

ANNÉE 2020

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Camille RICHARD

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 5 juin 2020

Dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre :
évaluation de calculs de risque intégrant le PlGF

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marie BARD

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Damien MASSON

Membres du jury : Monsieur le Professeur Norbert WINER
Madame le Docteur Chloé ARTHUIS
Madame le Docteur Hélène CAILLON

Remerciements

Au président du jury, Monsieur le Professeur Jean Marie Bard, de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Veuillez croire en mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Damien Masson, pour m'avoir encadrée et soutenue pendant ce travail. Je te remercie sincèrement pour ta disponibilité, ta gentillesse et ta bonne humeur en toute circonstance. Je n'aurai pu espérer un meilleur directeur de thèse. Un grand merci pour tes précieux conseils. Je te prie de croire en mon plus grand respect.

À Monsieur le Professeur Norbert Winer, pour me faire l'honneur de juger mon travail et de faire partie de ce jury. Veuillez croire en mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Chloé Arthuis, pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury et pour ton aide précieuse durant ce travail. Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse. Je te prie de croire en mon profond respect.

À Madame le Docteur Hélène Caillon, pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury et pour m'avoir tant appris pendant mon passage en biochimie spécialisée. Je te remercie pour ta bienveillance et pour ta pédagogie. Merci pour ton soutien dans ce travail. Je te prie de croire en mon profond respect.

Merci à mon binôme clinicien sur ce projet, **Paul Ragot**. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Merci à la société **Roche Diagnostics®** de nous avoir soutenus dans ce projet et tout particulièrement à **Monsieur Nicolas Zeitoune** et **Madame Laurence Budes** pour leur aide précieuse.

À **mes co-internes**, Pierre, Louise, Sarah, Claire, Arthur, Anne, Charles, Dru, Fatéma, Anaïs, Yoann et tous les autres que je ne cite pas mais à qui je pense aussi. Merci pour toutes ses années d'internat passées ensemble et tous ces bons moments partagés.

Aux services où j'ai pu passer pendant mon internat, merci pour la formation que vous m'avez donnée et les bons moments passés.

Je tiens à remercier tout particulièrement l'équipe du **laboratoire de parasitologie**. Merci à vous tous pour votre soutien, votre bonne humeur et votre bienveillance qui m'ont mis tant de baume au cœur. J'espère trouver dans ma future vie professionnelle des équipes aussi formidables que la vôtre.

Je tiens également à remercier l'équipe du **laboratoire de biochimie**.

Merci à l'équipe des techniciens pour votre gentillesse, et tout particulièrement, à **Christophe** et **Samuel** pour leur aide dans ce projet. Merci aux biologistes du service pour tout ce que vous m'avez appris durant mon passage en biochimie et pour votre sympathie.

Je tiens également à remercier Madame le Docteur **Kalyane Bach** pour son aide dans la réalisation des statistiques de cette étude et Madame **Catherine Jaunet** pour son aide avec la sérothèque.

À mes amis,

À **Jeanne**, mon panda, pour tout. Merci d'avoir égayé mes journées pendant toutes ces années. Merci d'être toujours là pour moi. Je suis si heureuse de t'avoir rencontrée il y a maintenant tant d'années. Merci de ton amitié qui m'est si chère.

À **Marine**, pour toutes ces années de faculté passées ensemble. Je me souviens comme si c'était hier de notre rencontre en deuxième année, et nous voilà déjà 7 ans plus tard, toujours si proches malgré la distance. Merci pour ton soutien pendant toutes ces années et tous ces bons moments que je n'oublierai jamais. Merci d'avoir toujours été là et de l'être encore.

À **David**, pour tous ces bons moments, ces si nombreux cafés partagés et toutes ces années passées ensemble.

À **Marie, Guigui, Raph, Mathis, Camille, Manu, Max, Clarisse, Will**, pour tous ces bons moments, ces soirées inoubliables, ces vacances et j'en passe. **Guigui**, Je repense à ces dures journées de révision, BU, BM, ... passées ensemble. Merci pour ton soutien et ta bonne humeur. **Marie**, merci pour les moments de réconfort, d'écoute et de rire que tu m'as apportés quand j'en avais vraiment besoin.

À **Julia et Margaux**, sans qui cette année de révision du concours aurait été beaucoup plus difficile à supporter. Merci pour les bons moments que nous avons passés ensemble. Nos internats nous ont éloignés mais j'ai toujours une pensée pour vous deux.

À **Louis**, pour ton soutien pendant ces années difficiles. Je te revois m'apportant des « schtroumpfs » pour me remonter le moral. La vie nous a éloigné mais je garde toujours une place dans mon cœur pour toi, Audrey et votre petite Léane.

À **Alix, Sophie et Adeline**, mes trois petits chats, pour votre infini soutien. Merci de m'avoir écouté et aidé quand j'en avais vraiment besoin. Merci pour tous ces bons moments partagés et ceux à venir. Et merci d'avoir rendu ma vie nantaise bien plus agréable. Je ne pensais pas en arrivant ici que j'y trouverais des amies aussi formidables que vous.

À **Ronan, Olivier et Samuel**, pour votre amitié et votre soutien.

À ma famille,

À mon tonton **Pascal** et mes cousines : **Nora, Manon et Capucine**, nous sommes loin mais j'ai toujours une pensée pour vous.

À **mon père**, avec qui je suis heureuse de pouvoir à nouveau partager tous ces moments si importants de ma vie.

À **ma belle-famille** et tout particulièrement **Nathalie, Rémy, Monique, son Pierre et Hélène**, pour votre soutien et votre affection. Merci de m'avoir accueillie comme si j'étais l'une des vôtres.

À **ma sœur, Lisa**, d'être toujours là quand j'ai besoin de toi. Nous sommes loin l'une de l'autre mais si proche malgré tout. Merci d'être ma grande sœur.

À **Jérôme**, d'avoir été là pour moi ! Je sais que je peux compter sur toi. Tu auras toujours une énorme place dans mon cœur.

Pour finir ...

À ma **mamie**, pour tout l'amour que tu m'as donné et qui a contribué à ce que je suis devenue. J'espère, où que tu sois, que tu es fière de moi.

À la **team Meyer** : **ma marraine Sabine, Philippe, Nicolas et Julie** pour votre grand soutien, pour ces moments de rires et surtout pour votre amour. Merci de m'avoir appris depuis toutes ces années que les liens du cœur sont plus forts que les liens du sang.

À **mon Pierre**, parce que la vie est plus belle depuis que je la partage avec toi. Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes jour après jour et pour ton soutien sans faille. Tu es mon pilier et ma force, le petit rayon de soleil qui illumine ma vie.

Enfin, à ma tendre maman, pour ton infini soutien et pour tout l'amour que tu m'apportes depuis toujours. Je ne pourrai jamais assez te remercier de tout ce que tu fais pour moi, je te dois absolument tout. Je t'aime plus qu'il n'est possible de le dire.

Table des matières

Remerciements.....	1
Liste des abréviations.....	8
Liste des figures	10
Liste des tableaux	11
I. Introduction	12
II. La pré-éclampsie.....	13
1) Définitions et épidémiologie.....	13
A) Définitions	13
B) Epidémiologie et facteurs de risque.....	14
2) Physiopathologie de la pré-éclampsie	15
A) Grossesse normale.....	15
B) Pré-éclampsie.....	20
3) Marqueurs sériques de la pré-éclampsie.....	22
A) PlGF (Placental Growth Factor)	22
B) PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein-A).....	23
C) s-Flt1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1)	24
D) Autres marqueurs	25
4) Dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre de grossesse	26
A) Méthode basée sur les facteurs de risque maternels.....	26
B) Calculs de risques individualisés via différents modèles mathématiques.....	27
5) Prévention et prise en charge de la pré-éclampsie	30
A) Prévention de la pré-éclampsie chez la femme à risque	30
B) Prise en charge de la pré-éclampsie.....	31
III. Objectifs	32
IV. Matériels et Méthodes	33
1) Schéma de l'étude.....	33
A) Population étudiée.....	33
B) Choix du seuil	33
C) Analyse statistique.....	33
2) Logiciels utilisés	34
3) Recueil des caractéristiques des patientes et mesures des variables.....	35
A) Caractéristiques maternelles.....	35
B) Paramètres échographiques	35
C) Paramètres biologiques.....	37

V. Résultats	39
1) Flow Chart de l'étude.....	39
2) Analyse de la population sélectionnée	40
3) Performances diagnostiques des logiciels Viewpoint® et SSD6® sans intégration du PIGF.....	42
4) Analyse des pré-éclampsies.....	43
A) Description des patientes ayant développé une pré-éclampsie	43
B) Comparaison de la population de pré-éclampsie dépistée par rapport à la population sans complication	44
C) Analyse des patientes dépistées et non dépistées par le logiciel Viewpoint®	46
D) Analyse des patientes dépistées et non dépistées par le logiciel SSD6®	48
5) Analyse des populations à risque de Viewpoint® et de SSD6®	50
6) Intégration du PIGF dans le calcul de risque de pré-éclampsie.....	52
A) Analyse des calculs de risque intégrant le PIGF sur le logiciel SSD6®	52
B) Analyse des calculs de risque avec PIGF sur le logiciel Viewpoint® de la FMF	53
C) Comparaison des performances de dépistage pour la pré-éclampsie après intégration du PIGF des deux logiciels.....	53
VI. Discussion	55
1) Schéma d'étude et population sélectionnée.....	55
2) Évaluation du logiciel SSD6® du fournisseur Roche Diagnostics®	55
A) Algorithme utilisé.....	55
B) Problématique du terme de risque	55
C) Problématique de l'absence de seuil de positivité évalué et validé	56
D) Performances diagnostiques.....	56
E) Discordance et anomalies observées.....	58
F) Modalités d'utilisation	59
G) Suivi du logiciel.....	60
H) Contrôle qualité.....	60
3) Évaluation de l'ajout du PIGF sur le calcul de risque	61
VII. Conclusion.....	61
Bibliographie.....	63
Liste des annexes	69
SERMENT DE GALIEN.....	77

Liste des abréviations

ALAT ALanine AminoTransférase
AMP Assistance Médicale à la Procréation
ASAT ASpartate AminoTransférase
AVC Accident Vasculaire Cérébral
CEMAFOER CEntre de dépistage des pathologies Maternelles et Fœtales et d'Évaluation des Risques
CIVD Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CV Coefficient de Variation
FIGO Fédération international de Gynécologie Obstétrique
FIV Fécondation In Vitro
FMF Fœtal Medicine Foundation
FN Faux négatifs
FP Faux positifs
FPR False Positive Rate (= taux de faux positifs)
HELLP Hemolysis Elevated Liver enzyme and Low Platelet count
HCG Human Chorionic Gonadotropin
HLA Human Leukocyte Antigen
HRP Hématome Rétro-Placentaire
HTA Hypertension artérielle
ISSHP International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IAC Insémination artificielle avec conjoint
IAD Insémination artificielle avec donneur
IMC Indice de Masse Corporelle
IMG Interruption Médical de Grossesse
IP Index de Pulsatilité
IR Index de Résistance
LCC Longueur Cranio-Caudale
LES Lupus Érythémateux Systémique
MFIU Mort Fœtal Intra Utérine
MoM Multiple of the median (= multiple de la médiane)
NICE National Institute for Health and Care Excellence
OAP Œdème aigue pulmonaire
PAPP-A Pregnancy associated Plasma Proteine A
PAD Pression Artérielle Diastolique
PAS Pression Artérielle Systolique
PE Pré-éclampsie
PEP Pré-éclampsie précoce
PET Pré-éclampsie tardive
PLGF Placental Growth Factor
PMA Procréation Médicalement Assistée
RCIU Retard de Croissance Intra-Utérin
SA Semaines d'aménorrhée
SAPL Syndrome des Anti-PhosphoLipides
S-FLT1 Soluble FMS Like Tyrosine kinase 1
SPR Screening Positive Rate (= Taux de dépistage positif)
VEGF Vascular Endothelial Growth Factor
VN Vrais Négatifs
VP Viewpoint

VPP Valeur Prédicative Positive
VP Vrais Positifs
VPN Valeur Prédicative Négative

Liste des figures

Figure 1 : Morphologie du placenta	16
Figure 2 : Étapes du développement placentaire.....	17
Figure 3 : La différenciation trophoblastique.....	17
Figure 4 : Schéma d'une villosité crampon.....	18
Figure 5 : Schéma du remodelage des artères utérines	19
Figure 6 : Schéma physiopathologique de la pré-éclampsie	20
Figure 7 : Représentation schématique des effets du remodelage des artères utérines.....	21
Figure 8 : Représentation des taux de PIGF au cours de la grossesse,.....	23
Figure 9 : Représentation des taux de s-Flt1 au cours de la grossesse.....	25
Figure 10 : Distributions observées pour l'IP entre les grossesses non affectées et les grossesses avec pré-éclampsie.....	28
Figure 11 : Représentation d'une distribution gaussienne multivariée et calcul d'un likelihood ratio multiparamétrique (DQASS 2010, Wright).....	28
Figure 12: Illustration du phénomène d'inversion.....	29
Figure 13 : Distribution des probabilités de survenue d'une pré-éclampsie dans un groupe à faible risque et un groupe à haut risque en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'accouchement.....	30
Figure 14 : Prise en charge de la pré-éclampsie sévère (PES) et modérée (PEM) en fonction du terme.....	31
Figure 15 : Image échographique d'une mesure de LCC.....	35
Figure 16 : Doppler des artères utérines au premier trimestre de grossesse : spectre normal..	36
Figure 17 : Schémas des spectres de vélocimétrie doppler (aspect normal et Notch)	36
Figure 18 : Flow chart	39

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les facteurs de risque de pré-éclampsie.....	15
Tableau 2 : Comparaison des deux logiciels utilisés dans l'étude.....	34
Tableau 3 : Récapitulatif de la fiche fournisseur pour le PIGF.....	37
Tableau 4 : Récapitulatif de la fiche fournisseur pour la PAPP-A.....	38
Tableau 5: Analyse de la population.....	40
Tableau 6 : Risques de pré-éclampsie calculés par les logiciels Viewpoint® et SSD6® pour toutes les pré-éclampsies.....	42
Tableau 7 : Performances diagnostiques des logiciels Viewpoint® (VP) et SSD6®.....	43
Tableau 8 : Analyse des patientes avec pré-éclampsie en comparaison de la population sans complication.....	44
Tableau 9 : Comparaison des patientes dépistées et non dépistées par Viewpoint®.....	46
Tableau 10 : Comparaison des patientes dépistées et non dépistées par SSD6®.....	48
Tableau 11 : Comparaison des populations à risque de Viewpoint® et SSD6®.....	50
Tableau 12 : Risques de pré-éclampsie précoce (< 34 SA) chez les patientes avec pré-éclampsie calculés avec et sans intégration du PIGF sur le logiciel SSD6®.....	52
Tableau 13 : Sensibilité du logiciel SSD6® dans le dépistage de la pré-éclampsie avant et après intégration du PIGF.....	53
Tableau 14 : Sensibilité du logiciel Viewpoint® dans le dépistage de la pré-éclampsie avant et après intégration du PIGF.....	53
Tableau 15 : Comparaison des sensibilités des logiciels Viewpoint® et SSD6® pour le dépistage de la pré-éclampsie après intégration du PIGF dans le calcul de risque.....	53
Tableau 16 : Synthèse des études évaluant les performances de l'algorithme de la FMF.....	57

I. Introduction

La pré-éclampsie est une complication grave et fréquente de la grossesse. Elle concerne 2 à 5% des grossesses et constitue l'une des premières causes de morbi-mortalité maternelle et fœtale dans le monde. (1) Elle est responsable d'environ 30% des naissances prématurées et des retards de croissance intra-utérin (RCIU) à l'origine de nombreuses complications néonatales. (2)

La pré-éclampsie a également des conséquences délétères à long terme. Les patientes ayant fait une pré-éclampsie au cours de leur grossesse ont un risque accru de présenter des pathologies cardiovasculaires à distance. (3) La prématurité entraîne, à l'âge adulte, un risque accru de présenter des pathologies chroniques (HTA, diabète, pathologies respiratoires, pathologies rénales, etc.). (4)

L'utilisation de l'aspirine dans la prévention de la pré-éclampsie a été le sujet de nombreuses études et a été très contestée par le passé. Récemment, des études et méta-analyses semblent s'accorder sur l'intérêt d'une prise en charge par aspirine des patientes à risque au premier trimestre de grossesse avec la démonstration d'une importante réduction du taux de pré-éclampsie chez les patientes traitées. Néanmoins, la prise d'aspirine n'est pas exempte de risque notamment hémorragique. Les premières études sont rassurantes quant à son utilisation pendant la grossesse, cependant elles manquent pour l'heure de puissance avant d'affirmer l'innocuité du traitement en cas de généralisation de sa prescription. Un traitement systématique n'est donc pas envisageable. (5)

En conséquent, il est important de pouvoir identifier les patientes à haut risque afin qu'elles bénéficient d'un traitement préventif sans exposer inutilement toutes les femmes enceintes à l'aspirine.

Le dépistage des femmes à risque demeure un enjeu majeur. De nombreuses études ont tenté de mettre au point des formules permettant le calcul d'un risque théorique personnalisé pour chaque patiente. À ce jour, il existe plusieurs algorithmes permettant de faire le dépistage des femmes à risque au premier trimestre mais les performances de ces calculateurs ont été peu évaluées. En France, l'utilisation de ces calculateurs n'est d'ailleurs pas recommandée.

L'objectif de ce travail de thèse est de comparer et d'évaluer les performances de deux logiciels de calcul de risque dans le dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre et d'étudier l'impact de l'ajout d'un marqueur biologique dans le calcul : le Placenta Growth Factor (PIGF).

II. La pré-éclampsie

1) Définitions et épidémiologie

A) Définitions

Les deux définitions suivantes sont celles de l'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Ces définitions ont été établies grâce à une revue de la littérature et à l'avis d'experts. (1,6)

- **Hypertension artérielle gestationnelle**

L'hypertension artérielle gestationnelle (HTAG) est définie par l'apparition chez une femme auparavant normo-tendue d'une hypertension artérielle (PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg) persistante après 20 SA. La mesure doit être réalisée à deux reprises et séparée d'au moins 4 heures au repos.

Elle est à différencier de l'hypertension artérielle chronique définie par une PAS \geq 140 mmHg et une PAD \geq 90 mmHg avant 20 SA.

- **Pré-éclampsie**

La pré-éclampsie est définie par l'association d'une hypertension artérielle gestationnelle et d'une ou plusieurs des conditions suivantes :

- Protéinurie supérieure à 0.3 g/24h ou supérieure à 2 croix sur bandelette urinaire
- Une preuve d'une dysfonction organique maternelle :
 - Insuffisance rénale aigüe (créatinine \geq 90 μ mol/L)
 - Atteinte hépatique (élévation des transaminases ALAT ou ASAT $>$ 40 UI/L) associée ou non à des douleurs épigastriques ou de l'hypocondre droit
 - Complications neurologiques (céphalées sévères, scotome persistant, épilepsie, AVC, cécité, trouble de la conscience, éclampsie)
 - Anomalies biologiques (hémolyse, thrombopénie $<$ 150 G/L, CIVD)
- Une preuve d'un dysfonctionnement utéroplacentaire (anomalie du doppler de l'artère ombilicale, RCIU, MFIU)

La sévérité de la pré-éclampsie est définie par la présence d'un des critères suivants (HAS) :

- HTA sévère (PAS $>$ 160 mmHG et/ou PAD $>$ 110 mmHg)
- Atteinte rénale avec oligurie ($<$ 500 ml/24h) ou créatinine $>$ 135 μ mol/L ou une protéinurie $>$ 5g/24h
- OAP, HELLP syndrome, barre épigastrique persistante
- Éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes ostéotendineux polycinétiques, céphalées)
- Thrombopénie $<$ 100 G/L
- HRP
- Retentissement fœtal (RCIU, MFIU)

On distingue 4 sous catégories de pré-éclampsie non mutuellement exclusives définies par la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique telles que :

- Pré-éclampsie précoce : avant 34 SA
- Pré-éclampsie pré-terme : avant 37 SA
- Pré-éclampsie tardive : après 34 SA
- Pré-éclampsie à terme : après 37 SA

D'un point de vue physiopathologique, on distingue surtout **2 phénotypes** de pré-éclampsie : précoce (<34 SA) et tardive (>34 SA).

La **pré-éclampsie précoce** avant 34 SA constitue moins de 20% des pré-éclampsies et s'accompagne généralement d'un RCIU. Il s'agit de la forme la plus sévère, entraînant des naissances prématurées et donc des risques de morbi-mortalité néonatale importants.

Il s'agit d'une pathologie du développement placentaire en lien avec des anomalies précoces de la placentation lors de la grossesse. (7)

La **pré-éclampsie tardive** après 34 SA, qui constitue plus de 75% des pré-éclampsies, est souvent associée à des facteurs de risque cardiovasculaires maternels (obésité, diabète, syndrome métabolique, HTA chronique, dyslipidémie) et entraîne peu d'anomalies de poids fœtal ou de volume placentaire. Il s'agit plus vraisemblablement d'une pathologie maternelle d'origine endothéliale.

- **Retard de croissance intra-utérin (RCIU)**

Un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) est défini par un poids (estimation in utero ou poids de naissance) inférieur au 10^{ème} percentile par rapport à une population de référence (courbes de référence en fonction de l'âge gestationnel). Un PAG est dit sévère s'il est inférieur au 3^{ème} percentile.

Un petit poids pour l'âge gestationnel peut être soit d'origine constitutionnel en lien avec la génétique de l'enfant (parents de petite taille) soit un authentique retard de croissance intra-utérin.

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) se définit par l'association d'un PAG et d'arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique (inflexion ou arrêt de croissance, anomalies en lien avec un défaut de bien-être fœtal comme une diminution des mouvements actifs fœtaux, des anomalies doppler, un oligoamnios, etc.) (8)

B) Epidémiologie et facteurs de risque

La pré-éclampsie survient dans 2 à 5% des grossesses dans les pays développés et peut atteindre des taux allant de 8 à 12% dans certains pays notamment d'Afrique. À l'échelle mondiale, on dénombre environ 500000 décès de nouveaux nés et 75000 décès maternels chaque année. (1)

En France, la pré-éclampsie concerne environ 40000 grossesses chaque année et constitue la deuxième cause de décès maternel après les hémorragies de la délivrance soit environ 20 décès par an. Elle est également responsable d'un grand nombre des retards de croissance intra-utérins et d'un tiers des naissances prématurées notamment de grands prématurés. (9)

Il existe de nombreux facteurs de risque identifiés pour la pré-éclampsie. (10)(11)(12)

Tableau 1 : Les facteurs de risque de pré-éclampsie

Facteurs maternels	Antécédents obstétricaux	Antécédents personnels de pré-éclampsie Antécédents familiaux de pré-éclampsie
	Facteurs démographiques	Age maternel ≥ 40 ans Origine géographique (Asie du sud-est, Afrique, Antilles)
	Pathologies préexistantes	HTA chronique Diabète LES, SAPL Pathologie rénale Obésité sévère (IMC ≥ 35 kg/m ²)
Facteurs liés à la grossesse		Nulliparité Grossesse gémellaire Longue durée entre 2 grossesses (≥ 10 ans) Durée d'exposition au sperme faible lors d'utilisation de contraception barrière avant conception (< 4 mois) Technique d'AMP (insémination avec sperme de donneur, FIV)

Parmi ces facteurs de risque, certains ont un impact majeur notamment l'histoire médicale. Une patiente avec antécédent de pré-éclampsie aura 7 fois plus de risque de faire une pré-éclampsie lors d'une seconde grossesse. La préexistence d'un diabète associé à une obésité (IMC ≥ 35 kg/m²) quadruple le risque de faire une pré-éclampsie. La nulliparité, une histoire familiale de pré-éclampsie ou une grossesse gémellaire triplent le risque. La préexistence d'une obésité (IMC ≥ 35 kg/m²), d'une pression artérielle systolique supérieure ou égal à 130 mmHg ou d'un âge maternel supérieur ou égal à 40 ans doublent le risque.

Paradoxalement, le fait de fumer pendant la grossesse semble être un facteur protecteur bien que le mécanisme ne soit pas élucidé. La nicotine qui est un facteur pro-angiogénique serait probablement en cause. (11)

2) Physiopathologie de la pré-éclampsie

A) Grossesse normale

Pour comprendre la physiopathologie de la pré-éclampsie, nous allons revenir sur les différents phénomènes physiologiques indispensables à un bon développement fœto-placentaire.

a) Décidualisation

La décidualisation est une modification tissulaire qui concerne l'endomètre et le premier tiers du myomètre. Les cellules stromales utérines se transforment en cellules plus volumineuses, chargées en glycogène et en graisses. (13)

Les cellules de l'immunité innée deviennent des dNK (déciduales natural killer). Les artères spiralées utérines subissent également des modifications avec la désorganisation des cellules musculaires lisses et un élargissement du calibre vasculaire.

Dès l'ovulation, sous l'influence de la progestérone, la décidualisation commence afin de préparer l'endomètre à une éventuelle nidation.

Ce phénomène est essentiel à une bonne implantation et au bon développement de l'unité fœto-placentaire. (2) La décidualisation se poursuivra s'il y a implantation du blastocyste.

b) Placentation
Généralités

Le placenta humain est un organe transitoire, discoïde, qui permet les échanges fœto-maternels. Il est de type hémochorial c'est-à-dire que la circulation maternelle est séparée de la circulation fœtale par un tissu : le chorion.

L'unité fonctionnelle du chorion est la villosité choriale. Ces villosités baignent dans la chambre intervillieuse où se trouve le sang maternel. Les échanges nutritifs et gazeux se font à travers les villosités choriales dans la chambre intervillieuse sans contact direct entre le sang maternel et le sang fœtal.

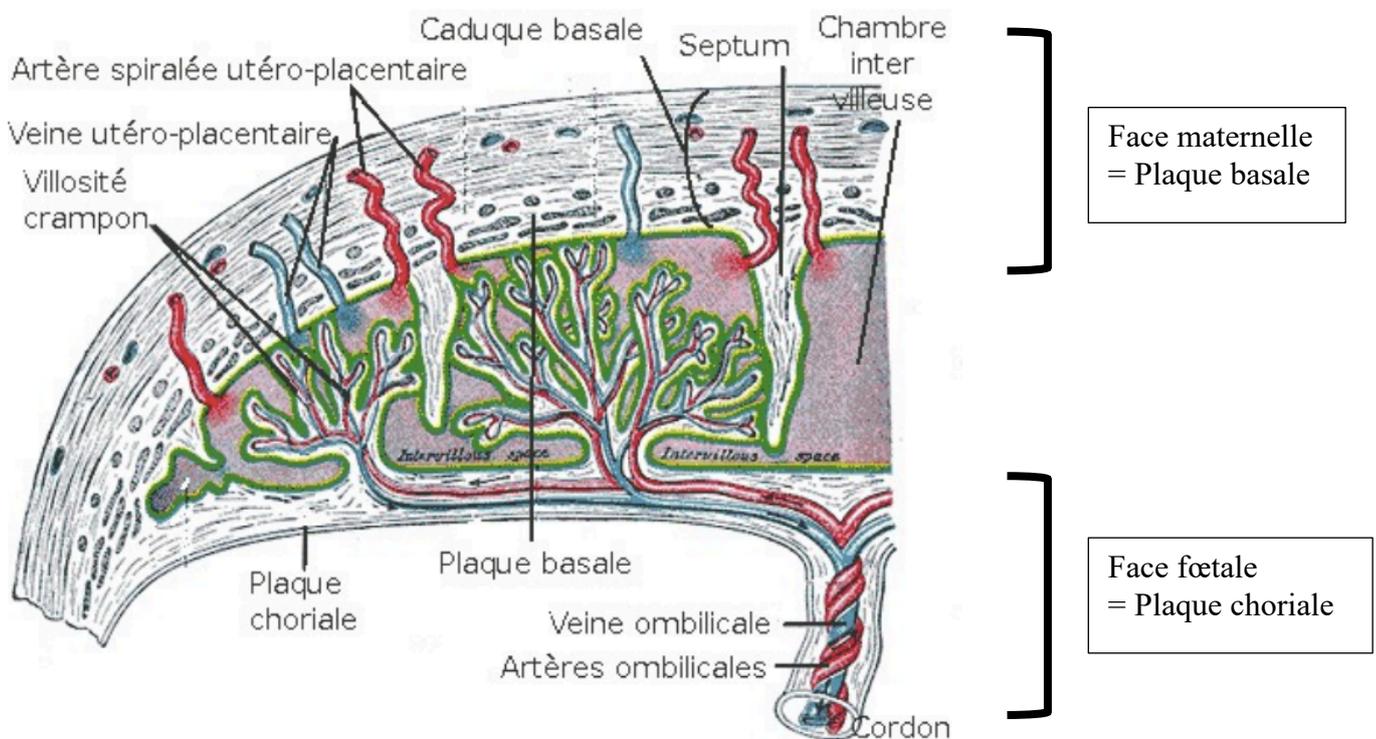


Figure 1 : Morphologie du placenta
 (14)

Développement placentaire

Après la fécondation, à environ 7 jours de développement, le blastocyste est épuisé en réserves nutritives et libéré de la zone pellucide. À ce stade, il est constitué d'une masse cellulaire interne : l'embryoblaste ou bouton embryonnaire (EB) et d'une masse cellulaire externe : le trophoblaste. Il s'implante dans l'endomètre maternel via le trophoblaste.

La placentation commence dès l'implantation du blastocyste.

Le blastocyste au contact de l'épithélium utérin, se différencie à partir du trophoctoderme en cytotrophoblaste (CT) au niveau interne et en syncytiotrophoblaste (ST) au niveau externe (A). Le syncytiotrophoblaste envahit l'endomètre grâce à son activité protéolytique (B) formant des lacunes sanguines au milieu de la masse syncytiale (C).

Ces lacunes s'anastomosent et sont à l'origine de la formation de la chambre intervillieuse.

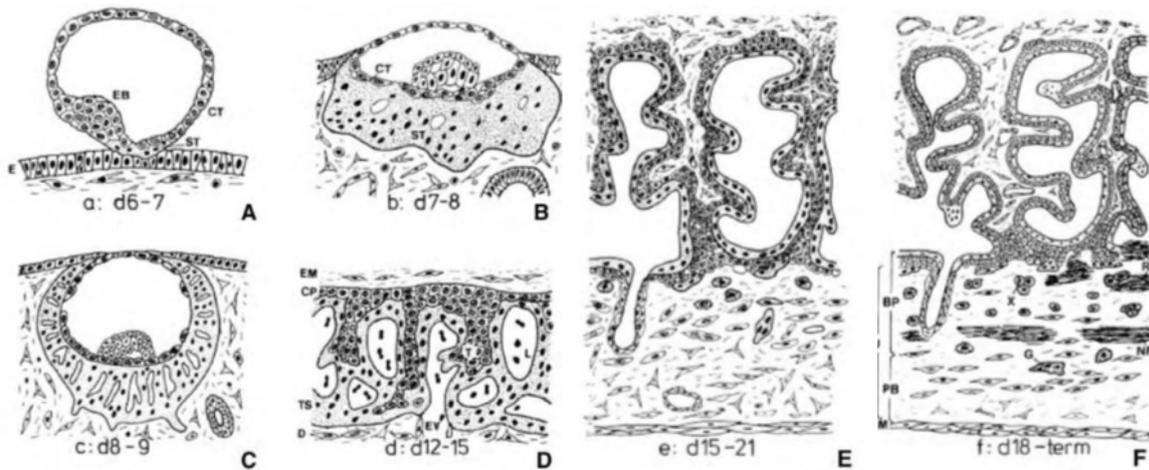


Figure 2 : Étapes du développement placentaire

A et B : Stade pré-lacunaire C : Stade lacunaire D : Stade villosité et villosités primaires E : Stades villosité et villosités secondaires F : Stade villosité et villosités tertiaires (15)

Le cytotrophoblaste envahit à son tour la masse syncytiale formant ainsi les villosités primaires (D). Une fois que le mésenchyme embryonnaire envahit les villosités primaires, on parle de villosités secondaires (E). Enfin, lorsque les capillaires fœtaux apparaissent dans le mésenchyme permettant l'initiation d'une vascularisation, les villosités deviennent des villosités tertiaires (F). (15)

Les villosités atteignent leur structure définitive dès la 3^{ème} semaine suivant la fécondation.

On distingue deux types de villosités :

- les villosités dites « crampons » ancrées dans l'endomètre
- les villosités dites « flottantes » qui flottent librement dans la chambre intervillieuse.

Lors de la formation des villosités, le cytotrophoblaste se différencie en deux unités distinctes : le cytotrophoblaste villosité et le cytotrophoblaste extra-villosité.

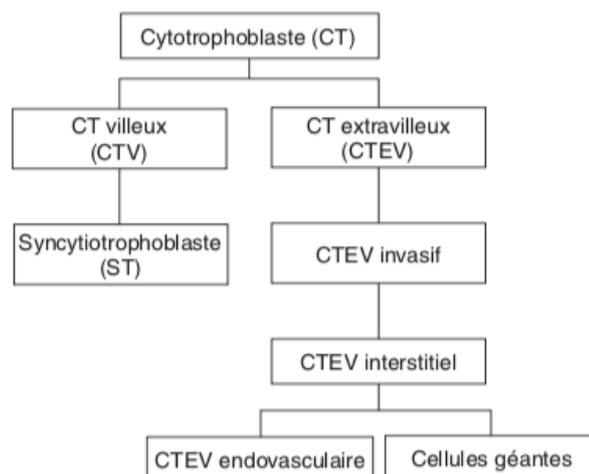


Figure 3 : La différenciation trophoblastique

(15)

Le cytotrophoblaste villositaire (CTV) forme par fusion le syncytiotrophoblaste. Il y a donc une double assise cellulaire (CTV + ST) qui délimite les villosités.
 Le syncytiotrophoblaste assure des fonctions endocrines, métaboliques, nutritives et constitue la première couche de la barrière placentaire.

Le cytotrophoblaste extra-villositaire est invasif et migre dans la décidue et le myomètre. Cela permet l'implantation profonde des villosités crampons dans le myomètre maternel. Il va soit envahir les vaisseaux maternels et devenir le CTEV vasculaire soit se différencier en profondeur en cellules géantes plurinucléées.

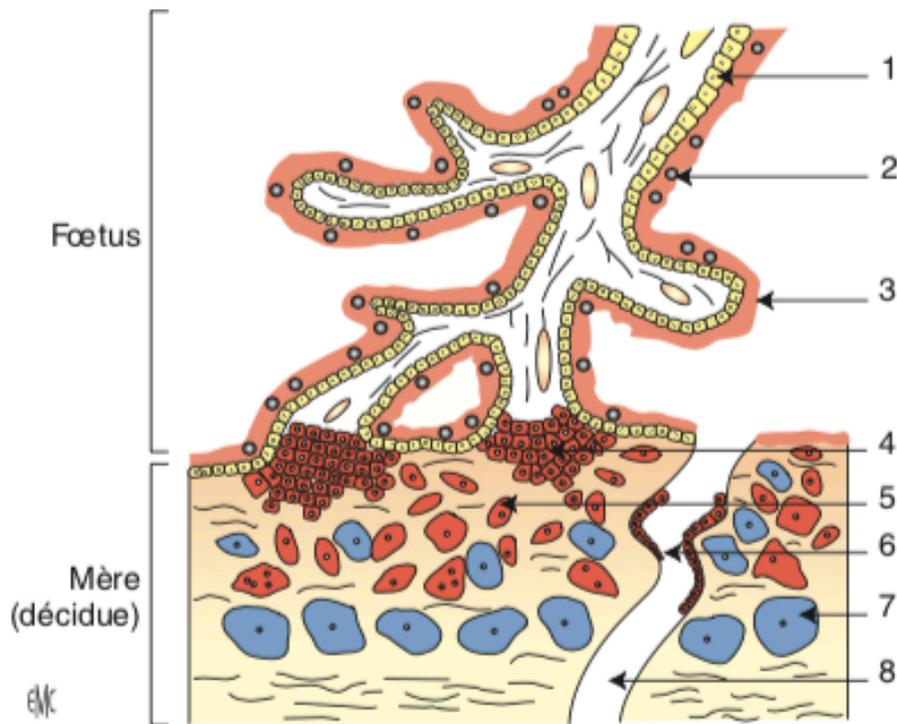


Figure 4 : Schéma d'une villosité crampon

1. CTV 2. ST 3. Chambre intervillieuse 4. CTEV en colonne 5. CTEV interstitiel 6. CTEV endovasculaire 7. Cellules déciduales 8. Artères utérines (15)

c) Remodelage vasculaire

Le remodelage des artères spiralées utérines commence bien avant l'invasion trophoblastique sous l'influence de facteurs notamment angiogéniques (PlGF et VEGF). Il se poursuit lors de l'invasion de la paroi artérielle par le CTEV.

Au cours du remodelage, les artères utérines perdent leur musculature lisse, leur calibre s'élargit et la tunique devient atone (c'est-à-dire insensible aux substances vasoactives). Tout ceci permet de maintenir un débit sanguin constant dans la chambre intervillieuse. Cela permet également de ralentir les vitesses d'entrée du sang maternel afin de protéger les villosités chorales et d'assurer un temps d'échange suffisant pour une bonne oxygénation.

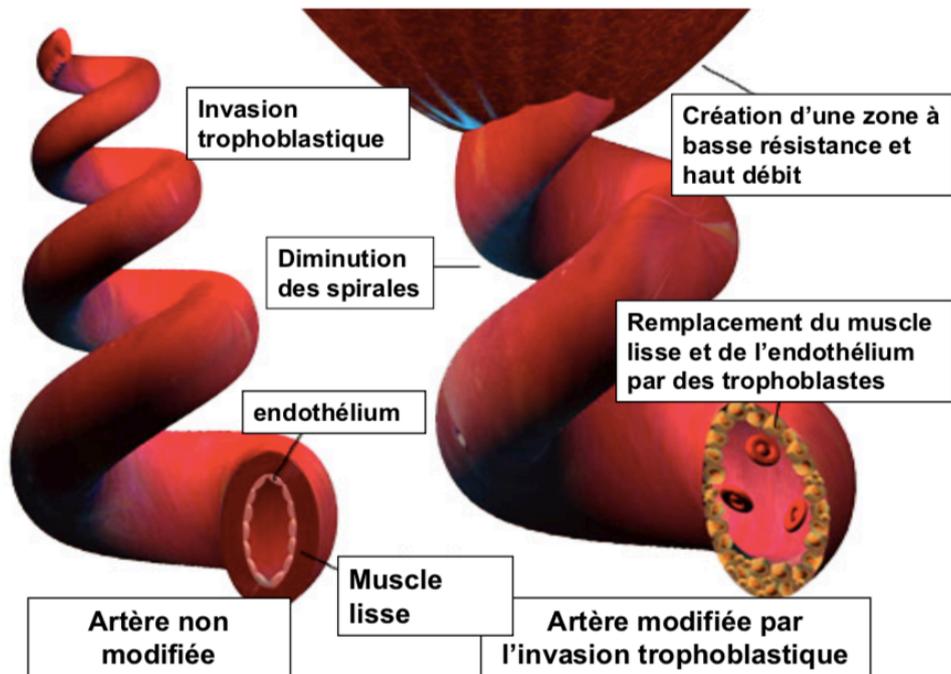


Figure 5 : Schéma du remodelage des artères utérines
(16)

Lors du premier trimestre, le CTEV endovasculaire obstrue les artères utérines en formant des bouchons trophoblastiques. Ce phénomène permet de ne laisser passer qu'un infiltrat sanguin dépourvu d'éléments figurés et pauvre en oxygène afin de protéger l'embryon au début de son développement de taux d'oxygène trop élevés. (17)

d) Tolérance immune

La grossesse est l'équivalent d'une semi-allogreffe car le fœtus exprime pour moitié les marqueurs antigéniques du père. Des mécanismes de tolérance immunitaire sont absolument indispensables pour assurer le bon déroulement de l'implantation, de la placentation et donc du bon développement fœtal.

L'hCG joue notamment un rôle très important dans la tolérance en permettant par exemple l'accumulation de cellules T-reg dans la décidue et en orientant la réponse immunitaire maternelle vers une réponse LT CD4+.

Les cellules déciduales sont également très impliquées, elles sécrètent notamment des facteurs immunosuppresseurs afin d'éduquer les cellules immunitaires maternelles attirées dans la décidue. Le trophoblaste exprime quant à lui des molécules de HLA particulières (notamment HLA-G) qui sont reconnues par les cellules NK permettant d'inhiber leur cytotoxicité. (18)

B) Pré-éclampsie

La pré-éclampsie est une pathologie de l'endothélium maternel dont l'origine est placentaire. Elle est spécifique de l'espèce humaine et de la grossesse. Son mécanisme physiopathologique est complexe et a fait l'objet de nombreuses hypothèses.

Aujourd'hui, un schéma physiopathologique en plusieurs étapes semble se dessiner (19) :

- **Défaut de remodelage vasculaire utérin** à l'origine d'une hypoperfusion de la chambre intervillieuse,
- Hypoxie placentaire et stress oxydant à l'origine d'un **dysfonctionnement du trophoblaste villositaire** :
 - Libération de substances diverses (radicaux libres, sFlt1, débris syncytiaux, cytokines pro-inflammatoires) à l'origine **du dysfonctionnement de l'endothélium maternel** et des **conséquences cliniques maternelles**
 - **Conséquences fœtales** (RCIU et MFIU)

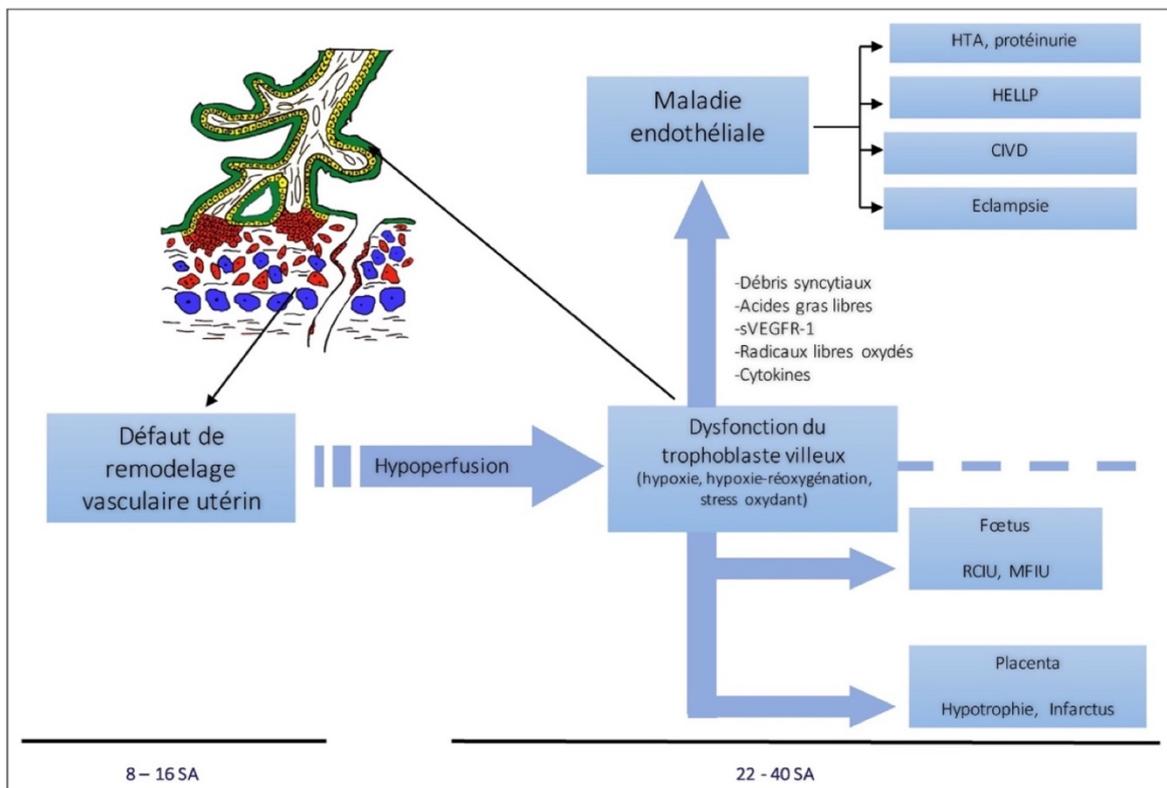


Figure 6 : Schéma physiopathologique de la pré-éclampsie

(19)

a) Défaut de remodelage vasculaire utérin

Défaut d'invasion et de différenciation trophoblastique

Des études histologiques ont montré que l'invasion trophoblastique est très fortement diminuée lors de la pré-éclampsie. Le cytotrophoblaste extra-villoux conserverait un phénotype prolifératif sans switcher vers un phénotype invasif permettant sa migration. (19)

Des mécanismes immunologiques pourraient également être impliqués dans le défaut d'invasion trophoblastique. Les macrophages de la décidue et les cellules dNK induiraient

l'apoptose des cellules du CTEV péri-vasculaire (2), ceci étant probablement en lien avec une diminution de l'expression du HLA-G par le trophoblaste, une diminution d'expression des récepteurs KIR qui permettent aux dNK de reconnaître les molécules du HLA fœtal et un défaut de switch des lymphocytes T vers la voie Th2.

Défaut de facteurs de croissance pro-angiogéniques et vasoactifs diffusibles

Les glandes endométriales sécrètent de nombreux facteurs de croissance placentaires et nutriments en réponse aux hormones produites par le trophoblaste. Le défaut de sécrétion de ces substances est responsable d'un développement incomplet du cytotrophoblaste. (20)

Certains modèles animaux évoquent également une implication de la voie du monoxyde d'azote (NO) qui a permis par son inhibition de reproduire chez l'animal des pathologies de type pré-éclampsie et RCIU. (19)

En conséquence du défaut de remodelage vasculaire, les artères utérines ne subissent pas les modifications normalement observées au cours de la grossesse ainsi elles sont de plus petit calibre et conservent un potentiel vasoconstricteur.

Les vitesses d'entrée dans la chambre intervillieuse sont donc très élevées ce qui altère les échanges en oxygène et entraîne des lésions des villosités (jet puissant et turbulent). De plus, la persistance des cellules musculaires lisses ne permet pas d'assurer un flux constant dans la chambre intervillieuse entraînant des phénomènes d'ischémie et re-perfusion.

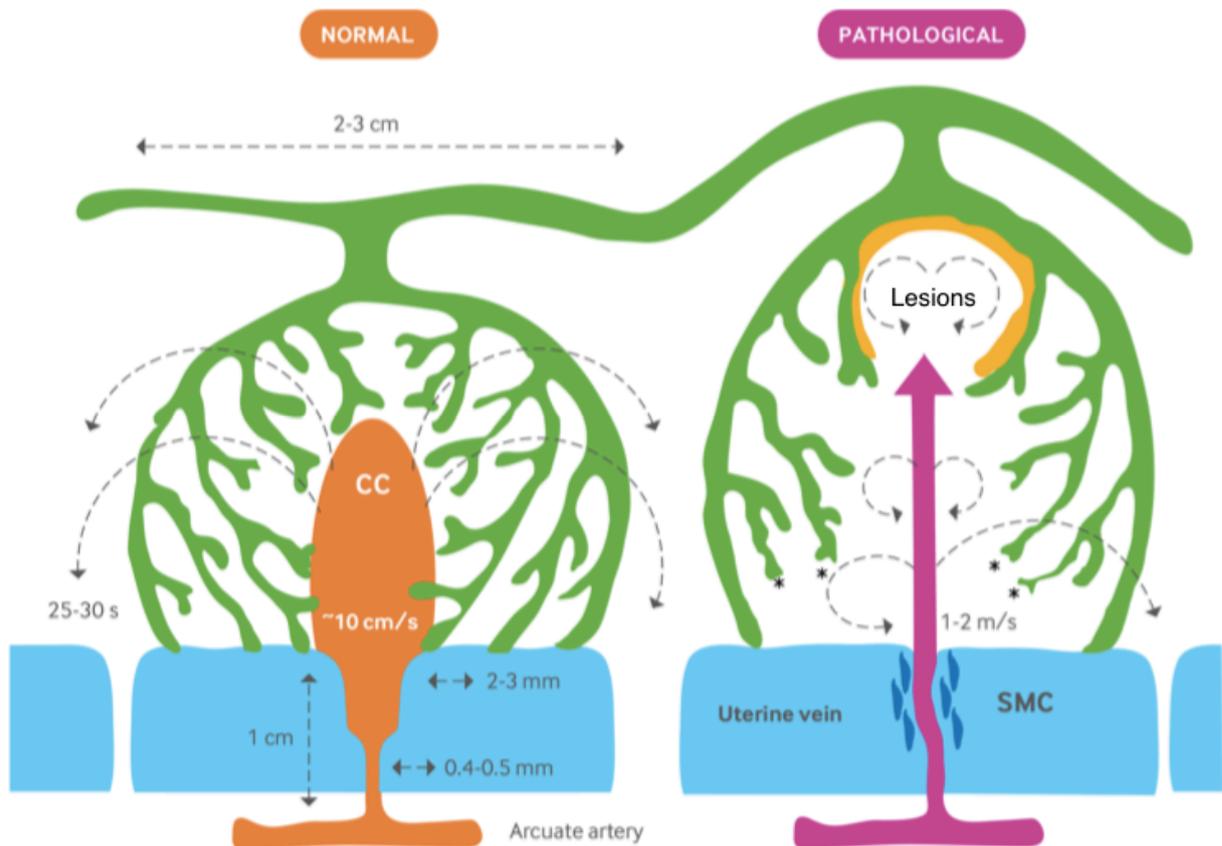


Figure 7 : Représentation schématique des effets du remodelage des artères utérines

CC : cavité centrale SMC : Smooth Muscle Cells (cellules musculaires lisses)

b) Dysfonctionnement placentaire

Du fait d'un mauvais remodelage vasculaire, l'hypoxie placentaire et le stress oxydatif induit sont responsables d'un dysfonctionnement placentaire. Ce dysfonctionnement entraîne un relargage excessif de substances issues du syncytiotrophoblaste (débris syncytiaux, radicaux libres, cytokines pro-inflammatoires, etc.) dans la circulation maternelle et une sécrétion massive de s-Flt1 responsable du déséquilibre de la balance PIGF/s-Flt-1(19). Le stress placentaire entraîne également une réponse protéique avec blocage de la production de protéines non essentielles ce qui contribue au retard de croissance fœtal.

c) Maladie endothéliale maternelle

Les facteurs sécrétés par le syncytiotrophoblaste sont à l'origine d'une réponse inflammatoire systémique. La production croissante et massive de s-Flt1 par le placenta est responsable d'une diminution des taux de VEGF et de la production du NO entraînant une vasoconstriction des cellules musculaires lisses ainsi qu'une potentialisation de l'effet des cytokines pro-inflammatoires sur l'endothélium maternel. La diminution du VEGF participe au phénomène d'endothéliose glomérulaire impliquée dans l'atteinte rénale.

Tout ceci est directement en lien avec les signes cardiovasculaires et les complications sévères observées au cours de la pré-éclampsie (19). La production associée d'endogline soluble viendrait potentialiser l'effet du s-Flt1 et favoriser la survenue de complication grave telle que le HELLP syndrome.

3) Marqueurs sériques de la pré-éclampsie

A) PIGF (Placental Growth Factor)

a) Généralités

Le PIGF est un facteur de croissance endothélial appartenant à la famille du VEGF (Vascular Endothelial Growth factor). (21) C'est une glycoprotéine homodimérique glycosylée de 32 kDa codée par un gène situé sur le bras long du chromosome 14 (14q24).

Il existe 4 isoformes de PIGF :

- deux isoformes non diffusibles, de localisation probablement membranaire du fait d'un domaine de liaison à l'héparine : PIGF-2 et -4 (mode d'action autocrine)
- deux isoformes diffusibles : PIGF-1 et -3 (mode d'action paracrine)

Le PIGF est majoritairement synthétisé par le placenta au cours de la grossesse mais on le retrouve à des taux faibles dans de nombreux autres tissus comme le cœur, le poumon, le muscle squelettique, la thyroïde, le foie, ... Il agit comme facteur pro-angiogénique. Il stimule le développement des vaisseaux mais a aussi un rôle dans la prolifération et la survie cellulaire. Ses fonctions sont très diverses selon le tissu où il est sécrété.

Le PIGF se fixe exclusivement sur le récepteur VEGF-R1 ou FMS-like tyrosine kinase-1 (Flt1) contrairement aux autres facteurs de type VEGF qui se fixent sur le récepteur VEGF-R1 et sur le récepteur VEGF-R2. La fixation du PIGF sur son récepteur induit l'activation de la voie des MAP kinases et en conséquent, la production de signaux de prolifération et de survie cellulaire.

b) Cinétique du marqueur et variations pathologiques

D'après l'étude de *Levine et al.* (22) portant sur la cinétique des facteurs angiogéniques, le PIGF augmente progressivement au cours de la grossesse pour atteindre un pic entre 29 à 32 SA puis décroît jusqu'à l'accouchement. Ce taux est significativement plus bas lors d'une grossesse avec pré-éclampsie et cela avant l'apparition de signes cliniques.

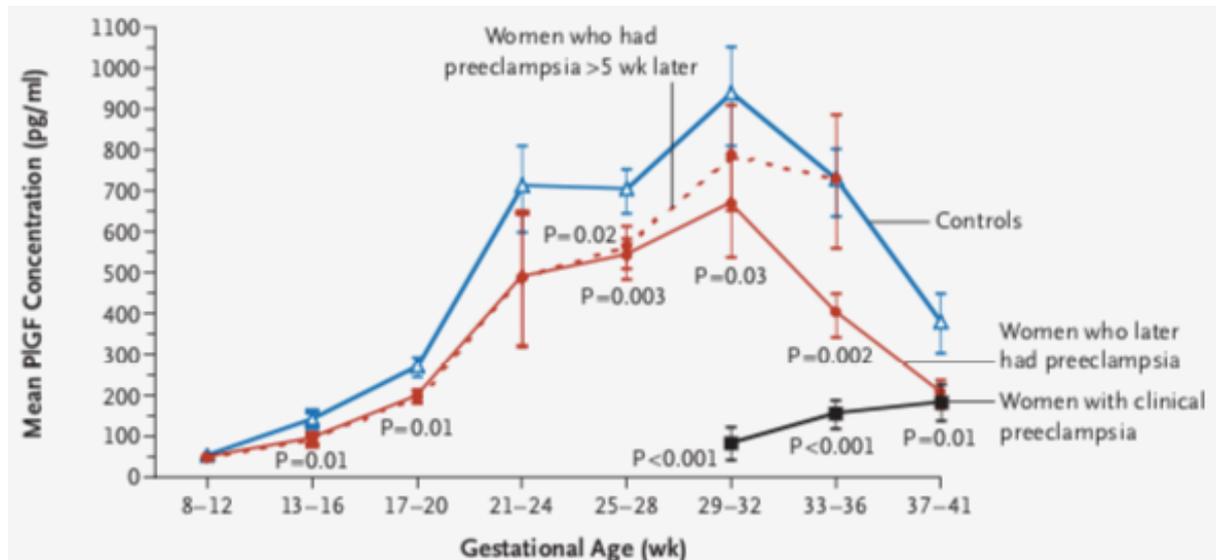


Figure 8 : Représentation des taux de PIGF au cours de la grossesse,

(22)

Une étude de 2008 d'*Akolekar et al.* (23) s'est intéressée plus particulièrement aux taux de PIGF au premier trimestre de la grossesse (entre 11 SA et 13 SA + 6j).

Ils ont montré que différents facteurs modifient les taux de PIGF indépendamment de la pré-éclampsie et qu'il faut appliquer des facteurs correctifs pour pouvoir comparer ces taux. Parmi eux, on retrouve :

- l'âge gestationnel (augmentation du taux de PIGF si la LCC augmente)
- le poids maternel (diminution du PIGF si le poids maternel augmente)
- le tabagisme (augmentation du taux de PIGF chez les patientes fumeuses)
- l'origine géographique (augmentation du taux de PIGF chez les patientes d'origine africaine, indienne et pakistanaise)

Ils ont démontré que les taux de PIGF au premier trimestre sont significativement plus bas chez les patientes avec pré-éclampsie mais pas dans les cas d'HTA gravidique. De plus, il semble que les taux de PIGF soient significativement plus bas dans les pré-éclampsies précoces et dans les pré-éclampsies sévères.

B) PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein-A)

a) Généralités

La PAPP-A est une glycoprotéine de haut poids moléculaire produite par le syncytiotrophoblaste et les cellules déciduales lors de la grossesse et sécrétée dans la circulation maternelle. On peut cependant retrouver de faibles concentrations de PAPP-A en dehors de la grossesse puisqu'elle est également exprimée par d'autres tissus comme les reins et les os.

C'est une protéase qui joue un rôle dans l'invasion du trophoblaste dans l'endomètre. Elle possède également une activité protéolytique à l'égard de l'IGFBP et permet ainsi d'augmenter la biodisponibilité de l'IGF (Insuline like Growth Factor) : hormone fondamentale pour la croissance fœtale. (24)

b) Cinétique du marqueur et variations pathologiques

Lors d'une grossesse normale, la concentration en PAPP-A augmente de façon continue jusqu'au terme. (25) Certains facteurs maternels modifient les taux de PAPP-A : le poids (augmentation), l'origine géographique notamment chez les afro-caribéennes (augmentation de 57%) et chez les asiatiques (augmentation de 3 à 9%), le statut de fumeur (diminution de 17% chez les fumeuses) et le mode de conception (diminution de 10% lors d'une FIV) (26).

Une diminution des taux de PAPP-A au premier trimestre est associée à la trisomie (13, 18, 21) mais aussi à la pré-éclampsie, aux RCIU et aux naissances prématurées. (27)

Lors d'une grossesse avec pré-éclampsie, le taux de PAPP-A est significativement diminué et cette diminution est d'autant plus importante dans les grossesses avec pré-éclampsie précoce. Cependant, ce marqueur a une faible sensibilité. On retrouve une diminution de la PAPP-A dans seulement 10% des cas de grossesses avec pré-éclampsie (20% lors des PE précoces et 7% lors des PE tardives). (28) L'avantage du marqueur est qu'il est disponible chez la plupart des patientes car dosé dans le cadre du dépistage de la trisomie 21. Toutefois, il ne semble pas apporté un grand bénéfice dans le dépistage de la pré-éclampsie. Dans l'étude de *Tan et al.* (2018), les taux de détection pour le dépistage de la pré-éclampsie sont identiques avec ou sans la PAPP-A lorsque le calcul est réalisé avec la MAP, l'IP et le PIGF. (29)

C) s-Flt1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1)

a) Généralités

Le récepteur soluble Flt-1 est codé par un gène sur le bras long du chromosome 13. Un épissage alternatif permet la synthèse du récepteur membranaire et de plusieurs variants solubles. Il correspond à la partie extracellulaire tronquée du récepteur membranaire VEGF-R1 ou flt-1. Il est tronqué de son domaine actif intracellulaire à activité tyrosine kinase, il ne peut donc plus induire de signaux intracellulaires.

Il se lie au PIGF et au VEGF et agit donc indirectement comme un facteur anti-angiogénique en neutralisant les facteurs pro-angiogéniques (diminution de leur biodisponibilité vis-à-vis des récepteurs actifs).

b) Cinétique du marqueur et variations pathologiques

Le sFlt-1 est majoritairement produit par le placenta, les concentrations hors de la grossesse sont très faibles. Sa concentration augmente progressivement au cours de la grossesse pour être maximale au terme.

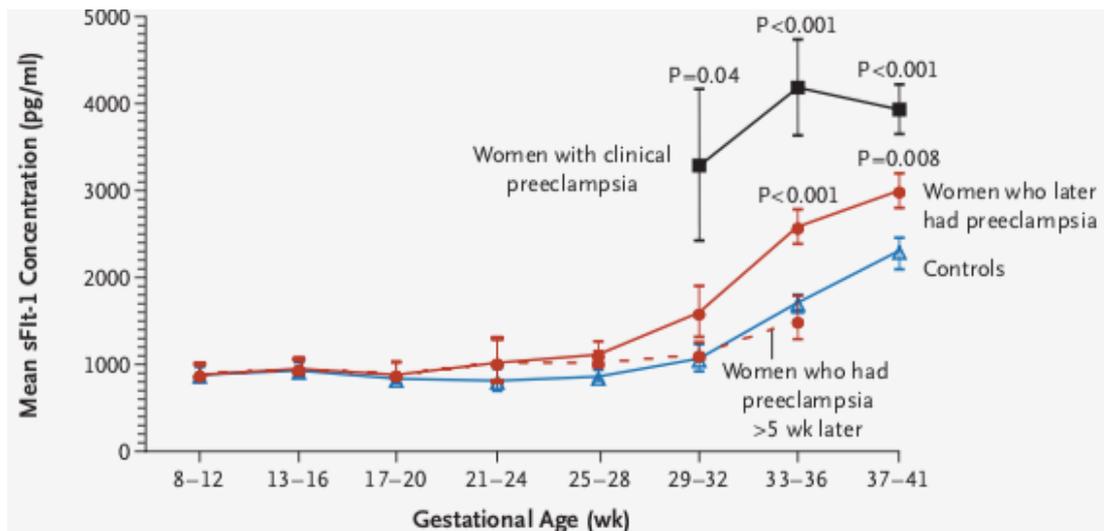


Figure 9 : Représentation des taux de s-Flt1 au cours de la grossesse

(22)

Sa sécrétion est directement régulée par l'hypoxie qui entraîne une augmentation de sa synthèse. (30)

Ce marqueur n'est pas utilisé dans le dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre car ses taux ne sont pas significativement plus élevés au premier trimestre chez les patientes qui développent une pré-éclampsie. Son augmentation devient significative à partir du deuxième trimestre de grossesse (31).

D) Autres marqueurs

De nombreux marqueurs potentiels ont été étudiés dans la pré-éclampsie. Nous pouvons en citer quelques-uns :

a) S-Endogline ou endogline soluble

L'endogline est le récepteur soluble du TGF β 1 et 3. Elle agit comme facteur anti-angiogénique de la même manière que s-Flt1 et participe au déséquilibre de facteurs angiogéniques impliqué dans la physiopathologie de la pré-éclampsie.

Ainsi lors d'une pré-éclampsie, les taux en endogline soluble sont augmentés. Certaines études ne retrouvent une augmentation significative qu'à partir du 2^{ème} trimestre (32) tandis que d'autres ont démontré une augmentation significative à partir du 1^{er} trimestre (33).

b) Protéine Placentaire 13 ou PP13

La protéine placentaire 13 est une protéine dimérique de 32kD hautement exprimée dans le placenta. Elle aide à l'implantation placentaire et au remodelage des artères utérines. Une baisse de la PP-13 est associée à un risque de pré-éclampsie, mais les études ont montré que l'utilisation de la PP-13 n'apporte pas de bénéfices dans le dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre. (34)(35)

c) hCG (human Chorionic Gonadotropin)

L'hCG est une hormone sécrétée par le syncytiotrophoblaste lors de la grossesse. La bêta hCG libre (ou free bêta) est dosée au premier trimestre de grossesse dans le cadre du dépistage de la trisomie 21. Des taux inférieurs à 0,5 MoM au premier trimestre ont été décrits dans les cas de RCIU et de PE. (24) Cependant, certaines études montrent l'absence de diminution significative de la bêta hCG lors du 1^{er} trimestre. (36)

d) Inhibine A

L'inhibine A est une glycoprotéine dimérique principalement produite par le placenta lors de la grossesse. Les taux d'inhibine A augmentent significativement lors du premier trimestre de grossesse en cas de pré-éclampsie et son utilisation améliore le taux de détection en cas de dépistage combiné à d'autres marqueurs. (37) (38)

e) Activine A

L'activine A est une hormone glycoprotéique produite par de nombreux tissus et particulièrement exprimée par le placenta lors de la grossesse. Lors de la pré-éclampsie, les taux sont significativement augmentés.

L'activine A favorise l'invasion trophoblastique, son élévation dans la pré-éclampsie serait probablement due à un mécanisme compensatoire. De plus, sa sécrétion serait favorisée par les cytokines pro-inflammatoires. Cependant, l'utilisation de l'activine A n'a pas montré d'amélioration dans la détection. (37) (39)

4) Dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre de grossesse

Il existe plusieurs méthodes de dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre de grossesse.

A) Méthode basée sur les facteurs de risque maternels

Cette méthode consiste à évaluer la présence ou non de facteurs de risque maternels.

Deux sociétés savantes ont émis des recommandations définissant les groupes de patientes à haut risque.

- La NICE (National Institute for health and Care Excellence), organisme rattaché au ministère de la santé du Royaume Uni, définit le groupe à risque (d'après les recommandations de 2010) par la présence d'un seul facteur à « haut risque » (antécédents de pré-éclampsie personnels, HTA chronique, maladie rénale chronique, diabète, et maladie auto-immune de type LES ou SAPL) ou de deux facteurs à « risque modéré » (nulliparité, âge ≥ 40 ans, IMC ≥ 35 kg/m², antécédents familiaux de pré-éclampsie, intervalle supérieur à 10 ans entre deux grossesses). (40)
- L'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) définit le groupe à risque par la présence d'un des facteurs de risque suivant : nulliparité, âge ≥ 40 ans, obésité, antécédents personnels ou familiaux de pré-éclampsie, HTA chronique, maladie rénale chronique, diabète, LES, thrombophilie, conception par FIV. (41)

Ces méthodes sont faciles d'utilisation mais ne permettent pas une bonne détection. En ce qui concerne la NICE, le taux de détection des pré-éclampsies est seulement de 40,8% pour les pré-éclampsies pré-terme avec un taux de faux positifs à 10,3%, d'après l'étude de *Tan et al.* (42). Ce taux faible de détection est également retrouvé par O'Gorman et al (43) à 39% pour les pré-éclampsies pré-terme avec un taux de faux positifs à 10,2%.

Concernant l'ACOG, on obtient un taux de détection d'environ 90% pour les pré-éclampsies pré-terme mais avec un taux de faux positifs très élevés de 64,2% (43).

B) Calculs de risques individualisés via différents modèles mathématiques

De nombreux modèles mathématiques ont été développés afin de permettre le calcul d'un risque théorique de pré-éclampsie pour chaque patiente. Ces modèles permettent d'obtenir un risque personnalisé en combinant les facteurs de risque maternels à d'autres marqueurs notamment biophysiques (pression artérielle moyenne et index de pulsatilité des artères utérines) et biochimiques (PIGF et PAPP-A).

Modèle utilisé par le logiciel SSD6® : Modèle de distribution gaussien multiparamétrique

Le modèle utilisé par le logiciel SSD6® se sert du **théorème de Bayes** pour combiner les caractéristiques maternelles aux marqueurs biophysiques et biochimiques.

En effet, le théorème de Bayes permet de calculer un risque *a posteriori* (exprimé dans la formule en « cote » ou « odds ») à partir d'un risque *a priori* et des rapports de vraisemblance (ou Likelihood Ratio) de chaque variable utilisée, tel que :

$$\text{Odds } a \text{ posteriori} = \text{Odds } a \text{ priori} \times \text{LR1} \times \text{LR2} \dots \times \text{LRn}$$

- L'**odds** ou « cote » correspond à la probabilité d'être malade (p) sur la probabilité de ne pas être malade (1-p) tel que : **Odds = p / (1-p)**. Ainsi pour le calcul de l'**odds a priori**, il suffit de remplacer **p** par l'incidence de la pré-éclampsie dans la population générale. C'est-à-dire pour une incidence de pré-éclampsie précoce de 0,5% soit 1 personne sur 200, l'odds est donc égal à 0,005025 (= p/(1-p) = 0,005/(1-0,005)).
- Le rapport de vraisemblance ou « **likelihood ratio** » (LR) est un coefficient qui permet de réunir sensibilité et spécificité pour une même variable.

Ensuite pour obtenir le risque, il suffit d'utiliser la formule suivante :

$$\text{Risque} = \text{odds } a \text{ posteriori} / (1 + \text{odds } a \text{ posteriori})$$

Le calcul s'effectue en réalité en deux étapes. Tout d'abord, le calcul d'un risque basal est effectué à partir des likelihood ratios des facteurs de risque propres à chaque patiente puis le calcul d'un risque *a posteriori* est effectué à partir du risque basal modifié par le likelihood ratio issu du profil multi-marqueur.

Dans le cas de la pré-éclampsie, on a deux types de variables : les facteurs de risque maternels (variables qualitatives) et les marqueurs biophysiques et biochimiques (variables quantitatives).

Les likelihood ratios des facteurs de risque sont obtenus à partir des proportions observées dans une population entre les grossesses non affectées et les grossesses avec pré-éclampsie.

Les likelihood ratio des marqueurs sont obtenus à partir des distributions gaussiennes observées pour chaque marqueur entre les grossesses non affectées et les grossesses avec pré-éclampsie (ratio des hauteurs des deux distributions : cf. figure 10).

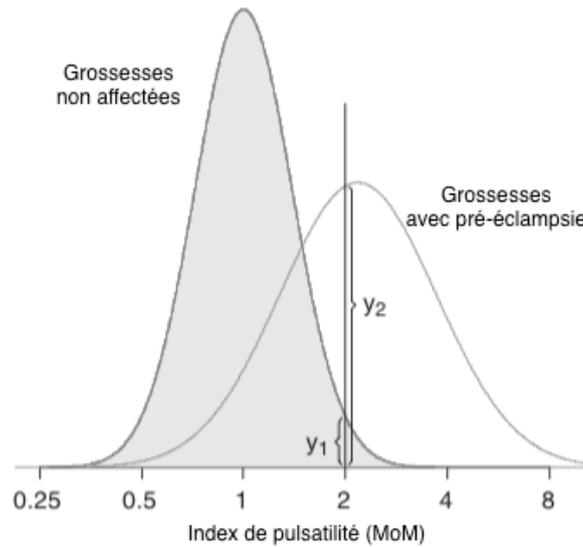


Figure 10 : Distributions observées pour l'IP entre les grossesses non affectées et les grossesses avec pré-éclampsie.

Le likelihood ratio à 2MoM est calculé selon la formule : y_2/y_1 .

Afin d'obtenir ces distributions à partir des valeurs observées dans une population, les marqueurs sont convertis en multiple de la médiane (MoM) à partir de la médiane d'une population de référence et certains facteurs correctifs sont appliqués en fonction notamment du poids, de l'origine géographique, etc. On obtient les distributions gaussiennes des MoM après transformation logarithmique.

Lorsqu'il y a plusieurs marqueurs, on utilise alors les hauteurs des distributions gaussiennes multivariées. En plus des moyennes et écarts-types qui définissent la distribution gaussienne propre à chaque marqueur, on utilise les coefficients de corrélation existants entre les marqueurs afin d'obtenir ce profil multi-marqueur. Il s'agit du même principe que lorsqu'il n'y a qu'un seul marqueur, mais on obtient alors un likelihood ratio multiparamétrique. (44)

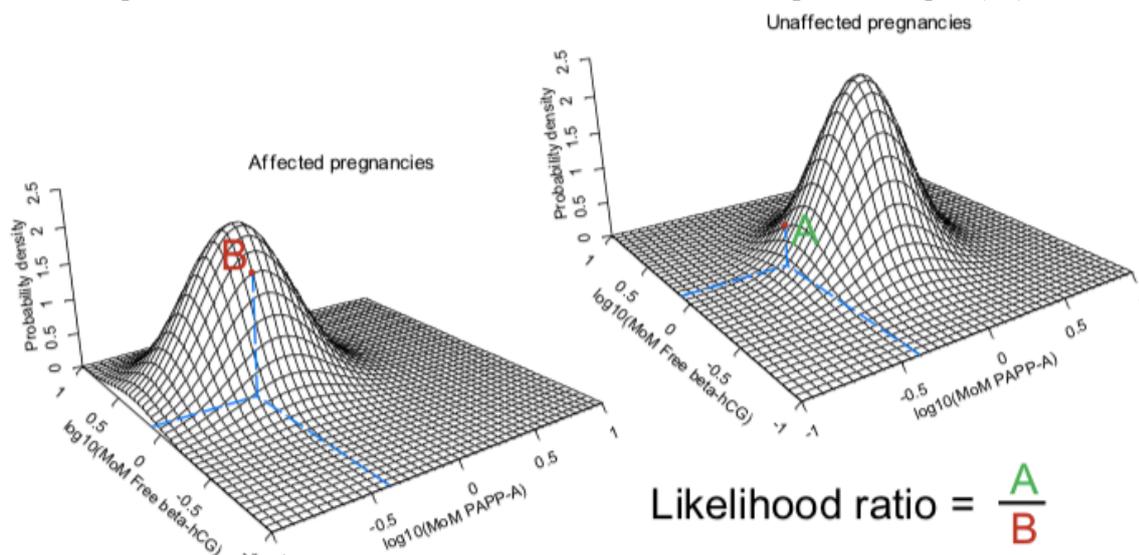


Figure 11 : Représentation d'une distribution gaussienne multivariée et calcul d'un likelihood ratio multiparamétrique (DQASS 2010, Wright)

Pour les résultats extrêmes qui se situent au-delà du point où les données correspondent à une distribution gaussienne, il existe un risque de surestimation ou de sous-estimation du risque, il est alors d'usage d'utiliser la MoM à la fin de la plage acceptable : c'est ce qu'on appelle le **bornage**. Ce bornage doit également tenir compte du risque de phénomène d'inversion d'un marqueur. Lorsque les écarts types sont différents entre la distribution observée chez les grossesses non affectées et chez les grossesses affectées, on peut observer un phénomène d'inversion au cours duquel le risque change de direction (cf. figure 12). Afin de limiter les risques d'inversion d'un marqueur sur le calcul de risque, les bornes peuvent être resserrer par rapport à la plage acceptable définie. (45)

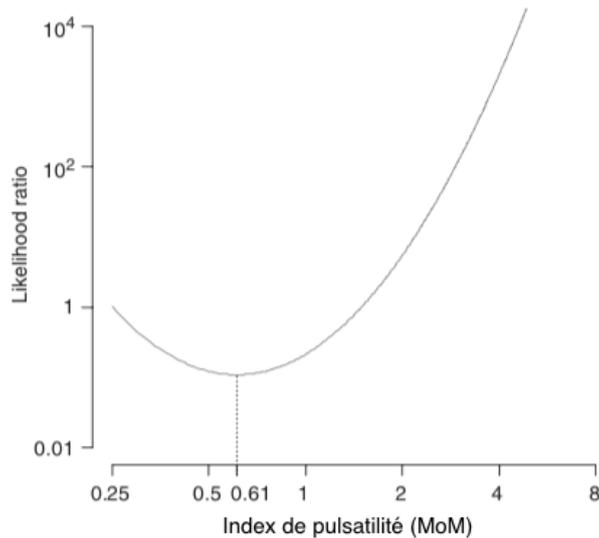


Figure 12: Illustration du phénomène d'inversion

Le modèle de distribution gaussien multiparamétrique utilisé dans le logiciel SSD6® est très proche des modèles de régression logistique couramment utilisés dans les études. La différence entre les deux modèles réside dans le fait que les likelihood ratios du modèle de distribution gaussien multivarié sont notamment obtenus grâce à une revue de la littérature et des méta-analyses et non pas directement à partir de la population étudiée. Ce type de modèle permet donc théoriquement d'obtenir des taux de détection reproductibles dans différents types de population (46).

Modèle de la FMF (Fœtal Medicine Foundation) : Modèle de risque compétitif

Le modèle de la FMF est un modèle de compétition entre le moment de l'accouchement et la survenue de la pré-éclampsie (avant ou après l'accouchement). Il suppose donc que si la grossesse devait se poursuivre indéfiniment, toutes les femmes développeraient une pré-éclampsie. Dans ce modèle, on traite la pré-éclampsie comme une entité physiopathologique unique avec des spectres de gravité différents et non pas comme différentes entités distinctes telles que la pré-éclampsie précoce ou tardive.

Les différentes variables, également combinées sur le principe du théorème de Bayes, modifient la distribution de l'âge gestationnel au moment de l'accouchement avec pré-éclampsie. (47)

Dans les grossesses à faible risque, la distribution de l'âge gestationnel est décalée vers la droite, ce qui implique que dans la plupart des grossesses, l'accouchement aura lieu avant le développement de la pré-éclampsie puisse qu'elle se développerait à environ 55 semaines de gestation. Dans les grossesses à haut risque, la répartition de l'âge gestationnel est décalée vers

la gauche, ce qui implique que dans de nombreuses grossesses, l'accouchement aura lieu après le développement de la pré-éclampsie.

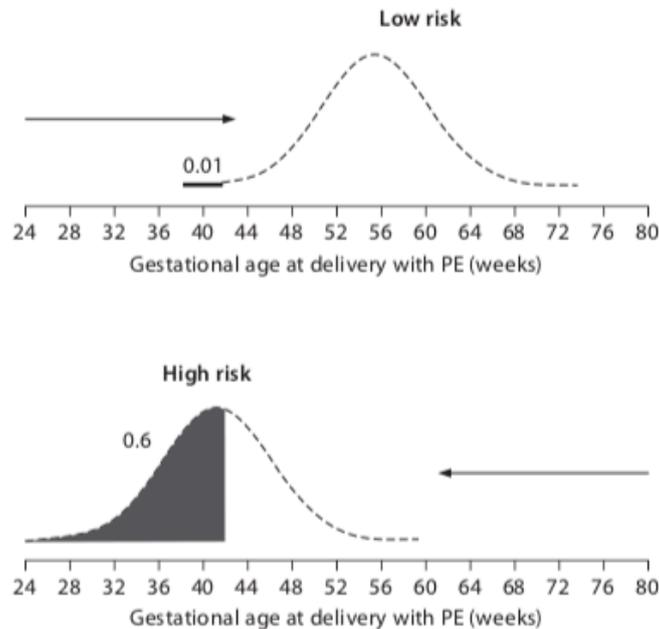


Figure 13 : Distribution des probabilités de survenue d'une pré-éclampsie dans un groupe à faible risque et un groupe à haut risque en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'accouchement

(47)

Le principal avantage de cette méthode de calcul est de pouvoir choisir le risque de pré-éclampsie au terme désiré.

5) Prévention et prise en charge de la pré-éclampsie

A) Prévention de la pré-éclampsie chez la femme à risque

Recommandations françaises

En France, il n'est pas recommandé d'effectuer un dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre chez les femmes enceintes que ce soit par le biais de calcul de risque ou par une « check-list » de facteurs de risque. Il est cependant recommandé de mettre sous aspirine en prévention secondaire les patientes avec antécédent de pré-éclampsie précoce (< 34SA) ou de plusieurs pré-éclampsies ainsi qu'en prévention primaire chez les femmes ayant un LES ou un SAPL. (48)

Intérêt de l'aspirine

De nombreux travaux ont étudié l'intérêt de la prévention de la pré-éclampsie par l'aspirine. Dans une importante méta-analyse de 2007 (49), il a été démontré une réduction modérée du risque de pré-éclampsie (RR=0,90 avec un intervalle de confiance entre 0,84 et 0,97) lors de la prise d'aspirine avec un bénéfice plus important si le traitement est débuté avant 20 SA et avec des doses supérieures à 75 mg/L. Dans une étude de 2010 (50), il a été confirmé l'intérêt de l'aspirine dans la prévention de la pré-éclampsie et de plus, il a été démontré que le bénéfice de l'aspirine peut être supérieur si le traitement est débuté avant 16 SA.

Récemment, l'étude ASPRE a évalué l'aspirine (150mg/j débuté au premier trimestre) versus placebo dans une population de femme à risque (risque > 1/100 à 37 SA). Selon les résultats de

cette étude, la prise d'aspirine entraînerait une réduction de plus de 60% du taux de pré-éclampsie avant 37 SA (RR=0,38 avec intervalle de confiance entre 0,20 et 0,74). En revanche, aucune différence significative n'est observée pour les pré-éclampsies après 37 SA.

Suivi d'une grossesse identifiée à risque au CHU de Nantes

Lors d'une grossesse normale, les femmes bénéficient d'une consultation mensuelle de suivi ainsi que de 3 échographies : une échographie au premier trimestre permettant de faire la datation de la grossesse et sa déclaration ainsi que le dépistage de la trisomie 21, une échographie morphologique au cours du deuxième trimestre (entre 22 et 24 SA) permettant de dépister d'éventuelles malformations et une échographie de croissance au cours du troisième trimestre (environ 32 SA) permettant de dépister les RCIU ou les macrosomies.

Au CHU de Nantes, les patientes consultant au premier trimestre au centre de dépistage des pathologies materno-fœtales et d'évaluation des risques (CEMAFOER) bénéficient d'un calcul de risque pour la pré-éclampsie avec le logiciel Viewpoint de la FMF. Si le risque est supérieur à 1/100 à 37 SA, il est recommandé à la patiente un suivi renforcé de sa grossesse avec deux échographies supplémentaires et un suivi médical au CHU.

Les patientes ne sont pas traitées par aspirine sur le seul critère d'avoir un risque positif.

B) Prise en charge de la pré-éclampsie

En cas de diagnostic de pré-éclampsie, l'hospitalisation initiale est systématique. Elle permet de rechercher des critères de sévérité et d'effectuer une surveillance accrue de la patiente.

Il n'existe aucun traitement curatif hormis l'extraction fœtale. La prise en charge est donc dépendante de la sévérité et du terme.

En cas de pré-éclampsie sévère, l'extraction ou le déclenchement sont à envisager. Dans les situations plus modérées, l'expectative est possible et parfois même une hospitalisation à domicile avec surveillance par une sage-femme.

Au cas par cas, il est parfois possible même dans des situations sévères d'essayer de gagner 48h afin d'administrer une corticothérapie à visée fœtale (réduction de la morbidité : maladie des membranes hyalines, hémorragies intra-ventriculaires et entérocolites ulcéro-nécrosantes) et éventuellement d'injecter du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice.

Pré-éclampsie < 24SA	Pré-éclampsie 24-34 SA	Pré-éclampsie 34-36 SA	Pré-éclampsie > 37 SA
<ul style="list-style-type: none"> • PES : interruption de grossesse à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : expectative à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : accouchement

Figure 14 : Prise en charge de la pré-éclampsie sévère (PES) et modérée (PEM) en fonction du terme

(51)

En cas de PAS > 160 mmHg et/ou de PAD > 110 mmHg, un traitement antihypertenseur est mis en place afin de prévenir les complications maternelles (hémorragie cérébrale, éclampsie, OAP) avec des objectifs tensionnels ne cherchant pas la normalisation de PA (risque de diminution du débit sanguin utéro-placentaire). Les inhibiteurs calciques (nicardipine ou nifédipine) ou certains bêta bloquants (labétalol) sont utilisés en premier intention. (51)

III. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les performances du logiciel SSD6® (SsdwLab6) du fournisseur Roche Diagnostics® pour le calcul de risque de la pré-éclampsie par rapport à l'actuel référence au CHU de Nantes : le logiciel Viewpoint® de la FMF.

Le second objectif est d'évaluer l'apport du dosage du PIGF au calcul de risque de pré-éclampsie. Nous avons donc réalisé un dosage de PIGF chez les patientes sélectionnées.

Le critère de jugement principal est la survenue d'une pré-éclampsie.

Le critère de jugement secondaire est la sensibilité des calculs de risque réalisés sans et avec intégration du marqueur biologique PIGF.

IV. Matériels et Méthodes

1) Schéma de l'étude

A) Population étudiée

L'étude menée est une étude monocentrique prospective observationnelle (non interventionnelle) sur des grossesses simples issues des consultations du centre de dépistage des pathologies materno-fœtales et d'évaluation des risques (CEMAFOER) du CHU de Nantes entre le 1^{er} octobre 2018 et le 30 septembre 2019.

Ces consultations sont réalisées au premier trimestre de grossesse (entre 11 SA et 13 SA+6j) et ont pour but d'évaluer les risques obstétricaux pour chaque patiente. Ainsi les patientes ont bénéficié, selon leur souhait, du dépistage de la trisomie 21 et grâce au logiciel Viewpoint® de la FMF, d'un calcul de risque sur différentes pathologies dont la pré-éclampsie.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Femme enceinte consultant dans le centre de consultation CEMAFOER et bénéficiant d'un dépistage de trisomie 21 au 1^{er} trimestre de la grossesse (11SA+0j à 13SA+6j)
- Femme présentant un risque de pré-éclampsie $\geq 1/120$ avant 37 SA calculé par le logiciel Viewpoint® (FMF) sans intégration du paramètre biologique PIGF.

Nous avons exclu les femmes avec grossesse gémellaire. En revanche, les patientes traitées par aspirine n'ont pas été exclues.

L'ensemble des données maternelles, obstétricales et néonatales ont été recueillies prospectivement et rétrospectivement à partir des dossiers médicaux informatisés au CHU de Nantes.

B) Choix du seuil

Le seuil de positivité utilisé pour le risque de pré-éclampsie avant 37 SA de la FMF est actuellement de 1/100.

Toutefois, les patientes incluses dans l'étude présentent un risque de pré-éclampsie $\geq 1/120$. Nous avons choisi d'élargir ce seuil en tenant compte des variabilités de la mesure des données utilisées par le calculateur notamment les variations des marqueurs biologiques (coefficient de variation allant de 2 à 5%) et surtout échographiques.

Une étude de Hollis et al avait évalué la variabilité inter-opérateur sur la mesure de l'index de pulsatilité à environ 23% (52).

C) Analyse statistique

Les variables qualitatives sont décrites par effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par médiane et dispersion.

Les sensibilités, spécificités, VPP et VPN ont été calculées selon les formules simplifiées suivantes : sensibilité = $VP / (VP + FP)$, spécificité = $VN / (VN + FP)$, VPP = $VP / (VP + FN)$, VPN = $VN / (FN + VN)$.

Les tests de Mann-Whitney, Wilcoxon et tests d'indépendance ont été utilisés pour la comparaison des groupes. Une valeur $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

2) Logiciels utilisés

Les patientes sélectionnées ont toutes bénéficié d'un second calcul de risque réalisé grâce au logiciel SSD6® du fournisseur Roche Diagnostics®.

Tableau 2 : Comparaison des deux logiciels utilisés dans l'étude

Logiciels	SSD6 ®	Viewpoint 6 ®
Description	Logiciel du fournisseur Roche Diagnostics®	Logiciel de la FMF
Type d'algorithme utilisé	Modèle gaussien multivarié	Modèle de risque compétitif
Risques calculés	Calcul un risque > et < à 34 SA	Calcul de risque au terme désiré : risque <34SA, <37SA, <42 SA
Seuil de positivité	> 1/240 avant 34 SA (PEP) (Seuil issue de données non publiées de l'étude de Serra et al.)	> 1/100 à 37 SA (Seuil recommandé par la FIGO et utilisé dans l'étude ASPRE)
Paramètres saisis dans le logiciel	<p><u>Caractéristiques maternelles :</u> Age, poids, taille Statut de fumeur Origine géographique (afrocaribéenne, asiatique, caucasienne) Type de grossesse, Parité Mode de conception (spontanée, stimulée, FIV) Antécédents de pré-éclampsie personnels et familiaux HTA chronique, diabète, LES, SAPL Pathologie rénale chronique</p> <p><u>Marqueurs biophysiques :</u> MAP, IP moyen des artères utérines, LCC</p> <p><u>Marqueurs sériques :</u> PAPP-A (mUI/L) +/- PLGF (pg/mL)</p>	<p><u>Caractéristiques maternelles :</u> Age, poids, taille Statut de fumeur Origine géographique (caucasienne, afrocaribéenne, mixte, asie de l'est et du sud) Type de grossesse, Parité Mode de conception (spontanée, stimulée, FIV) Antécédents de pré-éclampsie personnels et familiaux, antécédents de RCIU HTA chronique, Diabète (T1 ou T2), LES, SAPL</p> <p><u>Marqueurs biophysiques :</u> MAP, IP moyenne des artères utérines, LCC</p> <p><u>Marqueurs sériques :</u> PAPP-A (MoM) ou PLGF (MoM)</p>
Paramètres entrant en compte dans le calcul de risque de PE	<p><u>Caractéristiques maternelles :</u> Âge > 40 ans, IMC Antécédents de pré-éclampsie personnels Origine afro-caribéenne Nulliparité HTA chronique</p> <p><u>Marqueurs biophysiques :</u> MAP, IP moyen des artères utérines</p> <p><u>Marqueurs sériques :</u> PAPP-A (mUI/L) +/- PLGF (pg/mL)</p>	<p><u>Caractéristiques maternelles :</u> (47) Age, poids et taille Origine afro-caribéenne ou sud asiatique Antécédents personnels et familiaux de PE Diabète de type 1 LES, SAPL HTA chronique Conception par FIV *</p> <p><u>Marqueurs biophysiques :</u> MAP, IP moyen des artères utérines</p> <p><u>Marqueurs sériques :</u> PAPP-A (MoM) ou PLGF (MoM)</p>

* Si pare : Intervalle entre deux grossesses et terme des précédentes grossesses (53)

Ce dernier paramètre est théoriquement utilisé dans l'algorithme d'après la littérature mais cependant, l'interface logiciel actuellement utilisé ne permet pas de saisir ces données.

3) Recueil des caractéristiques des patientes et mesures des variables

A) Caractéristiques maternelles

Lors de la consultation, l'interrogatoire de la patiente recherche les facteurs de risque maternels (origine géographique, parité, antécédents de pré-éclampsie, type de conception, pathologies préexistantes telles que le lupus, le SAPL, les pathologies rénales, l'HTA chronique). De plus, la patiente bénéficie de mesures du poids, de la taille ainsi que de la pression artérielle à un bras après une période de repos. La pression artérielle moyenne a été calculée selon la formule suivant : $(PAS + 2 \times PAD) / 3$.

B) Paramètres échographiques

Suite à l'interrogatoire, une échographie est pratiquée. L'échographie est réalisée par des échographistes autorisés pour les mesures réalisées dans le cadre du dépistage de la trisomie 21. Il peut s'agir de médecins obstétriciens ou de sages-femmes.

Plusieurs données échographiques sont nécessaires au calcul de risque.

- **La Longueur Cranio-Caudale (LCC)**

La LCC est obtenue par mesure de la distance tête-fesse lors de l'échographie du premier trimestre entre 11 et 13 SA +6 jours. Elle permet de faire la datation de la grossesse grâce à la formule de Robinson et Fleming dont il existe deux versions. Le logiciel SSD6® utilise la première formule de Robinson et Fleming de 1975 de même que le Collège Français d'Échographie Fœtale (CFEF). Le logiciel Viewpoint® de la FMF utilise la version corrigée de cette formule.

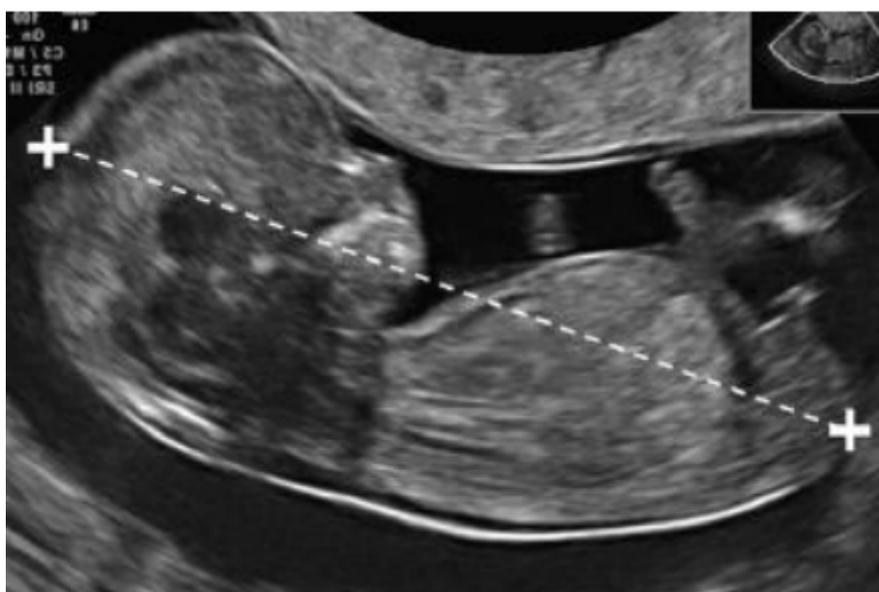


Figure 15 : Image échographique d'une mesure de LCC
D'après le Guide pratique de l'ISUOG : réalisation de l'échographie fœtale au premier trimestre

- **L'Index de pulsatilité des artères utérines (IP)**

L'écho-doppler permet de mesurer la vitesse de circulation du sang dans un vaisseau. [29] Il en résulte un spectre de vitesse de type artériel, biphasique associant un flux systolique suivi d'un flux diastolique (illustration en figure 16).

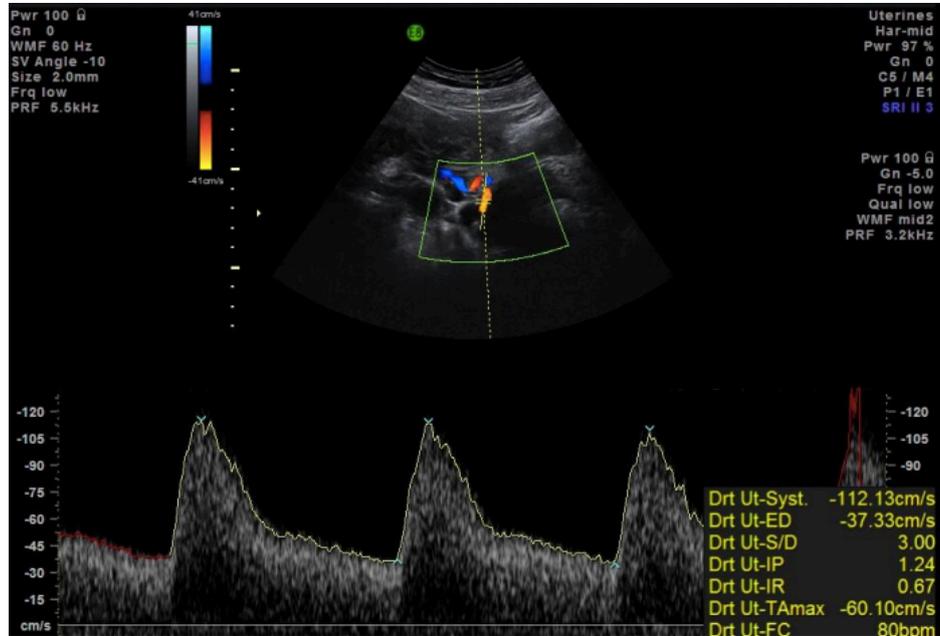


Figure 16 : Doppler des artères utérines au premier trimestre de grossesse : spectre normal
D'après une présentation du réseau sécurité naissance (« Doppler utérin au T1 chez les nullipares PERASTUN » 13^{ème} journée régionale des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatale, Tours)

L'interprétation du spectre est à la fois qualitative (aspect du spectre) et quantitative (vitesse) via le calcul d'index, nous pouvons citer les index suivants :

- Index de résistance (IR) = $(S-d) / S$
- Index de pulsatilité (IP) = $(S-d) / V_m$

où S est correspond à la vitesse systolique, d à la vitesse diastolique et V_m correspond à l'aire sous la courbe des vitesses en fonction du temps (soit la vitesse moyenne).

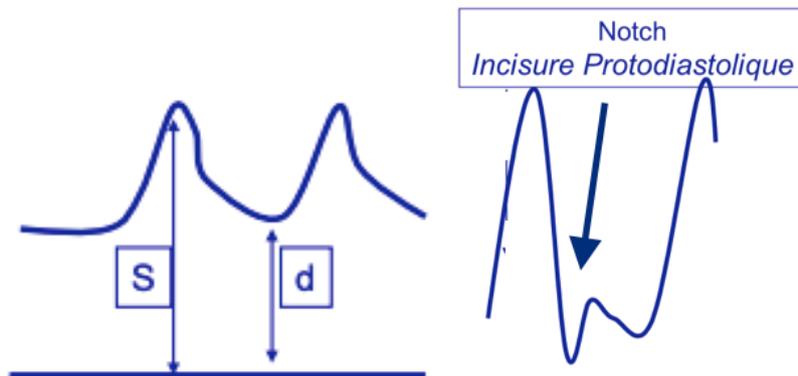


Figure 17 : Schémas des spectres de vélocimétrie doppler (aspect normal et Notch)

Au niveau qualitatif, on peut parfois observer une incisure protodiastolique ou notch correspondant à une diminution de la diastole par rapport à la systole. Les notchs sont parfois observés en début de grossesse de façon physiologique mais doivent disparaître au deuxième

trimestre de grossesse. La présence d'un notch en milieu et fin de grossesse est le témoin d'une augmentation des résistances.

Au niveau quantitatif, les index de résistance et de pulsatilité doivent rester bas. Une élévation de ces index est le témoin d'une augmentation des résistances. (54)

C) Paramètres biologiques

Les dosages ont été réalisés à partir de sérums prélevés au premier trimestre chez les patientes sélectionnées dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques.

Le dosage de la PAPP-A a été réalisé immédiatement après prélèvement dans le cadre du dépistage de la trisomie 21. Le dosage du PIGF a été réalisé à distance à partir de sérums congelés.

A) Dosage du PIGF

Les dosages du PIGF ont été réalisés grâce au kit « Elecsys PIGF » du laboratoire Roche Diagnostics®. Ce dosage s'effectue sur l'automate Cobas 8000 (module e 602).

Le volume minimum nécessaire à l'analyse est de 120 µL.

Tableau 3 : Récapitulatif de la fiche fournisseur pour le PIGF

Principe du dosage	Méthode sandwich (incubation du sérum avec des anticorps anti-PIGF marqués au ruthénium et anticorps anti-PIGF marqués à la biotine, fixation du complexe immunitaire à la phase solide par liaison streptavidine – biotine, lecture par luminescence)	
Limite de quantification	10 pg/mL	
Limite de détection	3 pg/mL	
Domaine de mesure	3 – 10000 pg/mL	
Interférences analytiques	Pas d'interférence de l'ictère, de l'hémolyse, ni de la lipémie.	
CV de Répétabilité (Évalué sur différents pools de sérum humain et sur les contrôles PreciControl MM1 et MM2)	< 3%	
CV de Reproductibilité (Évalué sur différents pools de sérum humain et sur les contrôles PreciControl MM1 et MM2)	< 5%	
Valeurs de référence (population de 919 femmes issues de 2 centres espagnols)	Semaines de grossesse	Médiane (pg/mL)
	8 à 8+6j	15,28
	9 à 9+6j	19,25
	10 à 10+6j	24,25
	11 à 11+6j	20,56
	12 à 12+6j	38,51
	13 à 13+6j	48,51
14 à 14+6j	61,12	

B) Dosage de la PAPP-A

Les dosages de la PAPP-A ont été réalisés grâce au kit « Elecsys PAPP-A » du laboratoire Roche Diagnostics®. Ce dosage s'effectue sur l'automate Cobas 8000 (module e 602). Le volume minimum nécessaire à l'analyse est de 120 µL.

Tableau 4 : Récapitulatif de la fiche fournisseur pour la PAPP-A

Principe du dosage	Méthode sandwich (incubation du sérum avec des anticorps anti-PAPP-A marqués au ruthénium et anticorps anti-PAPP-A marqués à la biotine, fixation du complexe immun à la phase solide par liaison streptavidine – biotine, lecture par luminescence)	
Limite de quantification	4 pg/mL	
Limite de détection	4 pg/mL	
Domaine de mesure	4 – 10000 pg/mL	
Interférences analytiques	Pas d'interférence de l'ictère, de l'hémolyse, ni de la lipémie.	
CV de Répétabilité (Évalué sur différents pools de sérum humain et sur les contrôles PC Maternal Care 1, 2 et 3)	< 2 %	
CV de Reproductibilité (Évalué sur différents pools de sérum humain et sur les contrôles PC Maternal Care 1, 2 et 3)	< 3 %	
Valeurs de référence (population de femmes enceintes sur 6 sites européens)	Semaines de grossesse	Médiane (mUI/L)
	8 à 8+6j	289
	9 à 9+6j	580
	10 à 10+6j	1144
	11 à 11+6j	1647
	12 à 12+6j	2664
	13 à 13+6j	4349

V. Résultats

1) Flow Chart de l'étude

La population initiale concerne **544** patientes vues en consultation au CEMAFOER du CHU de Nantes entre le 1^{er} octobre 2018 et le 30 septembre 2019. Au sein de cette population initiale, **39** ont été perdues de vue et **104** ont été exclues. Parmi les exclues, 13 l'ont été pour datation tardive ($\geq 14+0$ SA), 11 pour grossesses gémellaires, 13 pour fausses couches précoces, 3 pour fausses couches tardives ou morts fœtales avant 24+0 SA, 56 pour refus du dépistage de la trisomie 21 (absence de dosage de la PAPP-A disponible pour le calcul de risque) et 8 pour IMG dont 7 pour anomalies fœtales majeures et 1 pour cause maternelle (cf. figure 18).

Au total, **402** patientes ont bénéficié d'un calcul de risque de pré-éclampsie via le logiciel Viewpoint®. Parmi elles, **85** femmes avaient un risque de pré-éclampsie supérieur à 1/100 avant 37 SA et **99** avaient un risque de PE supérieur à 1/120 avant 37 SA. Ce sont ces 99 patientes qui ont été sélectionnées pour notre étude.

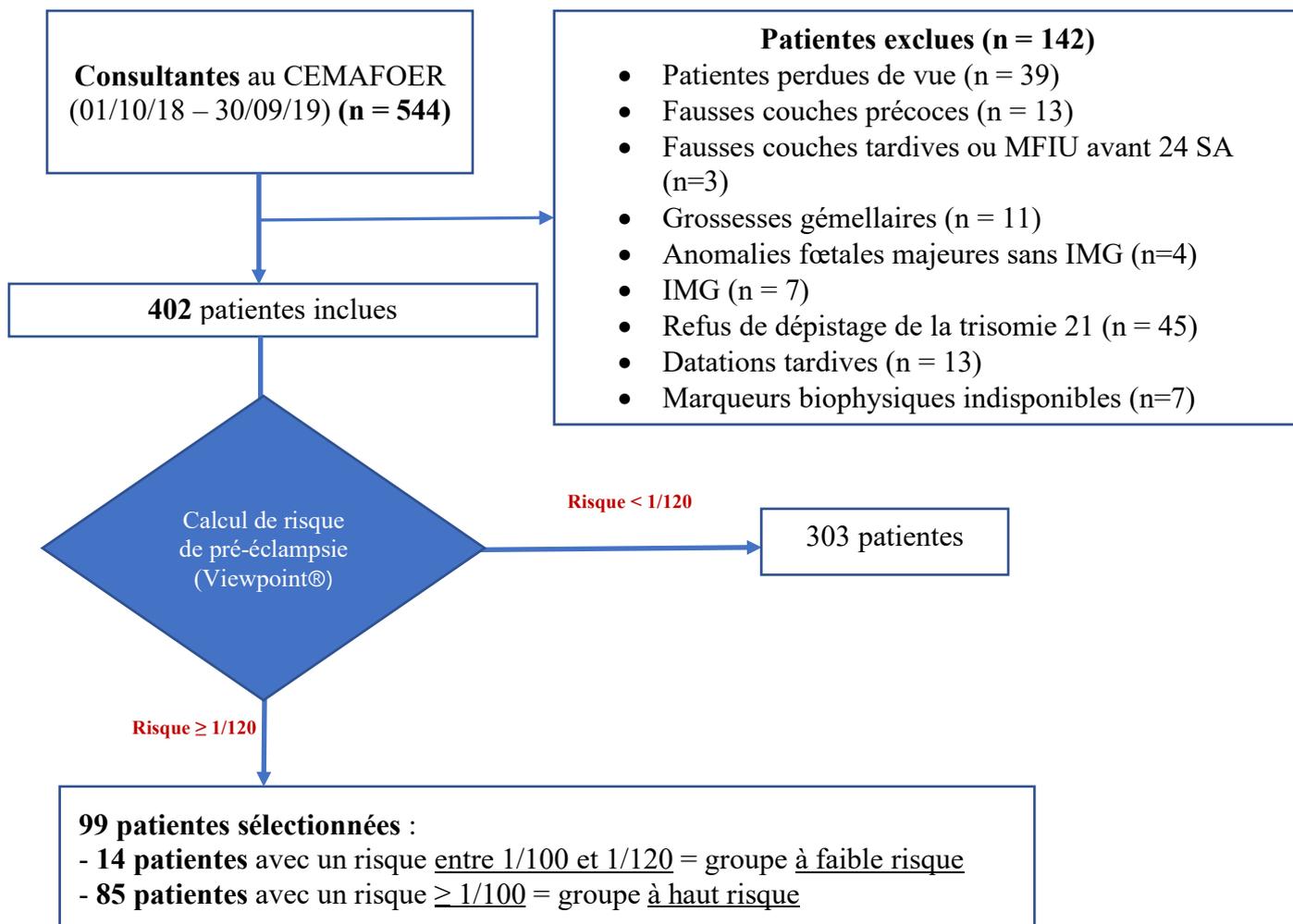


Figure 18 : Flow chart

2) Analyse de la population sélectionnée

Tableau 5: Analyse de la population

Paramètres de la population	Population sélectionnée (n = 99)	Population à haut risque (>1/100) (n = 85)	Population à faible risque (risque entre 1/100 et 1/120) (n = 14)
Données démographiques			
Age (an) ■▲ <i>Médiane - Dispersion</i>	32 (16-47)	32 (20-47)	32,5 (16-38)
Origine géographique (%)			
Afro-caribéenne ■▲▶◆●	31,3% (n=31)	30,6 % (n=26)	35,7% (n=5)
Afrique du Nord	9,1% (n=9)	8,2% (n=7)	14,3% (n=2)
Europe	58,6% (n=58)	60% (n=51)	50% (n=7)
Inde	1% (n=1)	1,2% (n=1)	NA% (n=0)
Asie ▲◆●	NA% (n=0)	NA% (n=0)	NA% (n=0)
Fumeuse (%) ◆●	6,1% (n=6)	9,4% (n=4)	14,3% (n=2)
IMC (kg/m²) ■(PET)▲★▶ <i>Médiane - Dispersion</i>	26,1 (16,4-53,3)	25,8 (16,4-53,3)	28,2 (17-37,5)
Conception avec PMA (%) ◆●	21,2% (n=21)	22,3% (n=19)	14,3% (n=2) *
FIV ▲	17,2% (n=17)	17,6% (n=15)	14,3% (n=2) *
IAD	3% (n=3)	3,5% (n=3)	NA% (n=0)
IAC	1% (n=1)	1,2% (n=1)	NA% (n=0)
Historiques obstétricaux et médicaux			
Histoire obstétricale (%)			
Nullipare ■	58,6% (n=58)	61,2% (n=52)	42,9% (n=6) *
Antécédents personnels de pré-éclampsie ■▲	18,2% (n=18)	18,8% (n=16)	14,3% (n=2) *
Antécédents familiaux de pré-éclampsie ▲	3% (n=3)	3,5% (n=3)	NA% (n=0) *
Histoire médicale (%)			
Antécédent d'HTA chronique ■	11,1% (n=11)	11,8% (n=10)	7,1% (n=1) *
Diabète ●	5% (n=5)	5,8% (n=5)	NA% (n=0) *
Type 1 ▲	4% (n=4)	4,7% (n=4)	NA% (n=0) *
Type 2	1% (n=1)	1,2 (n=1)	NA% (n=0) *
Pathologies auto-immunes :			
LES ▲	4% (n=4)	3,5% (n=3)	7,1% (n=1) *
SAPL ▲	4% (n=4)	3,5% (n=3)	7,1% (n=1) *
Néphropathie	3% (n=3)	3% (n=3)	NA% (n=0) *
Données biophysiques			
PAM ■▲ <i>Médiane – Dispersion (mmHg)</i> <i>Médiane (MoM)</i>	94,7 (77,3-117,3) 1,19	95,3 (77,3-117,3) 1,21	93 (80,7-104) 1,16
IP des artères utérines ■▲ <i>Médiane – Dispersion</i> <i>Médiane (MoM)</i>	1,83 (0,57-3,19) 1,25	1,9 (0,57-3,19) 1,25	1,58 (1-2,91) 1,11
Données biologiques			
PAPP-A ■▲ <i>Médiane – Dispersion (mUI/L)</i> <i>Médiane (MoM)</i>	2644 (416-16698) 0,9	2545 (416-16698) 0,85	3230,5 (990-14607) 1,42 *

Paramètres pris en compte dans le calcul de risque : par SSD6® ■ et par Viewpoint® ▲

Facteurs correctifs des MoM utilisés par SSD6® pour la PAPP-A ◆, le PlGF●, l'IP ▶ et la PAM ★

Statistiques : * p < 0,05 // * : effectifs trop faibles pour permettre la réalisation d'un test statistique

Analyse en sous-groupes de la population

Nous avons comparé les deux sous-groupes de la population sélectionnée : le groupe à faible risque et le groupe à haut risque afin d'évaluer l'impact de l'élargissement du seuil à 1/120 sur les caractéristiques de la population sélectionnée.

Il en résulte une absence de différence significative entre les deux groupes concernant les caractéristiques démographiques et les marqueurs biophysiques (PAM et IP).

Ainsi dans la population sélectionnée de 99 patientes, l'âge médian est de 32 ans. On retrouve 58,6 % d'européennes, 31,3 % d'afro-caribéennes et 9,1% de patientes originaires d'Afrique du nord. L'IMC médian est de 26,1 kg/m² et 21,2 % des grossesses ont été obtenues grâce à une PMA dont 17,2 % de FIV. En France, l'assistance médicale à la procréation (AMP) représente 1 naissance sur 32 dont 67% de FIV.

La médiane de la pression artérielle moyenne est de 94,7 mmHg (médiane des MoM : 1,19) et la médiane de l'index de pulsatilité est de 1,83 (médiane des MoM : 1,25).

Concernant certains paramètres, les tests statistiques n'ont pu être réalisés du fait du très faible effectif. Nous pouvons noter que dans le groupe à faible risque, il semble y avoir moins de patientes nullipares (42,9% dans le groupe à faible risque contre 61,2% dans le groupe à haut risque) et moins de patientes avec antécédent d'HTA chronique (7,1% dans le groupe à faible risque contre 11,8% dans le groupe à haut risque).

En revanche, la PAPP-A est significativement plus basse dans le groupe à haut risque. En effet, la médiane des MoM de la PAPP-A est de 0,85 MoM dans le groupe à haut risque alors qu'elle est de 1,42 MoM dans le groupe à faible risque.

Toutefois, étant donnée le faible effectif du groupe à faible risque (n=14), cette différence n'a pas entraîné de modification de la médiane des MoM de la PAPP-A de la population totale qui est de 0,9 MoM. Il en est de même pour les différences observées concernant l'histoire médicale et obstétricale des patientes avec un taux de nullipare observé dans la population sélectionnée de 58,6% et 11,1% de patientes avec antécédent d'HTA chronique.

3) Performances diagnostiques des logiciels Viewpoint® et SSD6® sans intégration du PIGF

Dans la population sélectionnée, 85 patientes ont un risque de pré-éclampsie supérieur à 1/100 avant 37 SA et sont considérées comme appartenant au groupe à haut risque selon le logiciel Viewpoint®. En recalculant les risques avec le logiciel SSD6® pour l'ensemble des patientes sélectionnées, 71 patientes ont un risque de pré-éclampsie précoce (< 34 SA) supérieur à 1/240 et sont considérées comme appartenant au groupe à haut risque.

Le tableau contenant l'ensemble des risques calculés avec les logiciels Viewpoint® et SSD6® se situe en annexe 1.

Sur les 402 patientes de la population initiale, 21 patientes ont développé une pré-éclampsie (5,2 %) dont 16 pré-éclampsies tardives (après 34 SA) et 5 pré-éclampsies précoces (avant 34 SA).

Parmi les 21 pré-éclampsies, 14 patientes dont 4 avec pré-éclampsies précoces (< 34 SA) avaient un risque avant 37 SA supérieur à 1/100 sur le logiciel Viewpoint® et ont donc été classées dans le groupe à haut risque. Avec le logiciel SSD6®, 13 patientes dont 4 avec pré-éclampsies précoces (< 34 SA) avaient un risque de pré-éclampsie avant 34 SA supérieur à 1/240 et donc considérées dans le groupe à haut risque.

Tableau 6 : Risques de pré-éclampsie calculés par les logiciels Viewpoint® et SSD6® pour toutes les pré-éclampsies
En rouge : patientes non dépistées au seuil de 1/240 pour le logiciel SSD6® et 1/100 pour le logiciel Viewpoint®

N°	Viewpoint® (< 37 SA)	SSD6® (< 34 SA)	Aspirine	ISSUES DE GROSSESSE
PE1	1/2	1/1	OUI	PE < 34 SA + RCIU
PE2	1/55	1/335	OUI	PE < 34 SA + RCIU
PE3	1/19	1/36	OUI	PE < 37 SA + RCIU
PE4	1/5	1/1	OUI	PE > 37 SA
PE5	1/56	>1/10000	OUI	PE > 37 SA
PE6	1/6	1/6	OUI	PE > 37 SA
PE7	1/16	1/66	OUI	PE > 37 SA
PE8	1/18	1/10	-	PE > 37 SA
PE9	1/31	1/775	-	PE < 37 SA
PE10	1/8	1/192	-	PE < 34 SA
PE11	1/9	1/6	-	PE > 37 SA
PE12	1/7	1/2	OUI	PE < 34 SA
PE13	1/20	1/3	-	PE > 37 SA + RCIU
PE14	1/75	1/595	-	PE > 37 SA
PE15	1/109	1/365	-	PE > 37 SA
PE16	1/107	1/133	-	PE < 37 SA
PE17	1/162	1/29	-	PE < 34 SA + RCIU
PE18	1/122	1/187	-	PE > 37 SA
PE19	1/416	1/9950	-	PE > 37 SA
PE20	1/528	>1/10000	-	PE > 37 SA
PE21	1/341	1/365	-	PE > 37 SA

Les performances des logiciels Viewpoint® et SSD6® ont été évalués pour le dépistage de la pré-éclampsie précoce (<34 SA), pré-terme (<37SA) et de toutes les pré-éclampsies en utilisant les seuils de positivité suivant : risque de pré-éclampsie supérieur à 1/100 avant 37 SA pour le

logiciel Viewpoint® et risque de pré-éclampsie supérieur à 1/240 avant 34 SA pour le logiciel SSD6®.

Seule la sensibilité a pu être calculée pour le logiciel SSD6® étant donné que l'ensemble de la population initiale n'a pas eu de calcul de risque avec ce logiciel mais seulement la population sélectionnée.

Tableau 7 : Performances diagnostiques des logiciels Viewpoint® (VP) et SSD6®

		Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	FPR
VP®	< 34 SA	80%	82,94%	5,8%	99,68%	16,8%
	< 37 SA	75%	81,36%	7,79%	99,36%	18,25%
	Total des PE	66,67%	81,36%	16,47%	97,79%	17,7%
SSD6®	< 34 SA	80%	ND	ND	ND	ND
	< 37 SA	75%	ND	ND	ND	ND
	Total des PE	61,9%	ND	ND	ND	ND

La sensibilité de Viewpoint® et SSD6® sont identiques concernant les pré-éclampsies précoces et pré-termes.

4) Analyse des pré-éclampsies

A) Description des patientes ayant développé une pré-éclampsie

Parmi les patientes sélectionnées, on retrouve 16 pré-éclampsies : 4 pré-éclampsies précoces (<34 SA), 3 pré-éclampsies pré-termes (<37 SA) et 9 pré-éclampsies à termes (≥ 37 SA).

Seules 14 pré-éclampsies faisaient partie du groupe à risque de Viewpoint® puisque que 2 pré-éclampsies ont été sélectionnées dans le groupe à faible risque entre 1/100 et 1/120.

Dans la population initiale, on retrouve 5 patientes supplémentaires avec pré-éclampsies non dépistées dont 1 pré-éclampsie précoce (<34 SA) et 4 pré-éclampsies à termes (>37 SA).

Un tableau détaillé de toutes les pré-éclampsies se situe en annexe 4.

Parmi les pré-éclampsies, on retrouve 8 patientes nullipares dont 5 ont eu recours à une FIV. Les 13 autres patientes avec pré-éclampsies étaient pares. Parmi elles, on retrouve 7 patientes avec antécédent de pré-éclampsie qui étaient traitées par aspirine et 6 patientes sans antécédent dont 2 avaient un IMC élevé (> 30 kg/m²) et 3 avaient une PAPP-A abaissée (< 0,7 MoM).

Il est à noter que dans la population sélectionnée, on retrouve 6 patientes avec RCIU sans pré-éclampsie. Cette population avec RCIU étant en très faible effectif, nous ne l'avons pas analysé. Cependant, nous avons retiré ces patientes du groupe de patientes sans complications afin d'éviter certains biais dans notre analyse notamment sur les marqueurs biophysiques tels que l'index de pulsatilité.

B) Comparaison de la population de pré-éclampsie dépistée par rapport à la population sans complication

Tableau 8 : Analyse des patientes avec pré-éclampsie en comparaison de la population sans complication

Paramètres de la population	Patientes sans PE et sans RCIU (n=77)	Pré-éclampsies dépistées (n=16)	RCIU (n=6)
Données démographiques			
Age (an) ■▲ <i>Médiane - Dispersion</i>	31 (16-47)	32,5 (25-44) *	29 (27-44)
Origine géographique (%)			
Afro-caribéenne ■▲▶◆●	28,6% (n=22)	37,5% (n=6) *	50% (n=3)
Afrique du Nord	7,8% (n=6)	18,75% (n=3)	NA% (n=0)
Europe	62,3% (n=48)	43,75% (n=7)	50% (n=3)
Inde	1,3% (n=1)	NA% (n=0)	NA% (n=0)
Asie ▲◆●			
Fumeuse (%) ◆●	5,2% (n=4)	6,25% (n=1) ✱	16,7% (n=1)
IMC (kg/m²) ■(PET)▲★▶ <i>Médiane - Dispersion</i>	26,4 (16,4-53,3)	23,9 (18,8-48,8)	26,6 (19,5-30,4)
Conception avec PMA (%) ◆●	20,8% (n=16)	25% (n=4)	16,7% (n=1)
FIV ▲	15,6% (n=12)	25% (n=4)	16,7% (n=1)
IAD	3,9% (n=3)	NA% (n=0)	NA% (n=0)
IAC	1,3% (n=1)	NA% (n=0)	NA% (n=0)
Historiques obstétricaux et médicaux			
Histoire obstétricale (%)			
Nullipare ■	62,3% (n=48)	31,25% (n=5) *	83,3% (n=5)
Antécédents personnels de pré-éclampsie ■▲	13% (n=10)	43,75% (n=7) *	16,7% (n=1)
Antécédents familiaux de pré-éclampsie ▲	2,6% (n=2)	NA% (n=0)	16,7% (n=1)
Histoire médicale (%)			
Antécédent d'HTA chronique ■	6,5% (n=5)	31,25% (n=5) *	16,7% (n=1)
Diabète ●	3,9% (n=3)	12,5% (n=2) ✱	NA% (n=0)
Type 1 ▲	2,6% (n=2)	12,5% (n=2) ✱	NA% (n=0)
Type 2	1,3% (n=1)	NA% (n=0) ✱	NA% (n=0)
Pathologies auto-immunes :			
LES ▲	2,6% (n=2)	NA% (n=0) ✱	33,3% (n=2)
SAPL ▲	5,2% (n=4)	NA% (n=0) ✱	NA% (n=0)
Néphropathie	1,3% (n=1)	6,25% (n=1) ✱	16,7% (n=1)
Données biophysiques			
PAM ■▲ <i>Médiane – Dispersion (mmHg)</i> <i>Médiane (MoM)</i>	94,7 (77,3-117,3) 1,18	100,35 * (78-106,7) 1,27	89 (81,3-99,3) 1,1
IP des artères utérines ■▲ <i>Médiane – Dispersion</i> <i>Médiane (MoM)</i>	1,84 (0,79-3,19) 1,27	1,81 (0,57-2,39) 1,15	2,1 (0,8-2,2) 1,3
Données biologiques			
PAPP-A ■▲ <i>Médiane – Dispersion (mUI/L)</i> <i>Médiane (MoM)</i>	2678 (416-16698) 0,97	2461,5 (632-14552) 0,76	3268 (1754-4253) 0,87

Paramètres pris en compte dans le calcul de risque : par SSD6® ■ et par Viewpoint® ▲

Facteurs correctifs des MoM utilisés par SSD6® pour la PAPP-A ◆, le PlGF●, l'IP ▶ et la PAM ★

Statistiques : * p < 0,05 // ✱ : effectifs trop faibles pour permettre la réalisation d'un test statistique

Données démographiques, histoire obstétricale et médicale

Dans la population avec pré-éclampsie, l'âge médian est significativement plus haut que dans la population sans complication. En effet, l'âge médian est de 32,5 ans dans le groupe avec pré-éclampsie contre 31 ans dans le groupe de patientes sans complication.

De plus, on observe qu'il y a significativement plus de patientes d'origine afro-caribéenne chez les patientes avec pré-éclampsie. En effet, on retrouve 37,5% d'afro-caribéennes chez les patientes avec pré-éclampsie alors qu'on ne retrouve que 28,6% d'afro-caribéennes dans le groupe sans pré-éclampsie.

Il y a également significativement moins de patientes nullipares chez les patientes avec pré-éclampsie, on retrouve 31,25% de nullipares dans le groupe avec pré-éclampsie contre 62,3% dans le groupe sans pré-éclampsie. Ceci démontre que notre population initiale est différente de la population générale. Le fait d'être nullipare est un facteur de risque de pré-éclampsie validé. Or, dans notre population, on retrouve plus de patientes pares. Ceci est à mettre en relation avec les patientes consultant au CHU pour des antécédents de grossesse compliquée.

De plus, les patientes avec pré-éclampsie ont significativement plus d'antécédents de pré-éclampsie et d'HTA chronique que les patientes sans complications. On retrouve 43,75% de patientes avec antécédents de pré-éclampsie et 31,25% de patientes avec antécédents d'HTA chronique dans le groupe avec pré-éclampsie alors qu'on retrouve seulement 13% de patientes avec antécédents de pré-éclampsie et 6,5% de patientes avec antécédents d'HTA chronique dans le groupe sans complications.

D'autres paramètres semblent différents tels que le taux de conception par FIV, le nombre de patientes avec néphropathie et le nombre de diabétiques mais l'effectif de pré-éclampsie est trop faible pour obtenir des différences significatives.

Données biophysiques

On retrouve une pression artérielle moyenne significativement plus élevée dans le groupe de patientes avec pré-éclampsie. En effet, la médiane de la pression artérielle moyenne est de 100,35 mmHg (médiane de MoM : 1,27) dans le groupe de patientes avec pré-éclampsie alors qu'elle est de 94,7 mmHg (médiane de MoM : 1,18).

Concernant l'index de pulsatilité des artères utérines, il n'a pas été observé de différence significative entre le groupe de patientes avec pré-éclampsie et le groupe de patientes sans complications ($p=0,16$).

Données biologiques

Il n'a pas été observé de différence significative entre le groupe de patientes avec pré-éclampsie et le groupe de patientes sans complications concernant la PAPP-A ($p=0,49$).

C) Analyse des patientes dépistées et non dépistées par le logiciel Viewpoint®

Tableau 9 : Comparaison des patientes dépistées et non dépistées par Viewpoint®

Paramètres de la population	Patientes avec pré-éclampsie dépistées par Viewpoint® (n=14)	Patientes avec pré-éclampsie non dépistées par Viewpoint® (n=7)
Données démographiques		
Age (an) ■▲ <i>Médiane - Dispersion</i>	32,5 (25-44)	35 (20-44)
Origine géographique (%)		
Afro-caribéenne ■▲▶◆●	35,7% (n=5)	28,6% (n=2) ✱
Afrique du Nord	14,3% (n=2)	14,3% (n=1) ✱
Europe	50% (n=7)	57,1% (n=4) ✱
Inde	NA% (n=0)	NA% (n=0) ✱
Asie ▲◆●	NA% (n=0)	NA% (n=0) ✱
Fumeuse (%) ◆●	7,1% (n=1)	14,3% (n=1) ✱
IMC (kg/m²) ■(PET)▲★▶ <i>Médiane - Dispersion</i>	23,9 (18,8-48,8)	25,3 (21,3-34,4)
Conception avec PMA (%) ◆●	28,6% (n=4)	14,3% (n=1) ✱
FIV ▲	28,6% (n=4)	14,3% (n=1) ✱
IAD	NA% (n=0)	NA% (n=0) ✱
IAC	NA% (n=0)	NA% (n=0) ✱
Historiques obstétricaux et médicaux		
Histoire obstétricale (%)		
Nullipare ■	35,7% (n=5)	42,9% (n=3) ✱
Antécédents personnels de pré-éclampsie ■▲	50% (n=7)	NA% (n=0) ✱
Antécédents familiaux de pré-éclampsie ▲	NA% (n=0)	NA% (n=0) ✱
Histoire médicale (%)		
Antécédent d'HTA chronique ■	35,7% (n=5)	NA% (n=0) ✱
Diabète ●	14,3% (n=2)	NA% (n=0) ✱
Type 1 ▲	14,3% (n=2)	NA% (n=0) ✱
Type 2	NA% (n=0)	NA% (n=0) ✱
Pathologies auto-immunes :		
LES ▲	NA% (n=0)	NA% (n=0) ✱
SAPL ▲	NA% (n=0)	NA% (n=0) ✱
Néphropathie	7,2% (n=1)	NA% (n=0) ✱
Données biophysiques		
PAM ■▲ <i>Médiane – Dispersion (mmHg)</i> <i>Médiane (MoM)</i>	100,35 (78-106,7) 1,27	92,3 (83,3-104) 1,18
IP des artères utérines ■▲ <i>Médiane – Dispersion</i> <i>Médiane (MoM)</i>	1,89 (0,57-2,39) 1,25	1,42 (0,78-2,31) 0,98
Données biologiques		
PAPP-A ■▲ <i>Médiane – Dispersion (mUI/L)</i> <i>Médiane (MoM)</i>	2461,5 (632-14552) 0,76	2410 (782-7614) 0,76

Paramètres pris en compte dans le calcul de risque : par SSD6® ■ et par Viewpoint® ▲

Facteurs correctifs des MoM utilisés par SSD6® pour la PAPP-A ◆, le PIGF●, l'IP ▶ et la PAM ★

Statistiques : * p < 0,05 // ✱ : effectifs trop faibles pour permettre la réalisation d'un test statistique

Données démographiques, histoire obstétricale et médicale

L'âge et l'IMC ne sont pas significativement différents entre les deux groupes.

L'effectif très faible du groupe non dépisté n'a pas permis de réaliser des tests statistiques concernant les variables qualitatives.

Cependant, on peut observer que les patientes non dépistées par Viewpoint® n'ont pas d'antécédents médicaux ou obstétricaux. Elles ont également moins recours aux FIV.

Données biophysiques

Concernant les marqueurs biophysiques, on n'observe pas de différence significative entre les deux groupes pour la PAM ($p=0,11$) et pour l'IP ($p=0,53$).

On observe tout de même une tendance des marqueurs biophysiques à être plus bas dans le groupe non dépisté que dans le groupe dépisté. En effet, la médiane de l'IP dans le groupe avec pré-éclampsie est de 0,98 MoM contre 1,25 MoM dans le groupe non dépisté.

Données biologiques

Concernant la PAPP-A, aucune différence n'a été observée entre le groupe dépisté et le groupe non dépisté. La médiane des MoM de la PAPP-A entre les deux groupes est identique.

Les patientes non dépistées par le logiciel Viewpoint® sont des patientes ayant un profil difficile à dépister. Elles ne présentent pas les facteurs de risque habituellement décrits chez les patientes avec pré-éclampsie, à savoir des antécédents médicaux et obstétricaux et elles ont tendance à avoir des marqueurs biophysiques plus bas.

En revanche, la PAPP-A dont la médiane est basse dans le groupe non dépisté et l'origine afro-caribéenne des patientes semblent ne pas être suffisamment pris en compte.

D) Analyse des patientes dépistées et non dépistées par le logiciel SSD6®

Tableau 10 : Comparaison des patientes dépistées et non dépistées par SSD6®

Paramètres de la population	Patientes avec pré-éclampsie dépistées par SSD6® (n=13)	Patientes avec pré-éclampsie non dépistées par SSD6® (n=8)
Données démographiques		
Age (an) ■▲ <i>Médiane - Dispersion</i>	32 (20-44)	34,5 (30-38)
Origine géographique (%)		
Afro-caribéenne ■▲▶◆●	46,15% (n=6)	12,5% (n=1) *
Afrique du Nord	7,7% (n=1)	25% (n=2) *
Europe	46,15% (n=6)	62,5% (n=5) *
Inde	NA% (n=0)	NA% (n=0) *
Asie ▲◆●	NA% (n=0)	NA% (n=0) *
Fumeuse (%) ◆●	15,4% (n=2)	NA% (n=0) *
IMC (kg/m²) ■(PET)▲★▶ <i>Médiane - Dispersion</i>	23,7 (18,8-48,8)	25,7 (21,1-34,4)
Conception avec PMA (%) ◆●	23,1% (n=3)	25% (n=2) *
FIV ▲	23,1% (n=3)	25% (n=2) *
IAD	NA% (n=0)	NA% (n=0) *
IAC	NA% (n=0)	NA% (n=0) *
Historiques obstétricaux et médicaux		
Histoire obstétricale (%)		
Nullipare ■	38,5% (n=5)	37,5% (n=3) *
Antécédents personnels de pré-éclampsie ■▲	38,5% (n=5)	25% (n=2) *
Antécédents familiaux de pré-éclampsie ▲	NA% (n=0)	NA% (n=0) *
Histoire médicale (%)		
Antécédent d'HTA chronique ■	30,8% (n=4)	12,5% (n=1) *
Diabète ●	7,7% (n=1)	12,5% (n=1) *
Type 1 ▲	7,7% (n=1)	12,5% (n=1) *
Type 2	NA% (n=0)	NA% (n=0) *
Pathologies auto-immunes :		
LES ▲	NA% (n=0)	NA% (n=0) *
SAPL ▲	NA% (n=0)	NA% (n=0) *
Néphropathie	7,7% (n=1)	NA% (n=0) *
Données biophysiques		
PAM ■▲ <i>Médiane – Dispersion (mmHg)</i> <i>Médiane (MoM)</i>	97 (86,7-106,7) 1,21	96,8 (78-104) 1,24
IP des artères utérines ■▲ <i>Médiane – Dispersion</i> <i>Médiane (MoM)</i>	1,96 (1,1-2,39) 1,36	1,2 * (0,57-1,92) 0,84 *
Données biologiques		
PAPP-A ■▲ <i>Médiane – Dispersion (mUI/L)</i> <i>Médiane (MoM)</i>	2669 (632-14552) 0,85	2048,5 (644-5257) 0,72

Paramètres pris en compte dans le calcul de risque : par SSD6® ■ et par Viewpoint® ▲

Facteurs correctifs des MoM utilisés par SSD6® pour la PAPP-A ◆, le PlGF●, l'IP ▶ et la PAM ★

Statistiques : * p < 0,05 // * : effectifs trop faibles pour permettre la réalisation d'un test statistique

Données démographiques, histoire obstétricale et médicale

L'âge et l'IMC ne sont pas significativement différents entre le groupe de patientes dépistées par SSD6® et le groupe de patientes non dépistées.

L'effectif très faible du groupe de patientes non dépistées n'a pas permis de réaliser des tests statistiques concernant les variables qualitatives.

Cependant, on peut observer que les patientes non dépistées par SSD6® ont des origines très majoritairement européennes. En effet, on retrouve 62,5% d'européennes et 12,5% d'afrocaribéennes dans le groupe de patientes non dépistées contre 46,15% d'européennes et 46,15% d'afrocaribéennes dans le groupe de patientes dépistées.

De plus, les patientes non dépistées ont moins d'antécédents d'HTA chronique (30,8% dans le groupe dépisté contre 12,5% dans le groupe non dépisté) et moins d'antécédents de pré-éclampsie (38,5% dans le groupe dépisté contre 25% dans le groupe non dépisté).

En revanche, concernant le diabète qui est un facteur de risque de pré-éclampsie fréquemment décrit dans la littérature, l'effectif est identique dans les deux groupes et le pourcentage de patientes diabétiques est plus élevé dans le groupe non dépisté (12,5% dans le groupe non dépisté contre 7,7% dans le groupe dépisté).

Données biophysiques

Concernant la PAM, on n'observe pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,76$). Néanmoins, on observe que l'index de pulsatilité des artères utérines est significativement plus bas dans le groupe non dépisté. En effet, la médiane des MoM de l'IP est de 1,36 MoM dans le groupe de patientes dépistées contre 0,84 MoM dans le groupe de patientes non dépistées.

Données biologiques

Concernant la PAPP-A, on n'observe pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,27$). On observe tout de même une tendance de la PAPP-A à être plus basse dans le groupe non dépisté que dans le groupe dépisté. En effet, la médiane de la PAPP-A dans le groupe avec pré-éclampsie est de 0,85 MoM contre 0,72 MoM dans le groupe non dépisté.

Les patientes non dépistées par le logiciel SSD6® présentent moins d'antécédents d'HTA chronique et de pré-éclampsie que les patientes dépistées. Cependant, contrairement au logiciel Viewpoint®, 2 patientes avec antécédents de pré-éclampsie et une patiente avec antécédent d'HTA chronique n'ont pas été dépistées. Il s'agit de deux facteurs à haut risque et il est surprenant qu'elles aient pu être classées dans le groupe à faible risque de pré-éclampsie.

Les autres antécédents médicaux tel que le diabète ne sont pas pris en compte dans le calcul de risque par le logiciel SSD6®. Il n'est donc pas surprenant de retrouver une patiente diabétique dans le groupe non dépisté.

Les patientes non dépistées par le logiciel SSD6® ont un IP plus bas ce qui les rend difficile à dépister.

En revanche, la PAPP-A dont la médiane est plus basse dans le groupe non dépisté et la PAM dont la médiane des MoM est d'environ 1,2 dans les deux groupes ne semblent pas suffisamment prises en compte dans le calcul.

5) Analyse des populations à risque de Viewpoint® et de SSD6®

Tableau 11 : Comparaison des populations à risque de Viewpoint® et SSD6®

Paramètres de la population	Population à risque selon Viewpoint® (>1/100) (n = 85)	Population à risque selon SSD6® (n=71)
Données démographiques		
Age (an) ■▲ <i>Médiane - Dispersion</i>	32 (20-47)	29 (20-44)
Origine géographique (%)		
Afro-caribéenne ■▲▶◆●	30,6 % (n=26)	33,8% (n=24)
Afrique du Nord	8,2% (n=7)	8,45% (n=6)
Europe	60% (n=51)	57,75% (n=41)
Inde	1,2% (n=1)	NA% (n=0)
Asie ▲◆●		
Fumeuse (%) ◆●	9,4% (n=4)	5,6% (n=4)
IMC (kg/m²) ■(PET)▲★▶ <i>Médiane - Dispersion</i>	25,8 (16,4-53,3)	26,4 (16,4-53,3)
Conception avec PMA (%) ◆●	22,3% (n=19)	18,3% (n=13)
FIV ▲	17,6% (n=15)	14,1% (n=10)
IAD	3,5% (n=3)	2,8% (n=2)
IAC	1,2% (n=1)	1,4% (n=1)
Historiques obstétricaux et médicaux		
Histoire obstétricale (%)		
Nullipare ■	61,2% (n=52)	53,5% (n=38)
Antécédents personnels de pré-éclampsie ■▲	18,8% (n=16)	19,7% (n=14)
Antécédents familiaux de pré-éclampsie ▲	3,5% (n=3)	4,2% (n=3)
Histoire médicale (%)		
Antécédent d'HTA chronique ■	11,8% (n=10)	9,9% (n=7)
Diabète ●	5,8% (n=5)	4,2% (n=3)
Type 1 ▲	4,7% (n=4)	4,2% (n=3)
Type 2	1,2 (n=1)	NA% (n=0)
Pathologies auto-immunes :		
LES ▲	3,5% (n=3)	NA% (n=0)
SAPL ▲	3,5% (n=3)	2,8% (n=2)
Néphropathie	3% (n=3)	NA% (n=0)
Données biophysiques		
PAM ■▲ <i>Médiane - Dispersion (mmHg)</i> <i>Médiane (MoM)</i>	95,3 (77,3-117,3) 1,21	95,7 (77,3-117,3) 1,20
IP des artères utérines ■▲ <i>Médiane - Dispersion</i> <i>Médiane (MoM)</i>	1,9 (0,57-3,19) 1,25	1,97 (1,1-3,19) 1,37
Données biologiques		
PAPP-A ■▲ <i>Médiane - Dispersion (mUI/L)</i> <i>Médiane (MoM)</i>	2545 (416-16698) 0,85	2545 (416-16698) 0,85

Paramètres pris en compte dans le calcul de risque : par SSD6® ■ et par Viewpoint® ▲

Facteurs correctifs des MoM utilisés par SSD6® pour la PAPP-A ◆, le PlGF●, l'IP ▶ et la PAM ★

Statistiques : * p < 0,05 // * : effectifs trop faibles pour permettre la réalisation d'un test statistique

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre le groupe à risque du logiciel Viewpoint® et le groupe à risque du logiciel SSD6®.

Toutefois, nous pouvons noter que l'IP du groupe à risque sur le logiciel SSD6® tend à être plus élevé que celui du groupe à risque de Viewpoint® ($p=0,11$). En effet, la médiane des MoM de l'IP est de 1,37 MoM dans le groupe à risque du logiciel SSD6® alors qu'elle est de 1,25 MoM dans le groupe à risque de Viewpoint®.

L'âge médian tend également plus haut dans le groupe à risque du logiciel Viewpoint® ($p=0,37$) que dans le groupe à risque du logiciel SSD6®.

Cependant, étant donné que la population à risque du logiciel SSD6® est issue du recalcul d'une population présélectionnée selon les données du logiciel Viewpoint®, l'interprétation de cette comparaison doit être faite avec précaution.

6) Intégration du PIGF dans le calcul de risque de pré-éclampsie

98 patientes parmi les 99 de la population ont eu un dosage de PIGF.

Dans la population sélectionnée, on retrouve une médiane du PIGF de 44,49 pg/mL (médiane des MoM : 1,03). Parmi les 21 patientes avec pré-éclampsies, la médiane du PIGF est de 47,87 pg/mL (médiane des MoM : 1,08).

A) Analyse des calculs de risque intégrant le PIGF sur le logiciel SSD6®

Le tableau avec l'ensemble des risques recalculés avec le logiciel SSD6® en intégrant le PIGF se situe en annexe 2.

Sans l'intégration du PIGF au calcul de risque de pré-éclampsie, 71 des 99 patientes sélectionnées étaient classées dans le groupe à haut risque selon le logiciel SDD6®.

Après intégration du PIGF dans le calcul de risques de pré-éclampsie, on retrouve 60 patientes avec un risque supérieur à 1/240 et donc classées dans le groupe à haut risque parmi les 98 ayant eu un dosage de PIGF. L'intégration du PIGF diminue le nombre de patientes à risque.

Tableau 12 : Risques de pré-éclampsie précoce (< 34 SA) chez les patientes avec pré-éclampsie calculés avec et sans intégration du PIGF sur le logiciel SSD6®

N°	SANS PLGF		AVEC PLGF		ISSUES DE GROSSESSE
	< 34 SA	< 34 SA	PIGF (pg/mL)	MoM	
PE1	1/1	1/1	51,08	0,79	PE < 34 SA + RCIU
PE2	1/335	1/478	69,92	1,12	PE < 34 SA + RCIU
PE3	1/36	1/349	132,7	1,1	PE < 37 SA + RCIU
PE4	1/1	1/1	22,4	0,32	PE > 37 SA
PE5	>1/10000	>1/10000	53,03	1,09	PE > 37 SA
PE6	1/6	1/3	20,32	0,54	PE > 37 SA
PE7	1/66	1/81	28,25	0,85	PE > 37 SA
PE8	1/10	1/35	45,1	1,15	PE > 37 SA
PE9	1/775	1/133	14,22	0,45	PE < 37 SA
PE10	1/192	1/247	30,44	0,62	PE < 34 SA
PE11	1/6	1/7	81,51	1,09	PE > 37 SA
PE12	1/2	1/2	37,15	0,94	PE < 34 SA
PE13	1/3	1/8	36,05	1,07	PE > 37 SA + RCIU
PE14	1/595	1/5358	36,25	1,25	PE > 37 SA
PE15	1/365	1/1447	31,3	0,9	PE > 37 SA
PE16	1/133	1/536	94,5	1,43	PE < 37 SA
PE17	1/29	1/5	17,36	0,32	PE < 34 SA + RCIU
PE18	1/187	1/1602	60,12	1,12	PE > 37 SA
PE19	1/9950	>1/10000	51,25	1,17	PE > 37 SA
PE20	>1/10000	>1/10000	41,67	1,08	PE > 37 SA
PE21	1/365	1/3198	52,07	1,49	PE > 37 SA

Après intégration du PIGF dans le calcul des risques de pré-éclampsie, 4 des pré-éclampsies qui avaient été dépistées sans le PIGF basculent dans le groupe à faible risque et 1 pré-éclampsie qui n'avait pas été dépistée bascule dans le groupe à haut risque avec le PIGF. 3 des patientes qui basculent dans le groupe à faible risque malgré une pré-éclampsie ont des MoM supérieur à 1 pour le dosage du PIGF. En revanche, de façon très surprenante, une des patientes qui bascule dans le groupe à faible a une MoM de PIGF à 0,62. Pour les 16 autres patientes, l'intégration du PIGF n'a pas significativement modifié le risque de PEP.

Tableau 13 : Sensibilité du logiciel SSD6® dans le dépistage de la pré-éclampsie avant et après intégration du PIGF

SSD6®	Sensibilité sans intégration du PIGF	Sensibilité après intégration du PIGF
< 34 SA	80%	60%
< 37 SA	75%	50%
PE tot	61,9%	47,6%

L'intégration du PIGF au calcul de risque a fait baisser les performances de dépistage. Cependant, la médiane des MoM du PIGF parmi les patientes non dépistées est de 1,1 MoM. Il est donc logique avec une telle médiane que l'ajout du PIGF n'apporte pas de bénéfices. En revanche, il est regrettable que l'intégration du PIGF fasse à lui seul basculer des patientes dans un groupe à faible risque alors qu'elles avaient d'autres marqueurs positifs.

B) Analyse des calculs de risque avec PIGF sur le logiciel Viewpoint® de la FMF

Le tableau avec les risques recalculés des patientes avec pré-éclampsie avec le logiciel Viewpoint® en intégrant le PIGF se situe en annexe 3. Ce travail sera effectué en intégralité dans le cadre de la thèse d'exercice de Paul RAGOT, interne en gynécologie-obstétrique.

Tableau 14 : Sensibilité du logiciel Viewpoint® dans le dépistage de la pré-éclampsie avant et après intégration du PIGF

Viewpoint®	Sensibilité sans intégration du PIGF	Sensibilité après intégration du PIGF
< 34 SA	80%	100%
< 37 SA	75%	87,5%
PE tot	66,67%	66,67%

C) Comparaison des performances de dépistage pour la pré-éclampsie après intégration du PIGF des deux logiciels

Tableau 15 : Comparaison des sensibilités des logiciels Viewpoint® et SSD6® pour le dépistage de la pré-éclampsie après intégration du PIGF dans le calcul de risque

	Sensibilité après intégration du PIGF	
	SSD6®	Viewpoint®
< 34 SA	60%	100%
< 37 SA	50%	87,5%
PE tot	47,6%	66,67%

L'ajout du PIGF a totalement modifié les performances des deux logiciels. Pour le logiciel SSD6®, les performances ont nettement diminué avec 4 pré-éclampsies non dépistées supplémentaires dont 1 précoce (< 34 SA) et une pré-terme (<37 SA). Tandis que pour le logiciel Viewpoint®, l'ajout du PIGF a amélioré les performances, avec notamment un dépistage de toutes les pré-éclampsies précoces et de 7 des 8 pré-éclampsies pré-terme.

VI. Discussion

1) Schéma d'étude et population sélectionnée

Parmi les 402 patientes de la population initiale, 21 patientes ont présenté une pré-éclampsie soit 5,2% des patientes dont 8 pré-éclampsies pré-terme (2%). Dans l'étude ASPRE (55), qui est une étude multicentrique menée sur 25797 patientes issues de 13 maternités européennes, *Rolnik et al.* retrouvent 2,2% de pré-éclampsies dont 0,7% de pré-éclampsie pré-terme. Le taux de pré-éclampsie observé dans notre population est plus élevé. Cependant, notre population de départ est une population de patientes suivies en CHU et ce pour certaines en raison de complications survenues lors d'une précédente grossesse ou de pathologies chroniques à haut risque. De plus, nous avons 39 patientes perdues de vue et 45 refus de dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques. Ces patientes, qui ont été exclues, entraînent également une augmentation du taux.

L'objectif principal de ce travail est l'évaluation du logiciel SSD6® dans le dépistage de la pré-éclampsie du fournisseur Roche Diagnostics® en comparaison du logiciel utilisé au CHU de Nantes : le logiciel Viewpoint® de la FMF et l'objectif secondaire est d'évaluer l'intérêt de l'intégration du marqueur biologique PIGF au calcul.

Afin d'évaluer de façon optimale les performances diagnostiques de ce logiciel, il aurait été idéal d'effectuer cette étude sur l'ensemble de la population CEMAFOER. Cependant, nous ne pouvions réaliser qu'une centaine de tests et calculs. Cette étude a donc été réalisée sur une population de patientes à risque sélectionnées à partir des calculs de risque du logiciel Viewpoint®.

2) Évaluation du logiciel SSD6® du fournisseur Roche Diagnostics®

A) Algorithme utilisé

Le logiciel SSD6® est basé sur un modèle gaussien multivarié. (46) L'algorithme utilisé a été développé grâce aux données de la littérature notamment pour le choix des likelihood ratios des facteurs de risque et non pas exclusivement à partir d'une même population. L'avantage théorique de ce type d'algorithme est donc une meilleure adaptation à toute type de population.

B) Problématique du terme de risque

Le logiciel SSD6® fournit deux calculs de risque : un calcul de risque de pré-éclampsie précoce (< 34 SA) et un calcul de risque de pré-éclampsie tardive (> 34 SA).

Il n'est pas en mesure de fournir un risque de pré-éclampsie pré-terme c'est-à-dire avant 37 SA contrairement au logiciel Viewpoint® de la FMF.

En effet, les conséquences d'une pré-éclampsie avant 37 SA sont plus sévères notamment en cas d'accouchement prématuré pour l'enfant à naître. De plus, les études concernant l'aspirine semblent indiquer une efficacité de l'aspirine pour les pré-éclampsies précoces (avant 34 SA) mais aussi pour les pré-éclampsies pré-terme (avant 37 SA) (5). Ce seuil semble donc plus adapté à la prise en charge clinique.

Cependant, les patientes présentant une pré-éclampsie entre 34 et 37 SA ont généralement un risque positif avant 34 SA. Donc, si la sensibilité du dépistage avec le logiciel SSD6® pour les pré-éclampsies pré-terme est bonne, malgré un seuil basé sur un risque avant 34 SA, ce terme de risque pourrait être suffisant pour une prise en charge optimale des patientes.

C) Problématique de l'absence de seuil de positivité évalué et validé

Afin d'effectuer l'évaluation des performances du logiciel SSD6®, nous avons utilisé un seuil de 1/240 avant 34 SA. Ce seuil est issu de données non publiées de l'étude *Serra et al.* de 2020 (46). Cette étude a évalué l'algorithme du logiciel SSD6® dans le dépistage de la pré-éclampsie précoce (< 34 SA) sur une population de 7908 patientes issues de 2 centres à Barcelone. Aucun seuil n'a été étudié concernant le risque de pré-éclampsie tardive (> 34 SA).

L'absence d'un seuil de positivité du risque clairement défini et basé sur une étude ayant évalué la sensibilité et le taux de faux positifs est un problème majeur. Le seuil ne peut pas être le même que celui de la FMF étant donné qu'il ne s'agit pas du même algorithme, ni du même terme de risque. Il est nécessaire de déterminer et de valider ce seuil qui doit être le même utilisé dans tous les centres utilisant le logiciel SSD6® pour le dépistage de la pré-éclampsie.

D) Performances diagnostiques

Pour une évaluation complète des performances du logiciel SSD6® (calcul du FPR, de la VPP, VPN), il aurait été nécessaire de réaliser les calculs de risque sur la totalité de la population de départ. Toutefois, notre étude nous a permis d'évaluer la sensibilité du logiciel SSD6® et d'effectuer une comparaison par rapport au logiciel Viewpoint®.

Pour les calculs de risque effectués à partir des caractéristiques maternelles, de la PAM, de l'IP et de la PAPP-A, nous avons retrouvé les mêmes sensibilités pour les logiciels Viewpoint® et SSD6® pour la pré-éclampsie précoce (< 34 SA) soit 80% de détection (4/5) et la pré-éclampsie pré-terme (< 37 SA) soit 75% de détection (6/8). Le logiciel Viewpoint® a montré de meilleures performances dans le dépistage de toutes les pré-éclampsies soit 66,7% de détection (14/21) que le logiciel SSD6® soit 61,9% de détection (13/21).

Dans l'étude de *Serra et al.* (46) qui a évalué le logiciel SSD6® dans le dépistage de la pré-éclampsie précoce, un taux de détection de 64,7% pour les pré-éclampsies précoces a été obtenu en combinant les caractéristiques maternelles à l'IP, la MAP et la PAPP-A et un taux de détection de 94,1% en ajoutant le PIGF pour un taux de faux positifs à 10%. Il n'y a pas eu d'évaluation pour les pré-éclampsies pré-terme et tardives dans cette étude.

71 patientes avaient un risque positif sur les 99 sélectionnées, soit au minimum un taux de faux positif de 14,4% en sachant que ce taux est forcément supérieur puisque que nous n'avons pas fait les calculs sur l'ensemble de la population initiale.

L'application d'un seuil de 1/100 avant 34 SA aurait entraîné une baisse de la sensibilité avec des taux de détection de 60% pour la pré-éclampsie précoce, 50% pour la pré-éclampsie pré-terme et un taux de détection global de 47,6% des pré-éclampsies. 61 patientes auraient un risque positif parmi les 99 patientes calculées soit un taux de faux positif minimal de 12,6%. L'utilisation de ce seuil entraîne une nette diminution de la sensibilité sans réduire radicalement le taux de faux positif.

Les performances de l’algorithme utilisé par le logiciel Viewpoint® ont été détaillées dans de nombreuses études.

Tableau 16 : Synthèse des études évaluant les performances de l’algorithme de la FMF

Auteur, année	Paramètres inclus	Cut-off	Taux de détection (DR)
Akolekar et al, 2013 (24) Étude portant sur 58884 femmes (UK).	Caractéristiques maternelles + MAP + IP + PAPP-A	1/216 (34 SA) 1/65 (37 SA) (pour un FPR à 10%)	DR (<34 SA) = 92,5% DR (<37 SA) = 74,5%
	Caractéristiques maternelles + MAP + IP + PAPP-A + PIGF	1/269 (34 SA) 1/67 (37 SA) (pour un FPR à 10%)	DR (<34 SA) = 96,3% DR (<37 SA) = 76,6%
Rolnik et al, 2017 (54) Étude multicentrique portant sur 25797 femmes (13 maternités européennes)	Caractéristiques maternelles + MAP + IP + PAPP-A + PIGF	1/100	FPR = 9,2% et SPR = 10,5% DR (<37 SA) = 76,7% DR (≥ 37 SA) = 43,1%
Tan et al, 2018 (23) Étude portant sur 61174 femmes (utilisant les données de 3 précédents études prospectives multicentriques dont 52695 patientes issues d’études menées en Angleterre et 8479 patientes issues d’une étude menée dans plusieurs centres européennes)	Caractéristiques maternelles + MAP + IP + PAPP-A	1/61 (37 SA) (cut off pour un screening positif à 10%)	DR (<32 SA) = 82,8% DR (<37 SA) = 68,2% DR (≥ 37 SA) = 40,6%
	Caractéristiques maternelles + MAP + IP + PAPP-A	1/70	FPR = 11,1% et SPR = 11,5% DR (<37 SA) = 71,6%
	Caractéristiques maternelles + MAP + IP + PAPP-A	1/100	FPR = 16,7% et SPR = 16,2% DR (<37 SA) = 79,7%
	Caractéristiques maternelles + MAP + IP + PAPP-A + PIGF	1/66 (37 SA) (cut off pour un screening positif à 10%)	DR (<32 SA) = 89,7% DR (<37 SA) = 74,8% DR (≥ 37 SA) = 41,3%
	Caractéristiques maternelles + MAP + IP + PAPP-A + PIGF	1/70	FPR = 10% et SPR = 10,6% DR (<37 SA) = 76,1%
	Caractéristiques maternelles + MAP + IP + PAPP-A + PIGF	1/100	FPR = 14,1% et SPR = 14,7% DR (<37 SA) = 80,7%

Pour le dépistage de la pré-éclampsie pré-terme (< 37 SA), le taux de détection de 75% retrouvé dans notre étude est proche de ceux retrouvés dans la littérature avec notamment un taux de détection à 74,5% dans l’étude d’Akolekar et al. (56) et un taux de détection à 79,7% dans l’étude de Tan et al. de 2018 (29).

Cependant, 85 patientes sont dépistées à haut risque selon le logiciel Viewpoint® sur les 402 patientes de la population soit un taux de faux positif à 17,6%. Bien que difficilement comparable à l’étude ASPRE (55) qui utilise le PIGF dans le calcul de risque, ce taux reste très supérieur à celui décrit par Rolnik et al. qui retrouvait 2707 patientes avec un risque de pré-éclampsie avant 37 SA supérieur à 1/100 sur 25797 patientes incluses soit 9,2% de faux positifs. Les résultats d’ASPRE sont d’autant plus surprenants que l’étude de Tan et al. (29) basée sur le même algorithme retrouve des résultats différents avec un FPR autour de 15% pour un seuil à 1/100.

Le taux de faux positifs retrouvé est donc plus en accord avec l'étude de *Tan et al.* (29) qui pour un seuil de 1/100 avant 37 SA retrouvait un taux de faux positif à 16,7%.

Le seuil de positivité à 1/100 choisi par la FMF semble élevé et entraîne une augmentation importante du nombre de faux positifs. L'utilisation d'un seuil de 1/70 dans notre étude n'aurait pas modifié les taux de détection dans le dépistage de la pré-éclampsie précoce et pré-terme mais aurait permis d'abaisser le taux de faux positifs.

E) Discordance et anomalies observées

L'utilisation du logiciel a permis de mettre en évidence différentes anomalies qui méritent d'être soulignées et qui nécessitent potentiellement des mesures correctives.

- **Discordance dans les paramètres à saisir**

Concernant les paramètres utilisés dans le calcul de risque, nous avons constaté quelques différences concernant la saisie des antécédents médicaux.

En effet, dans le logiciel Viewpoint®, il faut renseigner l'item suivant : « antécédents d'HTA chronique » alors que dans le logiciel SSD6®, il faut renseigner sur l'existence ou non d'une « HTA chronique ». En outre, sur la version online du calculateur de la FMF, on doit cocher « oui » ou « non » à la présence d'une HTA chronique. Cette différence semble sémantique, cependant la notion d'antécédents d'HTA chronique doit être clairement définie. S'agit-il d'une HTA chronique traitée ou d'antécédents d'HTA gravidique chez une patiente pare bien que cela ne réponde pas à la définition de l'HTA chronique ? Cette ambiguïté peut conduire à saisir des informations différentes dans les deux logiciels et ainsi fausser les calculs de risque. Ce facteur de risque a dû être corrigé chez 4 patientes de l'étude après relecture des données cliniques modifiant ainsi le calcul de risque.

De plus, le logiciel Viewpoint® est précis en ce qui concerne le type de diabète (type 1 ou type 2) ce qui n'est pas le cas du logiciel SSD6®. Il est vrai que le diabète n'entre pas en compte dans le calcul de risque pour le logiciel SSD6®, cependant il s'agit d'un facteur correctif utilisé pour le calcul des MoM du PIGF. Il est donc surprenant que la différence ne soit pas faite entre les deux types de diabètes.

- **Bornage des paramètres**

Afin d'éviter l'effet d'inversion d'un paramètre, les calculateurs de risque sont paramétrés avec des bornes minimales et maximales pour chaque paramètre utilisé dans le calcul.

Ce système de bornage est utilisé pour le calcul de risque de la pré-éclampsie par le logiciel SSD6®. Cependant, nous avons pu constater des anomalies dans ce système de bornage qui entraînent des résultats incohérents.

Nous pouvons notamment prendre pour exemple la patiente n°PE5. Cette patiente est pare avec un antécédent de pré-éclampsie et de HELLP syndrome à 32 SA. Elle a récidivé lors de sa seconde grossesse avec une pré-éclampsie modérée à 37 SA + 3 jours.

Le logiciel SSD6® calcule pour cette patiente un risque de pré-éclampsie précoce (< 34 SA) inférieur à 1/10000 et un risque de pré-éclampsie tardive (> 34 SA) à 1/3.

Il s'avère que cette patiente avait un index de pulsatilité bas à 0,57 (MoM : 0,43) malgré d'autres marqueurs à risque tels qu'une PAM à 98,3 mmHg (MoM : 1,3) et une PAPP-A à 2408

mUI/L (MoM : 0,54). En fait, il apparaît que le bornage pour l'IP est paramétré différemment entre les calculs de risque de pré-éclampsie précoce et tardive. En effet, les bornes pour l'IP en MoM sont de 0,35 à 2,5 pour la pré-éclampsie précoce et de 0,8 à 2,5 pour la pré-éclampsie tardive. Cette différence de paramétrage est à l'origine de la discordance de calcul de risque. Nous avons manuellement pu borner l'IP pour le calcul de risque de la pré-éclampsie précoce de cette patiente. En mettant la borne basse à 0,8 MoM (borne utilisée pour le calcul de risque de PET) chez cette patiente le calcul passe d'un risque inférieur à 1/10000 à un risque à 1/138. Afin d'éviter ce type d'anomalies, il semble que le paramétrage des bornes doit être ré-étudié.

- **Saisie des paramètres biologiques**

Afin d'effectuer le calcul de risque de pré-éclampsie sur le logiciel Viewpoint®, la PAPP-A est saisie par les praticiens en obstétrique de Nantes en MoM à partir des MoM rendues dans le cadre du dépistage de la trisomie 21.

Or ces MoM sont issues d'une médiane propre à la population de référence de Roche Diagnostics® adaptée à la semaine de grossesse (calculée avec la LCC) et corrigées par différents paramètres (poids, origine géographique, recours à une PMA, statut tabagique) selon une formule propre au logiciel SSD6®.

L'algorithme utilisé par le logiciel Viewpoint® a été validé sur une population différente qui a ses propres médianes et a surement des facteurs correctifs différents avec des pondérations différentes. Il est à souhaiter que les MoM saisies déjà corrigées dans le logiciel SSD6® ne subissent pas une seconde correction par le logiciel Viewpoint®. Ce point doit être vérifié par les utilisateurs de Viewpoint®.

En outre, dans les études de la FMF, d'autres techniques de dosage (DELFIA® de PerkinElmer life et KRYPTOR® de Thermo Fisher Scientific) sont utilisées. On peut s'interroger sur l'adaptabilité de l'algorithme de la FMF en cas d'utilisation d'un marqueur dosé sur des automates différents.

D'autre part, nous avons pu mettre en évidence que certaines MoM saisies dans le logiciel Viewpoint® étaient différentes de celles retrouvées dans le logiciel SSD6® pour un même paramètre biologique sans qu'il n'y ait d'erreurs de saisie. Notamment pour la patiente N°22, la MoM de PAPP-A saisie dans le logiciel Viewpoint® était de 1,54 ce qui correspondait à la MoM rendue dans le compte rendu de dépistage de la trisomie 21 et nous retrouvons lors du calcul de risque de pré-éclampsie une MoM pour la PAPP-A de 2,72.

Ceci est lié au fait que certaines patientes ont eu un dépistage de trisomie 21 sans le renseignement du poids des patientes. Le paramètre biologique PAPP-A n'a donc pas été corrigé en fonction du poids lors de la conversion en MoM. Ainsi pour la patiente N°22 qui pèse 102 kg, nous avons un écart significatif entre les 2 valeurs.

F) Modalités d'utilisation

Nous avons pu observer une anomalie majeure sur le logiciel Viewpoint®. Ainsi, après des mois d'utilisation, il a été mis en évidence que le logiciel Viewpoint® calculait des risques de pré-éclampsie quelles que soient les informations saisies sans message d'information quant aux paramètres essentiels manquants pour le calcul notamment les marqueurs biophysiques et biologiques.

Les calculs de risques étaient donc effectués depuis plusieurs mois sans intégration de la pression artérielle moyenne, un paramètre essentiel dont l'absence modifie fortement les performances. D'après l'étude de *Tan et al.* (29), en l'absence de la PAM, les performances sont nettement réduites avec un taux de détection de 73% avant 37 SA contre 79,7% avec intégration de la PAM. L'intégration de la PAM nécessitait en fait une double saisie indispensable.

Le logiciel Viewpoint® demande de saisir beaucoup de paramètres mais manque totalement de transparence quant à ceux réellement utilisés dans le calcul de risque et les performances qui en découlent.

En parallèle, le logiciel SSD6® ne permet pas un calcul de risque si un paramètre essentiel est manquant. De plus, en cas de date ou de paramètre aberrant, une bannière rouge apparaît et le calcul reste impossible. Moins de paramètres sont à renseigner pour le calcul et les paramètres utilisés et indispensables sont clairement indiqués.

G) Suivi du logiciel

Certains paramètres utilisés dans le calcul de risque de pré-éclampsie d'après les publications de la FMF (53) sur l'algorithme restent indisponibles à la saisie sur le logiciel Viewpoint® notamment l'intervalle entre deux grossesses et le terme des précédentes grossesses.

De plus, nous avons pu mettre en évidence que le calcul de risque obtenu sur la version en ligne du calculateur disponible sur le site de la FMF* et celui obtenu avec le logiciel Viewpoint® est différent. Il semble donc y avoir un décalage entre l'algorithme et l'interface mise à disposition des utilisateurs.

*(<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>)

Le logiciel SSD6® est déjà utilisé pour le calcul du risque de trisomie 21 au laboratoire du CHU de Nantes ce qui nous permet d'affirmer que ce logiciel est correctement suivi avec des mises à jour régulières et des mises à niveau de l'interface logiciel.

De plus, le logiciel SSD6® étant un logiciel lié directement à des paramètres biologiques, ces paramètres biologiques sont constamment surveillés par un ingénieur d'application notamment avec une surveillance des médianes des MoM de chaque paramètre dans chaque centre utilisateur, ce qui permet de parer tout risque de dérive éventuelle du paramètre en lien avec une anomalie lors du dosage.

H) Contrôle qualité

Les calculs de risque effectués sur le logiciel Viewpoint® sont effectués avec une saisie manuelle de chaque paramètre par une seule personne et sans contrôle a posteriori.

Dans un laboratoire d'analyses médicales, chaque résultat rendu fait l'objet d'une relecture en cas de saisie manuelle par une seconde personne et d'une validation biologique incluant une vérification des contrôles de qualité permettant d'assurer la qualité des marqueurs biologiques rendus. Il semble indispensable en cas d'utilisation de ces calculs de risque à des fins cliniques de mettre en place un contrôle qualité.

De plus, l'utilisation de marqueurs échographiques dans le calcul de risque tel que l'index de pulsatilité dont les coefficients de variation peuvent être très importants nécessite la mise en place d'une évaluation des pratiques professionnelles.

3) Évaluation de l'ajout du PIGF sur le calcul de risque

L'intégration du PIGF dans le calcul de risque sur le logiciel SSD6® a fait nettement baisser les performances de dépistage faisant passer de 80% de détection des pré-éclampsies précoces à 60% et de 75% de détection des pré-éclampsies pré-terme à 50%.

Plusieurs patientes qui étaient initialement dépistées positives et qui ont une MoM de PIGF autour de 1, passent dans le groupe à faible risque (n°PE3, PE16, PE18).

Nous avons également pu observer de façon très étonnante que la patiente n°PE10 qui était positive avec un risque de pré-éclampsie précoce à 1/192 passe à 1/247 soit dans le groupe à faible risque après ajout du PIGF malgré une MoM à 0,62.

Ces résultats sont très surprenants car les données de la littérature vont toutes dans le sens d'une amélioration des performances de dépistage lors de l'intégration du PIGF dans le calcul.

À l'inverse, l'intégration du PIGF dans le calcul de risque sur le logiciel Viewpoint® a nettement amélioré les performances de dépistage faisant passer de 80% de détection des pré-éclampsies précoces à 100%.

Cependant, notre effectif de pré-éclampsie étant faible (n=21), il est difficile de conclure sur la diminution des performances de dépistage même si les sensibilités observées ont diminué.

Il est à noter que les médianes de référence du PIGF utilisées dans le logiciel SSD6® ont été établies exclusivement à partir de 919 patientes issues des mêmes centres que ceux de l'étude de *Serra et al.* et donc exclusivement espagnols. Ces valeurs devraient être évaluées sur une population issue de plusieurs centres ayant des origines géographiques différentes.

VII. Conclusion

En conclusion, nous avons évalué le logiciel SSD6® par rapport au logiciel Viewpoint® sur différents critères : les performances avec et sans intégration du PIGF, les paramètres du calcul de risque, les modalités d'utilisation, le suivi du logiciel et le contrôle de qualité.

Le logiciel SSD6® permet d'obtenir des performances comparables au logiciel Viewpoint® en l'absence d'intégration du PIGF. Il intègre 4 facteurs de risque de pré-éclampsie : l'origine afro-caribéenne, la nulliparité, les antécédents de pré-éclampsie et l'HTA chronique ainsi que les marqueurs biophysiques et biologiques. Ce nombre de paramètres restreint facilite son utilisation. De plus, étant associé à une technologie de dosages, il permet de mettre en place un système d'assurance qualité pour son utilisation au sein d'un laboratoire.

Cependant, l'établissement d'un seuil de positivité du risque validé est indispensable. Une étude prospective multicentrique menée sur un effectif plus grand doit être réalisée. De plus, certaines mesures correctives doivent être prises notamment concernant le bornage des paramètres et les calculs de risque intégrant le PIGF.

Après correction et validation, ce logiciel pourrait totalement s'intégrer dans une démarche de dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre de grossesse généralisé à toutes les patientes et permettant ainsi aux praticiens gynécologues-obstétriciens une prise de décisions thérapeutiques préventives éclairées.

Bibliographie

1. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* mai 2019;145(S1):1-33.
2. Guibourdenche J, Leguy M-C, Tsatsaris V. Biology and markers of preeclampsia. *Ann Biol Clin (Paris).* nov 2013;71(S1):79-87.
3. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJM. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev.* nov 2016;102:47-50.
4. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth. *Clin Perinatol.* juin 2017;44(2):305-14.
5. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Gaucherand P, Doret-Dion M, Tsatsaris V. Aspirine et prééclampsie. *Presse Médicale.* janv 2019;48(1):34-45.
6. Brown MA, Magee LA, Ananth Karumanchi S, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy. ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Pregnancy Hypertension and hypertension.* 2018;
7. Khodzhaeva ZS, Kogan YA, Shmakov RomanG, Klimenchenko NI, Akatyeva AS, Vavina OV, et al. Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2 déc 2015;1-7.
8. Collègue national des gynécologues et obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique : Le Retard de Croissance intra-utérin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005;34(5):513.
9. Vaiman D. Pré-éclampsie (Dossier Inserm) [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie>
10. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 12 mars 2005;330(7491):565.
11. Beaufils M. Hypertensions de la grossesse. *EMC - Cardiol.* janv 2008;3(2):1-19.
12. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2013;209(6):544.e1-544.e12.
13. Embryology.ch (universités Suisse). Développement précoce et implantation [Internet]. Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/fecond03.html>
14. Campus Cerimes. Le placenta : anatomie et physiologie [Internet]. 2011. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/placenta/site/html/1_3.html

15. Tsatsaris V, Malassiné A, Fournier T, Handschuh K, Schaaps J-P, Foidart J-M, et al. Placenta humain. EMC - Obstétrique. janv 2006;1(1):1-22.
16. Hoffmann-Cucuz DP. Développement placentaire. :27.
17. Evain-Brion D, Guibourdenche J, Tsatsaris V, Fournier T. La différenciation du trophoblaste humain [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/la-differenciation-du-trophoblaste-humain/>
18. Hanssens S, Salzet M, Vinatier D. Aspects immunologiques de la grossesse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. nov 2012;41(7):595-611.
19. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. Presse Médicale. juill 2016;45(7-8):631-7.
20. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ. 15 juill 2019;12381.
21. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. J Hum Hypertens. déc 2017;31(12):782-6.
22. Levine RJ, Ananth Karumanchi S, Maynard SE, Qian C. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. N Engl J Med. 2004;
23. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. nov 2008;32(6):732-9.
24. Geyl C, Subtil D, Vaast P, Coulon C, Clouqueur E, Deruelle P, et al. Interprétation des valeurs atypiques des marqueurs sériques. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. janv 2014;43(1):5-11.
25. Folkersen J, Grudzinskas JG, Hindersson P, Teisner B, Westergaard JG. Pregnancy-associated plasma protein A: Circulating levels during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol. avr 1981;139(8):910-4.
26. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol. mai 2008;31(5):493-502.
27. Conover CA. Key questions and answers about pregnancy-associated plasma protein-A. Trends Endocrinol Metab. mai 2012;23(5):242-9.
28. Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. janv 2009;33(1):23-33.

29. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: First-trimester PE screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* août 2018;52(2):186-95.
30. Lecarpentier É, Vieillefosse S, Haddad B, Fournier T, Leguy M-C, Guibourdenche J, et al. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. *Ann Biol Clin (Paris).* 20165-6;(3):259–267.
31. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, et al. Sequential Changes in Antiangiogenic Factors in Early Pregnancy and Risk of Developing Preeclampsia. *Hypertension.* juill 2007;50(1):137-42.
32. Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* janv 2008;21(5):279-87.
33. Foidart J-M, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks’ gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 4 mars 2010;n/a-n/a.
34. 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.* déc 2009;29(12):1103-8.
35. 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.* févr 2007;29(2):128-34.
36. Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum PAPP-A and free β -hCG at 12, 22 and 32 weeks’ gestation in screening for pre-eclampsia: PAPP-A and β -hCG in screening for PE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juin 2016;47(6):762-7.
37. Mosimann B, Amylidi-Mohr SK, Surbek D, Raio L. FIRST TRIMESTER SCREENING FOR PREECLAMPSIA – A SYSTEMATIC REVIEW. *Hypertens Pregnancy.* 2 janv 2020;39(1):1-11.
38. 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.* août 2009;29(8):753-60.
39. Akolekar R, EtcheGARAY A, Zhou Y, Maiz N, Nicolaides KH. Maternal Serum Activin A at 11–13 Weeks of Gestation in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(3):320-7.
40. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Hypertensive disorders during pregnancy. *Manag Hypertens Disord Pregnancy Lond RCOG Press.* 2010;295.

41. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee opinion. No 638. *Obstet Gynecol.* sept 2015;126(3):e25-7.
42. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE: First-trimester screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juin 2018;51(6):743-50.
43. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juin 2017;49(6):756-60.
44. Cuckle HS. Screening for Pre-eclampsia—Lessons from Aneuploidy Screening. *Placenta.* févr 2011;32:S42-8.
45. Barnes IM, Bestwick JP, Larsen SO. Setting truncation limits for marker values in medical screening. *J Med Screen.* juin 2007;14(2):103-6.
46. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabrià E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. janv 2020 [cité 2 avr 2020]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820300272>
47. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):171-8.
48. Mises à jour en obstétrique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2016;34(5):513.
49. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. 2007;369:8.
50. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. 2010;116(2):13.
51. Lecarpentier E, Haddad B, Goffinet F, Tsatsaris V. Moyens thérapeutiques de la prise en charge de la pré-éclampsie. *Presse Médicale.* juill 2016;45(7-8):638-45.
52. 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: Reproducibility and repeatability of first-trimester uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2001;18(6):593-7.
53. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2015;213(1):62.e1-62.e10.
54. 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: Doppler screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2001;18(6):583-6.

55. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia: ASPRE trial screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* oct 2017;50(4):492-5.
56. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8-15.

Liste des annexes

Annexe 1 : Tableau des risques calculés à partir des caractéristiques maternelles, PAM, IP et PAPP-A avec Viewpoint® et SSD6® pour chaque patiente sans intégration du PIGF

N°	SSD6®		Viewpoint®	Aspirine	ISSUES DE GROSSESSE
	< 34	> 34	< 37		
1	1/431	1/43	1/61	-	RAS
2	1/17	1/13	1/42	-	RAS
3	1/178	1/29	1/50	OUI	RAS
4	1/86	1/127	1/15	-	RAS
PE1	1/1	1/1	1/2	OUI	Pré-éclampsie < 34 SA et RCIU au 2ème percentile
5	1/601	1/11	1/43	OUI	RCIU au 1er percentile
6	1/21	1/19	1/32	-	RCIU < 1er percentile
7	1/3191	1/21	1/112	-	RAS
8	1/8	1/15	1/30	-	RAS
9	1/8	1/7	1/59	-	RAS
10	1/2	1/5	1/6	OUI	PDN au 6ème percentile
PE2	1/335	1/10	1/55	OUI	Pré-éclampsie < 34 SA + RCIU > 1er percentile
11	1/6	1/6	1/49	-	RAS
12	1/54	1/7	1/38	OUI	RAS
13	1/15	1/5	1/61	-	RAS
14	1/2	1/3	1/4	-	RAS
PE3	1/36	1/1	1/19	OUI	Pré - éclampsie < 37 SA + RCIU au 2ème percentile
PE4	1/1	1/2	1/5	OUI	Pré - éclampsie > 37 SA + PDN au 5ème percentile
15	1/2	1/2	1/15	OUI	RAS
16	1/4	1/8	1/17	-	RAS
PE5	> 1/10000	1/3	1/56	OUI	Pré - éclampsie > 37 SA
17	1/4309	1/90	1/26	OUI	RAS
18	1/403	1/39	1/108	OUI	PAG + HTA gravidique
19	> 1/10000	1/23	1/55	-	RAS
20	1/25	1/16	1/48	-	RAS
21	1/41	1/25	1/41	-	PDN au 4ème percentile
22	1/10	1/5	1/85	-	RAS
23	1/243	1/74	1/119	-	RAS
24	1/31	1/8	1/80	OUI	RAS
PE6	1/6	1/3	1/6	OUI	Pré-éclampsie > 37 SA
25	1/667	1/56	1/101	OUI	RAS
26	1/34	1/5	1/105	-	PDN < 1er percentile
27	1/362	1/16	1/41	-	RAS
28	1/170	1/44	1/100	-	RAS

29	1/78	1/7	1/36	-	RAS
30	1/6	1/9	1/23	-	RAS
31	1/1	1/2	1/2	-	RAS
32	1/16	1/7	1/94	-	RAS
PE7	1/66	1/14	1/16	OUI	Pré-éclampsie > 37 SA
33	1/18	1/24	1/35	-	RAS
34	> 1/10000	1/5	1/21	OUI	RCIU < 1er percentile
PE8	1/10	1/19	1/18	-	Pré-éclampsie > 37 SA
35	1/14	1/5	1/32	-	RAS
36	1/55	1/46	1/45	-	RAS
PE9	1/775	1/10	1/31	-	Pré-éclampsie < 37 SA + RCIU < 1er percentile
37	1/3	1/3	1/7	-	RAS
38	1/76	1/34	1/58	-	RAS
39	1/7357	1/316	1/72	-	RAS
PE10	1/192	1/71	1/8	-	Pré-éclampsie < 34 SA sans RCIU
40	1/19	1/14	1/26	-	PDN < 1er percentile
41	1/12	1/20	1/48	-	RAS
PE11	1/6	1/5	1/9	-	Pré-éclampsie > 37 SA sans RCIU
42	1/88	1/6	1/73	-	RAS
43	1/505	1/67	1/45	-	PDN au 5ème percentile
44	1/10	1/13	1/8	OUI	RAS
PE12	1/2	1/3	1/7	OUI	Pré-éclampsie < 34 SA sans RCIU
45	1/161	1/63	1/96	-	RAS
46	1/2	1/2	1/4	OUI	RAS
47	1/2	1/4	1/37	-	RAS
48	1/3	1/3	1/11	OUI	RCIU au 2ème percentile
49	1/6	1/6	1/17	-	RAS
50	1/94	1/13	1/40	OUI	RAS
PE13	1/3	1/5	1/20	-	Pré-éclampsie > 37 SA et RCIU au 3ème percentile
51	1/837	1/13	1/77	-	RAS
52	1/2661	1/6	1/116	-	RAS
53	1/18	1/4	1/43	OUI	RAS
54	1/12	1/4	1/19	OUI	RAS
55	1/13	1/11	1/104	-	RAS
56	1/51	1/9	1/28	OUI	PDN au 9ème percentile
57	1/4258	1/239	1/50	OUI	RCIU au T3 avec lupus (atcd de RCIU vascu)
58	1/3058	1/65	1/79	-	RAS
59	1/716	1/85	1/96	-	PDN < 1er percentile
PE14	1/595	1/58	1/75	-	Pré-éclampsie > 37 SA SA sans RCIU
60	1/63	1/29	1/81	-	RAS
61	1/41	1/26	1/62	-	RAS
62	1/21	1/6	1/102	-	RAS

63	1/6	1/3	1/114	-	RAS
64	1/24	1/11	1/67	-	RAS
65	1/8	1/38	1/54	OUI	RAS
66	> 1/10000	1/14	1/95	-	RAS
67	1/175	1/119	1/95	-	RAS
68	1/34	1/19	1/59	-	RAS
69	1/231	1/62	1/55	-	RAS
70	1/40	1/14	1/13	OUI	PDN au 2ème percentile
71	1/164	1/48	1/39	-	PDN au 4ème percentile
72	1/264	1/37	1/88	-	RCIU au 3ème percentile
73	1/8979	1/96	1/106	-	RAS
74	1/70	1/42	1/60	-	RAS
75	> 1/10000	1/398	1/117	-	RAS
76	1/11	1/15	1/79	-	RAS
77	1/119	1/18	1/50	-	RAS
78	1/3403	1/85	1/104	-	RAS
PE15	1/365	1/21	1/109	-	Pré - éclampsie > 37 SA sans RCIU
79	1/71	1/39	1/37	-	RAS
80	1/3	1/6	1/22	-	PDN au 6ème percentile
81	1/68	1/30	1/28	-	RAS
82	1/2036	1/20	1/67	-	RAS
PE16	1/133	1/28	1/107	-	Pré - éclampsie < 37 SA sans RCIU (34+3)
83	1/4	1/7	1/41	-	RAS

Annexe 2 : Tableau des risques calculés avec et sans PIGF sur le logiciel SSD6®

N°	SANS PIGF		AVEC PIGF		ISSUES DE GROSSESSE
	< 34	> 34	< 34	> 34	
1	1/431	1/43	1/147	1/23	RAS
2	1/17	1/13	1/9	1/10	RAS
3	1/178	1/29	1/98	1/25	RAS
4	1/86	1/127	1/45	1/75	RAS
PE1	1/1	1/1	1/1	1/1	Pré-éclampsie < 34 SA et RCIU au 2ème percentile
5	1/601	1/11	1/1364	1/14	RCIU au 1er percentile
6	1/21	1/19	1/11	1/7	RCIU < 1er percentile
7	1/3191	1/21	> 1/10000	1/29	RAS
8	1/8	1/15	1/12	1/18	RAS
9	1/8	1/7	1/18	1/9	RAS
10	1/2	1/5	1/1	1/3	PDN au 6ème percentile
PE2	1/335	1/10	1/478	1/13	Pré-éclampsie < 34 SA + RCIU > 1er percentile
11	1/6	1/6	1/66	1/6	RAS
12	1/54	1/7	1/74	1/7	RAS
13	1/15	1/5	1/41	1/7	RAS
14	1/2	1/3	1/11	1/3	RAS
PE3	1/36	1/1	1/349	1/2	Pré - éclampsie < 37 SA + RCIU au 2ème percentile
PE4	1/1	1/2	1/1	1/1	Pré - éclampsie > 37 SA + PDN au 5ème percentile
15	1/2	1/2	1/4	1/3	RAS
16	1/4	1/8	1/6	1/10	RAS
PE5	> 1/10000	1/3	> 1/10000	1/4	Pré - éclampsie > 37 SA
17	1/4309	1/90	> 1/10000	1/124	RAS
18	1/403	1/39	1/498	1/46	PAG + HTA gravidique
19	> 1/10000	1/23	> 1/10000	1/14	RAS
20	1/25	1/16	1/40	1/19	RAS
21	1/41	1/25	1/28	1/25	PDN au 4ème percentile
22	1/10	1/5	1/10	1/5	RAS
23	1/243	1/74	1/259	1/87	RAS
24	1/31	1/8	1/31	1/9	RAS
PE6	1/6	1/3	1/3	1/2	Pré-éclampsie > 37 SA
25	1/667	1/56	1/522	1/58	RAS
26	1/34	1/5	1/46	1/6	PDN < 1er percentile
27	1/362	1/16	1/8757	1/16	RAS
28	1/170	1/44	1/158	1/51	RAS
29	1/78	1/7	1/591	1/9	RAS
30	1/6	1/9	1/3	1/8	RAS
31	1/1	1/2	1/38	1/1	RAS
32	1/16	1/7	1/8	1/9	RAS

PE7	1/66	1/14	1/81	1/16	Pré-éclampsie > 37 SA
33	1/18	1/24	1/88	1/28	RAS
34	> 1/10000	1/5	> 1/10000	1/6	RCIU < 1er percentile
PE8	1/10	1/19	1/35	1/22	Pré-éclampsie > 37 SA
35	1/14	1/5	1/119	1/6	RAS
36	1/55	1/46	1/117	1/56	RAS
PE9	1/775	1/10	1/133	1/6	Pré-éclampsie < 37 SA + RCIU < 1er percentile
37	1/3	1/3	1/7	1/3	RAS
38	1/76	1/34	1/78	1/41	RAS
39	1/7357	1/316	> 1/10000	1/421	RAS
PE10	1/192	1/71	1/247	1/67	Pré-éclampsie < 34 SA sans RCIU
40	1/19	1/14	1/4	1/6	PDN < 1er percentile
41	1/12	1/20	1/42	1/23	RAS
PE11	1/6	1/5	1/7	1/6	Pré-éclampsie > 37 SA sans RCIU
42	1/88	1/6	1/887	1/8	RAS
43	1/505	1/67	1/1444	1/87	PDN au 5ème percentile
44	1/10	1/13	1/18	1/16	RAS
PE12	1/2	1/3	1/2	1/3	Pré-éclampsie < 34 SA sans RCIU
45	1/161	1/63	1/387	1/78	RAS
46	1/2	1/2	1/2	1/2	RAS
47	1/2	1/4	1/4	1/4	RAS
48	1/3	1/3	1/1	1/2	RCIU au 2ème percentile
49	1/6	1/6	1/16	1/7	RAS
50	1/94	1/13	1/227	1/17	RAS
PE13	1/3	1/5	1/8	1/6	Pré-éclampsie > 37 SA et RCIU au 3ème percentile
51	1/837	1/13	1/1942	1/14	RAS
52	1/2661	1/6	> 1/10000	1/7	RAS
53	1/18	1/4	1/593	1/3	RAS
54	1/12	1/4	1/238	1/4	RAS
55	1/13	1/11	1/7	1/9	RAS
56	1/51	1/9	1/93	1/11	PDN au 9ème percentile
57	1/4258	1/239	1/1522	1/135	RCIU au T3 avec lupus
58	1/3058	1/65	> 1/10000	1/86	RAS
59	1/716	1/85	1/413	1/72	PDN < 1er percentile
PE14	1/595	1/58	1/5358	1/77	Pré-éclampsie > 37 SA SA sans RCIU
60	1/63	1/29	1/68	1/35	RAS
61	1/41	1/26	1/186	1/29	RAS
62	1/21	1/6	1/39	1/7	RAS
63	1/6	1/3	1/5	1/4	RAS
64	1/24	1/11	Pas de sérum		RAS
65	1/8	1/38	1/4	1/32	RAS
66	> 1/10000	1/14	> 1/10000	1/17	RAS

67	1/175	1/119	1/1052	1/150	RAS
68	1/34	1/19	1/453	1/24	RAS
69	1/231	1/62	1/602	1/76	RAS
70	1/40	1/14	1/2	1/2	PDN au 2ème percentile
71	1/164	1/48	1/2900	1/52	PDN au 4ème percentile
72	1/264	1/37	> 1/10000	1/23	RCIU au 3ème percentile
73	1/8979	1/96	> 1/10000	1/134	RAS
74	1/70	1/42	1/121	1/53	RAS
75	> 1/10000	1/398	> 1/10000	1/587	RAS
76	1/11	1/15	1/28	1/17	RAS
77	1/119	1/18	1/957	1/23	RAS
78	1/3403	1/85	> 1/10000	1/111	RAS
PE15	1/365	1/21	1/1447	1/25	Pré - éclampsie > 37 SA sans RCIU
79	1/71	1/39	1/104	1/47	RAS
80	1/3	1/6	1/4	1/7	PDN au 6ème percentile
81	1/68	1/30	1/156	1/39	RAS
82	1/2036	1/20	1/2431	1/21	RAS
PE16	1/133	1/28	1/536	1/36	Pré - éclampsie < 37 SA sans RCIU (34+3)
83	1/4	1/7	1/64	1/5	RAS

Annexe 3 : Tableau des risques calculés chez les patientes avec pré-éclampsie avec et sans intégration du PIGF sur le logiciel Viewpoint®

N°	Viewpoint® (< 37 SA)	Viewpoint avec PIGF (< 37 SA)	Aspirine	ISSUES DE GROSSESSE
PE1	1/2	1/3	OUI	PE < 34 SA + RCIU
PE2	1/19	1/27	OUI	PE < 34 SA + RCIU
PE3	1/19	1/28	OUI	PE < 37 SA + RCIU
PE4	1/5	1/2	OUI	PE > 37 SA
PE5	1/56	1/71	OUI	PE > 37 SA
PE6	1/6	1/4	OUI	PE > 37 SA
PE7	1/16	1/19	OUI	PE > 37 SA
PE8	1/18	1/31	-	PE > 37 SA
PE9	1/31	1/19	-	PE < 37 SA
PE10	1/8	1/10	-	PE < 34 SA
PE11	1/9	1/11	-	PE > 37 SA
PE12	1/7	1/7	OUI	PE < 34 SA
PE13	1/20	1/39	-	PE > 37 SA + RCIU
PE14	1/75	1/108	-	PE > 37 SA
PE15	1/109	1/158	-	PE > 37 SA
PE16	1/107	1/154	-	PE < 37 SA
PE17	1/162	1/20	-	PE < 34 SA + RCIU
PE18	1/122	1/212	-	PE > 37 SA
PE19	1/416	1/640	-	PE > 37 SA
PE20	1/528	1/652	-	PE > 37 SA
PE21	1/341	1/577	-	PE > 37 SA

Annexe 4 : Tableau détaillé des pré-éclampsies

N°	Caractéristiques	IMC	MAP (MoM)	IP (MoM)	PAPP-A (MoM)	Terme diagnostic
PE1	Africaine, 25 ans Pare avec antécédent de PE	29	1,3	1,5	0,85	< 34 SA
PE2	Africaine, 32 ans Pare avec antécédent de PE	21,1	0,9	1,2	1,2	< 34 SA
PE3	Africaine, 39 ans Pare avec antécédent de PE	20,5	1,2	0,7	0,45	< 37 SA
PE4	Africaine, 32 ans Pare avec antécédent de PE	23,5	1,3	1,4	1,7	> 37 SA
PE5	Caucasienne, 30 ans Pare avec antécédent de PE	34,1	1,3	0,4	0,5	> 37 SA
PE6	Caucasienne, 37 ans Pare avec antécédent de PE	35,8	1,2	1,4	1,15	> 37 SA
PE7	Afrique nord, 36 ans Pare avec antécédent de PE Diabète de type 1	24,2	1,2	1,1	0,69	> 37 SA
PE8	Caucasienne, 32 ans Nullipare, FIV	21,1	1,2	1,4	0,57	>37 SA
PE9	Afrique nord, 34 ans Nullipare, FIV	33,4	1,4	1	0,25	< 37 SA
PE10	Caucasienne, 44 ans Nullipare, FIV	18,8	1,1	1	0,18	< 34 SA
PE11	Africaine, 32 ans Nullipare	23,7	1,2	1,4	2,5	> 37 SA
PE12	Caucasienne, 33 ans Nullipare, FIV Néphropathie chronique	23,2	1,3	1,3	1,78	< 34 SA
PE13	Caucasienne, 36 ans Pare sans antécédent	48,8	1,4	1,7	0,67	> 37 SA
PE14	Africaine, 25 ans Pare sans antécédent	21,3	1,2	1,1	1,8	< 37 SA
PE15	Afrique nord, 38 ans Pare sans antécédent	34,4	1,4	0,8	0,36	> 37 SA
PE16	Caucasienne, 31 ans Pare sans antécédent Diabète de type 1	26,1	1,3	0,85	0,84	> 37 SA
PE17	Africaine, 20 ans Pare sans antécédent	29,7	1,13	1,51	0,94	< 34 SA
PE18	Caucasienne, 28 ans Nullipare	32	1,21	0,96	0,41	> 37 SA
PE19	Caucasienne, 35 ans Nullipare	22,8	1,02	0,97	0,76	> 37 SA
PE20	Caucasienne, 38 ans Nullipare, FIV	23,1	1,05	0,54	1,06	> 37 SA
PE21	Caucasienne, 35 ans Pare sans antécédent	25,3	1,2	1,08	0,69	> 37 SA

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en Vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel ;

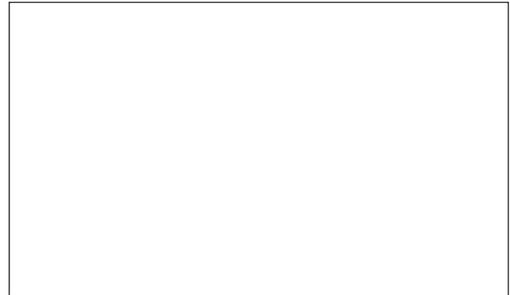
En aucun Cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Vu, le Président du jury,



Monsieur le Professeur Jean-Marie BARD

Vu, le Directeur de thèse,



Monsieur le Professeur Damien MASSON

Vu, le Directeur de l'UFR,



Monsieur le Professeur Gaël GRIMANDI

Nom - Prénoms : RICHARD Camille Caroline Céline

Titre de la thèse : Dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre : évaluation de calculs de risque intégrant le PIGF

Résumé de la thèse :

La pré-éclampsie est une pathologie d'origine placentaire qui complique 2 à 5% des grossesses. Malgré une présentation clinique très variable, elle associe communément hypertension artérielle et protéinurie. Plusieurs études ont démontré un bénéfice de la prise d'aspirine avant 16 SA. L'enjeu est donc de dépister d'une façon optimale les femmes à risque dès le premier trimestre de la grossesse.

L'objectif de ce travail était d'évaluer le logiciel SSD6® du fournisseur Roche Diagnostics® dans le calcul de risque de pré-éclampsie au premier trimestre de grossesse avec et sans intégration du marqueur biologique PIGF (Placental Growth Factor) par rapport au logiciel Viewpoint® de la FMF (Fœtal Medecine Foundation) actuellement utilisé au CHU de Nantes.

Nous avons retrouvé des performances diagnostiques comparables entre les deux logiciels concernant le calcul de risque n'intégrant pas le PIGF. En revanche, l'intégration du PIGF a amélioré les performances du logiciel Viewpoint® et diminué celles du logiciel SSD6®.

MOTS CLÉS

PRE-ECLAMPSIE, DEPISTAGE, CALCUL DE RISQUE, PLACENTAL GROWTH FACTOR

JURY

PRÉSIDENT : Monsieur le Professeur Jean-Marie BARD (PU-PH, Biochimie)

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Damien MASSON (PU-PH, Biochimie)

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Norbert WINER (PU-PH, Gynécologie-Obstétrique)

Madame le Docteur Chloé ARTUIS (MCU-PH, Gynécologie-Obstétrique)

Madame le Docteur Hélène CAILLON (PH, Biochimie)

Adresse de l'auteur : 53 TER Boulevard Carnot, 47000 Agen