonadotropin between 14 and 20 weeks of amenorrhea: a sign of pregnancy-related hypertension.* Presse Med. 1992 Sep 19;21(30):1413-8.
107. Wald NJ, Morris JK. *Multiple marker second trimester serum screening for pre-eclampsia.* J Med Screen. 2001;8(2):65-8.
108. Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. *Second-trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy.* N Engl J Med. 1999 Dec 30;341(27):2033-8.
109. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, et al. *Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome.* Am J Obstet Gynecol. 1999 Oct;181(4):968-74.
110. Roiz-Hernandez J, de JC-MJ, Fernandez-Mejia M. *Human chorionic gonadotropin levels between 16 and 21 weeks of pregnancy and prediction of pre-eclampsia.* Int J Gynaecol Obstet. 2006 Feb;92(2):101-5.
111. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. *Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry.* Fetal Diagn Ther. 2005;20:48-53.
112. Shore VH, Wang TH, Wang CL, Torry RJ, Caudle MR, Torry DS. *Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast.* Placenta. 1997;18(8):657.
113. DiSalvo J, Conn G, Trivedi PG, Palisi TM, Thomas KA. *Purification and Characterization of a Naturally Occurring Vascular Endothelial Growth Factor bullet Placenta Growth Factor Heterodimer.* J Biol Chem. 1995 March 31, 1995;270(13):7717-23.
114. Clark DE, Smith SK, Licence D, Evans AL, Charnock-Jones DS. *Comparison of expression patterns for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation.* J Endocrinol. 1998 December 1, 1998;159(3):459-67.
115. Welch PC, Amankwah KS, Miller P, McAsey ME, Torry DS. *Correlations of placental perfusion and PlGF protein expression in early human pregnancy.* American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006;194(6):1625.

116. Savvidou MD, Noori M, Anderson JM, Hingorani AD, Nicolaides KH. *Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Dec;32(7):871-6.
117. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. *Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia*. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):672-83.
118. Vatten LJ, Eskild A, Nilsen TIL, Jeansson S, Jenum PA, Staff AC. *Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196(3):239.e1.
119. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. *Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review*. *Obstet Gynecol*. 2007 Jan;109(1):168-80.
120. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. *First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia*. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep;199(3):266 e1-6.
121. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, et al. *First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):770-5.
122. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. *Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia*. *J Clin Invest*. 2003 Mar;111(5):649-58.
123. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. *Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia*. *N Engl J Med*. 2006 Sep 7;355(10):992-1005.
124. Laigaard J, Sorensen T, Placing S, Holck P, Frohlich C, Wojdemann KR, et al. *Reduction of the Disintegrin and Metalloprotease ADAM12 in Preeclampsia*. *Obstet Gynecol*. 2005 July 1, 2005;106(1):144-9.
125. Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, Romero XC, Nicolaides KH. *Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy*. *Prenat Diagn*. 2009 May 1;29(8):753-60.
126. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. *Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Nov;18(5):441-9.
127. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. *Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling*. *Health Technol Assess*. 2008 Mar;12(6):iii-iv, 1-270.
128. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. *Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):CD004659.
129. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. *Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data*. *Lancet*. 2007 May 26;369(9575):1791-8.
130. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. *Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial*. *Croat Med J*. 2005 Oct;46(5):826-31.

131. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. *Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches*. BJOG. 2002 Feb;109(2):161-7.
132. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. *Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach*. J Hum Hypertens. 2009 Jun 11.
133. Machin D, Campbell M, Tan S, Tan S. *Sample size tables for clinical studies*. 3e ed: Oxford: Blackwell Science; 2009.
134. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2e ed: John Wiley & Sons; 2000.
135. Harrell F. *Regression modeling strategies*. New York: Springer; 2001.
136. Robinson HP. *Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy*. Br Med J. 1973 Oct 6;4(5883):28-31.
137. Cuckle H, Wald NJ. *Testing using single markers*. In: Wald NJ, Leck I, editors. *Antenatal and neonatal screening* (2<sup>e</sup> ed). Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 1-22.
138. Walsh SW. *Obesity: a risk factor for preeclampsia*. Trends Endocrinol Metab. 2007 Dec;18(10):365-70.
139. Hollis B, Mavrides E, Campbell S, Tekay A, Thilaganathan B. *Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Dec;18(6):593-7.
140. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. *Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices*. Hum Reprod. 2004 Jan;19(1):206-9.
141. Torry DS, Wang H-S, Wang T-H, Caudle MR, Torry RJ. *Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1998;179(6):1539.
142. Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Neveux LM, Chien E, Friedman A, Rosene-Montella K, et al. *Early onset preeclampsia and second trimester serum markers*. Prenat Diagn. 2009 Oct 19.
143. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. *Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction*. BJOG. 2006 May;113(5):580-9.



## ANNEXE : FORMULAIRE D'EXPOSÉ DE CAS

### Visite 1

#### VÉRIFICATION DE L'ÉLIGIBILITÉ

##### Critères d'inclusion

*La patiente peut être ELIGIBLE à l'enquête si elle a répondu « OUI » à tous les critères d'inclusion suivants :*

La patiente est enceinte entre 11 et 14 semaines	NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/>
A au moins 18 ans	NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/>
Parle une langue connue du personnel médical	NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/>
Accouchement prévu à l'hôpital Sainte-Justine	NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/>

#### CRITÈRES D'EXCLUSION

*Indiquer si la patiente présente l'une des conditions médicales suivantes en cochant la case appropriée.*

Grossesse multiple	NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/>
Âge gestationnel >14 semaines à la première visite	NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/>

**Date à laquelle la patiente a signé  
le consentement dans le cadre de  
cette étude**  
(jj mmm aaaa)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Signature de l'infirmière de recherche  
ou investigateur qui a complété cette page du questionnaire

Date (jj-mmm-aaaa)

Numéro patiente

## ANNEXE : FORMULAIRE D'EXPOSÉ DE CAS

### ÉVALUATION INITIALE DU RISQUE DE PRÉÉCLAMPISIE

#### HISTOIRE MÉDICALE

a. **Date de naissance** (jj mmm aaaa)

b. **Ethnie**    Caucasienne     Afro-américaine     Asiatique   
                   Hispanique     Autre/mixte

c. **Histoire médicale obstétricale :**

Gravida                       Para

*Grossesses antérieures*

Année	Issue grossesse	Age gestationnel	Prééclampsie	Autres pathologies / remarques

d. **Condition médicale préexistante :**

Diabète type I	NON	<input type="checkbox"/>	OUI	<input type="checkbox"/>
Diabète type II	NON	<input type="checkbox"/>	OUI	<input type="checkbox"/>
Hypertension chronique	NON	<input type="checkbox"/>	OUI	<input type="checkbox"/>
Maladie rénale	NON	<input type="checkbox"/>	OUI	<input type="checkbox"/>
Maladie cardiaque	NON	<input type="checkbox"/>	OUI	<input type="checkbox"/>
Maladie autoimmune	NON	<input type="checkbox"/>	OUI	<input type="checkbox"/>
Hyperthyroïdie symptomatique	NON	<input type="checkbox"/>	OUI	<input type="checkbox"/>
Thrombophilie	NON	<input type="checkbox"/>	OUI	<input type="checkbox"/>

**Autre (préciser)**

Signature de l'infirmière de recherche  
 ou investigateur qui a complété cette page du questionnaire

Date (jj-mmm-aaaa)

Numéro patiente

## ANNEXE : FORMULAIRE D'EXPOSÉ DE CAS

### ÉVALUATION INITIALE DU RISQUE DE PRÉÉCLAMPSIE (SUITE)

INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC)			
Poids (Kg)	<input type="text"/>	Taille (m)	<input type="text"/>

RISQUE DE PRÉÉCLAMPSIE ASSOCIÉ AU PARTENAIRE			
Nouveau père	NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/>
<i>Si vous avez sélectionné NON ci-haut, sélectionner OUI ou NON aux choix suivants :</i>			
Partenaire ayant déjà eu un enfant avec une femme prééclamptique	NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/>
Même partenaire que la grossesse précédente	NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/>

USAGE DU TABAC			
Généralement, fumez-vous des cigarettes ?	NON	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/>
<i>Présentement la participante :</i>			
1 Fume la cigarette tous les jours	Si oui : Nombre/jour =	<input type="text"/>	
2 Fume la cigarette à l'occasion (pas tous les jours)			
3 N'a jamais fumé			
4 A cessé de fumer en début de grossesse			
5 A cessé de fumer avant la grossesse			

Signature de l'infirmière de recherche ou investigateur qui a complété cette page du questionnaire	
Date (jj-mmm-aaaa)	
Numéro patiente	

## ANNEXE : FORMULAIRE D'EXPOSÉ DE CAS

### Visite 1

#### 1<sup>er</sup> DOPPLER utérin

<b>Âge gestationnel estimé selon la dernière période menstruelle :</b>	<input type="text"/>	aines	<input type="text"/>
Dernière Période Menstruelle (jj mmm aaaa)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Âge gestationnel à l'admission estimé par l'échographie :</b>	<input type="text"/>	semaines	<input type="text"/> ours /7
Date de l'échographie précoce (jj mmm aaaa)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Longueur crano-caudale	<input type="text"/>	mm	
Diamètre bipariétal	<input type="text"/>	mm	
<b>Date d'accouchement prévue (jj mmm aaaa)</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Résultats du Doppler utérin	Droite	Gauche
Index de pulsatilité (PI= (S-D) /Vm)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Index de résistance (RI= (S-D) /S)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Flot Systolique (S)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Flot Diastolique (D)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vitesse moyenne (Vm)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Notch protodiastolique :</b>		
Aucun <input type="checkbox"/>	Unilatéral Droit <input type="checkbox"/>	Gauche <input type="checkbox"/>
	Bilatéral <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date de la 1 <sup>e</sup> prise de sang (si différente écho)	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Signature de l'infirmière de recherche ou investigateur qui a complété cette page du questionnaire	
Date (jj-mmm-aaaa)	
Numéro patiente	

## ANNEXE : FORMULAIRE D'EXPOSÉ DE CAS

### Visite 2

#### 2<sup>ème</sup> DOPPLER utérin

Âge gestationnel à la visite 2  
 estimé selon la dernière période  
 menstruelle :

semaines

jours /7

Âge gestationnel à la visite 2  
 estimé par l'échographie précoce :

semaines

/7

#### Résultats du 2<sup>e</sup> Doppler utérin

#### Droite

#### Gauche

Index de pulsatilité (PI= (S-D) /Vm)

Index de résistance (RI= (S-D) /S)

Flot Systolique (S)

/s)

Flot Diastolique (D)

n/s)

Vitesse moyenne (Vm)

n/s)

Notch protodiastolique :

Aucun  Unilatéral Droit  Gauche  Bilatéral

Date du Doppler (jj mmm aaaa)

Date de la 2<sup>e</sup> prise de sang (si différente)

Signature de l'infirmière de recherche  
 ou investigateur qui a complété cette page du questionnaire

Date (jj-mmm-aaaa)

Numéro patiente

## ANNEXE : FORMULAIRE D'EXPOSÉ DE CAS

### ISSUE de la GROSSESSE

*Indiquer si la patiente présente l'une des conditions médicales suivantes en cochant la case appropriée*

CONDITIONS MÉDICALES	NON	OUI	Non disponible
Mortalité maternelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mortalité fœtale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mortalité néonatale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prééclampsie Si oui age gestationnel au diagnostic : <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> <span><input type="text"/><input type="text"/> semaines</span> <span><input type="text"/> ans</span> </div>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypertension gestationnelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Éclampsie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HELLP syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hématome rétroplacentaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Restriction sévère de croissance fœtale (<5 <sup>ième</sup> percentile)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RCIU modérée (5 <sup>ième</sup> -10 <sup>ième</sup> percentile)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Date d'accouchement</b> (jj mmm aaaa)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<b>Age gestationnel à l'accouchement</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> nes	jour	<input type="text"/>	
<b>Poids de naissance</b>		grammes		
<b>Sexe</b>	Masculin	<input type="checkbox"/>	Féminin	<input type="checkbox"/>
<b>Mode d'accouchement</b>	Accouchement vaginal spontané		<input type="checkbox"/>	
	Césarienne avant travail		<input type="checkbox"/>	
	Césarienne en travail		<input type="checkbox"/>	
<b>Mode de début de travail</b>	Spontané		<input type="checkbox"/>	
	Induction pour raison médicale		<input type="checkbox"/>	
	Induction « sociale »		<input type="checkbox"/>	

Signature de l'infirmière de recherche ou investigateur qui a complété cette page du questionnaire	
Date (jj-mmm-aaaa)	
Numéro patiente	

## ANNEXE : FORMULAIRE D'EXPOSÉ DE CAS

### MÉDICAMENTS

*Si applicable, inscrire dans le tableau ci-dessous les médicaments que la participante a reçu au cours de sa grossesse et indiquer la posologie, la date du début et de la fin du traitement.*

Médicaments	Posologie	Début (jj mmm aaaa)	Fin (jj mmm aaaa)

### INTERVENTIONS OU AUTRES ÉVÈNEMENTS

*Si applicable, inscrire dans le tableau ci-dessous les interventions médicales que la participante a subi au cours de sa grossesse et indiquer la date.*

Interventions / Évènements	Date (jj mmm aaaa)

Signature de l'infirmière de recherche  
ou investigateur qui a complété cette page du questionnaire

Date (jj-mmm-aaaa)

Numéro patiente