UNIVERSITÉ DE NANTES

_____

FACULTÉ DE MÉDECINE

_____

Année : 2020 N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

par

Paul RAGOT

Né le 26 avril 1993 à REIMS (51)

_____

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2020

_____

Apport du dosage du Facteur de Croissance Placentaire (PlGF) au premier trimestre de grossesse dans l'évaluation du risque de prééclampsie dans une population identifiée à risque par le logiciel de la *Fetal Medicine Foundation*

_____

Président : Monsieur le Professeur Norbert WINER

Directeur de thèse : Docteur Chloé ARTHUIS

Membres du jury : Monsieur le Professeur Dominique DARMAUN

Monsieur le Professeur Damien MASSON

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS **3**

FIGURES ET TABLEAUX **5**

INTRODUCTION **6**

MATERIELS ET METHODES **9**

1. Population étudiée et données recueillies 9
2. Mesure des résultats 11
3. Analyse statistique 12

RESULTATS **13**

1. Population étudiée 13
2. Apport du dosage du PlGF au premier trimestre de grossesse pour le dépistage de la PE dans une population française définie à risque par l'algorithme de la FMF 16
3. Performances diagnostiques du dépistage précoce de la PE dans une population générale de femmes enceintes au premier trimestre selon la méthode développée par la FMF et selon les recommandations du CNGOF, du NICE et de l'ACOG 18
4. Prédiction des issues obstétricales défavorables selon la méthode développée par la FMF et selon les recommandations du CNGOF, du NICE et de l'ACOG 19

DISCUSSION **24**

CONCLUSION **27**

BIBLIOGRAPHIE **28**

ABREVIATIONS

ACOG : *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AUC : *Area Under Curve*

β-hCG : Sous-unité β de l'hormone Chorionique Gonadotrope

CeMaFoER : Centre de dépistage des pathologies Maternelles et Fœtales et Evaluation des Risques

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CV : Coefficient de Variation

FFP : Fraction de Faux Positifs

FIV : Fécondation *In Vitro*

FMF : *Fetal Medicine Foundation*

HELLP : *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and a Low Platelet count*

HRP : Hématome Rétro-Placentaire

HTA : Hypertension Artérielle

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IMC : Indice de Masse Corporel

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IP : Index de Pulsatilité

ISSHP : Société Internationale pour l'Etude de l'Hypertension au cours de la Grossesse (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*)

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LES : Lupus Erythémateux Systémique

MFIU : Mort Fœtale *In Utero*

NICE : *National Institute for Health and Care Excellence*

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAPP-A : Protéine Plasmatique Placentaire A (*Pregnancy-Associated Plasma Protein A*)

PE : Prééclampsie

PlGF : Facteur de croissance placentaire (*Placental Growth Factor*)

PMA : Procréation Médicalement Assistée

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

ROC : *Receiver Operating Characteristic*

SA : Semaines d'Aménorrhée

SAPL : Syndrome des Anticorps antiPhosphoLipides

Se : Sensibilité

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

Figure 1 : Organigramme de l'étude 14

Figure 2 : Courbe ROC représentant la prédiction de la survenue d'une PE quel que soit le terme (n=21) selon l'algorithme de la FMF intégrant les antécédents, la PAM, l'IP des artères utérines et la PAPPA dans la population totale (n=401).....16

Figure 3 : Courbes ROC évaluant les performances du calcul de risque de PE avant 37+0 SA par l'algorithme de la FMF pour prédire la survenue d'une PE dans la population avec un risque de PE avant 37+0 SA ≥ 1/120, sans le dosage du PLGF 17

Figure 4 : Courbes ROC évaluant les performances du calcul de risque de PE avant 37+0 SA par l'algorithme de la FMF pour prédire la survenue d'une PE dans la population avec un risque de PE avant 37+0 SA ≥ 1/120, en intégrant le dosage du PLGF 17

Figure 5 : Courbe ROC représentant la prédiction de la survenue d'une PE quel que soit le terme (n=21) selon l'algorithme de la FMF sans le PlGF dans la population totale (n=401). Les performances du dépistage de la PE quel que soit le terme par les méthodes du CNGOF, du NICE, de l'ACOG et de l'ACOG Aspirine sont représentées par un point 19

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales, obstétricales, biophysiques et biochimiques des patientes de la population étudiée 15

Tableau 2 : Performances diagnostiques du dépistage précoce de la PE par l'algorithme de la FMF dans la population avec un risque de PE avant 37+0 SA ≥ 1/120 (n=97) 17

Tableau 3 : Performances diagnostiques du dépistage précoce de la PE par l'algorithme de la FMF et les sociétés savantes dans la population totale (n=401) 18

Tableau 4 : Issues obstétricales maternelles et néonatales 22

INTRODUCTION

La prééclampsie (PE) complique 2 à 3% des grossesses[1,2], et est une des principales causes de morbi-mortalité maternelle et néonatale. La PE représente la 2e cause de mortalité maternelle dans le monde après l'hémorragie du post-partum, et la 3e dans les pays développés après l'hémorragie du post-partum et l'embolie pulmonaire[3]. En France, entre 2010 et 2012, on recense 256 décès maternels dont 12 du fait de complications hypertensives[4]. La PE occasionne près d'un quart des naissances prématurées en France, soit la 2e cause de prématurité, et la 1ère cause de prématurité induite[5]. Elle est par ailleurs souvent associée à une altération de la croissance fœtale *in utero*, avec une augmentation à l'âge adulte du risque cardiovasculaire[6].

L'administration précoce d'aspirine à faible dose permet une diminution de moitié de la prévalence de la prééclampsie et du retard de croissance intra-utérin (RCIU) en population à risque[7,8]. Ces résultats ont été confirmés par l'étude ASPRE avec une réduction de 62% (IC95% : 26-80%) de la survenue d'une PE pré-terme (< 37^{+0} semaines d'aménorrhée (SA)), sans cependant d'incidence significative sur la PE à terme (≥ 37^{+0} SA)[9]. En France, une prévention de la PE par aspirine à faible dose (75-160 mg/j) est ainsi recommandée chez les patientes considérée à haut risque vasculaire et doit être instituée avant 16 SA (recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF))[10,11]. La population considérée à haut risque en France est l'antécédent de prééclampsie sévère et/ou précoce (< 34^{+0} SA), de HELLP syndrome, de RCIU vasculaire sévère (≤ 3e percentile) et/ou précoce (< 34^{+0} SA), ou de mort in utero dans un contexte vasculaire. L'administration d'aspirine à faible dose est également recommandée en cas de syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) ou de lupus érythémateux systémique (LES)[12]. Des différences dans les recommandations quant à la définition des patientes à traiter de manière préventive existent entre les pays. En Grande Bretagne, l'administration d'aspirine est recommandée chez les femmes présentant au moins un facteur à haut risque de PE, à savoir un antécédent de maladie hypertensive au cours d'une précédente grossesse, ou un antécédent personnel de maladie rénale chronique, de maladies auto-immunes telles qu'un LES ou un SAPL, de diabète préexistant à la grossesse (de type 1 ou 2) ou d'hypertension artérielle (HTA) chronique. Elle est également recommandée chez les femmes présentant au moins 2 facteurs de risque modérés de PE parmi la primiparité, un âge maternel ≥ 40 ans, un intervalle > 10 ans après une précédente grossesse, un indice de masse corporel (IMC) ≥ 35 kg/m^2 en début de grossesse, un antécédent familial de PE et une grossesse multiple (recommandations du

National Institute for Health and Care Excellence (NICE))[13]. Aux Etats-Unis, sont considérées à risque de PE les femmes présentant l'un des facteurs de risque suivant : la primiparité, un âge maternel ≥ 40 ans, un IMC ≥ 30 kg/m^2, une conception par fécondation *in vitro* (FIV), un antécédent de grossesse avec PE, un antécédent familial de PE, une HTA chronique, une maladie rénale chronique, un diabète sucré, un LES ou une thrombophilie. L'utilisation d'aspirine est en revanche réservée seulement aux femmes avec antécédents de PE au cours d'au moins 2 grossesses précédentes ou de PE pour laquelle un accouchement avant 34 SA a été requis (recommandations de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG))[14]. Le principal inconvénient de ces méthodes de dépistage fondées uniquement sur les caractéristiques maternelles est leur faible rendement. En effet, seuls 39% et 5% des femmes qui développeront réellement une PE pré-terme (< 37^{+0} SA) seront respectivement détectées par ces stratégies britannique et américaine[15].

Pour tenter d'améliorer le dépistage des patientes à risque de PE, une approche bayésienne a donc été élaborée par l'équipe de Kypros Nicolaïdes et la *Fetal Medicine Foundation* (FMF). Cette méthode fondée sur le théorème de Bayes permet d'estimer au premier trimestre dans une population de grossesses monofœtales le risque a priori de PE en combinant les caractéristiques maternelles, la pression artérielle moyenne (PAM), l'index de pulsatilité (IP) des artères utérines et les dosages de la Protéine Plasmatique Placentaire A (*Pregnancy-Associated Plasma Protein A*, PAPP-A) et du facteur de croissance placentaire (*Placental Growth Factor*, PlGF) au premier trimestre. D'après une première étude menée sur 58884 grossesses, le taux de détection des PE pré-terme était de 76,6% avec un taux de faux positifs de 10%[16]. Dans un second temps, la même équipe de Kypros Nicolaïdes s'est intéressée plus particulièrement à l'apport du dosage biochimique du PlGF au premier trimestre dans l'évaluation du risque de PE. Une seconde étude ayant évalué cet apport sur 35948 grossesses rapporte un taux de détection de 83% des PE avant 32^{+0} SA et de 70% des PE pré-terme lorsque le PlGF n'est pas considéré. Lorsque le PlGF est pris en compte, ces taux passent respectivement à 89% et 75%[17]. Cependant, les données de ces deux études sont issues d'une population anglaise recrutée au sein de seulement 2 maternités. De plus, ce sont les données de cette population qui ont permis d'établir le modèle statistique ayant lui-même permis le calcul du risque de PE au sein de cette même population. Ainsi, il existe un potentiel risque de surestimation des résultats, et notamment des taux de détection réels.

Malgré ces résultats prometteurs, l'utilisation d'une telle approche en France est débattue. D'une part, le dosage du PlGF n'est actuellement pas réalisé en routine sur le territoire français, et les preuves quant à l'amélioration de la sensibilité du dépistage de la PE par le PlGF en population générale sont insuffisantes. Une validation préalable de l'intérêt de ce marqueur biochimique au sein de la population française est donc requise. Ainsi, nous avons choisi de réaliser ce dosage du PlGF dans une population déjà identifiée à risque d'après l'algorithme de la FMF, soit avec un risque de PE avant 37^{+0} SA $\geq$ 1/120.

D'autre part, comme nous venons de le détailler, il y a actuellement deux approches cliniques possibles pour identifier les femmes à risque de PE et donc éligibles à l'administration d'aspirine préventive : le suivi des recommandations nationales ou l'algorithme de la FMF. Toujours la même équipe de Kypros Nicolaïdes a comparé ces deux stratégies et a conclu à la supériorité de la méthode bayésienne par rapport au suivi des recommandations britanniques du NICE (taux de détection des PE pré-terme de 82,4% contre 40,8%)[18]. Cependant, ces résultats sont à considérer avec précaution. En effet, le but principal d'une telle démarche de dépistage n'est pas en soit de détecter toujours plus de PE mais de réduire les morbi-mortalités maternelle et néonatale. Or, il n'y a actuellement pas de données dans la littérature qui évaluent ce point. En d'autres termes, un centre de dépistage précoce avec calcul du risque de PE améliore-t-il les issues obstétricales ? Nous avons donc souhaité comparer ces deux approches au sein de notre population de femmes enceintes au premier trimestre.

L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer l'apport du dosage du PlGF au premier trimestre de grossesse pour le dépistage de la PE dans une population considérée à risque par la méthode développée par la FMF. L'objectif secondaire est d'évaluer les performances diagnostiques du dépistage précoce de la PE dans une population générale de femmes enceintes au premier trimestre selon une méthode combinant les facteurs maternels et les biomarqueurs (FMF) et selon les recommandations du CNGOF, du NICE et de l'ACOG.

MATERIELS ET METHODES

1. Population étudiée et données recueillies

Les données de cette étude sont obtenues chez les femmes qui se sont présentées pour leur première consultation de suivi de grossesse dans le Centre de dépistage des pathologies Maternelles et Fœtales et Evaluation des Risques (CeMaFoER) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, du 1er octobre 2018 au 30 septembre 2019. Il s'agit d'un parcours de soins dédié pour les femmes enceintes entre 11^{+0} et 13^{+6} SA comprenant une consultation de suivi de grossesse, une échographie obstétricale et le prélèvement des marqueurs biochimiques pour le dépistage de la trisomie 21, s'il est souhaité par le couple.

Les facteurs maternels recueillis lors de la consultation étaient l'âge maternel, l'origine géographique (caucasienne, afro-antillaise, sud-asiatique, est-asiatique et métisse), la méthode de conception (conception spontanée, ou procréation médicalement assistée (PMA) et son type), le tabagisme pendant la grossesse, les antécédents d'HTA chronique, de diabète sucré de type 1 ou 2, de LES, de SAPL et de maladie rénale chronique, les antécédents familiaux de PE chez la mère de la patiente, et les antécédents obstétricaux, en particulier la parité et une éventuelle grossesse antérieure avec PE. Le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), ainsi que la pression artérielle moyenne (PAM) par un appareil automatisé, ont également été mesurés lors de cette consultation.

Les données échographiques recueillies étaient la mesure de la clarté nucale rapportée à la longueur cranio-caudale, et les IP au niveau des artères utérines gauche et droite obtenus par échographie et Doppler couleur par voie trans-abdominale et à partir desquels était calculé l'IP moyen.

Les dosages biochimiques étaient les marqueurs sériques du 1er trimestre (PAPP-A, et fraction libre de la sous-unité β de l'hormone Chorionique Gonadotrope, β-hCG), réalisés après obtention du consentement de la patiente (analyseur COBAS® 8000, Roche Diagnostics, Suisse).

A partir de ces différentes données, un calcul du risque de PE entraînant une naissance avant 34^{+0} SA, 37^{+0} SA et 42^{+0} SA était obtenu pour chacune des patientes grâce au logiciel de la FMF. Les patientes étaient considérées à risque de PE (ou positives pour le test) lorsque le risque de PE avant 37^{+0} SA était ≥ 1/100, et non à risque de PE (ou négatives pour le test) lorsque le risque de PE avant 37^{+0} SA était < 1/100. Pour les patientes dont le risque de PE avant 37^{+0} SA était ≥ 1/120, un dosage du PlGF était réalisé (analyseur COBAS® 8000, Roche Diagnostics, Suisse), et secondairement intégré au calcul du risque de PE. Ce seuil pour le dosage du PlGF a volontairement été fixé plus haut que les seuils de positivité habituellement observés dans la littérature (1/100 voire 1/70) en raison de la variabilité potentielle des mesures des différents marqueurs biochimiques et biophysiques. En effet, les propriétés techniques des kits de dosage de la PAPP-A et du PlGF rapportent des coefficients de variation (CV) respectivement entre 2 et 3% et entre 3 et 5%. Concernant la pression artérielle et notamment la PAM, il existe de nombreux paramètres pouvant influencer la pression artérielle d'un individu (variations nycthémérales, réponse au stress ou à l'émotion, exposition au froid ou à l'alcool, etc.) et de nombreuses erreurs possiblement commises lors de sa mesure (brassard de dimension inadéquate, absence de repos suffisant avant la mesure, dégonflage du brassard trop rapide, absence de mesure aux deux bras, etc.)[19,20]. Enfin, Hollis *et al.* ont montré des variabilités intra- et inter-observateur non négligeables dans la mesure de l'IP des artères utérines au premier trimestre avec des CV s'étendant respectivement de 13,7 à 17,6% et de 21,8 à 22,9%[21].

Parallèlement, les caractéristiques et les antécédents médicaux de chaque patiente ont été examinés pour déterminer si chacune d'entre elles était positive (à risque de PE) ou négative (non à risque de PE) au dépistage selon les recommandations des sociétés savantes française du CNGOF, britannique du NICE et américaine de l'ACOG. Concernant ces recommandations de l'ACOG, ont été différenciées celles pour l'identification des femmes à risque de PE (nommées « ACOG ») de celles pour l'administration de l'aspirine à faible dose (nommées « ACOG Aspirine »).

Les critères d'inclusion pour cette étude étaient les femmes avec une grossesse monofœtale qui bénéficiaient d'un dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre, dont l'issue obstétricale était une naissance vivante ou un enfant mort-né phénotypiquement normale à au moins 24^{+0} SA. Ont été exclues les grossesses multiples, les anomalies morphologiques majeures ou aneuploïdies fœtales, les interruptions médicales (IMG) ou volontaires de

grossesse (IVG), et les fausses couches ou les morts fœtales *in utero* (MFIU) < 24^{+0} SA. Les femmes qui ont refusé le dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques, celles dont les marqueurs sériques n'ont pas été dosés et celles pour lesquelles les mesures de PAM et d'IP des artères utérines n'étaient pas disponibles, ont également été exclues.

2. Mesure des résultats

Les données sur l'issue obstétricale ont été collectées dans les dossiers de la maternité du CHU de Nantes. Les dossiers obstétricaux de toutes les femmes souffrant d'hypertension au cours de leur grossesse ont été examinés avec attention pour déterminer s'il s'agissait d'une HTA chronique, d'une HTA gestationnelle ou d'une PE.

La définition de la PE utilisée était celle proposée par la Société Internationale pour l'Etude de l'Hypertension au cours de la Grossesse (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*, ISSHP)[13]. La pression artérielle systolique devait être ≥ 140 mmHg et/ou la pression artérielle diastolique devait être ≥ 90 mmHg, sur au moins deux mesures à 4 heures d'intervalle, et ce après 20 SA. Il devait s'y associer une protéinurie significative, c'est-à-dire soit une protéinurie ≥ 300 mg en 24 heures, soit un rapport protéinurie/créatininurie ≥ 300 mg/g (ou 30 mg/mmol), ou deux lectures d'au moins ++ sur l'analyse de la bandelette réactive sur un échantillon d'urines. Si la protéinurie n'était pas significative, le diagnostic de PE était également retenu s'il était retrouvé soit une dysfonction organique maternelle parmi : une insuffisance rénale aigue (créatininémie ≥ 90 µmol/L ou 1 mg/dL), une atteinte hépatique (cytolyse hépatique) avec ou sans douleur de l'hypochondre droit ou de l'épigastre, une complication neurologique (éclampsie, trouble de la conscience, cécité, accident vasculaire cérébral, convulsions, céphalées sévères, scotome visuel persistant) ou une complication hématologique (thrombopénie < 150 G/L, Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée, hémolyse) ; soit un dysfonctionnement utéroplacentaire parmi : un RCIU, une anomalie du Doppler de l'artère ombilicale ou une MFIU. En cas d'antécédent connu d'HTA chronique, la PE surajoutée se définissait comme l'apparition d'une protéinurie significative, telle que définie ci-dessus, après 20^{+0} SA.

L’hypotrophie néonatale était définie par un poids à la naissance ≤ au 10^{e} percentile pour l'âge gestationnel à l’accouchement. Cette hypotrophie était considérée comme sévère lorsque le poids à la naissance était ≤ au 3^{e} percentile pour l'âge gestationnel à l’accouchement.

3. Analyse statistique

Nous avons procédé à une analyse descriptive des données. Les variables qualitatives ont été décrites avec des pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites avec une médiane et un intervalle interquartile. Pour les analyses comparatives, la méthode du Chi^{2}, ou le test exact de Fischer en cas de petits effectifs, ont été utilisés dans le cas des variables qualitatives. Le test de Mann-Whitney permettait de comparer les variables quantitatives.

Les performances diagnostiques pour le dépistage de la PE étaient évaluées par la sensibilité, spécificité, VPP, VPN, et FFP, et leurs représentations graphiques avec la courbe ROC et l’AUC correspondante. Toutes les analyses ont été réalisées à partir du logiciel R version 3.6.2. Le seuil de significativité était fixé à 5%.

RESULTATS

1. Population étudiée

Du 1er octobre 2018 au 30 septembre 2019, 544 femmes enceintes se sont présentées au CeMaFoER du CHU de Nantes pour leur première consultation de suivi de grossesse. Parmi ces femmes, 103 ont été exclues du calcul du risque de PE et 40 ont été perdues de vue. Au total, 401 femmes ont été incluses dans l'analyse (Figure 1).

Les caractéristiques de la population étudiée, en fonction de la présence ou non d'une PE au moment de l'accouchement, sont résumées dans le Tableau 1. Dans le groupe des grossesses avec PE, comparé aux grossesses sans PE, l'âge maternel et les prévalences d'HTA chronique, de maladie rénale chronique, d'antécédent personnel de PE et de recours à une technique de PMA étaient significativement plus élevés. La PAM et la PAPP-A mesurées au premier trimestre étaient significativement plus élevées chez les femmes qui ont déclaré une PE ($p < 0,01$ et $p = 0,02$ respectivement).

Parmi les 401 femmes qui ont bénéficié d'un dépistage de la PE à l'aide de l'outil de calcul de risque de la FMF, 85 (21,2%) avaient un risque de PE avant 37^{+0} SA ≥ à 1/100. Parallèlement, 21 (5,2%) de ces mêmes 401 femmes ont présenté une PE au cours de leur grossesse, dont 1 (0,2%) avant 34^{+0} SA, 6 (1,5%) entre 34^{+0} et 36^{+9} SA et 14 (3,5%) après 37^{+0} SA. Parmi ces PE, 9 (42,9%) présentaient des critères de sévérité maternels ou fœtaux. Les critères de sévérité maternels étaient des complications rénales, spontanément résolutives après la naissance. Les protéinuries et les créatininémies étaient respectivement de 0,45 g/g (0,36-0,59) et 65,5 µM (55,5-68,5) pour les PE modérées, 1,39 g/g (0,97-5,59) et 74,0 µM (66,0-84,0) pour les PE sévères sans néphropathie sous-jacente, et 5,75 g/g (4,35-7,16) et 232 µM (228,3-236,8) pour les PE sévères avec néphropathie sous-jacente. Aucun cas de syndrome HELLP ou d'éclampsie n'a été rapporté, mais on retrouvait 5 cas (1,2%) de forte suspicion clinique d'hématome rétro-placentaire (HRP), dont 1 avec confirmation histologique, sans PE avérée.

Dans cette population, en utilisant le logiciel de calcul de risque de la FMF, le seuil qui permettait d'obtenir les meilleures performances diagnostiques était de 1/122, avec une sensibilité de 0,81 et une spécificité de 0,78. L'AUC de la courbe ROC était de 0,85 (Figure 2). Par ailleurs, il était retrouvé une sensibilité de 0,67 et une spécificité de 0,82 pour un seuil fixé

à 1/100, défini comme le seuil de risque par la FMF ; et une sensibilité de 0,61 et une spécificité de 0,85 pour un seuil fixé à 1/70.

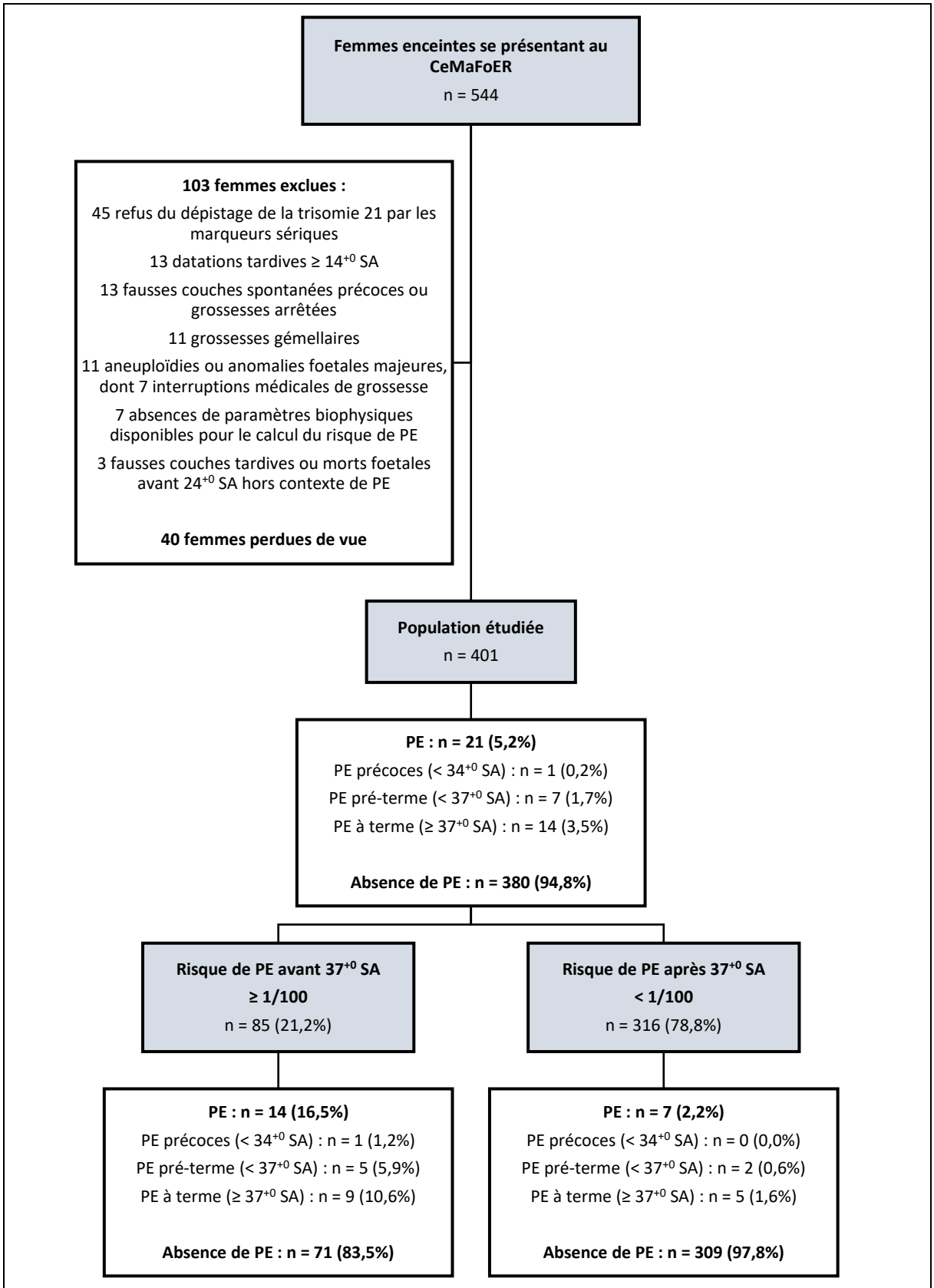

Figure 1. Organigramme de l'étude.

Tableau 1. Caractéristiques générales, obstétricales, biophysiques et biochimiques des patientes de la population étudiée.

Variables	Accouchements avec PE (n=21)	Accouchements sans PE (n=380)	*p*
Âge (années)*	33,0 (31,0-36,0)	30,0 (26,0-34,0)	0,02
Poids (kg)*	69,0 (60,0-83,0)	64,0 (56,0-76,0)	0,12
Taille (cm)*	165,0 (161,0-169,0)	163,0 (160,0-169,0)	0,53
Indice de Masse Corporelle (kg/m²)*	24,2 (22,8-32,0)	24,0 (21,0-28,1)	0,24
Origine géographique, n (%)			0,57
Caucasienne	14 (66,7%)	300 (78,9%)	
Afro-antillaise	7 (33,3%)	78 (20,5%)	
Sud-asiatique	0 (0,0%)	1 (0,3%)	
Est-asiatique	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Métisse	0 (0,0%)	1 (0,3%)	
Tabagisme actif, n (%)	2 (9,5%)	48 (12,6%)	1
Antécédent familial maternel de PE, n (%)	0 (0,0%)	5 (1,3%)	1
Antécédents médicaux, n (%)			
Hypertension artérielle chronique	4 (19,0%)	6 (1,6%)	< 0,01
Lupus érythémateux systémique	0 (0,0%)	6 (1,6%)	1
Syndrome des antiphospholipides	0 (0,0%)	6 (1,6%)	1
Diabète	2 (9,5%)	9 (2,4%)	0,11
Diabète de type 1	*2 (9,5%)*	*7 (1,8%)*	*0,08*
Diabète de type 2	*0 (0,0%)*	*2 (0,5%)*	*1*
Maladie rénale chronique	3 (14,3%)	2 (0,5%)	< 0,01
Antécédents obstétricaux, n (%)			< 0,01
Nullipare	8 (38,1%)	174 (45,8%)	
Multipares sans PE antérieure	6 (28,6%)	194 (51,1%)	
Multipares avec PE antérieure	7 (33,3%)	12 (3,2%)	
Mode de procréation, n (%)			0,04
Procréation naturelle	16 (76,2%)	346 (91,1%)	
Procréation médicalement assistée	5 (23,8%)	34 (8,9%)	
Stimulation ovarienne simple	0 (0,0%)	2 (0,5%)	
Insémination artificielle avec sperme du conjoint	0 (0,0%)	1 (0,3%)	
Insémination artificielle avec sperme de donneur	0 (0,0%)	3 (0,8%)	
Fécondation in vitro	5 (23,8%)	28 (7,4%)	
PAM (mmHg)*	97,0 (92,3-101,7)	86,7 (80,7-92,7)	< 0,01
Longueur cranio-caudale (mm)*	60,6 (58,4-64,4)	62,0 (56,9-67,4)	0,78
IP moyen des artères utérines*	1,6 (1,3-2,0)	1,5 (1,2-1,9)	0,50
PAPP-A (MoM)*	0,8 (0,5-1,2)	1,0 (0,7-1,5)	0,02
β-hCG (MoM)*	1,3 (0,8-1,7)	1,0 (0,7-1,6)	0,28

Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées par le test exact de Fisher ou le test du Chi² pour les variables qualitatives et le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.
*Les données sont données en médiane (intervalle interquartile).

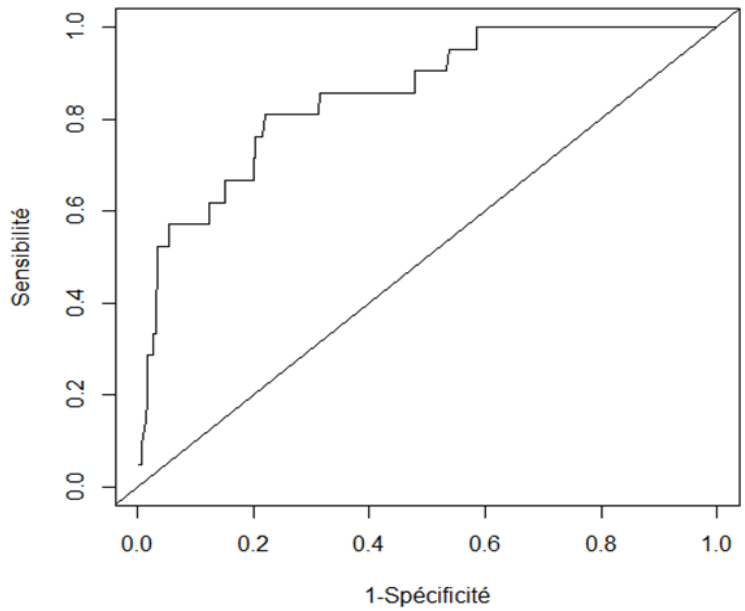

Figure 2. Courbe ROC représentant la prédiction de la survenue d'une PE quel que soit le terme (n=21) selon l'algorithme de la FMF intégrant les antécédents, la PAM, l'IP des artères utérines et la PAPPA dans la population totale (n=401).

2. Apport du dosage du PlGF au premier trimestre de grossesse pour le dépistage de la PE dans une population française définie à risque par l'algorithme de la FMF

Le seuil de risque de PE avant 37^{+0} SA a été fixé à 1/120 pour y associer le dosage du PlGF. Quatre-vingt-dix-huit (24,4%) femmes présentaient un risque de PE avant $37^{+0} \geq 1/120$. Un dosage du PlGF a pu être réalisé chez 97 (99,0%) d'entre elles. Le sérum de l'autre patiente était en quantité insuffisante pour la réalisation du dosage. A noter que 23 (23,7%) de ces 97 femmes étaient sous aspirine au moment du dosage.

Dans cette population identifiée à risque, les performances diagnostiques de l'algorithme de la FMF pour prédire la survenue d'une PE, à tous termes confondus et strictement avant 37^{+0} SA, ont été évaluées avec et sans l'intégration du dosage du PlGF (Tableau 2, Figures 3 et 4). Pour le dépistage de la PE quel que soit le terme, la sensibilité était de 87,5% et la FFP était de 85,2% sans le PlGF, contre respectivement 81,3% et 71,6% avec le PlGF. Pour le dépistage de la PE avant 37^{+0} SA, la sensibilité et la FFP étaient respectivement de 83,3% et 85,7% sans le PlGF, contre 83,3% et 72,5% avec le PlGF.

Tableau 2. Performances diagnostiques du dépistage précoce de la PE par l'algorithme de la FMF dans la population avec un risque de PE avant 37^{+0} SA ≥ 1/120 (n=97).

Méthode de dépistage	PE				PE < 37 SA				PE ≥ 37 SA			
	Se	FFP	VPP	VPN	Se	FFP	VPP	VPN	Se	FFP	VPP	VPN
FMF sans PlGF	87,5 %	85,2 %	16,9 %	85,7 %	83,3 %	85,7 %	6,0 %	92,9 %	90,0 %	85,1 %	10,8 %	92,9 %
FMF avec PlGF	81,3 %	71,6 %	18,3 %	88,5 %	83,3 %	72,5 %	7,0 %	96,2 %	80,0 %	72,4 %	11,3 %	92,3 %

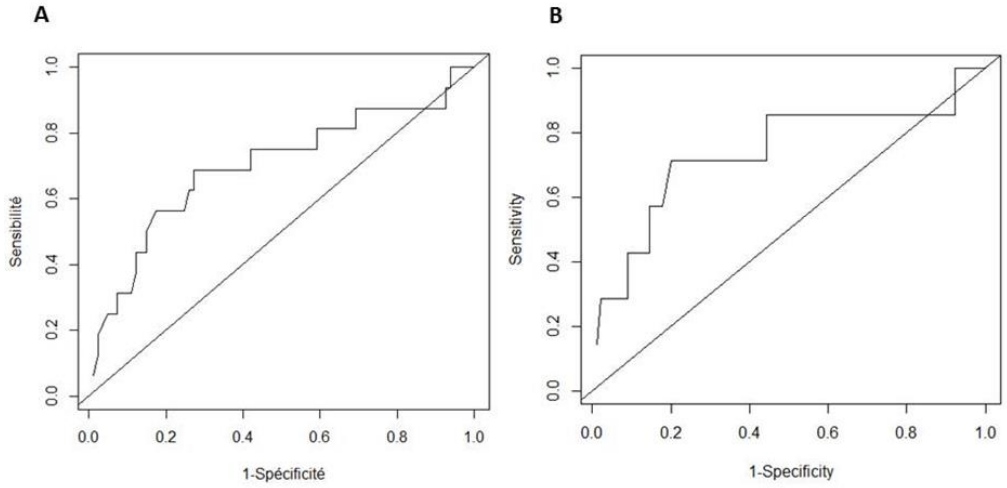

Figure 3. Courbes ROC évaluant les performances du calcul de risque de PE avant 37^{+0} SA par l'algorithme de la FMF pour prédire la survenue d'une PE dans la population avec un risque de PE avant 37^{+0} SA ≥ 1/120, sans le dosage du PLGF.

A. PE quel que soit le terme (population à risque n=97 et PE n=16) ; AUC=0,70. B. PE strictement avant 37^{+0} SA (population à risque n=97 et PE < 37^{+0} SA n=7) ; AUC=0,75.

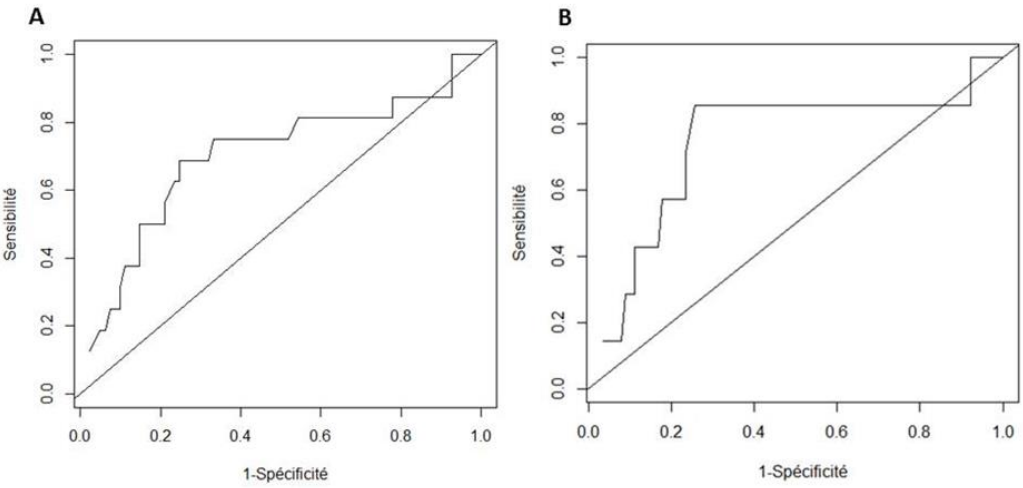

Figure 4. Courbes ROC évaluant les performances du calcul de risque de PE avant 37^{+0} SA par l'algorithme de la FMF pour prédire la survenue d'une PE dans la population avec un risque de PE avant 37^{+0} SA ≥ 1/120, en intégrant le dosage du PLGF.

A. PE quel que soit le terme (population à risque n=97 et PE n=16) ; AUC=0,70. B. PE strictement avant 37^{+0} SA (population à risque n=97 et PE < 37^{+0} SA n=7) ; AUC=0,75.

3. Performances diagnostiques du dépistage précoce de la PE dans une population générale de femmes enceintes au premier trimestre selon la méthode développée par la FMF et selon les recommandations du CNGOF, du NICE et de l'ACOG

Les performances du dépistage de la PE avant 37^{+0} SA par l'algorithme de la FMF et les méthodes recommandées par le CNGOF, le NICE et l'ACOG sont illustrées dans le Tableau 3 et la Figure 5. Les taux de dépistage positifs retrouvés étaient de 9,0% pour le CNGOF, 17,7% pour le NICE, 66,1% pour l'ACOG et 3,2% pour l'ACOG Aspirine. Le dépistage selon les recommandations du CNGOF avait permis de détecter 28,6% des PE avant 37^{+0} SA et 21,4% des PE après 37^{+0} SA, avec des FFP respectives de 8,6% et 8,5%. La sensibilité du dépistage par les recommandations du NICE était de 71,4% pour la PE avant 37^{+0} SA et de 35,7% pour la PE après 37^{+0} SA, avec des FFP de 16,8 et 17,1% respectivement. Les recommandations de l'ACOG pour l'identification des patientes à risque avaient une sensibilité de 71,4% pour la PE avant 37^{+0} SA et de 92,9% pour la PE après 37^{+0} SA, avec des FFP de 66,0% et 65,1% respectivement. Les recommandations de l'ACOG pour l'administration d'aspirine préventive avaient une sensibilité de 42,9% pour la PE avant 37^{+0} SA et de 14,3% pour la PE après 37^{+0} SA, avec des FFP de 2,5% et 2,8% respectivement.

Tableau 3. Performances diagnostiques du dépistage précoce de la PE par l'algorithme de la FMF et les sociétés savantes dans la population totale (n=401).

Méthode de dépistage	Taux de dépistages positifs (n = 401)	PE < 37 SA				PE ≥ 37 SA			
		Se	FFP	VPP	VPN	Se	FFP	VPP	VPN
FMF sans PlGF	21,2%	71,4%	20,3%	5,9%	99,4%	64,3%	19,6%	10,6%	98,4%
FMF avec PlGF si risque ≥ 1/120	18,0%	71,4%	17,0%	6,9%	99,4%	57,1%	16,5%	11,1%	98,2%
CNGOF	9,0%	28,6%	8,6%	5,6%	98,6%	21,4%	8,5%	8,3%	97,0%
NICE	17,7%	71,4%	16,8%	7,0%	99,4%	35,7%	17,1%	7,0%	97,3%
ACOG	66,1%	71,4%	66,0%	1,9%	98,5%	92,9%	65,1%	4,9%	99,3%
ACOG Aspirine	3,2%	42,9%	2,5%	23,1%	99,0%	14,3%	2,8%	15,4%	96,9%

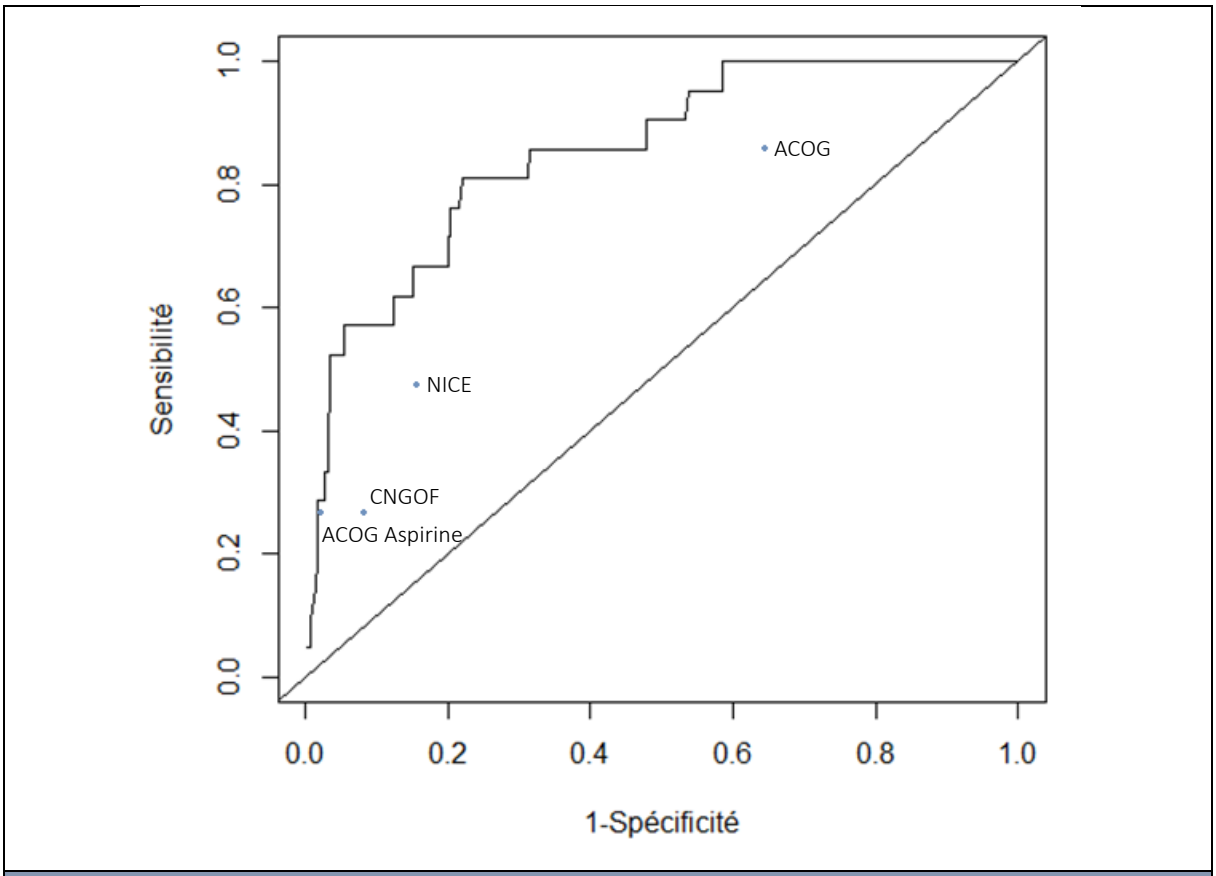

Figure 5. Courbe ROC représentant la prédiction de la survenue d'une PE quel que soit le terme (n=21) selon l'algorithme de la FMF sans le PlGF dans la population totale (n=401). Les performances du dépistage de la PE quel que soit le terme par les méthodes du CNGOF, du NICE, de l'ACOG et de l'ACOG Aspirine sont représentées par un point.

4. Prédiction des issues obstétricales défavorables selon la méthode développée par la FMF et selon les recommandations du CNGOF, du NICE et de l'ACOG

Les issues obstétricales ainsi que leur répartition au sein des populations considérées à risque ou non selon les différentes méthodes de dépistage sont rapportées dans le Tableau 4. Trente-sept femmes (9,2%) ont reçu de l'aspirine à faible dose au cours de leur grossesse, très majoritairement selon les recommandations françaises actuellement en vigueur. Les indications étaient un antécédent de PE sévère et/ou précoce (n = 18 ; 48,6%), un antécédent de SAPL et/ou de LES (n = 7 ; 18,9%), un antécédent de RCIU sévère et/ou précoce (n = 5 ; 13,5%), un antécédent de MFIU (n = 3 ; 8,1%), un antécédent de maladie rénale chronique (n = 2 ; 5,4%), un antécédent d'HTA chronique (n = 1 ; 2,7%) et un antécédent d'HRP (n = 1 ; 2,7%). Ces femmes étaient retrouvées de manière significativement plus importante dans les groupes

considérés à risque par les différentes méthodes de dépistage, excepté pour les recommandations de l'ACOG. De même, les taux de PE étaient significativement plus élevés dans ces mêmes groupes considérés à risque, excepté pour les recommandations de l'ACOG. Par ailleurs, on dénombre 2 patientes admises en réanimation en post-partum pour des motifs autres qu'une PE, et une MFIU à terme sans qu'aucun contexte vasculaire n'ait été mis en évidence.

Pour les patientes dont le risque de PE avant 37^{+0} SA était supérieur à 1/100 avec le logiciel de la FMF, les termes d'accouchement étaient significativement plus précoces (39,3 SA (38,0-40,4) contre 39,9 SA (38,9-40,9), sans le PlGF ($p = 0,02$), et 39,1 SA (37,8-40,4) contre 39,9 SA (38,9-40,9) avec le PlGF ($p < 0,01$) et les taux de césariennes étaient significativement plus importants (38,8% contre 16,8% sans le PlGF ($p < 0,01$), et 36,6% contre 18,2% avec le PlGF ($p < 0,01$)). Sur le plan néonatal, les poids de naissance étaient significativement plus faibles (3125 g (2595-3600) contre 3330 g (3000-3678) sans le PlGF ($p < 0,01$), et 2935 g (2516-3446) contre 3335 g (3009-3681) avec le PlGF ($p < 0,01$)), avec des taux d'hypotrophies et d'hypotrophies sévères significativement plus importants (27,1% contre 10,4% sans le PlGF ($p < 0,01$), et 31,0% contre 10,3% avec le PlGF ($p < 0,01$)). Il n'y avait pas de différences significatives entre les taux d'Apgar < 7 à 5 minutes de vie et entre les pH artériels au cordon ombilical. Même si les taux d'admission en soins intensifs de néonatalogie semblaient plus importants, il n'y avait là non plus pas de différence significative objectivée.

Pour les patientes considérées à risque par les recommandations du CNGOF, les termes d'accouchement étaient significativement plus précoces (39,1 SA (38,0-40,0) contre 39,9 SA (38,9-40,9) ($p < 0,01$)). En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les différentes voies d'accouchement. Les poids de naissance étaient significativement plus faibles (3053 g (2590-3406) contre 3305 g (2960-3679) ($p < 0,01$)), avec des taux d'hypotrophies néonatales significativement plus importants (27,8% contre 12,6% ($p = 0,02$)). Il n'y avait pas de différence significative objectivée pour les différents paramètres de bien-être néonatal.

Pour les patientes considérées à risque de PE par les recommandations du NICE, il est également retrouvé des termes d'accouchement significativement plus précoces (38,9 SA (37,6-40,1) contre 39,9 SA (39,0-40,9) ($p < 0,01$)) et des taux de césarienne significativement plus élevés (32,4% contre 19,1% ($p = 0,04$)). Sur le plan néonatal, les poids de naissance étaient significativement plus faibles (3128 g (2623-3570) contre 3313 g (2974-3666) ($p = 0,02$)), sans

différence significative sur les taux d'hypotrophies. Les taux d'admission en soins intensifs de néonatalogie étaient significativement plus importants (12,7% contre 3,9% ($p < 0,01$)).

En ce qui concerne les recommandations de l'ACOG pour l'identification des patientes à risque de PE, il n'y avait pas de différence significative retrouvée entre les 2 groupes de femmes pour les issues maternelles et néonatales, en dehors du taux de césarienne plus élevé dans le groupe à risque (27,2% contre 10,3% ($p < 0,01$)). Lorsque l'on considérait les recommandations de l'ACOG pour l'administration d'aspirine préventive, des différences significatives étaient observées au niveau des termes d'accouchement ($p = 0,03$), des poids de naissance ($p = 0,03$) et des taux d'hypotrophies néonatales ($p < 0,01$) et d'admission en soins intensifs de néonatalogie ($p < 0,01$).

Tableau 4. Issues obstétricales maternelles et néonatales.

	Population totale (n = 401)	FMF sans PlGF		FMF avec PlGF		CNGOF	
		Risque de PE ≥ 1/100 (n = 85)	Risque de PE < 1/100 (n = 316)	Risque de PE ≥ 1/100(n = 71)	Risque de PE < 1/100 (n = 330)	A risque (n = 36)	Non à risque (n = 365)
Aspirine, n (%)	37 (9,2%)	24 (28,2%)[p]	13 (4,1%)[p]	25 (35,2%)[p]	12 (3,6%)[p]	34 (94,4%)[p]	3 (0,8%)[p]
PE, n (%)	21 (5,2%)	14 (16,5%)[p]	7 (2,2%)[p]	13 (18,3%)[p]	8 (2,4%)[p]	5 (13,9%)[p]	16 (4,4%)[p]
PE < 34^{+0} SA, n (%)	1 (0,2%)	1 (1,2%)	0	1 (1,4%)	0	1 (2,8%)	0
PE entre 34^{+0} et 36^{+6} SA, n (%)	6 (1,5%)	4 (4,7%)	2 (0,6%)	4 (5,6%)	2 (0,6%)	1 (2,8%)	5 (1,4%)
PE ≥ 37^{+0} SA, n (%)	14 (3,5%)	9 (10,6%)	5 (1,6%)	8 (11,3%)	6 (1,8%)	3 (8,3%)	11 (3,0%)
PE sévère, n (%)	9 (2,2%)	7 (8,2%)	2 (0,6%)	7 (9,9%)	2 (0,6%)	2 (5,6%)	7 (1,9%)
HRP, n (%)	5 (1,2%)	1 (1,2%)	4 (1,3%)	1 (1,4%)	4 (1,2%)	0	5 (1,4%)
Terme d'accouchement (SA)*	39,7 (38,7-40,7)	39,3 (38,0-40,4)[p]	39,9 (38,9-40,9)[p]	39,1 (37,8-40,4)[p]	39,9 (38,9-40,9)[p]	39,1 (38,0-40,0)[p]	39,9 (38,9-40,9)[p]
Voies d'accouchement, n (%)							
Voie basse spontanée	262 (65,3%)	44 (51,8%)[p]	218 (69,0%)[p]	40 (56,3%)[p]	222 (67,3%)[p]	22 (61,1%)	240 (65,8%)
Voie basse instrumentale	53 (13,2%)	8 (9,4%)[p]	45 (14,2%)[p]	6 (8,5%)[p]	47 (14,2%)[p]	3 (8,3%)	50 (13,7%)
Césarienne	86 (21,4%)	33 (38,8%)[p]	53 (16,8%)[p]	26 (36,6%)[p]	60 (18,2%)[p]	11 (30,6%)	75 (20,5%)
Admission en réanimation, n (%)	2 (0,5%)	0	2 (0,6%)	0	2 (0,6%)	0	2 (0,5%)
MFIU, n (%)	1 (0,2%)	0	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)
PDN (g)*	3283 (2935-3658)	3125,0 (2595-3600)[p]	3330 (3000-3678)[p]	2935 (2516-3446)[p]	3335 (3009-3681)[p]	3053 (2590-3406)[p]	3305 (2960-3679)[p]
PDN ≤ 10^{e} perc., n (%)	56 (14,0%)	23 (27,1%)[p]	33 (10,4%)[p]	22 (31,0%)[p]	34 (10,3%)[p]	10 (27,8%)[p]	46 (12,6%)[p]
PDN ≤ 3^{e} perc., n (%)	26 (6,5%)	13 (15,3%)[p]	13 (4,1%)[p]	12 (16,9%)[p]	14 (4,2%)[p]	5 (13,9%)	21 (5,8%)
Apgar à 5' de vie < 7, n (%)	5 (1,2%)	2 (2,4%)	3 (0,9%)	2 (2,8%)	3 (0,9%)	1 (2,8%)	4 (1,1%)
pH artériel au cordon ombilical*	7,21 (7,15-7,25)	7,21 (7,13-7,25)	7,21 (7,15-7,26)	7,20 (7,13-7,25)	7,21 (7,15-7,26)	7,18 (7,13-7,21)	7,21 (7,15-7,26)
Admission en SI de néonatalogie, n (%)	22 (5,5%)	8 (9,4%)	14 (4,4%)	7 (9,9%)	15 (4,5%)	4 (11,1%)	18 (4,9%)
Lésions vasculaires à l'histologie placentaire	17/40 (42,5%)	13/18 (72,2%)	4/22 (18,2%)	12/16 (75,0%)	5/24 (20,8%)	6/9 (66,7%)	11/31 (35,5%)

Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées par le test exact de Fisher ou le test du Chi2 pour les variables qualitatives et le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

* Les données sont données en médiane (intervalle interquartile).

[p] $p < 0,05$.

Tableau 4. Issues obstétricales maternelles et néonatales (Suite).

	Population totale (n = 401)	NICE		ACOG		ACOG Aspirine	
		A risque (n = 71)	Non à risque (n = 330)	A risque (n = 265)	Non à risque (n = 136)	A risque (n = 13)	Non à risque (n = 388)
Aspirine, n (%)	37 (9,2%)	28 (39,4%) [p]	9 (2,7%) [p]	29 (10,9%)	8 (5,9%)	12 (92,3%) [p]	25 (6,4%) [p]
PE, n (%)	21 (5,2%)	10 (14,1%) [p]	11 (3,3%) [p]	18 (6,8%)	3 (2,2%)	5 (38,5%) [p]	16 (4,1%) [p]
PE < 34^{+0} SA, n (%)	1 (0,2%)	1 (1,4%)	0	1 (0,4%)	0	1 (7,7%)	0
PE entre 34^{+0} et 36^{+6} SA, n (%)	6 (1,5%)	4 (5,6%)	2 (0,6%)	4 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (15,4%)	4 (1,0%)
PE ≥ 37^{+0} SA, n (%)	14 (3,5%)	5 (7,0%)	9 (2,7%)	13 (4,9%)	1 (0,7%)	2 (15,4%)	12 (3,1%)
PE sévère, n (%)	9 (2,2%)	5 (7,0%)	4 (1,2%)	8 (3,0%)	1 (0,7%)	3 (23,1%)	6 (1,5%)
HRP, n (%)	5 (1,2%)	1 (1,4%)	4 (1,2%)	4 (1,5%)	1 (0,7%)	0	5 (1,3%)
Terme d'accouch. (SA)*	39,7 (38,7-40,7)	38,9 (37,6-40,1) [p]	39,9 (39,0-40,9) [p]	39,7 (38,6-40,7)	39,6 (39,0-40,7)	38,9 (38,0-40,1) [p]	39,7 (38,7-40,7) [p]
Voies d'accouch., n (%)							
Voie basse spontanée	262 (65,3%)	39 (54,9%) [p]	223 (67,6%) [p]	151 (57,0%) [p]	111 (81,6%) [p]	7 (53,8%)	255 (65,7%)
Voie basse instrumentale	53 (13,2%)	9 (12,7%) [p]	44 (13,3%) [p]	42 (15,8%) [p]	11 (8,1%) [p]	0	53 (13,7%)
Césarienne	86 (21,4%)	23 (32,4%) [p]	63 (19,1%) [p]	72 (27,2%) [p]	14 (10,3%) [p]	6 (46,2%)	80 (20,6%)
Admission en réanimation, n (%)	2 (0,5%)	0	2 (0,6%)	0	2 (1,5%)	0	2 (0,5%)
MFIU, n (%)	1 (0,2%)	0	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0	0	1 (0,3%)
PDN (g)*	3283 (2935-3658)	3128 (2623-3570) [p]	3313 (2974-3666) [p]	3323 (2928-3684)	3258 (2939-3620)	2720 (2340-3330) [p]	3290 (2950-3665) [p]
PDN ≤ 10^{e} perc., n (%)	56 (14,0%)	13 (18,3%)	43 (13,0%)	40 (15,1%)	16 (11,8%)	6 (46,2%) [p]	50 (12,9%) [p]
PDN ≤ 3^{e} perc., n (%)	26 (6,5%)	7 (9,9%)	19 (5,8%)	20 (7,5%)	6 (4,4%)	4 (30,8%) [p]	22 (5,7%) [p]
Apgar à 5' de vie < 7, n (%)	5 (1,2%)	2 (2,8%)	3 (0,9%)	5 (1,9%)	0	1 (7,7%)	4 (1,0%)
pH artériel au cordon ombilical*	7,21 (7,15-7,25)	7,19 (7,13-7,26)	7,21 (7,15-7,25)	7,21 (7,15-7,25)	7,20 (7,15-7,25)	7,19 (7,10-7,25)	7,21 (7,15-7,25)
Admission en SI de néonatalogie, n (%)	22 (5,5%)	9 (12,7%) [p]	13 (3,9%) [p]	18 (6,8%)	4 (2,9%)	4 (30,8%) [p]	18 (4,6%) [p]
Lésions vasculaires à l'histologie placentaire	17/40 (42,5%)	9/14 (64,3%)	8/26 (30,8%)	16/34 (47,1%)	1/6 (16,7%)	4/4 (100,0%)	13/36 (36,1%)

Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées par le test exact de Fisher ou le test du Chi2 pour les variables qualitatives et le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.
* Les données sont données en médiane (intervalle interquartile).
[p] $p < 0,05$.

DISCUSSION

D'après ces résultats, le PlGF n'améliore pas le dépistage de la PE au premier trimestre dans une population identifiée comme à risque selon l'algorithme de la FMF incluant les antécédents, la PAM, l'IP des artères utérines et la PAPP-A. Par ailleurs, les performances du dépistage précoce de la PE avant 37^{+0} SA par cet algorithme en population générale sont superposables à celles obtenues par application des recommandations du NICE. En revanche, elles sont supérieures à celles obtenues par application des recommandations du CNGOF, de l'ACOG et de l'ACOG Aspirine (Tableau 3). Enfin, la prédiction des issues obstétricales défavorables semblait meilleure avec la méthode de la FMF, que l'on intègre ou pas le PlGF, et avec les recommandations du NICE, qu'avec les recommandations du CNGOF, de l'ACOG et de l'ACOG Aspirine.

Les performances du dépistage de la PE avant 37^{+0} SA par l'approche bayésienne développée par la FMF observées dans notre étude étaient en-deçà de celles retrouvées dans la littérature. Dans une étude prospective de 2018 incluant 61174 patientes, l'équipe de Kypros Nicolaïdes retrouvait une sensibilité et une FFP respectivement de 79,7% et 16,2% lorsque le PlGF n'était pas considéré, et de 80,7% et 14,1% lorsque le PlGF était considéré, pour un seuil de risque de PE pré-terme fixé à 1/100[22]. Le fait que nous ayons pris le parti de ne doser que secondairement le PlGF en cas de risque de PE pré-terme $\geq$ 1/120 pourrait expliquer cette différence. En effet, dans les différentes études s'intéressant à la méthode bayésienne, le dosage du PlGF avait été réalisé pour l'ensemble de la population de femmes enceintes. Notre approche originale proposant un dosage conditionnel du PlGF a été d'abord pensée pour des raisons économiques, ce dosage n'étant pas réalisé en routine en France. Puis il a été justifié par les coefficients de variation des différents marqueurs biophysiques et biochimiques utilisés par l'algorithme. Une revue à la baisse de ce seuil de 1/120 serait à évaluer et pourrait permettre des résultats meilleurs.

Les performances obtenues par application des recommandations du NICE observées dans notre étude étaient en revanche meilleures que celles retrouvées dans la littérature. Dans l'étude SPREE, la sensibilité de la méthode du NICE était de 40,8% pour la PE avant 37^{+0} SA, et celle de la méthode de la FMF avec PlGF était de 82,4%, soit une différence de 35,1% entre les 2 méthodes[18]. Or, cette différence n'a pas été retrouvée dans notre population de femmes enceintes, avec des résultats semblant au contraire très superposables entre les 2 méthodes (Se

= 71,4% pour les 2 méthodes). Concernant les performances selon les recommandations de l'ACOG, nos constats sont en accord avec les données de littérature. Pour l'identification des grossesses à risque de PE, une étude de 2017 portant sur 8775 femmes retrouvait une forte sensibilité de 90% pour la détection des PE avant 37^{+0} SA, au détriment d'une forte FFP de 64,2%. Pour l'administration d'aspirine à dose préventive, cette même étude retrouvait une faible FFP de 0,2% au détriment d'une faible sensibilité de 5%[15]. A propos des recommandations du CNGOF, il n'y a actuellement pas d'étude ayant évalué leurs performances dans le dépistage de la PE ou ayant comparé ces performances à celles d'une autre méthode. Dans notre étude, cette approche avait une sensibilité de 28,6% et une FFP de 8,6% pour la détection des PE avant 37^{+0} SA. Cependant, plus de 94% des patientes du groupe considéré à risque était déjà sous Aspirine, contre moins de 1% dans le groupe non à risque, entravant fortement l'interprétabilité de ces résultats.

Pour le dépistage de la PE après 37^{+0} SA, les différentes méthodes évaluées dans notre étude étaient moins performantes que pour la PE avant 37^{+0} SA. Les sensibilités calculées étaient de 64,3% pour la FMF sans PlGF, 57,1% pour la FMF avec PlGF, 21,4% pour le CNGOF, 35,7% pour le NICE, 65,1% pour l'ACOG et 2,8% pour l'ACOG Aspirine. Ces données sont en accord avec d'autres publications, et notamment celle précédemment citée portant sur 61174 femmes, où était retrouvée une sensibilité de 53,4% avec l'algorithme de la FMF sans PlGF et de 51,0% avec l'algorithme avec PlGF[22]. Concernant les recommandations des sociétés savantes, O'Gorman *et al.* rapportait des sensibilités de 34%, 89% et 2% respectivement pour le NICE, l'ACOG et l'ACOG Aspirine[15].

La prédiction des issues obstétricales défavorables est une question plus délicate. Dans notre étude, des différences significatives étaient mises en évidence entre les groupes considérés à risque et non à risque selon chacune des méthodes de dépistage, et notamment au niveau des termes d'accouchement (FMF sans et avec PlGF, CNGOF, NICE et ACOG Aspirine), des taux de césariennes (FMF sans et avec PlGF, NICE et ACOG), des poids de naissance (FMF sans et avec PlGF, CNGOF, NICE et ACOG Aspirine), des taux d'hypotrophies néonatales (FMF sans et avec PlGF, CNGOF et ACOG Aspirine), des taux d'hypotrophies néonatales sévères (FMF sans et avec PlGF et ACOG Aspirine) et des taux d'admission en soins intensifs de néonatalogie (NICE et ACOG Aspirine). Il est important de souligner ces résultats car une méthode de dépistage et/ou de prévention de la PE doit s'atteler non seulement à réduire l'incidence de la PE, mais aussi à améliorer les issues obstétricales défavorables tant sur le plan maternel que

néonatal. L'essai ASPRE qui avait montré une diminution significative de l'incidence de la PE pré-terme n'avait cependant pas retrouvé de différence significative au niveau des issues néonatales, et notamment en termes de mortalité périnatale, de recours à un service de soins intensifs et d'hypotrophies néonatales[9]. Or, ce sont bien ces critères qui permettent de conclure ou non au réel bénéfice clinique d'une telle stratégie.

Par ailleurs, les taux de dépistages positifs étaient considérablement différents d'une méthode de dépistage à l'autre. En effet, ceux obtenus avec le CNGOF était de 9,0% contre 18,0% avec l'algorithme de la FMF intégrant le PlGF. En d'autres termes, appliquer en France une politique de prévention de la PE en utilisant l'approche bayésienne reviendrait à doubler la population actuelle de femmes enceintes sous Aspirine. Or, la métanalyse de la Cochrane de 2019 concluait à une probable légère augmentation des hémorragies du post-partum de plus de 500 ml et des décollements placentaires[10]. Même si la qualité des données probantes sur ces deux points n'était que modérée, ces conclusions ne doivent en aucun cas être négligées, et ce d'autant plus que la réelle supériorité clinique de la méthode de la FMF reste à démontrer.

Les points forts de notre étude étaient donc d'abord le fait d'évaluer en population française l'apport du PlGF en l'intégrant dans l'algorithme de la FMF. La validité externe de l'algorithme bayésien montre en effet que les résultats ne sont pas reproductibles d'un pays à l'autre, et ce d'autant plus que les données publiées en France sur son utilisation de façon pragmatique en routine clinique sont rares voire absentes. En outre, aucune étude n'avait encore comparé les performances de cet algorithme à celles de nos recommandations nationales du CNGOF. Enfin, l'originalité de notre méthodologie quant au dosage conditionnel du PlGF est à souligner. En revanche, le seuil de 1/120 serait à reconsidérer afin d'optimiser au mieux les performances de l'algorithme, tout en limitant les coûts d'un dosage universel et irraisonné du PlGF.

Les limites de notre étude résident principalement dans ses caractères rétrospectif et monocentrique, avec le problème des biais de mesure et de sélection qui en découle, et sa puissance limitée du fait de notre effectif de 401 patientes.

CONCLUSION

Le dosage du PlGF au premier trimestre de grossesse n'améliore pas les performances de l'évaluation du risque de PE dans une population identifiée à risque par le logiciel de la FMF. Son dosage dans des populations à bas risque ou à risque intermédiaire pourrait être une meilleure indication. Ce calcul du risque de PE fondé sur une approche bayésienne semble toutefois être une alternative intéressante aux recommandations nationales actuelles du CNGOF pour l'identification des patientes à risque de PE avant 37^{+0} SA. Cependant, l'utilisation de cette approche en France pourrait conduire à un doublement des femmes enceintes sous Aspirine, alors que des doutes quant à la parfaite innocuité de cette molécule persistent. Des études sur l'intérêt médico-économique de l'intégration en pratique clinique courante d'une telle stratégie de dépistage sont donc encore nécessaires en France, ainsi que l'évaluation de son réel bénéfice clinique et du coût de son éventuelle généralisation à l'ensemble de la population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol. 2009 Jun;33(3):130–7.

2. INSERM, DREES. Enquête Nationale Périnatale. Rapport 2016. 2017;

3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014 Jun;2(6):e323-333.

4. Deneux-Tharaux C, Saucedo M. [Epidemiology of maternal mortality in France, 2010-2012]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017 Dec;45(12S):S8–21.

5. Delorme P, Goffinet F, Ancel P-Y, Foix-L'Hélias L, Langer B, Lebeaux C, et al. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality. Obstet Gynecol. 2016 Jan;127(1):40–8.

6. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S869–79.

7. 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: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010 Aug;116(2 Pt 1):402–14.

8. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Fetal Diagn Ther. 2012;31(3):141–6.

9. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017 17;377(7):613–22.

10. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. 2019 30;2019(10).

11. Pottecher T, Luton D, Zupan V, Collet M. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2009 Jun;38(4):351–7.

12. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Jun;201:18–26.

13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy [Internet]. London: RCOG Press; 2010 [cited 2020 Mar 9]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62652/

14. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013 Nov;122(5):1122–31.

15. 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. 2017 Jun;49(6):756–60.

16. 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.

17. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jan;214(1):103.e1-103.e12.

18. 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. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Jun;51(6):743–50.

19. McAlister FA, Straus SE. Evidence based treatment of hypertension. Measurement of blood pressure: an evidence based review. BMJ. 2001 Apr 14;322(7291):908–11.

20. McKay DW, Campbell NR, Parab LS, Chockalingam A, Fodor JG. Clinical assessment of blood pressure. J Hum Hypertens. 1990 Dec;4(6):639–45.

21. Hollis B, Mavrides E, Campbell S, Tekay A, Thilaganathan B. Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Dec;18(6):593–7.

22. 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. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52(2):186–95.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Norbert WINER

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Chloé ARTHUIS

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : RAGOT PRENOM : Paul

Title: Contribution of the Placental Growth Factor (PlGF) measurement in the first trimester of pregnancy to assess the risk of preeclampsia in a population identified at risk by the software of the Fetal Medicine Foundation

ABSTRACT
Background: Early administration of low-dose aspirin halves the prevalence of preeclampsia in at-risk populations. The performance of targeting the population at risk by the guidelines of learned societies is insufficient. A method based on Bayes' theorem and developed by the Fetal Medicine Foundation, integrating the PlGF assay in the first trimester, seems promising, but the interest of its use in France has not been evaluated.
Methods: The risk of preterm preeclampsia was calculated in 401 patients using the FMF algorithm. PlGF was measured in 97 of them who had a risk ≥ 1/120, and secondarily integrated into the preeclampsia risk calculation. The performance of this method, without and with PlGF, was compared with each other, then with that of the recommendations of different guidelines (CNGOF, NICE and ACOG) for the early detection of preeclampsia.
Results: In the population identified at risk by the FMF algorithm, for preterm PE, the sensitivity and the FFP were 83.3% and 85.7% respectively without PlGF, against 83, 3% and 72.5% with PlGF.
Conclusion: The PlGF measurement in the first trimester of pregnancy does not improve the performance of the PE risk assessment in a population identified at risk by the FMF algorithm. On the other hand, this method could be an interesting alternative to the recommendations of learned societies. Additional studies are necessary to assess its real clinical benefit and its cost.

KEYWORDS
Preeclampsia, early screening, PlGF, Bayes' theorem, FMF, CNGOF, NICE, ACOG, Aspirin

---

Titre : Apport du dosage du facteur de croissance placentaire (PlGF) au premier trimestre de grossesse dans l'évaluation du risque de prééclampsie dans une population identifiée à risque par le logiciel de la *Fetal Medicine Foundation*

RESUME
Introduction : L'administration précoce d'aspirine à faible dose permet une diminution de moitié de la prévalence de la prééclampsie en population à risque. Les performances du ciblage de la population à risque par les recommandations des sociétés savantes sont insuffisantes. Une méthode fondée sur le théorème de Bayes et développée par le *Fetal Medicine Foundation*, intégrant le dosage du PlGF au premier trimestre, semble prometteuse, mais l'intérêt de son utilisation en France n'a pas été évalué.
Matériels et méthodes : Le risque de prééclampsie avant 37^{+0} SA a été calculé chez 401 patientes à l'aide de l'algorithme de la FMF. Un dosage du PlGF a été réalisé chez 97 d'entre elles qui avaient un risque ≥ 1/120, et secondairement intégré au calcul de risque de prééclampsie. Les performances de cette méthode, sans et avec le PlGF, ont été comparées entre elles, puis avec celles des recommandations de différentes sociétés savantes (CNGOF, NICE et ACOG) pour le dépistage précoce de la prééclampsie.
Résultats : Dans la population identifiée à risque par l'algorithme de la FMF, pour le dépistage de la PE avant 37^{+0} SA, la sensibilité et la FFP étaient respectivement de 83,3% et 85,7% sans le PlGF, contre 83,3% et 72,5% avec le PlGF.
Conclusion : Le dosage du PlGF au premier trimestre de grossesse n'améliore pas les performances de l'évaluation du risque de PE dans une population identifiée à risque par l'algorithme de la FMF. En revanche, cette méthode pourrait être une alternative intéressante aux recommandations des sociétés savantes. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer son réel bénéfice clinique et son coût.

MOTS-CLES
Prééclampsie, dépistage précoce, PlGF, thérorème de Bayes, FMF, CNGOF, NICE, ACOG, Aspirine

DIRECTRICE DE THESE : Docteur Chloé ARTHUIS