HAL
open science

Pré éclampsie : apport prédictif des marqueurs sériques du premier trimestre de grossesse

Laurie Dossena

To cite this version:

Laurie Dossena. Pré éclampsie : apport prédictif des marqueurs sériques du premier trimestre de grossesse. Gynécologie et obstétrique. 2017. dumas-01560872

HAL Id: dumas-01560872

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01560872

Submitted on 12 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Médecine
Département de Maïeutique
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

U.F.R DE MEDECINE DE GRENOBLE

DEPARTEMENT DE MAIEUTIQUE

PRE ECLAMPSIE : APPORT PREDICTIF DES MARQUEURS SERIQUES DU PREMIER TRIMESTRE DE GROSSESSE

Mémoire soutenu le 23 juin 2017

Par Laurie DOSSENA

[Données à caractère personnel]

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Année 2017

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

U.F.R DE MEDECINE DE GRENOBLE

DEPARTEMENT DE MAIEUTIQUE

Pré-éclampsie : apport prédictif des marqueurs sériques du premier trimestre de grossesse

Pre-eclampsia : serum markers's predictive value in the first trimester of pregnancy

Mémoire soutenu le 23 juin 2017

Par Laurie DOSSENA

[Données à caractère personnel]

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Année 2017

Résumé

But. Les marqueurs sériques dosés au premier trimestre de grossesse dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 présentent un intérêt dans la prédiction des pathologies de la grossesse en raison de leur caractère précoce. L'objectif principal de cette étude était de rechercher une différence des taux de PAPP-A et de β-HCG entre des patientes atteintes de pré-éclampsie et des témoins. Les objectifs secondaires étaient de rechercher une association entre des taux faibles des marqueurs sériques (≤ 0,5 MoM) et la précocité, la sévérité et les critères de sévérité de la pré-éclampsie.

Matériel et méthodes. Nous avons réalisé une étude cas-témoins au sein de l'Hôpital Couple Enfant de Grenoble. Les cas étaient constitués de patientes ayant eu un diagnostic de pré-éclampsie entre le premier janvier 2015 et le 31 décembre 2016. Chaque cas a été apparié à un témoin sur quatre critères : l'âge, la parité, la consommation de tabac et l'IMC. Le critère de jugement principal était la valeur en MoM de la PAPP-A et des β-HCG.

Résultats. Nous avons inclus 90 sujets dans l'étude. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative des taux de PAPP-A et de β-HCG entre les deux populations. Les marqueurs sériques abaissés (≤ 0,5 MoM) n'étaient pas significativement associés à la pré-éclampsie, ni à sa précocité ou sa sévérité. Dans la population cas, une PAPP-A ≤ 0,5 MoM était significativement associée au retard de croissance intra-utérin (RCIU) (p=0,0141).

Conclusion. Contrairement à la littérature, notre étude n'a pas retrouvé d'association significative entre des taux abaissés des marqueurs sériques et la pré-éclampsie, ni avec sa précocité et sa sévérité. Une PAPP-A abaissée est cependant associée au RCIU.

Mots clés : pré-éclampsie, marqueurs sériques, valeur prédictive

Summary

Objectives. First trimester serum markers screening for detection of Down's Syndrome arouses interest in the early prediction of pregnancy diseases. The main purpose of this study was to determine whether a difference exists in the PAPP-A and ß-HCG levels between patients who suffered from preeclampsia and a controlled group. We also looked for associations between low levels of serum markers (≤ 0.5 MoM) and the preeclampsia's precocity, severity, and severity criteria.

Material and methods. We conducted a case-controlled study at the *Hôpital Couple-Enfant* (Grenoble). Cases were patients who received a preeclampsia diagnosis between January first 2015 and December 31st 2016. Each case was paired with a patient from the controlled group following four criteria: age, parity, tobacco consumption, and BMI. The main outcome measure was the PAPP-A and β-HCG's values in MoM.

Results. 90 subjects were included in our study. There was no statistically-significant difference in the PAPP-A and ß-HCG levels between the two samples. No significant association was found between low serum markers levels (≤ 0.5MoM) and preeclampsia, neither with its precocity, or severity. In the case population, a PAPP-A level of less than 0.5MoM was found to be significantly associated with foetal growth restriction (FGR, p=0.0141).

Conclusion. Unlike previous study, ours did not find any significant association between low levels of serum markers and preeclampsia, neither with its precocity, or severity. However, low PAPP-A levels are associated with FGR.

Key words : pre-eclampsia, serum markers, predictive value

Je remercie les membres du jury,

Mme Claudine MARTIN, Sage-femme Enseignante au Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, Présidente du jury ;

Mme le Professeur Pascale HOFFMANN, PU-PH en Gynécologie Obstétrique au CHU de Grenoble, Co-présidente du jury ;

Mme Marie-Cécile MOULINIER, Sage-femme Docteur en Psychologie clinique

Mme le Docteur Virginie GUIGUE, PH en Gynécologie Obstétrique au CHU de Grenoble, Directrice de ce mémoire ;

Mme Claire BAUDON, Sage-femme Enseignante au Département de Maieutique de l'UFR de Médecine de Grenoble ; Co-directrice de ce mémoire.

Je remercie plus particulièrement,

Mme le Docteur Virginie GUIGUE, PH en Gynécologie-Obstétrique au CHU de Grenoble, directrice de ce mémoire ; *pour son aide et son expertise*.

Mme Claire BAUDON, Sage-femme Enseignante à l'école de Sages-femmes de Grenoble, co-directrice de ce mémoire ; *pour le suivi de ce travail, le soutien moral et l'accompagnement de notre promotion au cours de ces quatre dernières années.*

M le Docteur François TOSETTI, biologiste, et Mme G., technicienne responsable de laboratoire ; *pour leur apport précieux dans le recueil des données.*

Enfin je remercie,

Ma famille, mes amis de toujours, Mehdi ; *pour leur soutien sans faille, leur patience et leur amour, essentiels au cours de ces dernières années.*

Mes camarades de promotion, en particulier Aurélien, Nathalie, Diane, Laureline, Laurine et Jeanne ; *pour ces quatre folles années passées ensemble.*

Sommaire

Abréviations ..... - 1 -

1. Introduction ..... - 2 -

2. Matériel et méthodes ..... - 4 -

2.1. Type d'étude ..... - 4 -

2.2. Population ..... - 4 -

2.3. Critères de jugement ..... - 5 -

2.4. Recueil des données à l'inclusion ..... - 6 -

2.5. Analyse statistique ..... - 7 -

3. Résultats ..... - 8 -

3.1. Caractéristiques de l'échantillon étudié ..... - 9 -

3.1.1 : Caractéristiques maternelles ..... - 10 -

3.1.2 : Caractéristiques de la grossesse, de l'accouchement et du nouveau né ..... - 11 -

3.2. Dosage de la PAPP-A et des β-HCG ..... - 12 -

3.3. Précocité et sévérité de la pré-éclampsie ..... - 14 -

4. Discussion ..... - 17 -

4.1. Les limites de l'étude ..... - 17 -

4.2. Les résultats ..... - 19 -

4.2.1. Caractéristiques de la population ..... - 19 -

4.2.2. Dosage de la PAPP-A et des β-HCG ..... - 20 -

4.2.2. La précocité et la sévérité de la pré-éclampsie.....- 21 -

4.2.3. En pratique .....- 22 -

Conclusion.....- 24 -

Références bibliographiques .....- 25 -

Annexes .....- 28 -

Abréviations

- MST1 : Marqueurs Sériques du 1er Trimestre de grossesse
- T21 : Trisomie 21
- SA : Semaines d'Aménorrhée
- PAPP-A : *Pregnancy Associated Plasma Protein- A*
- β- HCG : *β – Human Chorionic Gonadotropin*
- IGF : *Insuline-like Growth Factor*
- RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin
- MFIU : Mort Fœtale Inta Utérine
- HRP : Hématome Rétro Placentaire
- MoM : *Multiple of the Median*
- TA : Tension Artérielle
- IMC : Indice de Masse Corporelle

1. Introduction

Les marqueurs sériques du 1er trimestre de grossesse (MST1) sont utilisés depuis plusieurs années dans le dépistage de la trisomie 21 (T21). Associés à la mesure échographique de la clarté nucale du fœtus, ils sont dosés entre 11 SA et 13 semaines d'aménorrhée (SA) + 6 jours. Ils sont constitués de deux marqueurs : la *Pregnancy Associated Plasma Protein- A* (PAPP-A) et la fraction libre de la *Human Chorionic Gonadotropin* (β-HCG). [1]. L'HCG est une hormone produite par le placenta. Elle permet par l'action lutéotrophique de la sous unité β de maintenir l'activité du corps jaune, qui produira oestrogènes et progestérones nécessaires au maintien de la grossesse. La PAPP-A est une protéase produite elle aussi principalement par le placenta. Par des mécanismes complexes qui n'ont pas lieu d'être détaillés ici, elle permet d'activer *l'Insulin-like Growth Factor* (IGF), qui est un facteur de croissance fœtale et qui intervient dans la placentation. [2,3]

Le dosage de ces marqueurs doit être systématiquement proposé lors des premières consultations de grossesse dans le cadre du dépistage de la trisomie 21. Leur caractère précoce a ainsi amené de nombreux auteurs à étudier le facteur pronostic de ces marqueurs sur différentes pathologies de la grossesse, comme notamment la pré-éclampsie, du fait de son origine placentaire. [4]

La pré-éclampsie est une pathologie qui concerne 1,2 à 4,2 % des femmes enceintes. [5]. Elle se définit par une hypertension artérielle maternelle ≥ 140/90 mmHg associée à une protéinurie ≥ 0,3 g/24h. Le pronostic peut être très sombre tant au niveau fœtal (retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère, mort fœtale in-utero (MFIU), prématurité…) que maternel (hématome rétroplacentaire (HRP), œdème cérébral, crise d'éclampsie…). Il est d'autant plus sombre que la pré-éclampsie est précoce. [6]. Si aujourd'hui la physiopathologie

de la pré-éclampsie est mieux comprise, il semble important de trouver des facteurs prédictifs, afin de mieux la prévenir. Si nous savons qu'il y a un risque élevé pour une patiente d'être atteinte de cette pathologie, nous pourrions alors prescrire de l'acide acétylsalicylique comme il l'est fait dans le cadre de la prévention de sa récidive, et ainsi diminuer ce risque. [7–10]

Plusieurs marqueurs sériques ont par conséquent été étudiés afin de trouver des facteurs précoces prédictifs de cette pathologie. C.Geyl et al, dans leur revue de littérature de 2013 [11], décrivait qu'une diminution de PAPP-A ou des β-HCG était significativement associée à une augmentation du risque de prématurité, de RCIU et de pré-éclamspie. Spencer et al, en 2008 [12], ne retrouvaient pas d'association entre les β-HCG et le risque de pré-éclampsie. En revanche, ils estimaient que pour une PAPP-A ≤ 5ème percentile, c'est-à-dire ≤ 0,415 MoM, on retrouvait 15% de pré-éclampsie. Y.Yaron et al, en 2002 [13], retrouvaient eux une association entre une PAPP-A ≤ 0,25 MoM et une augmentation du risque de pré-éclampsie, de RCIU et de fausses couches.

Les études estiment donc que pour des taux de PAPP-A ou de β-HCG ≤ 0,5 MoM, le risque de pré-éclampsie est augmenté. Cependant, peu ont évalué l'association entre ces valeurs pathologiques et la précocité ainsi que la sévérité de la pré-éclampsie.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la différence des taux de PAPP-A et/ou des β-HCG entre une population de femmes pré-éclamptiques et une population témoin au sein de notre échantillon. Les objectifs secondaires étaient de montrer s'il existait une association entre les valeurs anormales des marqueurs sériques établies dans la littérature et la précocité ainsi que la sévérité de la pré-éclampsie.

2. Matériel et méthodes

2.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude mono-centrique, descriptive et comparative, rétrospective de type cas-témoins menée à l'Hôpital Couple Enfant (HCE) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble. La période d'inclusion était du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2016.

2.2. Population

Les critères d'éligibilité à l'étude étaient d'avoir réalisé les marqueurs sériques du premier trimestre et d'avoir accouché au CHU de Grenoble entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2016.

Nous avons défini deux populations :

- Les cas sont des femmes ayant développé une pré-éclampsie au cours de leur grossesse, c'est-à-dire une hypertension artérielle gravidique (TA > 14/9) associée à une protéinurie > 0,3g/24h selon la définition du Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France [7]
- Les témoins sont des femmes ayant eu une grossesse sans pathologie hypertensive gravidique.

Chaque cas a été apparié à un témoin suivant les critères suivants : l'âge, la parité (nulliparité/multiparité), la consommation de tabac (oui/non) et l'IMC (insuffisance pondérale, poids normal, surpoids, obésité). Nous avons sélectionné ces critères car l'âge et la parité sont des facteurs de risque de la pré-éclampsie. La consommation de tabac et

l'IMC (donc indirectement le poids) sont des paramètres pris en compte par les laboratoires dans le traitement des résultats des MST1.

La population cas a été recensée par une requête sur le logiciel CrystalNet dans les fiches « diagnostic principal d'hospitalisation » et « diagnostic de sortie », les patientes ayant un diagnostic de pré-éclampsie étant généralement hospitalisées pour un bilan complet. Ces fiches étant des champs libres, les termes utilisés étaient « pre-eclampsie », « toxemie», « hypertension », « hta ».

La population témoin a été recensée dans les cahiers d'accouchements selon les critères d'appariement.

Nous avons exclues de l'étude les patientes dont le fœtus était atteint d'une malformation ou d'un syndrome génétique.

2.3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la valeur des MST1, c'est-à-dire la PAPP-A et les β-HCG, en MoM. D'après la littérature que nous avons pu lire, nous retiendrons un seuil pathologique de 0,5 MoM.

Les critères de jugement secondaires étaient le terme de diagnostic de pré-éclampsie et son degré de sévérité. La pré-éclampsie était considérée sévère lorsqu'un des critères suivants étaient présents : TA > 16/10, atteinte rénale (protéinurie > 3,5 g/L, oligurie < 500 mL/24h, créatinémie > 100 µmoll/L), HELLP syndrome (défini par une hémolyse, une thrombopénie et une cytolyse hépatique), HRP, éclampsie, RCIU. [14]

2.4. Recueil des données à l'inclusion

Le recueil de données a été fait de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux-obstétriques (DMO) informatisés.

Les variables maternelles recueillies étaient : l'âge, la gestité, la parité, la consommation de tabac, le poids, l'IMC, l'antécédent personnel de pathologie hypertensive ou de diabète. Pour les multipares, nous avons également recueilli : l'antécédent de pré-éclampsie, d'hypertension artérielle gravidique et de RCIU.

Les variables obstétricales recueillies étaient : les valeurs de la PAPP-A et des β-HCG dosées au 1er trimestre de grossesse (en MoM), le diagnostic de pré-éclampsie, son terme de diagnostic, son degré de sévérité, les critères de sévérité. Etaient également notés le diagnostic de diabète gestationnel et la voie d'accouchement.

Les variables néonatales étaient : le terme et le poids de naissance ainsi que le sexe du nouveau-né. Nous avons défini à partir de ces trois dernières variables le caractère eutrophe ou hypotrophe du nouveau-né, à l'aide des courbes AUDIPOG [15]

Les valeurs de la PAPP-A et des β-HCG n'étant pas toujours renseignées dans les DMO, elles ont été renseignées par les laboratoires ORIADE-NOVIALE et BIOMNIS lorsque l'information manquait.

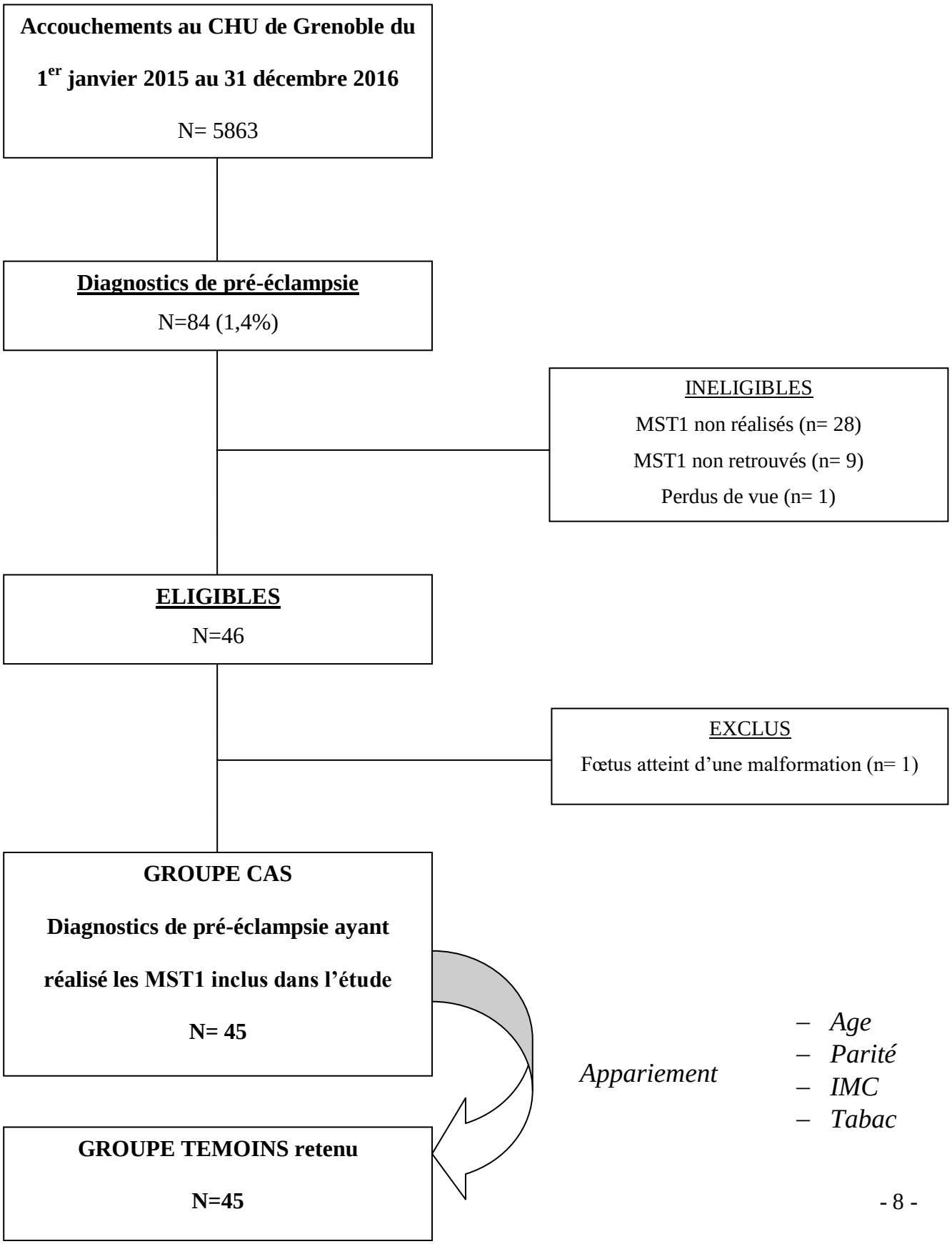
2.5. Analyse statistique

Les caractéristiques à l'inclusion ont été décrites par la moyenne et l'écart type pour les variables quantitatives continues, remplacées par la médiane et l'écart interquartile en cas d'écart à la normalité, et par les effectifs et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Le test de comparaison entre les deux groupes étaient le test t de Student pour les variables quantitatives continues et le test du Chi 2 pour les variables qualitatives, remplacées par la probabilité exacte de Fisher en cas d'effectif théorique attendu sous l'hypothèse nulle < 5. Le seuil de significativité est fixé pour une p-value < 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel Statview.

3. Résultats

Figure 1 : diagramme d'inclusion



3.1. Caractéristiques de l'échantillon étudié

Il y a eu 5863 accouchements au CHU de Grenoble entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2016.

Nous avons retrouvé 84 diagnostics de pré-éclampsie sur cette même période. La fréquence de la pré-éclampsie est donc de 1,4%.

Etaient inéligibles 39 sujets pour les raisons suivantes : 28 n'avaient pas réalisé les MST1 (sept grossesses gémellaires, 10 refus du test, 11 qui avaient réalisé les MST2), neuf où les MST1 n'ont pas été retrouvés et un perdu de vue (patiente ayant été hospitalisée à l'HCE mais ayant accouché dans une autre maternité).

Nous avons exclu un sujet dont le fœtus était porteur d'une malformation.

Nous avons apparié les 45 femmes présentant une pré-éclampsie et ayant fait les MST1 à 45 témoins sur les critères suivants : l'âge, la parité, la consommation de tabac et l'IMC.

Au total l'échantillon était de 90 sujets.

3.1.1 : Caractéristiques maternelles

Tableau I : caractéristiques maternelles

	Cas N= 45	Témoins N= 45	P-value
Age (m ; σ)	31,5 ± 4,7	31,5 ± 4,7	1
Nulliparité (n ; %)	31 (68,9)	31 (68,9)	1
Consommation de tabac (n ; %)	7 (15,6)	7 (15,6)	1
IMC (me; ei)	24,3 ± 8,2	23,9 ± 9	0,2215
IMC (n ; %) [a]			
< 18,5	0	0	1
[18,5 - 25[	25 (55,6)	26 (57,8)	0,8315
[25-30[	7 (15,6)	9 (20)	0,5814
≥ 30	10 (22,2)	10 (22,2)	1
Poids en kg (me ; ei)	68,5 ± 25,5	66 ± 21,75	0,1887
Primigestité (n ; %)	20 (44,4)	25 (55,5)	0,2918
Antécédents médicaux (n; %)			
HTA	3 (6,7)	0	0,0781
Diabète	2 (4,4)	0	0,2416
Antécédents obstétricaux (n ; %) [Multipares : N=14]			
Pré-éclampsie	4 (28,6)	0	0,09
HTAG	4 (28,6)	0	0,09
RCIU	1 (7,1)	0	0,99

Abréviations : m = moyenne, σ = écart-type, n = effectif, % = pourcentage me = médiane, ei = écart interquartile

[a] *Les données étaient manquantes pour : l'IMC (n=3)*

Il n'existe pas de différences statistiquement significatives entre la population de femmes pré-éclamptiques et la population témoins concernant les caractéristiques maternelles.

Caractéristiques du groupe « cas » :

Concernant les patientes souffrant de pré-éclampsie : l'âge moyen est de 31,5 ans

Nous retrouvons 44,4% (n=20) de primigestes, 68,9% (n=31) de nullipares et 15,6% (n=7) de femmes tabagiques.

Le poids médian est de 68,5 kg ± 25,5 kg. On remarque que 55,6% (n=25) avaient un IMC normal, 15,6% (n=7) étaient en surpoids et 22,2% (n=10) souffraient d'obésité.

Nous observons que 6,7% (n=3) des cas souffraient d'hypertension artérielle antérieurement à la grossesse et 4,4% (n=2) de diabète.

La parité est multiple pour 31,1% (n=14) des patientes. Parmi elles, quatre ont un antécédent de pré-éclampsie, quatre autres ont un antécédent d'hypertension artérielle gravidique. Une d'entre elles a un antécédent de RCIU.

Appariement :

Les cas ayant été appariés aux témoins, on ne retrouve évidemment pas de différence entre les deux groupes concernant les critères d'appariement. Concernant l'IMC, trois données sont manquantes dans le groupe des cas, qui ont tout de même été appariés avec des témoins. Les deux groupes restent comparables (0,5814 < p < 1).

3.1.2 : Caractéristiques de la grossesse, de l'accouchement et du nouveau né

Tableau II : caractéristiques de la grossesse, de l'accouchement et du nouveau né

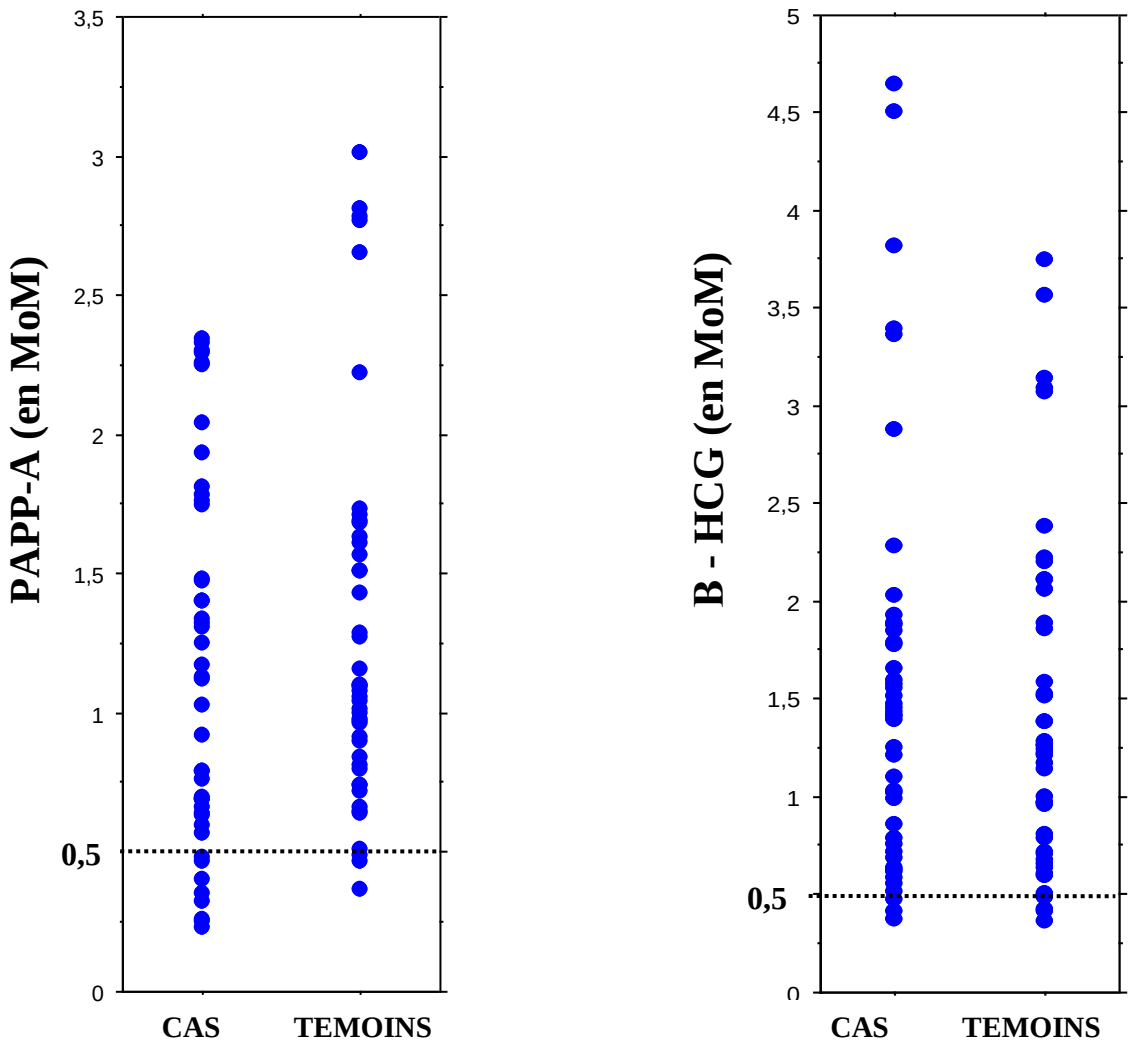
	Cas = pré-éclampsie N= 45	**Témoins** N= 45	**P-value**
Grossesse actuelle			
Diabète gestationnel (n; %)	5 (11,1)	3 (6,7)	0,7136
Césarienne (n;%)	31 (68,9)	15 (33,3)	**0,001**
Nouveau-né			
Terme à la naissance (me; ei)	36,3 ± 5,3	39,6 ± 1,6	**0,001**
Sexe féminin (n; %)	23 (51,1)	31 (68,8)	0,0852
Poids de naissance en g (me; ei)	2520 ± 1550	3160 ± 543,8	**0,001**
Hypotrophie (n; %)	12 (26,7)	3 (6,7)	**0,0237**

Nous observons un taux de césarienne significativement plus élevé chez les cas (p=0,001), un terme de naissance plus précoce (p=0,001) et un poids de naissance plus faible (p=0,001). Les nouveaux nés cas sont plus souvent hypotrophes (p=0,0237).

Les deux groupes ne présentent pas de différences statistiquement significatives concernant le diabète gestationnel et le sexe du nouveau-né.

3.2. Dosage de la PAPP-A et des β-HCG

Figure 2 : distribution des MST1 dans chaque groupe



La médiane du taux de PAPP-A est plus élevée chez les cas que chez les témoins (1,12 ± 1,115 MoM vs 1,08 ± 0,807 MoM). La médiane du taux de β-HCG est aussi plus élevée chez les cas que chez les témoins (1,41 ± 1,108 MoM vs 1,22 ± 1,23 MoM). Les différences ne sont pas significatives (respectivement p=0,3868 et p=0,4895).

Dans le groupe des « cas », la médiane du taux de PAPP-A est de 1,120 MoM ± 1,115, la valeur minimale 0,23 MoM et la valeur maximale 2,34 MoM. La médiane du taux de β-HCG est de 1,410 MoM ± 1,108, la valeur minimale 0,37 MoM et la valeur maximale 4,65 MoM.

Dans le groupe des « témoins », la médiane du taux de PAPP-A est de 1,080 MoM ± 0,807, la valeur minimale 0,37 MoM et la valeur maximale 3,01 MoM. La médiane du taux de β-HCG est de 1,220 ± 1,230, la valeur minimale 0,36 MoM et la valeur maximale 3,75 MoM.

Tableau III : comparaison des MST1 ≤ 0,5 MoM dans chaque groupe

	PAPP-A ≤ 0,5 MoM	**OR [IC à 95%]**	**p-value**
Cas (n;%)	8 (17,8%)	3,03 [0,75-12,24]	0,1206
Témoins (n;%)	3 (6,7%)		

	β-HCG ≤ 0,5 MoM	**OR [IC à 95%]**	**p-value**
Cas (n;%)	3 (6,7%)	0,57 [0,13-2,55]	0,4633
Témoins (n;%)	5 (11,1%)		

Abréviations : OR = Odds Ratio, IC = Intervalle de Confiance

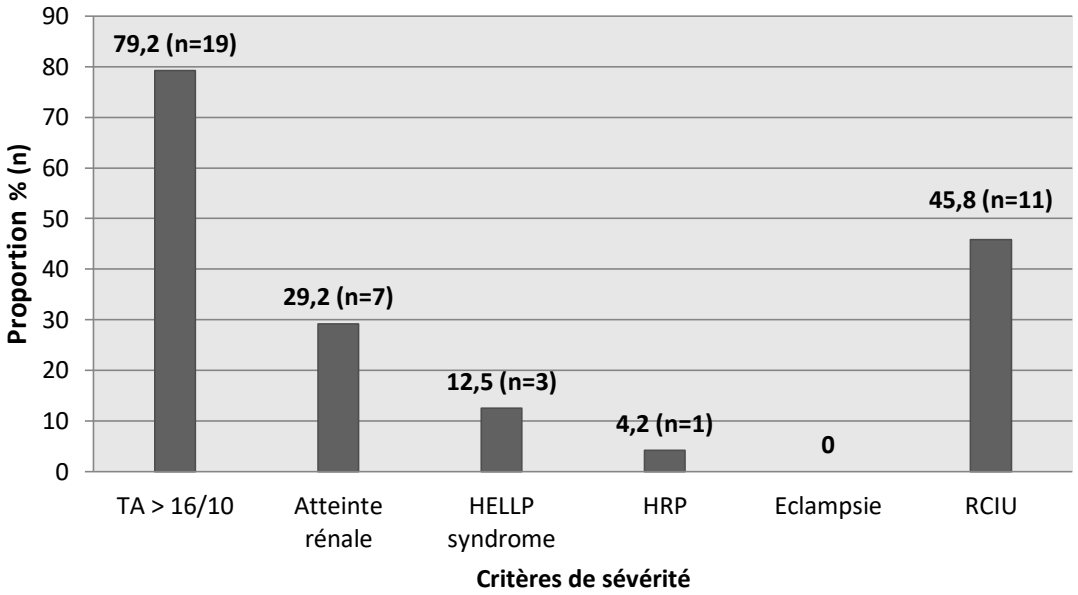
Les mêmes tests statistiques ont été appliqués pour une PAPP-A ≤ 0,25 MoM. Ils n'étaient pas significatifs (voir Annexe n°1)

On observe que 17,8% (n=8) des cas ont une PAPP-A <0,5 MoM contre 6,7% (n=3) des témoins. L'odds ratio était de 3,03 avec un IC à 95% de [0,75-12,24]. La différence n'est donc pas significative.

Concernant les β-HCG, 6,7% (n=3) des cas ont des β-HCG <0,5 MoM contre 11,1% (n=5) des témoins. L'odds ratio était de 0,57 avec un IC à 95% de [0,13-2,55]. La différence n'est donc pas significative.

3.3. Précocité et sévérité de la pré-éclampsie

Figure 3 : critères de sévérité de la pré-éclampsie



La médiane du terme de diagnostic de la pré-éclampsie est de 35,6 SA ± 6,7.

Dans 53,3% des cas (n=24), la pré-éclampsie est sévère. On retrouve les critères de sévérité suivants : une TA > 16/10 (79,2%), une atteinte rénale (29,2%) et un HELLP syndrom (12,5%). Les fœtus sont classés RCIU dans 45,8% des cas, un cas a développé un HRP et aucun n'a souffert d'éclampsie.

Tableaux IV et V : précocité et sévérité de la pré-éclampsie par rapport à un seuil de MST1 de 0,5 MoM

	PAPP-A (en MoM)		
	≤ 0,5	**> 0,5**	
	N= 8	**N= 37**	**p-value**
Terme de diagnostic (me ; ie)	32,6 ± 5,2	35,7 ± 5,6	0,1025
PE sévère (n;%)	6 (75)	18 (48,6)	0,1755
Critères de sévérité (n ; %)	*n=6*	*n= 18*	
TA > 16/10	4 (66,7)	15 (93,8)	0,99
Atteinte rénale	1 (16,66)	6 (37,5)	0,99
HELLP syndrome	0	3 (18,8)	0,99
HRP	1 (16,7)	0	0,2
Eclampsie	0	0	1
RCIU	5 (83,3)	6 (37,5)	**0,0141**

Les mêmes tests statistiques ont été appliqués pour une PAPP-A ≤ 0,25 MoM. Ils n'étaient pas significatifs (voir Annexe n°2)

	β-HCG (en MoM)		
	≤ 0,5	**> 0,5**	
	N = 3	**N = 42**	**p-value**
Terme de diagnostic (me ; ie)	37,6 ± 1,1	34,9 ± 7	0,2019
PE sévère (n;%)	1 (33,3)	23 (54,8)	0,5915
Critères de sévérité (n ; %)	n = 1	n = 23	
TA > 16/10	0	19 (82,6)	0,99
Atteinte rénale	0	7 (30,4)	0,99
HELLP syndrome	0	3 (13)	0,99
HRP	0	1 (4,3)	0,99
Eclampsie	0	0	1
RCIU	1 (100)	10 (43,5)	0,99

La pré-éclampsie est apparu plus précocement quand la PAPP-A était inférieure ou égale à 0,5 MoM (32,6 SA ± 5,2 versus 35,7 SA ± 5,6 pour une PAPP-A > 0,5 MoM). Cependant la différence n'est pas statistiquement significative (p=0,1025).

La pré-éclampsie est apparu plus tardivement quand les β-HCG étaient inférieurs ou égaux à 0,5 MoM (37,6 SA ±1,1 versus 34,9 SA ± 7 pour des β-HCG > 0,5 MoM). La différence n'est pas significative (p=0,2019).

On observe 83,3% (n=5) de RCIU chez les femmes atteintes de pré-éclampsie ayant une PAPP-A ≤ 0,5 MoM contre 37,5% (n=6) pour celles ayant une PAPP-A > 0,5 MoM. Cette différence est statistiquement significative (p=0,0141).

La pré-éclampsie est sévère chez 75% (n=6) des cas ayant une PAPP-A ≤ 0,5 MoM contre 48,6% (n=18) des cas ayant une PAPP-A > 0,5 MoM. La différence n'est pas statistiquement significative (p=0,1755).

La pré-éclampsie est sévère chez 54,8% (n=23) des cas ayant des β-HCG > 0,5 MoM contre 33,3% (n=1) des cas ayant des β-HCG ≤ 0,5 MoM. La différence n'est pas statistiquement significative (p=0,5915)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les autres critères de sévérité.

4. Discussion

4.1. Les limites de l'étude

La première limite de cette étude est son caractère rétrospectif. En effet, afin d'évaluer le facteur prédictif des marqueurs sériques, il aurait été plus judicieux de réaliser une étude de cohorte, prospective. L'idéal aurait été de créer des cohortes en utilisant le seuil de 0,5 MoM et d'observer l'issue de la grossesse ainsi que la survenue ou non de pathologies obstétricales (notamment la pré-éclampsie). Cette méthodologie n'a pas pu être mise en place pour deux raisons. La première est que le caractère prospectif de l'étude de cohorte implique d'attendre l'issue des grossesses à partir du moment où les patientes réalisent les MST1 (au moins six mois), ce qui n'est pas réalisable dans les délais de réalisation d'un mémoire. Deuxièmement, il y a un défaut de référencement des valeurs des marqueurs sériques dans les DMO en tant que telles. Nous les retrouvons parfois en texte libre ou dans les comptes-rendus scannés du dépistage pour la T21, mais cela pose un réel problème de recrutement, notamment pour les femmes qui ont fait suivre le début de leur grossesse hors du CHU.

Il est possible que l'on puisse avoir un biais de sélection. En effet, les dossiers de pré-éclampsie ont été recherchés grâce à une recherche de plusieurs termes dans les fiches « diagnostic principal d'hospitalisation » et « diagnostic de sortie ». Nous ne pouvons exclure le fait que certains dossiers ne contenaient pas les termes recherchés dans la requête et qu'ainsi n'ont pas pu être éligibles dans l'étude. Abalos et al. retrouvent dans leur étude un taux de pré-éclampsie de 1,2 à 4,2% [5]. Si l'on calcule 1,2 à 4,2% des 5863 accouchements au CHU sur notre période d'inclusion, nous aurions pu retrouver 70 à 246 femmes atteintes de pré-éclampsie. En ayant récupéré environ 50% des MST1, 35 à 123 cas étaient attendus. Nous avons observé 84 cas de pré-éclampsie au CHU (1,4% des accouchements) et inclus dans

l'étude 45 cas. Il y a donc probablement une sous-estimation des cas de pré-éclampsie, même si la fréquence observée au CHU est cohérente avec l'étude d'Abalos et al. En effet, l'HCE étant une maternité de niveau trois où sont transférés les femmes atteintes de pré-éclampsie précoce (< 32 SA), nous aurions pu nous attendre à une fréquence observée plus élevée.

Concernant le biais de classement, les critères diagnostic de pré-éclampsie étant bien définis et précis, il n'y a pas eu *a priori* de cas inclus dans le groupe témoin, et inversement. Les marqueurs sériques étant des éléments quantifiables, le biais de classement ne devrait pas exister. Cependant, il est d'usage que le laboratoire rabatte les valeurs des marqueurs sériques à des seuils considérés comme bornes lorsqu'ils ont des valeurs extrêmes. Il est donc possible que certains résultats soient sur ou sous-estimés par rapport à la réalité. [16]

Enfin, il y a un biais de confusion inhérent à la méthodologie de l'étude cas-témoins. Afin de le limiter, nous avons apparié un cas pour un témoin sur quatre critères (âge, parité, consommation de tabac et IMC). En effet, l'âge > 40 ans ou < 18ans, la primiparité et le surpoids sont des facteurs de risque connus de la pré-éclampsie. La consommation de tabac et le poids (donc indirectement l'IMC) sont quant à eux pris en compte par les biologistes dans le calcul des MST1.

Il existe de nombreux autres facteurs de risque de pré-éclampsie : primigestité, primipaternité, antécédent personnel de pré-éclampsie, d'hypertension artérielle, de diabète… [15,16]. Cependant, nous avons fait le choix de ne pas exclure les patientes avec ces facteurs de risque car cela aurait réduit notre effectif déjà peu important.

Les marqueurs sériques sont dosés, puis exprimés en MoM, c'est-à-dire le Multiple de la Médiane pour chaque âge gestationnel. Pour cela, les biologistes utilisent plusieurs

renseignements pour ajuster le résultat : en particulier l'âge, le poids, la consommation de tabac, l'antécédent de diabète insulino-dépendant et l'origine géographique. Ce dernier paramètre n'étant pas renseigné dans les dossiers informatisés, il n'a pas pu être pris en compte. Il aurait toutefois pu être un critère d'appariement. [14]

4.2. Les résultats

4.2.1. Caractéristiques de la population

L'âge moyen était de 31,5 ans. 15,6% des patientes étaient fumeuses. 55,6% avaient un IMC normal. La plupart des patientes atteintes de pré-éclampsie étaient des nullipares (68,9%), et plus de la moitié des multipares avaient un antécédent de pathologie hypertensive lors d'une précédente grossesse (57,1% : huit multipares sur 14). Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature [19–21].

Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre la population cas et la population témoin. Cependant nous retrouvons une p-value de 0,09 concernant les antécédents de pathologie hypertensive gravidique (pré-éclampsie et hypertension artérielle gravidique), et une p-value de 0,0781 concernant l'antécédent d'hypertension antérieure à la grossesse. Ces différences non significatives sont donc assez importantes et auraient sûrement été significatives avec un échantillon plus élevé. [17,18]

Le taux de césarienne est significativement plus élevé dans le groupe des cas (68,9% vs 33,3%, p=0,001). Cette différence s'explique par le fait que les enfants issus des grossesses compliquées par une pré-éclampsie sont souvent prématurés et qu'il y a urgence à les faire naître (la médiane du terme de naissance est significativement plus faible : 36,3 ± 5,3 SA vs

39,6 ± 1,6 SA chez les témoins, p=0,001). Ils sont de plus petit poids (2520 ± 1550 g vs 3160 ± 543,3 g, p=0,001) mais également plus souvent hypotrophes (26,7% vs 6,7%, p=0,0237).

4.2.2. Dosage de la PAPP-A et des β-HCG

Contrairement aux données de la littérature, notre étude ne retrouve pas la différence statistiquement significative des taux de PAPP-A et de β-HCG entre une population de patientes pré-éclamptiques et une population de témoins. La médiane du taux de PAPP-A était plus élevée chez les cas que chez les témoins (1,12 MoM ± 1,115 vs 1,08 MoM ± 0,807, p=0,3868). La médiane du taux de β-HCG était aussi plus élevée chez les cas que chez les témoins (1,41 ± 1,108 MoM vs 1,22 ± 1,23 MoM, p=0,4895).

On observait que 17,8% des cas avaient une PAPP-A ≤ 0,5 MoM contre 6,7% des témoins. L'odds ratio était de 3,03 avec un IC à 95% de [0,75-12,24] (p=0,1206). Il y a donc trois fois plus de patientes ayant une PAPP-A ≤ 0,5 MoM dans une population pré-éclamptique que dans une population témoin, bien que cette différence ne soit pas significative.

Concernant les β-HCG, 6,7% des cas avaient des β-HCG ≤ 0,5 MoM contre 11,1% des témoins. L'odds ratio était de 0,57 avec un IC à 95% de [0,13-2,55] (p=0,4633). Il semblerait donc que le taux de β-HCG ≤ 0,5 MoM soit un facteur protecteur de la pré-éclampsie, même si là encore cette différence n'est pas significative.

Plusieurs explications peuvent être avancées sur la différence de nos résultats avec ceux des études précédemment publiées. Tout d'abord, le nombre de sujets était limité : la pré-éclampsie est une pathologie obstétricale peu fréquente (entre 1,2 et 4,2% des grossesses) et 46,4% des dossiers de pré-éclampsie étaient inéligibles, principalement à cause du recrutement des MST1. [5]. Ensuite, les données de la littérature concluaient à une association

statistique entre une PAPP-A basse et la survenue d'une pré-éclampsie, mais attribuaient une faible prédictivité à la PAPP-A. Morris et al, dans leur méta-analyse de 2017 [22], montraient qu'une PAPP-A < 5ème percentile (c'est-à-dire 0,415 MoM) avait une sensibilité de 0,16 et une spécificité de 0,92. Spencer et al, en 2008 [12], estimaient que 15% des patientes ayant une PAPP-A < 5ème percentile développaient une pré-éclampsie au cours de leur grossesse. Dugoff et al, en 2004 [23], tiraient les mêmes conclusions, pour une PAPP-A ≤ 10ème percentile (c'est-à-dire 0,52 MoM). Cela veut donc dire que la PAPP-A est un facteur prédictif de la pré-éclampsie mais qu'il est finalement peu prédictif. La plupart des patientes ayant une PAPP-A ≤ 0,5 MoM ne seront pas atteintes de cette pathologie, et la plupart des patientes atteintes de pré-éclampsie auront une PAPP-A normale.

Les études montrent des résultats plus contradictoires concernant les β-HCG. Si Ong et al, en 2000 [24], estimaient qu'un taux de β-HCG ≤ 10ème percentile (0,44 MoM) était retrouvé dans 15% des patientes pré-éclamptiques, d'autres études ne retrouvaient pas cette association Il existerait cependant une association entre un taux de β-HCG abaissé (≤ 5ème ou 10ème percentile) et un poids de naissance ≤ 10ème percentile, association que nous n'avons pas étudié. [23,25]

4.2.2. La précocité et la sévérité de la pré-éclampsie

Nous retrouvons une association statistiquement significative entre la PAPP-A ≤ 0,5 MoM (donc le 10ème percentile environ) et le RCIU chez les patientes atteintes de pré-éclampsie (p=0,0141). L'association entre la PAPP-A ≤ 0,5 MoM et le RCIU dans la population générale est bien documentée dans la littérature existante [13,22,24]. La PAPP-A intervenant positivement dans l'activation de l'IGF qui est un facteur de croissance du placenta, il est facile de comprendre ici qu'une PAPP-A basse peut entraîner un RCIU. En effet, si la

placentation n'est pas optimale, le fœtus aura moins d'apports et se développera moins bien. [2,3] Il s'avèrerait donc que chez une population pré-éclamptique, une PAPP-A ≤ 0,5 MoM soit prédictive du RCIU associé. Il faudrait néanmoins étudier la sensibilité et la spécificité de ce facteur afin d'en évaluer l'utilité en pratique.

Bien que les différences ne soient pas significatives, on observe que la pré-éclampsie apparaitrait plus précocement quand la PAPP-A ≤ 0,5 MoM (32,6 ± 5,2 SA vs 35,7 ± 5,6 SA, p=0,1025). A l'inverse, elle apparaitrait plus tardivement quand les β-HCG ≤ 0,5 MoM (37,6 ± 1,1 SA vs 34,9 ± 7 SA, p=0,2019). Elle serait d'autant plus sévère que la PAPP-A ≤ 0,5 MoM (75% vs 48,6%, p=0,1755), et à l'inverse que les β-HCG > 0,5 MoM (54,8% vs 33,3%, p=0,5915). Il faudrait étudier ces associations dans un plus grand échantillon que le notre pour conclure. Nous n'avons pas retrouvé d'études évaluant ces critères, mis à part le RCIU que nous avons déjà évoqué.

4.2.3. En pratique

Bien que notre étude n'apporte pas les mêmes conclusions que la littérature, il semblerait qu'il existe une association entre une PAPP-A ≤ 5ème percentile (≤ 0,415 MoM) et un risque augmenté de survenue d'une pré-éclampsie au cours de la grossesse. Les études sont en revanche moins nombreuses à démontrer une association entre des taux anormaux de β-HCG et le risque de pré-éclampsie.

La prédicitivé de la PAPP-A n'étant toutefois que peu élevée (autour de 15%), les études proposent plusieurs stratégies de dépistages plus complexes. Elles associent la mesure de la PAPP-A au risque lié aux caractéristiques maternelles, à la mesure du doppler des artères utérines, à la mesure de la tension artérielle moyenne ou au dosage d'autres marqueurs du 1er comme du 2ème trimestre. [19,20,25].

En pratique, il nous semble donc important de porter une attention particulière aux valeurs des MST1. Même si ces valeurs à elles seules ne sont pas essentielles à la prise en charge des grossesses, elles pourront néanmoins nous inciter à être encore plus vigilants sur les prises de tension artérielle ou sur les signes d'hypertension et de pré-éclampsie. Il serait néanmoins intéressant de continuer à explorer la voie d'un éventuel dépistage combiné de la pré-éclampsie, comme il est déjà proposé par certains laboratoires. Si nous arrivons à trouver un test assez sensible et spécifique, il sera ainsi possible de limiter le risque d'apparition de la pré-éclampsie en administrant un traitement préventif à base d'acide acétylsalicylique, comme cela est fait dans la prévention de sa récidive. [9]

Conclusion

Les marqueurs sériques du premier trimestre de grossesse, de part leur caractère précoce, pourraient être de bons outils pour aider le dépistage des pathologies qui surviendraient plus tard dans la grossesse. Plusieurs auteurs ont cherché à montrer une association avec différentes pathologies : la pré-éclampsie, le diabète gestationnel, le retard de croissance intra-utérin, l'accouchement prématuré… Notre étude s'est concentrée sur la pré-éclampsie. Contrairement aux données de la littérature, elle ne retrouve pas d'association entre la PAPP-A et les β-HCG ≤ 0,5 MoM et cette pathologie. Elle ne retrouve pas non plus d'association avec la précocité et sévérité de la pré-éclampsie. Elle montre cependant une association statistiquement significative entre la PAPP-A ≤ 0,5 MoM et le retard de croissance intra-utérin chez les femmes atteintes de pré-éclampsie.

La principale limite de cette étude est son caractère rétrospectif. Il conviendrait donc de réaliser une étude de cohorte prospective, avec un échantillon plus large, pour évaluer l'association entre des valeurs anormales des marqueurs et la précocité et sévérité de la pré-éclampsie.

En pratique courante, nous recommandons tout de même de porter un œil attentif aux valeurs de la PAPP-A et des β-HCG sur les comptes-rendus du dépistage de la trisomie 21 et de s'appuyer sur les protocoles de service progressivement mis en place pour permettre un dépistage précoce de la pré-éclampsie (notamment avec la réalisation de dopplers utérins et la surveillance attentive du risque augmenté de RCIU). Il semblerait également judicieux de renseigner les valeurs exactes des marqueurs dans les dossiers des patientes, afin de faciliter de prochaines études.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé - Evaluation des Stratégies de dépistage de la trisomie 21

   Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540874/fr/evaluation-des-strategies-de-depistage-de-la-trisomie-21?xtmc=&xtcr=4

2. Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, Olsen IM, Laursen LS, Christiansen M, et al. Expression of Recombinant Human Pregnancy-associated Plasma Protein-A and Identification of the Proform of Eosinophil Major Basic Protein as Its Physiological Inhibitor. *J Biol Chem. 6 oct 2000;275(40):31128-33.*

3. Fowden AL. The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta. oct 2003;24(8-9):803-12.*

4. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock J-A, et al. Obstetrical Complications Associated With Abnormal Maternal Serum Markers Analytes. *J Obstet Gynaecol Can. 1 oct 2008;30(10):918-32.*

5. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. sept 2013;170(1):1-7.*

6. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG Int J Obstet Gynaecol. 1 mars 2014;121:14-24.*

7. SFAR, CNGOF, SFMP, SFNN. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de la pré-éclampsie. 2009

   Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_preeclampsie_fr_BM2.pdf

8. E.Clouqueur, D.Subtil, G.Robin, V.Tsatsaris. Que reste-il des indications de l'aspirine en cours de grossesse ? 2010

   Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GO_039_clouqueur.pdf

9. OMS. Prévention et traitement de la pré-éclampsie et de l'éclampsie. Résumé des recommandations.

10. CNGOF, SFHTA. Recommandations pour la pratique clinique sur l'HTA et grossesse. 2013

    Disponible sur: http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/apercu?path=RPC%2BCOLLEGE%252FRPC%2BCNGOF%2B_HTA_et_grossesse_2015202.pdf&i=3922

11. Geyl C, Subtil D, Vaast P, Coulon C, Clouqueur E, Deruelle P, et al. [Interpretation of atypical values of maternal serum markers]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). janv 2014;43(1):5-11.*

12. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn. 1 janv 2008;28(1):7-10.*

13. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn. 1 sept 2002;22(9):778-82.*

14. CNGOF. Protocoles en Gynécologie-Obstétrique. 2ème édition. Elsevier Masson, 2012.

15. Courbes de morphométrie néonatale AUDIPOG.

    Disponible sur: http://www.audipog.net/courbes_morpho.php#calcul

16. Muller F, Dreux S, Czerkiewicz I, Bernard M, Guibourdenche J, Lacroix I, et al. Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : justification des commentaires appliqués par les biologistes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. nov 2014;43(9):671-9.*

17. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ. 12 mars 2005;330(7491):565.*

18. Merviel P, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J. [Risk factors of preeclampsia in single pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). sept 2008;37(5):477-82.*

19. 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.e1-10.*

20. Goetzinger K, Tuuli M, Cahill A, Macones G, Odibo A. Development and Validation of a Risk Factor Scoring System for First-Trimester Prediction of Pre-Eclampsia. *Am J Perinatol. déc 2014;31(12):1049-56.*

21. 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. janv 2016;214(1):103.e1-103.e12.*

22. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn. mars 2017;37(3):253-65.*

23. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol. 1 oct 2004;191(4):1446-51.*

24. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG Int J Obstet Gynaecol. 1 oct 2000;107(10):1265-70.*

25. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn. 1 oct 2005;25(10):949-53.*

26. Park HJ, Shim SS, Cha DH. Combined Screening for Early Detection of Pre-Eclampsia. *Int J Mol Sci. 4 août 2015;16(8):17952-74.*

Annexes

Annexe n°1 : comparaison de la PAPP-A ≤ 0,25 MoM dans chaque groupe

	PAPP-A ≤ 0,25 MoM	OR [IC à 95%]	p-value
Cas (n;%)	2	5,23 [0,24-112,07]	0,29
Témoins (n;%)	0		

Annexe n°2 : précocité et sévérité de la pré-éclampsie par rapport à un seuil de PAPP-A de 0,25 MoM

	PAPP-A (en MoM)		
	<0,25	**>0,25**	
	N = 2	**N = 43**	**p-value**
Terme de diagnostic (me ; ie)	34,1 ± 3,4	35,6 ± 6,9	0,8502
PE sévère (n;%)	2 (100)	22 (51,2)	0,4909
Critères de sévérité (n ; %)	*n=2*	*n = 22*	
TA > 16/10	2 (100)	17 (77,3)	0,99
Atteinte rénale	0	7 (31,8)	0,5211
HELLP syndrome	0	3 (13,6)	0,99
HRP	0	1 (4,5)	0,99
Eclampsie	0	0	1
RCIU	1 (50)	10 (45,5)	0,4333

Résumé

But. Les marqueurs sériques dosés au premier trimestre de grossesse dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 présentent un intérêt dans la prédiction des pathologies de la grossesse de part leur caractère précoce. L'objectif principal de cette étude était de rechercher une différence des taux de PAPP-A et de β-HCG entre des patientes atteintes de pré-éclampsie et des témoins. Les objectifs secondaires étaient de rechercher une association entre des taux faibles des marqueurs sériques (≤ 0,5 MoM) et la précocité, la sévérité et les critères de sévérité de la pré-éclampsie.

Matériel et méthodes. Nous avons réalisé une étude cas-témoins au sein de l'Hôpital Couple Enfant de Grenoble. Les cas étaient constitués des patientes ayant eu un diagnostic de pré-éclampsie entre le premier janvier 2015 et le 31 décembre 2016. Chaque cas a été apparié à un témoin sur quatre critères : l'âge, la parité, la consommation de tabac et l'IMC. Le critère de jugement principal était la valeur en MoM de la PAPP-A et des β-HCG.

Résultats. 90 sujets ont été inclus dans l'étude. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative des taux de PAPP-A et de β-HCG entre les deux populations. Les marqueurs sériques abaissés (≤ 0,5 MoM) n'étaient pas significativement associés à la pré-éclampsie, ni à sa précocité et sévérité. Dans la population cas, une PAPP-A ≤ 0,5 MoM était significativement associée au retard de croissance intra-utérin (RCIU) (p=0,0141).

Conclusion. Contrairement à la littérature, notre étude n'a pas retrouvé d'association significative entre des taux abaissés des marqueurs sériques et la pré-éclampsie, ni avec sa précocité et sa sévérité. Une PAPP-A abaissée est cependant associée au RCIU.

Mots clés : pré-éclampsie, marqueurs sériques, valeur prédictive