

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 096

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en gynécologie-obstétrique

par

Laurent Petit

Né le 13 décembre 1982 à Noisy-le-Sec

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2013

CONSTRUCTION D'UN SCORE DE DEPISTAGE DE PROTEINURIE SIGNIFICATIVE APRES 24 SA

Président : Monsieur le Professeur Philippe

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nguyen

Remerciements :

Monsieur le Professeur Philippe,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury

Veillez recevoir mes remerciements respectueux.

Monsieur le Docteur Nguyen,

Pour m'avoir accompagné dans ce projet et pour votre soutien en biostatistique,

Merci sincèrement d'avoir dirigé ce travail,

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

Monsieur le Professeur Lopes,

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury,

Veillez trouver dans ce témoignage l'expression de ma profonde reconnaissance.

Madame le Professeur Hourmant,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Sommaire

Liste des abréviations.....	5
1. INTRODUCTION	7
2. PHYSIOLOGIE RENALE PENDANT LA GROSSESSE	8
3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PROTEINURIE.....	9
4. RAPPORT PROTEINURIE SUR CREATININURIE ET GROSSESSE	11
5. MATERIELS ET METHODE	14
5.1. Design de l'étude	14
5.2. Critères d'inclusion	14
5.3. Critères d'exclusion	14
5.4. Recueil des données	14
5.5. Méthodes statistiques	15
5.6. Méthode de construction du score de risque	16
5.6.1. Régression logistique :	16
5.6.2. Régression Optimisée (ROP) :	17
6. RESULTATS	18
6.1. Origine de la population :	18
6.2. Population et statistique descriptive :	18
6.3. Analyse comparative cas-témoins :	22
6.4. construction du score :	23
6.4.1. Régression logistique :	23
6.4.2. Résultats du modèle ROP.....	25
7. DISCUSSION	27
8. CONCLUSION	31
9. BIBLIOGRAPHIE.....	32

Tableau 1: seuils définis par les auteurs	13
Tableau 2: critères retenus pour la création du score	15
Tableau 3: patientes hospitalisées en dehors d'une suspicion de prééclampsie et protéinurie significative correspondante	21
Tableau 4: caractéristiques épidémiologiques des populations malade et non malade	22
Tableau 5: résultat de la régression logistique sans sélection de variables	23
Tableau 6 : résultats du score de risque selon la régression logistique	24
Tableau 7 : résultats de la régression logistique avec sélection de variables	25
Tableau 8: incidence l'éclampsie dans différents pays	27
Tableau 9: marqueurs biologiques en lien avec la prééclampsie	28
Figure 1: étiologies des faux positifs et faux négatifs de la bandelette urinaire	8
Figure 2: barrière glomérulaire	10
Figure 3: rôle du tubule proximal en cas de protéinurie	11
Figure 4 : flow-chart de sélection de notre population	18
Figure 5: répartition des patientes hospitalisées pour suspicion de prééclampsie	20
Figure 6: courbe ROC du score avec la régression logistique	24

Abréviations :

ADAM 12 : A disintegrin and metalloprotease 12

aFP: alpha foeto-protéine

AMN : amnionless

BFG : barrière de filtration glomérulaire

BU : bandelette urinaire

DFG : débit de filtration glomérulaire

FPR : flux plasmatique rénal

HCG : hormone gonadotrophine chorionique

HELLP syndrome: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count syndrome

HTA: hypertension artérielle

ICAM1s : Soluble intercellular adhesion molecule 1

MAP: menace d'accouchement prématuré

MCMA: Mono-choriale Mono-amniotique

NICE: National Institute for Health and Clinical excellence

OAP: oedème aigu du poumon

PAPP-A : pregnancy associated plasma protein A

PE: prééclampsie

PLGF : placental growth factor

PP : placenta praevia

PP 13 : placental protein 13

PTX 3 : pentraxine 3

RCIU : retard de croissance intra-utérin

RL : régression logistique

ROP : régression optimisée

RPC: rapport protéinurie sur créatininurie

RPM : rupture prématurée des membranes

SA : semaines d'aménorrhée

sFlt1: soluble fms-like tyrosine kinase-1

SOMANZ: Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand

1. INTRODUCTION

L'existence d'un syndrome spécifique à la grossesse, la prééclampsie, dont la définition inclut la protéinurie est le révélateur du lien inextricable qui lie rein et grossesse. Le rein a 3 principales fonctions que sont l'épuration des toxiques, le maintien de l'homéostasie hydro-électrique et la sécrétion d'hormones (rénine, EPO...). Dès le début de la grossesse, des modifications physiologiques sont déjà présentes ; d'un point de vue anatomique, on observe une augmentation de leur taille et de leur poids, une hypotonie pyélocalicielle (plus marquée à droite du fait de la dextro-rotation de l'utérus) et d'un point de vue fonctionnel, une augmentation de la perfusion rénale avec augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) de l'ordre de 40 à 60% dans la seconde moitié de la grossesse(1) et des modifications de la fonction tubulaire (expliquant la glycosurie physiologique et une amino-acidurie). L'augmentation du DFG explique l'apparition de la protéinurie physiologique (inférieure à 300mg/j) et la diminution de la créatininurie et de l'uricémie. Le métabolisme hydro-sodé est également modifié et se caractérise par une rétention hydro-sodée (œdème). Enfin le débit cardiaque augmente mais, du fait d'une vasodilatation périphérique, la pression artérielle diminue. Au contraire, en cas de prééclampsie, malgré un débit de perfusion rénal conservé, le DFG est en revanche diminué (91 ml/min/1,73m² versus 149 ml/min/1.73 m²) (2).

La prééclampsie est un syndrome spécifique à la grossesse défini par l'apparition chez une femme enceinte de plus de 20 SA initialement normotendue, d'une hypertension artérielle (TAs>14 mmHg et/ou TAd >9mmHg) et d'une protéinurie supérieure à 0,3g/24h; ces anomalies devant disparaître dans les 6 semaines du post-partum (3). L'incidence de la prééclampsie en France est estimée entre 0,5 et 2 % mais est cependant responsable d'une forte morbi-mortalité foeto-maternelle. Le gold-standard pour le diagnostic d'une protéinurie significative (ie > 0,3g/24h) est la réalisation de la protéinurie des 24 heures mais celle-ci est de réalisation longue et fastidieuse.

Le dépistage d'une protéinurie, en pratique courante, est réalisé par le biais de la bandelette urinaire à chaque consultation, cependant cette méthode est connue pour avoir des taux importants de faux positif et de faux négatif (4,5) ayant pour conséquence des consultations aux urgences gynéco-obstétricales voire parfois des hospitalisations blanches.

Faux positifs	Faux négatifs
• Antiseptique/chlorhexidine dans le récipient de recueil d'urine • Urine alcaline (pH > 8) • Immersion longue • Urines concentrées • Macrohématurie/leucocyturie • Pénicilline/sulfamidés +	• Urine diluée (gravité > 1,015) • Protéinurie ≠ de l'albumine ou de bas poids moléculaire

Figure 1: étiologies des faux positifs et faux négatifs de la bandelette urinaire (6)

2. PHYSIOLOGIE RENALE PENDANT LA GROSSESSE (7)

Lors de la grossesse, des modifications hémodynamiques majeures s'opèrent. Dès le début de la grossesse, sous l'effet de l'œstrogène, de la progestérone et des prostaglandines, on note une vasodilatation qui, couplée à diminution de la réponse à la noradrénaline et l'angiotensine II, permet une diminution des résistances vasculaires systémiques. On observe en effet une diminution moyenne de 10mmHg de la tension artérielle dès le deuxième trimestre. Cette diminution stimule l'activité de la rénine ayant pour conséquence un hyperaldostéronisme secondaire responsable d'une rétention hydrosodée. L'augmentation du volume plasmatique (de l'ordre de 25 à 30%) qui en résulte induit une hémodilution et une augmentation du débit cardiaque.

Le rein est également le siège de modifications physiologiques importantes lors de la grossesse. D'un point de vue macroscopique, les changements s'observent au niveau du des reins eux-mêmes et des voies excrétrices (8). Leur taille augmente de 1 à 1,5cm, probablement en rapport avec la rétention due à l'hypervolémie plutôt qu'à une hypertrophie du parenchyme. Les voies excrétrices sont dilatées sous l'effet de la progestérone qui relâche les fibres musculaires lisses des uretères. Cette dilatation est plus marquée à droite du fait de la dextro-rotation de l'utérus.

D'un point de vue fonctionnel, l'augmentation de la volémie et la vasodilatation rénale entraînent une augmentation du flux plasmatique rénal (FPR), de 40 à 50% dès le premier trimestre et donc une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Biologiquement, le taux de créatinine est donc physiologiquement plus bas pendant la grossesse. Des observations sur le rat suggèrent d'une part le rôle de la relaxine, peptide

proche de l'insuline et sécrétée par le placenta et la décidua dans la vasodilatation rénale (9,10) et d'autre part, le rôle de la production locale endothéliale de NO afin de diminuer le tonus des artéioles afférentes et efférentes glomérulaires (11). L'objectif de ces modifications est de permettre une augmentation du DFG sans augmentation de la pression intraglomérulaire et donc sans abîmer le rein.

Les fonctions tubulaires sont également modifiées. Au niveau du tubule rénal proximal, la clairance de l'acide urique est augmentée et la réabsorption de glucose et d'acides aminés est diminuée, expliquant ainsi la glycosurie et la protéinurie modérée physiologique pendant la grossesse. Le tubule distal, sous l'influence des taux élevés de prostaglandine E2 et de la moins bonne réponse des récepteurs à la vasopressine, a une moins bonne capacité de concentration des urines. Cependant, malgré la tendance à la polyurie et probablement en rapport avec le taux d'HCG par l'intermédiaire de la vasopressine et de la relaxine, l'osmolalité plasmatique et la natrémie sont diminuées. Cette hyponatrémie est discrète et ne nécessite pas de correction.

3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PROTEINURIE

La barrière de filtration glomérulaire (BFG) a comme rôle essentiel de filtrer les protéines de haut poids moléculaire (supérieur à 60 kDa) et de laisser passer l'eau et les solutés de faible poids moléculaires. Elle est composée de 3 couches : l'endothélium capillaire glomérulaire, la membrane basale glomérulaire et les podocytes.

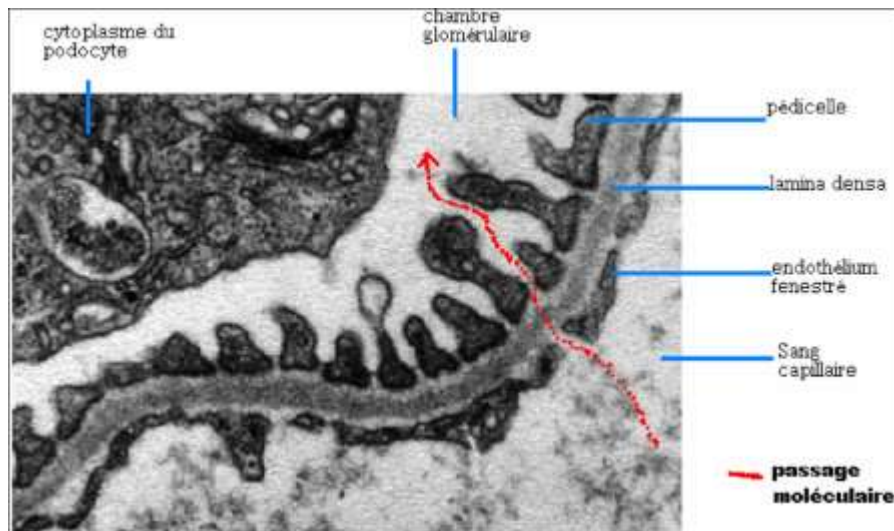


Figure 2: barrière glomérulaire (d'après(12))

L'endothélium, largement fenêtré, n'oppose aucune restriction au passage des protéines. La membrane basale est composée de glycoprotéine et est percée de pores de 40 nm ; elle participe pour 30% de la filtration en rapport avec la taille. En outre sa composition chimique riche en charge négative lui confère également le rôle de filtration en rapport avec la charge. Les podocytes recouvrent la face externe de la membrane basale par l'entrecroisement très fin de leurs pédicelles à laquelle ils sont rattachés par l'intermédiaire d'intégrine et de récepteurs cellulaires. Les pédicelles sont liés entre eux par les diagrammes de fente. Ces structures sont composées de protéines de liaisons cellulaires (cadhérine, cathénines) et de protéines spécifiquement exprimés dans le rein (néphrine, podocine, canal TRPC6) et sont percées de pores dont la taille est inférieure à celle de l'albumine. De l'absence d'une de ces protéines, résulte l'apparition d'une protéinurie, faisant du diagramme de fente l'élément clé de la filtration glomérulaire.

L'albumine, du fait de sa taille et de sa charge négative, traverse peu la BFG. On retrouve cependant dans l'urine primitive une petite fraction d'albumine, qui sera réabsorbée dans les tubules proximaux de la même manière que les protéines plus petites qui, elles aussi, ont passé la BFG.

Le processus réabsorption se fait par un mécanisme d'endocytose à l'aide d'un complexe de 3 protéines. Dans le cas de l'albumine, les 3 protéines du complexe sont la cubuline, récepteur membranaire de l'albumine dans le tubule proximal, la mégaline, protéine transmembranaire qui aurait plutôt un rôle d'internalisation, et enfin l'amionless qui est une autre protéine transmembranaire qui interagit avec la cubuline. L'absence de cubuline ou de mégaline est responsable d'une microalbuminurie ; le rôle de l'amionless est moins connu.

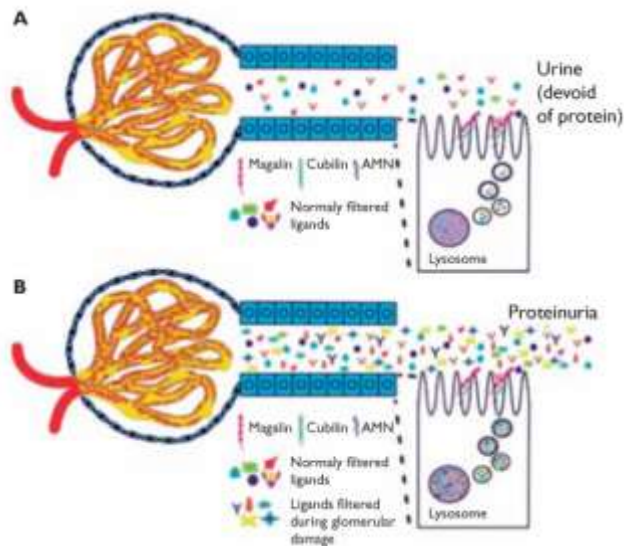


Figure 3: rôle du tubule proximal en cas de protéinurie (AMN : amnionless) (13)

Du mécanisme de filtration glomérulaire des protéines découle donc la classification des protéinuries pathologiques:

- glomérulaire : en rapport avec une altération de la BFG, laissant passer les grosses molécules. La prééclampsie est une glomérulopathie secondaire.
- tubulaire : par diminution de réabsorption des protéines au niveau du tubule proximal, protéinurie plutôt faite de molécule de bas poids moléculaire.
- de surcharge : par augmentation de synthèse de protéine de bas poids moléculaire saturant donc les mécanismes de réabsorption (gammopathie monoclonale, myoglobine), protéinurie faite de chaînes légères.

4. RAPPORT PROTEINURIE SUR CREATININURIE ET GROSSESSE

Le rapport protéinurie sur créatininurie (RPC) est utilisé en pratique courante en néphrologie et validé par l'HAS afin de prédire la protéinurie des 24h chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique (14). La technique consiste à prélever une biochimie urinaire sur un échantillon d'urine puis de doser la protéinurie et la créatininurie. Le résultat doit être rendu unité internationale, c'est-à-dire, en mg/mmol.

La fiabilité de cette technique a été étudiée dans la littérature pour les insuffisants rénaux chroniques. Deux études retenues(15,16) par le National Institute for Health and Clinical excellence (NICE) (17) retrouvaient respectivement une corrélation de 0,9 et 0,932. Le NICE a ainsi validé son utilisation pour la quantification et le suivi de la protéinurie. Les conclusions du NICE sont confortées par des études réalisées ultérieurement depuis 2008 et sont en accord avec les autres sociétés savantes de néphrologie (la Renal Association, la Société de Néphrologie, la Canadian Society of Nephrology ...).

L'explication physiologique de la nécessité d'utilisation de la créatininurie sur l'échantillon d'urine pour anticiper la protéinurie des 24h est que l'excrétion de protéine est variable sur le nyctémère. Cette variation est secondaire à la position (proclive ou décubitus), les apports hydriques et l'alimentation, à la diurèse et à l'effort physique. En revanche, l'excrétion urinaire des protéines et de la créatinine varie peu. Une étude réalisée par Newman(18), retrouvait une variation du RPC de 39% contre 96,5% pour la protéinurie. Ce principe n'a pas été vérifié chez les femmes enceintes.

En pratique obstétricale, de nombreux auteurs se sont également intéressés à ce rapport. En 2012, Facca(19) a comparé, entre autres, le taux de RPC chez des femmes enceintes ayant ou non une prééclampsie et retrouve, de façon significative, un ratio plus élevé chez les patientes malades. La majorité des études mettent en évidence un excellent coefficient de corrélation (en général supérieur à 0,9) entre le RPC et la protéinurie et recommande son utilisation en pratique courante. Ces conclusions présentent en revanche un écueil qui est l'absence de consensus entre les auteurs pour le seuil optimal à utiliser et défini par la courbe ROC de leurs résultats respectifs.

Pour l'illustrer, on peut remarquer que certains auteurs préconisent d'utiliser un seuil unique, plutôt bas, compris en général entre 20 et 30 mg/mmol (20–25), voire parfois même en dehors de ces bornes. D'autres estiment que l'utilisation de 2 seuils est plus efficiente (26,27) ; l'un bas pour éliminer une protéinurie significative, l'autre élevé pour l'affirmer de façon fiable. Enfin, l'utilité du RPC est réfutée pour une minorité d'auteur retrouvant un coefficient de corrélation non satisfaisant (28,29).

Des revues de la littérature ont été réalisées entre 2005 et 2012. Price en 2005(30) conclue à une bonne corrélation RPC / protéinurie et recommande l'utilisation du RPC avec une valeur basse (entre 21 et 28 mg/mmol) pour exclure une protéinurie significative mais préconise des travaux complémentaires pour valider ces conclusions définitivement. En 2008, Papanna(31) conclut à l'utilisation de 2 seuils (le premier entre 14 et 17 mg/mmol, l'autre à 67 mg/mmol) sans avoir pu identifier un seuil intermédiaire satisfaisant. En 2008, Côté(32) ne recommande pas la pratique en routine du RPC dans la mesure où un seuil unique ne fait pas consensus bien que la technique semble intéressante pour éliminer une protéinurie significative chez les patientes présentant une HTA pendant la grossesse. Le seuil

de 30 mg/mmol lui paraissait tout de même intéressant pour exclure une protéinurie significative. Enfin, Morris en 2012(33) pense que le RPC est un outil intéressant mais qu'il n'existe pour l'instant pas de preuve suffisante dans la littérature pour savoir comment l'utiliser et nécessite donc d'autres études prospectives (le seuil d'intérêt semblant se situer entre 34 et 39 mg/mmol). La SOMANZ, en revanche, valide son utilisation depuis 2008 avec un seuil de 30 mg/mmol (34).

Auteur	année	Seuil (mg/mmol)	r	Se (%)	Sp (%)	VVP (%)	VPN (%)	Intérêt
Quadri	1994	34	0,92	90,1	86,1	88,1	93,9	Oui
Saudan	1997	30	0,93	93	92	95	90	Oui
Rodriguez	2001	21	0,8	90	70	75	87	Oui
Durnwald	2003	0,41	0,43	72,6	73,1	89,7	45,2	Non
Yamasmit	2004	28	0,95	96,6	92,3	96,6	92,3	Oui
Al	2004	21	0,56	74	84	45	93	Non
Wheeler	2007	24	0,88	86,8	77,6	81	83,3	Oui
Tun	2012	16	0,54	89	49	32	91	Oui
Cade	2012	30	0,98	95	67	94	71	Oui
Stout	2013	9	nc	97	15	44	86	Oui

Tableau 1: seuils définis par les auteurs (r : coefficient de corrélation, Se : sensibilité, Sp : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, nc : non connu)

L'objectif de cette étude était de construire un score permettant de dépister les patientes ayant une protéinurie significative après une bandelette urinaire positive en couplant le RPC à des critères cliniques.

5. MATERIELS ET METHODE

5.1.Design de l'étude

L'étude réalisée était monocentrique au CHU de Nantes, observationnelle, non randomisée, ouverte et prospective d'octobre 2010 à octobre 2011.

5.2.Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient les patientes hospitalisées après 24 SA chez qui la bandelette urinaire réalisée de façon systématique retrouvait de 1 à 4 croix de protéines non connues précédemment. Le motif d'hospitalisation principal n'était pas forcément la réalisation de la protéinurie.

5.3.Critères d'exclusion

Les critères d'exclusions étaient les patientes présentant un diabète préexistant à la grossesse avec retentissement rénal ou une insuffisance rénale chronique.

En situation réelle, les femmes présentant un antécédent de prééclampsie arrivant aux urgences ne sont pas considérées comme ayant le même niveau de risque que les autres. Pour ces femmes, cet antécédent conduit le plus souvent à prendre des précautions particulières et l'hospitalisation, parfois ne se discute pas. De ce fait, il était logique, pour qu'un score de risque puisse être appliqué partout, de les exclure de l'analyse.

Une autre solution aurait été de réaliser une étude stratifiée sur la présence d'un tel antécédent, ce qui n'est pas possible pour l'instant du fait de la rareté de la situation.

5.4.Recueil des données

La protéinurie des 24h était débutée le lendemain matin, en excluant la première urine du matin. Un prélèvement de biochimie urinaire était réalisé sur la première urine du recueil, et permettait le dosage de la protéinurie et de la créatininurie.

Pour chaque patiente incluse, les données suivantes étaient recueillies : l'âge, le terme, la gestité, la parité, la notion de primipaternité, la notion de grossesse multiple, la

consommation tabagique avant ou pendant la grossesse, la notion d'antécédent personnel de prééclampsie, le BMI en début de grossesse, le motif d'hospitalisation, la présence éventuelle d'un diabète gestationnel ou connu avant la grossesse et la notion de grossesse obtenue lors d'une procréation médicalement assistée. Si la patiente avait arrêté de fumer au cours du premier trimestre, la variable tabac était tout de même cotée positivement. D'un point de vue biologique, les données d'intérêt étaient la créatininurie et la protéinurie sur échantillon permettant d'obtenir le rapport protéinurie sur créatininurie (exprimée en mg/mmol) et la protéinurie des 24 heures (en mg par jour). Le recueil des données a été réalisé à partir du logiciel Clinicom[®] qui permet d'accéder aux données administratives et médicales des patients du CHU.

Clinique	Biologique
Terme	Rapport protéinurie/créatininurie
Gestité	
Parité	
Primipaternité	
BMI en début de grossesse	
Consommation tabagique	
Grossesse multiple	

Tableau 2: critères retenus pour la création du score (BMI : Body Mass Index)

5.5.Méthodes statistiques

Une analyse descriptive de l'ensemble des variables a été réalisée avec, pour les variables quantitative, la moyenne, la médiane, l'écart type et les extrêmes.

- Les variables qualitatives seront décrites selon un pourcentage avec son IC95%.
- Une comparaison entre les cas et les témoins a été effectuée afin de comparer les variables de pronostic. Les tests de comparaison de moyenne non paramétrique et paramétrique, ainsi que des tests exacts de Fisher ont été utilisés. Les seuils des risques alpha sont fixés à 5% en situation bilatérale.
- La construction d'un score de risque a été effectuée selon 2 méthodes différentes. Dans un premier temps nous utiliserons le modèle de la régression logistique, puis dans une deuxième partie le modèle de régression optimisée (ROP) (35–38) .

L'objectif étant de proposer un premier score de risque dans l'objectif d'une étude prospective, nous n'avons pas effectué de validation interne. Cette dernière a pour objectif de valider le score.

Le fait d'utiliser des méthodes d'échantillons tests, de cross-validation ou du bootstrap conduit plus à évaluer la variabilité du score, variabilité qui n'est pas utile pour l'étude prospective. Ainsi, la méthode de l'échantillon apparente sera finalement utilisée car elle est considérée comme étant la plus reproductible.

5.6.Méthode de construction du score de risque

5.6.1. Régression logistique

Les variables étudiées étant toutes reconnues comme corrélées à la présence d'une protéinurie pathologique, le modèle logistique sera développé en incluant toutes les variables étudiées, quelle que soit la significativité des tests. Il n'y a donc pas de méthode de sélection de variable mise en œuvre. Les coefficients du modèle de régression sont ensuite utilisés pour définir un score de risque.

La courbe ROC est construite de façon à avoir en abscisse 1-Spécificité et en ordonnée la Sensibilité. La couleur de la courbe correspond à l'évolution du seuil selon ces taux. Un modèle aléatoire aura une courbe ROC confondue avec la diagonale, tandis que pour un modèle parfait, la courbe passera par le point (1;1). L'aire sous la courbe, appelée AUC (Area Under the ROC Curve) permet d'évaluer la performance d'un modèle, un modèle aléatoire aura un AUC de 0.5, alors qu'un modèle parfait aura un AUC de 1.

Pour pouvoir évaluer la performance du score construit à l'aide de la régression logistique, nous allons dans un premier temps récupérer la probabilité de développer une protéinurie significative pour chaque individu. Nous allons ensuite devoir choisir un seuil pour lequel les individus qui auront une probabilité inférieure à ce seuil seront classés non à risque, alors que les individus qui auront une probabilité supérieure ou égale à ce seuil, seront considérés comme à risque. Pour chaque seuil, on peut donc calculer la sensibilité, la spécificité, le nombre de faux-positifs.

5.6.2. Régression Optimisée (ROP) :

La deuxième méthode est le modèle de Régression Optimisée (ROP). Il s'agit d'un modèle non paramétrique de régression développé par Nguyen JM (35–38). Il s'agit d'une méthode combinant un modèle de régression non paramétrique et une classification.

Les patients sont classés par un système d'inéquations. Ce modèle de régression non paramétrique présente des propriétés de performance diagnostique et de robustesse supérieures à la régression logistique (35–37).

Le logiciel R.2.15 a été utilisé.

6. RESULTATS

6.1.Origine de la population

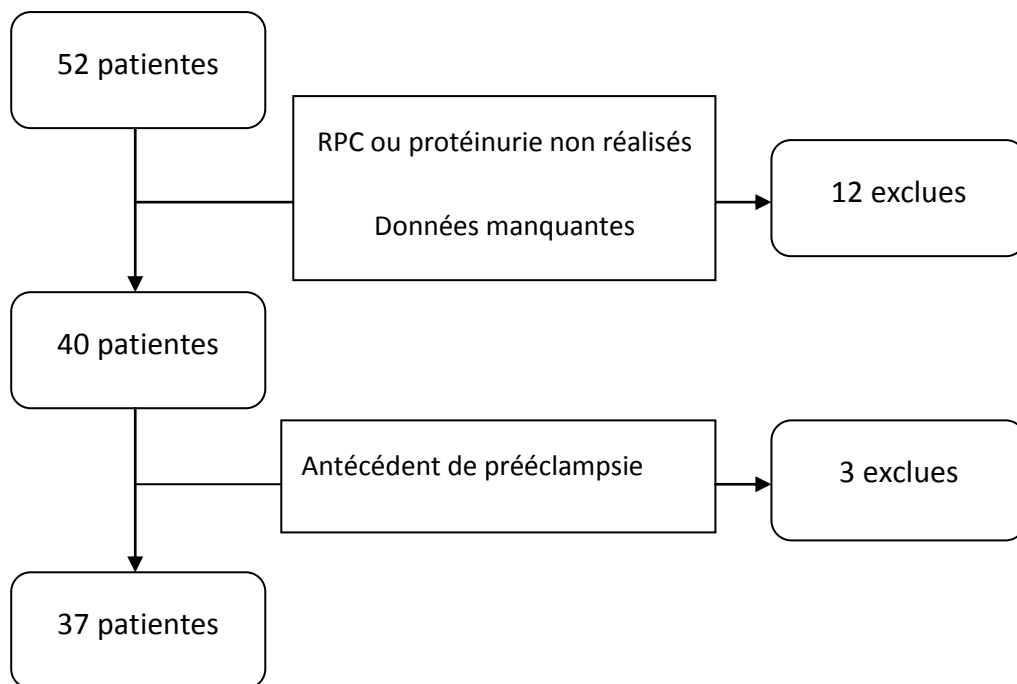


Figure 4 : flow-chart de sélection de notre population

Douze patientes ont été exclues, soit en raison d'un RPC ou d'une protéinurie des 24 heures non réalisés soit en raison de données manquantes. Trois patientes présentant un antécédent de PE ont été exclues de l'analyse. Vingt quatre patientes étaient malades (ie présentaient une protéinurie des 24h supérieure à 300mg/J) et 13 patientes étaient non malades. Au total 37 patientes seront analysées (figure 4).

6.2.Population et statistique descriptive

L'âge moyen de la population étudiée était de 28,8 ans (écart-type : 7,0 ; médiane= 29 ; extrêmes [18-41]). Le terme moyen était de 31,7 SA (écart-type de 3,5 ; médiane= 32 ; extrêmes [26-37]) la protéinurie moyenne de 1633,3 (écart-type de 2436,4 ; médiane= 640 ; extrêmes [11460-50]).

La gestité et la parité moyennes étaient de 2,1 (écart-type : 1,4 ; médiane=2 ; extrêmes [6-1]) et 0,6 (écart-type 1,1 ; médiane= 0 ; extrêmes [0-4]) respectivement. Parmi les patientes, 9 présentaient une grossesse multiple, 8 fumaient pendant la grossesse.

Quatre patientes ont obtenu des grossesses dans le cadre d'une aide médicale à la procréation, dont 3 patientes avec une protéinurie pathologique, les 3 dans le cadre d'une prééclampsie. Trois patientes présentaient un diabète gestationnel, et avaient toutes une protéinurie significative. Pour 4 patientes le statut était inconnu (HGPO non réalisé).

Deux patientes étaient épileptiques traitées par lamictal pendant la grossesse dont une présentait également une duplicité rénale ; les 2 étaient malades. Deux patientes avaient des antécédents néphrologiques, 1 patiente avait une néphropathie à IgA sans insuffisance rénale, et l'autre une probable polykystose rénale qui a été mise en évidence à l'interrogatoire sur les antécédents maternels puis à l'échographie, elle ne présentait pas non plus d'insuffisance rénale. Ces 2 patientes avaient une protéinurie significative. Une patiente était porteuse d'un pace-maker pour un bloc auriculo-ventriculaire congénital et une patiente présentait une thyroïdite d'Hashimoto, ces 2 patientes étaient malades. Enfin une patiente avait un antécédent d'ostéosarcome dans l'enfance, de VHC chronique post transfusionnel et d'hypertension chronique, cette patiente n'était pas malade.

Le motif d'hospitalisation était dans 27 cas une suspicion de prééclampsie, dans 4 cas il était retrouvé au bilan d'entrée une cytolyse (3 patientes prééclamptiques), dans 1 cas une thrombopénie qui sera isolée et dans 1 cas un HELLP syndrome avéré (cytolyse à l'entrée à 2N sur les ASAT et ALAT normale). Quatre patientes ont été césarisées en urgence pour prééclampsie sévère, soit sur le versant maternel (OAP, 3 cas), soit sur le versant fœtal et maternel (inversion du rapport cérébro-placentaire, signes fonctionnels d'HTA et HELLP syndrome). Parmi ces 27 patientes, une protéinurie significative était objectivée dans 22 cas dont 18 avec une prééclampsie et 4 avec une protéinurie isolée. Deux étiologies à ces protéinuries étaient retrouvées, une néphropathie à IgA dans un cas et une polykystose rénale découverte pendant l'hospitalisation dans l'autre. Pour les 2 autres cas, on retrouvait une notion de duplication rénale pour une patiente, et la protéinurie avait disparue lors du suivi dans l'autre (figure 5).

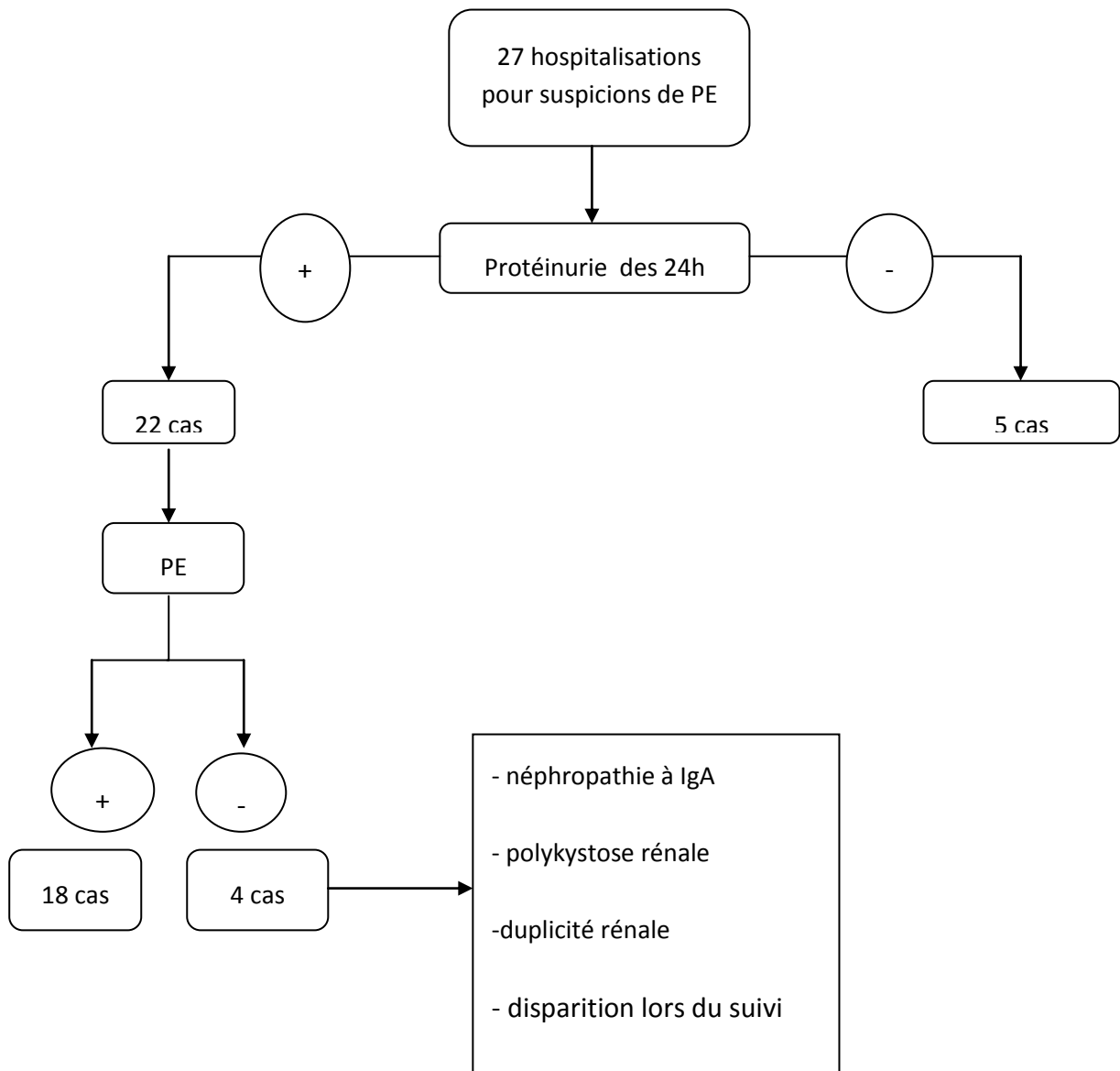


Figure 5: répartition des patientes hospitalisées pour suspicion de prééclampsie (PE : prééclampsie)

Les autres motifs d'hospitalisation, ie lorsque la suspicion de prééclampsie n'était pas le motif d'hospitalisation principal, sont exposés dans le tableau 3 ; seules 2 patientes avaient une protéinurie significative.

Motif d'hospitalisation	Nombre de patientes n=10	Protéinurie significative n=2
Hématémèse	1	1
RCIU	3	1
MAP/RPM	2	0
Surveillance d'une grossesse MCMA	1	0
Métrorragie sur PP	1	0
Suspicion de cholestase	1	0
HTA chronique mal équilibrée	1	0

Tableau 3: patientes hospitalisées en dehors d'une suspicion de prééclampsie et protéinurie significative correspondante (RCIU: retard de croissance intra-utérin, MAP: menace d'accouchement prématuré, RPM: rupture prématurée des membranes, MCMA: mono-choriale mono-amniotique, PP: placenta praevia, HTA: hypertension artérielle)

La protéinurie était isolée pour la patiente hospitalisée pour hématurie, en revanche l'autre patiente présentait une prééclampsie dans le cadre d'un RCIU sur le deuxième jumeau dans un contexte de grossesse gémellaire. La patiente qui avait été hospitalisée pour une suspicion de cholestase, dans un contexte de grossesse gémellaire bichoriale-biamniotique présentait une cytolysé à 1,5N et verra ce diagnostic confirmé.

6.3. Analyse comparative cas-témoins

Variables	malades n=24	non malades n=13	P
Age [écart-type]	28,3 [7,2]	29,8 [6,9]	0,54
Gestité [écart-type]	2,3 [1,4]	1,7 [1,2]	0,21
Parité [écart-type]	0,8 [1,1]	0,5 [1,1]	0,46
Terme (SA)	30,9[3,4]	33[3,2]	0,08
BMI [écart-type]	27,0 [7,6]	22,8 [3,5]	0,03
Tabagisme	5 [20,8%]	3 [23,1%]	1
Grossesse multiple	7 [29,2%]	2 [15,4%]	0,45
primipaternité	17 [70,8%]	11 [84,6%]	0,45
RPC mg/mmol [écart-type]	230,5 [263,0]	17,8 [16,5]	0,0006
Protéinurie des 24h mg/ 24h [écart-type]	2442,9 [2709,7]	138,4 [47,6]	0.0004

Tableau 4: caractéristiques épidémiologiques des populations malade et non malade (BMI : body mass index, RPC rapport protéinurie sur créatininurie, SA : semaines d'aménorrhée)

Concernant les variables utilisées dans le score, seuls le BMI et le RPC étaient significativement différents entre les populations saine et malade, les patientes malades ayant un RPC et un BMI plus élevé. La protéinurie des 24h était également plus élevée dans le groupe malade de façon significative (tableau 4).

6.4.Construction du score

6.4.1. Régression logistique

Nous avons réalisé 2 modèles l'une avec sélection et l'autre sans.

Le modèle sans interaction et sans sélection montre un pouvoir de discrimination de 100%, mais avec des p-values toutes très loin de la significativité (tableau 5).

Modèle 1 : Sans interaction / sans sélection / sans transformation						
	Estimate	IC 2,5%	IC 97,5%	Std error	z value	p
(Intercept)	-1478.00	-890236.19755	870327.45470	19450000	0.00000	1.000
RPC	10.28	-49.26759	70.42930	1835	0.00600	0.996
terme	3.77	-1492.75462	1475.52800	35220	0.00000	1.000
BMI	29.50	-144.35221	212.36800	4863	0.00600	0.995
GM 1	472.20	-885051.93171	869104.36710	19380000	0.00000	1.000
gestite	125.40	-945.69031	1235.73010	24950	0.00500	0.996
parite	-140.40	-1127.28054	846.44940	20960	-0.00700	0.995
primipaternite 1	-74.70	-868633.96317	885375.06450	19370000	0.00000	1.000
tabac 1	356.50	-6697.24251	7161.45540	158500	0.00200	0.998

Seuil :	0.9999999
---------	-----------

		Etat prédit	
		0	1
Etat observé	0	13	0
	1	0	24

Sensibilité :	100
Spécificité :	100
AUC :	1

Tableau 5: résultat de la régression logistique sans sélection de variables

A partir de ce modèle nous pouvons développer un score de risque suivant :

$$\frac{\exp(-1478 + 10.28 \times RPC + 3.77 \times terme + 29.5 \times BMI + 472.2 \times 1_{GM=1} + 125.4 \times gestite - 140.4 \times parite - 74.7 \times 1_{primipater\ nite=1} + 356.5 \times 1_{tabac=1})}{1 + \exp(-1478 + 10.28 \times RPC + 3.77 \times terme + 29.5 \times BMI + 472.2 \times 1_{GM=1} + 125.4 \times gestite - 140.4 \times parite - 74.7 \times 1_{primipater\ nite=1} + 356.5 \times 1_{tabac=1})}$$

On obtient donc les coefficients suivants :

RPC	terme	gross_mult	gestite	parite	BMI	primipaternite	tabac
10.28	3.77	472.2	125.4	-140.4	29.5	-74.7	356.5

Nous allons ensuite construire un score pour chaque individu, en utilisant la formule suivante :

$$\frac{\exp(-1478 + 10.28 \times RPC + 3.77 \times terme + 29.5 \times BMI + 472.2 \times 1_{GM=1} + 125.4 \times gestite - 140.4 \times parite - 74.7 \times 1_{primipater\ nite=1} + 356.5 \times 1_{tabac=1})}{1 + \exp(-1478 + 10.28 \times RPC + 3.77 \times terme + 29.5 \times BMI + 472.2 \times 1_{GM=1} + 125.4 \times gestite - 140.4 \times parite - 74.7 \times 1_{primipater\ nite=1} + 356.5 \times 1_{tabac=1})}$$

Ainsi sur notre jeu de données, le score varie de 2.22E-16 à 1. Nous effectuons ensuite une régression logistique à partir du jeu de données complet sur ce score et on obtient le modèle suivant :

	Estimate	IC 2,5%	IC 97,5%	Std error	z value	p
(Intercept)	-26,57	NA	6805,37000	98771	0,00000	1,000
Score	53,13	-8429,65700	NA	122638	0,00000	1,000

Tableau 6 : résultats du score de risque selon la régression logistique

Avec un seuil qui maximise sensibilité + spécificité, on obtient une sensibilité et une spécificité à 100% (figure 6).

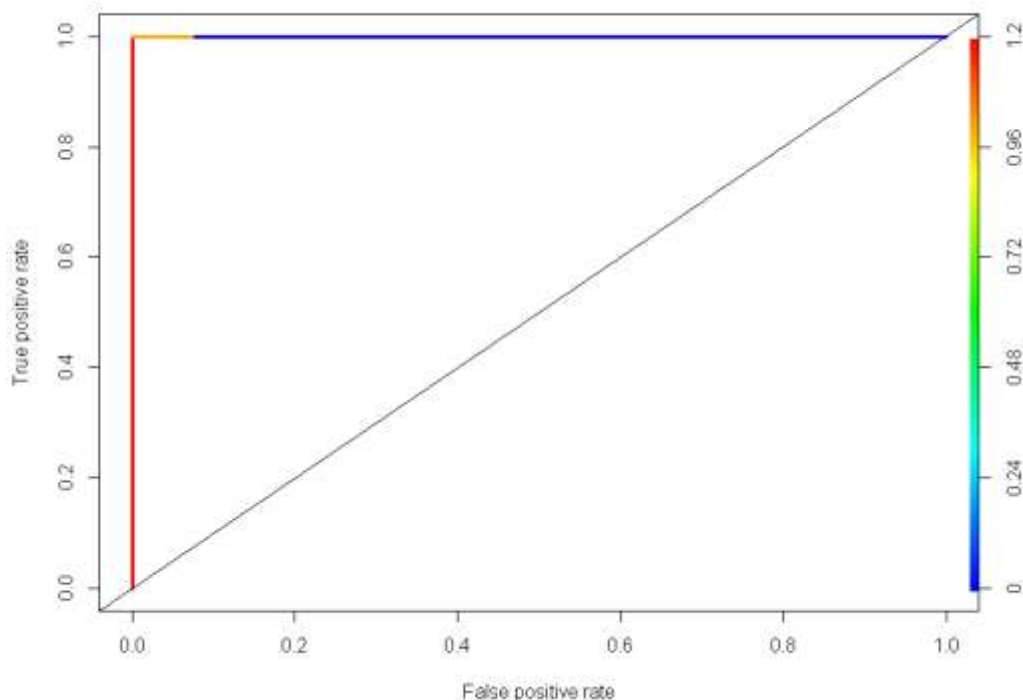


Figure 6: courbe ROC du score avec la régression logistique

Le modèle sans interaction et avec sélection montre un pouvoir de discrimination de 100%, mais avec des p-values toutes très loin de la significativité. On obtient exactement les mêmes résultats que le modèle précédent. Ce modèle ne présente pas d'intérêt particulier (tableau 7).

Modèle 2 : Sans interaction / avec sélection / sans transformation						
	Estimate	IC 2,5%	IC 97,5%	Std error	z value	p
(Intercept)	-1536.89	-7022.73386	4131.60090	163616	-0.00900	0.993
RPC	11.37	-83.60131	523.49940	862	0.01300	0.989
BMI	32.28	-293.22998	1494.47700	2440	0.01300	0.989
GM 1	540.78	-4914.08071	26236.25540	41410	0.01300	0.990
gestite	121.24	-4564.41093	4379.95880	117146	0.00100	0.999
parite	-132.68	-5334.15255	5382.14620	117560	-0.00100	0.999
tabac1	379.58	-3762.04018	17995.28700	29316	0.01300	0.990

Seuil :	1
---------	---

	Etat prédit	
	0	1
Etat observé	0	13
	1	0
		24

Sensibilité :	100
Spécificité :	100
AUC :	1

Tableau 7 : résultats de la régression logistique avec sélection de variables

6.4.2. Résultats du modèle ROP

Soient :

N(BMI) est la variable centré réduite de la variable BMI

N(RPC) est la variable centré réduite de la variable RPC

CARD[gestite_multiple] prend la valeur 1 si la patiente a une gestité multiple, sinon celle valeur est nulle

CARD[parité] est le nombre de parité

CARD[gestité] est le nombre de gestité

Soit $E1 = N(RPC) > -0.528543991$

Soit $E2 = N(RPC) + \text{CARD[gestite_multiple]} + N(BMI) > -0.122576463$

Soit $E3 = N(RPC) + \text{CARD[gestite_multiple]} + \text{CARD[gestite]} - \text{CARD[parité]} > 0.650713399$

Soit $E4 = N(BMI) > 0.80706369$

ROP propose de considérer à risque de protéinurie pathologique les patientes vérifiant les 2 règles suivantes R1 et R2 :

R1= E1 ou E2

Et

R2= E3 ou E4

Si les paramètres clinico-biologiques de la patiente vérifient ces règles, alors la patiente est à risque de protéinurie pathologique.

Ce système d'inéquation a une sensibilité de 100% et une spécificité de 100%.

Ces résultats montrent qu'avec la seule inéquation E1, 34/37 patients étaient bien classées (sensibilité+spécificité=184%, Aire sous la courbe ROC=95%)

La deuxième inéquation E2 a permis d'augmenter la sensibilité+spécificité de 0.6%.

La troisième inéquation E3 a permis d'augmenter la sensibilité+spécificité de 11.4%.

La dernière inéquation a permis de faire progresser cette performance diagnostique sensibilité+spécificité de 4% pour atteindre la valeur maximale à 200%.

Au total, une valeur élevée du RPC, du BMI, la présence d'une gestité multiple, le tabac, le nombre de gestité augmentent le risque de protéinurie pathologique alors que le nombre de parité diminue ce risque pour 26 patientes.

Le RPC n'a pas été contributif pour définir l'état de risque pour un cluster de 3 patientes.

Dans ce modèle, le terme et la primiparité ne jouent aucun rôle (coefficient de régression égal à zéro).

ROP a permis d'identifier 2 clusters de patientes non à risque, l'un de 2 patientes et l'autre de 11 patientes. Ces 2 clusters ont des caractéristiques différentes.

Le premier cluster (2 patientes) peut être identifié spécifiquement par un seuil de $N(BMI) < 0.807$.

Le deuxième cluster de 11 patientes non à risque est caractérisé à un ensemble de 3 variables: RPC, gestité multiple et BMI.

Il sera nécessaire de comprendre la physiopathologie de chacun de ces 2 clusters, physiopathologie qui semblerait différente au vu des résultats de ROP.

7. DISCUSSION

La prééclampsie est une cause majeure de morbi-mortalité foeto-maternelle ; son incidence est mal connue mais est estimée à 1 à 3% en France chez les patientes nullipares et 0,5 à 2 % chez les multipares (3,39). Sa complication la plus redoutée est l'éclampsie dont l'incidence a fortement diminué, notamment dans les pays développés, du fait d'une prise en charge plus adaptée de la prééclampsie, fruit d'une meilleure connaissance de cette pathologie. Le tableau 8 rappelle le taux d'incidence de l'éclampsie dans différents pays, on peut remarquer que celui-ci est bien supérieur au Nigéria que dans les pays occidentaux.

Pays	Période	Incidence (pour 10 000 accouchements)
Etats-Unis	1988-1997	10
Scandinavie	1998-2000	5
Canada	1991-2001	3,8
Ecosse	2001-2002	4,9
Ecosse	2003-2005	3,5
Nigéria	1994-2003	91
France	1996-2006	8,1
Pays-Bas	2004-2006	6,2
Royaume-Uni	2005-2006	2,7

Tableau 8: incidence l'éclampsie dans différents pays (40).

D'un point de vue clinique, la prééclampsie est bien connue et son diagnostic est généralement relativement aisé. En pratique son dépistage repose sur la recherche systématique à chaque consultation d'une HTA et d'une protéinurie.

Elle reste tout de même aujourd'hui le sujet de nombreuses recherches qui permettent de mieux la connaître et la comprendre. Du point de vue épidémiologique, de nombreux facteurs de risque sont unanimement reconnus, qu'ils soient immunologiques (primipaternité, primigestité ou parité), physiologique maternel (âge maternel), pathologiques maternels (antécédent de PE, obésité, insuffisance rénale chronique, HTA, diabète insulino-dépendant, lupus et syndrome des anticorps

anti-phospholipides, thrombophilies) ou obstétricaux (grossesse multiple, Doppler des artères utérines pathologique). De façon surprenante le tabagisme est un facteur protecteur(41). Des marqueurs biologiques ont également été identifiés, les 2 qui semblent les plus intéressants sont des facteurs angiogéniques : le soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt1) et le placental growth factor (PlGF). La recherche de marqueurs biologiques de prééclampsie présents dès le début de la grossesse est motivée par la volonté de dépister au plus tôt les grossesses à risque (tableau 9).

Facteurs angiogéniques

Soluble fms-like tyrosine kinase-1
Placental growth factor
Endogline soluble
Fibronectine
P-selectine
Acide désoxyribonucléique foetal circulant
A disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM 12)
Pentraxine 3 (PTX 3)
Autotanticorps anti-récepteur type 1 de l'angiotensine 2
adrénomédulline

Evaluation endocrinologique de l'unité foeto-placentaire

Placental protein 13 (PP13)
Pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A)
Alphafoetoprotéine (aFP)
Hormone gonadotrophine chorionique (HCG)
Inhibine A
Activine A

Évaluation de la fonction rénale

Kallicréine urinaire
Uricémie

autres

Soluble intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1s)
Visfatine

Tableau 9: marqueurs biologiques en lien avec la prééclampsie (42).

A ce jour, l'utilisation de ces marqueurs en pratique courante, notamment dans le cadre du dépistage en début de grossesse de celles à risque de prééclampsie, n'en est qu'au stade de la recherche.

Le diagnostic de la prééclampsie passe par celui d'une protéinurie significative (ie. supérieure à 0,3g/24h) qui est dépistée grâce à la réalisation d'une bandelette urinaire. Malheureusement, il existe, pour ce dépistage, un taux élevé de faux positif(4,5) et la confirmation de la protéinurie repose sur la réalisation d'une protéinurie des 24h. Celle-ci est fastidieuse, chronophage et peut amener à des hospitalisations blanches. Le but de cette étude était de créer une technique permettant de classer les patientes à risque ou non de protéinurie significative (et donc de prééclampsie) en cas de bandelette urinaire positive. La technique, par le biais d'un score, se devait d'être rapide, sûre et facilement réalisable, notamment en urgence et donc quelle que soit l'heure du jour et de la nuit.

Le choix porté sur les critères cliniques nécessaire pour le score s'est fait sur leur simplicité et sur la possibilité de les obtenir grâce à l'interrogatoire, ce qui permet de s'affranchir du dossier médical de la patiente. En outre, ce sont tous des facteurs de risque de prééclampsie reconnus de façon unanime dans la littérature (43,44).

Le dosage de la protéinurie et de la créatininurie sur échantillon dont on calcule le rapport (le RPC) est une méthode de routine validée en néphrologie pour évaluer la protéinurie des 24 heures chez les insuffisant rénaux (14–17). En obstétrique, ce dosage a également été très étudié car très prometteur ; mais si la plupart des études retrouvent une bonne corrélation entre le RPC et la protéinurie des 24h, elles ne permettent pas de trouver une valeur seuil consensuelle (20–27,30–33). D'un point de vue pragmatique, la réalisation du dosage à l'arrivée du tube au laboratoire est de 30 minutes environ.

Il n'a pas été retenu de critères biologiques sanguins pour créer le score. En effet, ceux qui nous semblaient intéressants étaient la PAPP-A et l'HCG du risque combiné au premier trimestre, mais rendait la technique tributaire d'une information qui n'était pas forcément accessible à tout moment. Les protéines sFlt1 et PlGF n'ont pas été choisies également car, d'une part, leur rôle dans la prise en charge de la prééclampsie n'est pas clairement défini et, d'autre part, leur dosage n'était pas réalisé en routine au CHU de Nantes au début de l'étude. On peut cependant noter que leur dosage est réalisé en 18 minutes au laboratoire.

Seules les patientes hospitalisées ont été incluses dans l'étude. Certaines patientes, peu inquiétantes cliniquement, se voient prescrire une protéinurie des 24 heures à réaliser en ville. Le choix de ne pas les inclure s'est fait sur un critère méthodologique, dans la mesure où la réalisation de la protéinurie des 24h est réputée moins fiable car probablement moins bien réalisée.

Du point de vue méthodologique, 2 types de modélisation régression ont été utilisées pour discriminer les patients à risque ou non. La première est paramétrique, c'est la régression logistique (RL) qui est la plus connue et la plus validée dans la littérature et c'est elle qui est utilisée en première intention. La seconde, le modèle ROP (35–38), est non paramétrique car ne nécessite aucune hypothèse de distribution des variables. Son avantage est d'être au moins plus performante et plus robuste que la régression logistique.

La régression logistique fournit une seule équation linéaire avec un score de risque, alors que ROP propose un système d'inéquations permettant de mieux caractériser les patientes en clusters homogènes. ROP décrit de manière plus précise l'influence de chaque variable sur chaque patientes en utilisant un coefficient différent de régression pour chaque variable et pour chaque cluster identifié. A l'opposé, la régression logistique propose le même coefficient de régression pour toutes les patientes. La constitution de sous-groupes homogènes est de ce fait dépendante de l'opérateur alors que le modèle ROP identifie de manière objective les clusters.

Pour cette étude, la RL est limitée par un manque de puissance inhérente au faible nombre de patientes (37 patientes incluses après exclusion). En revanche, la discrimination est excellente avec une sensibilité et une spécificité de 100%.

La complexité des scores obtenus, aussi bien par la régression logistique que par le modèle ROP n'est pas utilisable sur le terrain, en situation opérationnelle, sans l'aide d'un outil informatique, par exemple une feuille de calcul d'un tableur. Une application pourrait être développée pour implémenter les smartphones, pour un usage en tout lieu et tout moment

Les patientes malades ou saines avaient des caractéristiques épidémiologiques équivalentes sauf pour le BMI, le RPC et la protéinurie des 24h (plus élevés chez les patientes malades). En particulier, il n'est pas retrouvé de différence significative pour le diabète pendant la grossesse (3 cas) ou les grossesses obtenues dans le cadre de PMA (4 cas). De façon paradoxale, la gestité et la parité était plus élevée dans la population malade, et de la même manière le taux de primiparité était moins élevé chez cette population. Ces données ne sont pas significatives et s'expliquent par le faible nombre d'individus de notre échantillon.

Enfin, il faut noter que le dosage du RPC était réalisé sur un échantillon de la première urine du recueil des 24h mais en pratique, ce prélèvement sera réalisé sur un échantillon fait aux urgences. Ainsi, le délai entre le dosage du RPC et la protéinurie des 24h dans l'étude est de 24h, alors qu'il sera probablement plus élevé, en moyenne, en pratique courante. Cependant, on peut penser que ce délai supplémentaire ne sera pas significatif dans la mesure où les patientes malades concernées par le score ne présenteront pas de PE

très sévère rapidement évolutive avec une dégradation rapide de la fonction rénale. Le risque de faux-négatif paraît donc peu inquiétant.

8. CONCLUSION

Le score de dépistage de protéinurie significative après 24 semaines d'aménorrhée semble être un outil intéressant dans la pratique clinique et pourra être utilisable grâce à un programme excel voire même par une application pour smartphones. Il permet de s'affranchir d'un doute sur un faux positif lorsqu'une protéinurie est mise en évidence à la bandelette urinaire. Il peut permettre de rassurer le clinicien, notamment quand des signes limites sont également présents (typiquement une tension artérielle ou des plaquettes limites). En revanche, il ne permettra pas dans un premier temps de s'affranchir de la réalisation de la protéinurie des 24 heures, mais celle-ci pourra être réalisée en ville évitant ainsi d'hospitaliser la patiente pour éliminer une protéinurie significative.

Les propriétés excellentes du score (100% de sensibilité et de spécificité) ont été obtenues de façon robuste grâce à la régression optimisée (ROP) malgré un faible nombre de patientes incluses dans l'étude. Cependant, le score nécessite encore d'être pleinement validé par des études ultérieures et un protocole est actuellement en cours en ce sens au CHU de Nantes.

9. BIBLIOGRAPHIE

1. Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, Hladunewich M. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31:4-14.
2. Lafayette RA, Druzin M, Sibley R, Derby G, Malik T, Huie P, et al. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int.* 1998;54:1240-1249.
3. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Société française de médecine périnatale (SFMP), Société française de néonatalogie (SFNN). [Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). Experts' guidelines 2008. Société française d'anesthésie et de réanimation. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Société française de médecine périnatale. Société française de néonatalogie]. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation.* 2009;28:275-281.
4. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:137-141.
5. Brown MA, Buddle ML. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995;35:366-369.
6. Al P-YM et. Protéinurie: rappel physiologique et applications pratiques. *Néphrologie.* 2012;330:466-472.
7. MedHyg.ch [Internet]. Disponible sur:
<http://titan.medhyg.ch/mh/formation/print.php3?sid=32119>
8. Brown MA. Urinary tract dilatation in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:642-643.
9. Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest.* 1999;103:525-533.
10. Baylis C. Relaxin may be the « elusive » renal vasodilatory agent of normal pregnancy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1999;34:1142-1144.
11. Conrad KP, Gandley RE, Ogawa T, Nakanishi S, Danielson LA. Endothelin mediates renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy in chronically instrumented conscious rats. *Am J Physiol.* 1999;276:767-776.

12. APPAREIL URINAIRE - Le tube urinaire [Internet]. Disponible sur:
http://www.dematice.org/ressources/PCEM2/Histologie/P2_histo_001/pres/co/Module_urinaire_6.html
13. Proteinuria and events beyond the slit. [Pediatr Nephrol. 2010] - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible sur:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nielsen+R%2C+Christensen+El.+Proteinuria+and+events+beyond+the+slit.+Pediatr+Nephrol+2010%3B25%3A813-22>
14. Haute Autorité de Santé - Evaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation [Internet]. Disponible sur:
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1169049/fr/evaluation-du-rapport-albuminurie/creatininurie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-ladulte-rapport-d-evaluation
15. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP, Lewis EJ. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 1995;26:904-909.
16. Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. BMJ. 1998;316:504-509.
17. NICE. Chronic kidney disease [Internet]. Disponible sur:
<http://www.nice.org.uk/>
18. Newman DJ, Pugia MJ, Lott JA, Wallace JF, Hiar AM. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2000;294:139-155.
19. Facca TA, Kirsztajn GM, Pereira AR, Moreira SR, Teixeira VPC, Nishida SK, et al. Renal evaluation in women with preeclampsia. Nephron Extra. 2012;2:125-132.
20. Quadri KH, Bernardini J, Greenberg A, Laifer S, Syed A, Holley JL. Assessment of renal function during pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 1994;24:416-420.
21. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104:1159-1164.

22. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2004;16:275-279.
23. Tun C, Quiñones JN, Kurt A, Smulian JC, Rochon M. Comparison of 12-hour urine protein and protein:creatinine ratio with 24-hour urine protein for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:233.e1-8.
24. Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52:179-182.
25. Wheeler TL 2nd, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:465.e1-4.
26. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:808-811.
27. Stout MJ, Scifres CM, Stamilio DM. Diagnostic utility of urine protein-to-creatinine ratio for identifying proteinuria in pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2013;26:66-70.
28. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:848-852.
29. Al RA, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104:367-371.
30. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem.* 2005;51:1577-1586.
31. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2008;112:135-144.

32. Côté A-M, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008;336:1003-1006.
33. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345.e4342.
34. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49:242-246.
35. Nguyen Jean-Michel, Gaultier Aurélie, Antonioli Daniel . Le Titanic revu par ROP (Régression Optimisée), une nouvelle méthode de régression non paramétrique combinée à une classification, EPICLIN, Paris 2013.
36. Nguyen Jean-Michel, Gaultier Aurélie, Antonioli Daniel . A combined nonparametric regression and classification model for subgroups selection, ISCB2013, 26-29 août 2013, Munich.
37. Nguyen Jean-Michel, Gaultier Aurélie, Antonioli Daniel . A Combined non Parametric Regression and Classification Model, 7th International Meeting - Statistical Methods in Biopharmacy, Paris 16-17 sept 2013.
38. Nguyen Jean-Michel. Blind man's bluff test using ROP- WIN symposium, Paris, july 2013.
39. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev*. 1997;19:218-232.
40. 51e congrès de la Sfar. Prééclampsie, éclampsie, HELLP syndrome : définitions, éléments de diagnostic et de prise en charge [Internet]. Disponible sur:
http://www.sfar.org/acta/dossier/2009/med_B978-2-8101-0173-3.c0083.html
41. Merviel P, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J. Facteurs de risque de la prééclampsie en cas de grossesse unique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2008;37:477-482.
42. Gallot D, Sapin V. Marqueurs biologiques de la prééclampsie. *EMC - Biol Médicale*. 2012;7:1-7.

43. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365:785-799.
44. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330:565.

NOM : Petit PRENOM : Laurent

Construction d'un score de dépistage de protéinurie significative après 24 semaines d'aménorrhée.

RESUME

La prééclampsie est un syndrome spécifique de la grossesse qui associe l'apparition d'une hypertension artérielle après 20 semaines d'aménorrhée et d'une protéinurie. Elle est systématiquement recherchée lors de chaque consultation par la mesure de la tension artérielle et la réalisation d'une bandelette urinaire. Le principal écueil de ce dépistage est le taux de faux positif de la bandelette urinaire pour la protéinurie. L'objectif de cette étude était de construire un score permettant de dépister les patientes ayant une protéinurie significative après une bandelette urinaire positive en couplant le RPC à des critères cliniques.

Trente sept patientes ont été incluses, dont 24 avaient une protéinurie significative et 13 non. Notre travail a permis la création d'un score de dépistage des patientes ayant effectivement une protéinurie pathologique. Les données nécessaires au calcul du score sont le rapport protéinurie sur créatininurie (obtenu par une biochimie urinaire sur l'échantillon prélevé pour la bandelette urinaire), le BMI, la notion de grossesse multiple, la gestité et la parité. Toutes ces informations sont objectives et d'obtention facile pendant la consultation même en urgence.

Le score a été construit grâce à la régression optimisée (ROP) et a permis d'obtenir une sensibilité et une spécificité de 100% de façon robuste. Il semble donc qu'il permettra d'aider le clinicien lors de situations limites où une protéinurie à la bandelette est problématique et sera accessible au lit du malade grâce à un tableau excel voire une application sur smartphones. Cependant, des travaux ultérieurs sont nécessaires afin de la valider.

MOTS-CLES

Dépistage

Protéinurie significative

Prééclampsie

Régression optimisée