



**HAL**  
open science

# Évaluation de la concordance statistique du ratio protéinurie/créatininurie, en comparaison de la protéinurie des 24 heures, chez les patientes pré-éclamptiques

Marine Belhadia

► **To cite this version:**

Marine Belhadia. Évaluation de la concordance statistique du ratio protéinurie/créatininurie, en comparaison de la protéinurie des 24 heures, chez les patientes pré-éclamptiques. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01583393

**HAL Id: dumas-01583393**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01583393>**

Submitted on 7 Sep 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.

Université de Bordeaux 2 – Victor Segalen  
**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2016

N°3178

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en MEDECINE**  
**Spécialité Gynécologie - Obstétrique**

Présentée et soutenue publiquement le 18 novembre 2016 à Bordeaux par

**Belhadia Marine**

Née le 22 décembre 1988 à Auch

**Evaluation de la concordance statistique du ratio protéinurie/créatininurie, en  
comparaison de la protéinurie des 24 heures, chez les patientes pré-éclampsiques.**

**Directrice de thèse :**

Madame le Dr Anaïs BERTHELOT

**Rapporteur de thèse :**

Madame le Professeur Alexandra BENACHI

**Jury :**

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY

Président du jury

Monsieur le Professeur Peter VON THEOBALD

Membre du jury

Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU

Membre du jury

Madame le Docteur Muriel-Yahsou DELMAS

Membre du jury

## **Remerciements**

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ma thèse et je vous en remercie. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Peter VON THEOBALD

J'ai eu le plaisir de découvrir la gynécologie dans votre service, j'ai pu profiter de votre enseignement, de votre disponibilité et de votre grande expérience. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU,

Vous m'avez accueillie chaleureusement dans votre service où j'ai pu apprécier vos qualités humaines, votre expérience et votre sens clinique. La confiance et l'aide que vous m'avez toujours accordées sont un soutien précieux. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde admiration et de ma gratitude.

Madame le Docteur Muriel-Yahsou DELMAS

Tout au long de ce travail j'ai pu bénéficier de vos précieux conseils et de la pertinence de vos remarques. Avec mes remerciements et tout mon respect.

Madame le Professeur Alexandra BENACHI,

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de le juger. Soyez assurée de mon profond respect.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Anaïs BERTHELOT-RICOU,

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Merci pour tes conseils avisés et ta relecture attentive.

Au service de bio-statistique du CHU de Saint Denis de la Réunion,

A Cyril FERDYNUS,

Merci pour votre travail précieux, votre avis d'expert et votre relecture attentionnée.

A ma famille,

A ma mère, qui me manque...

A mes parents de cœur, Nora et José, merci pour tout ce que vous avez fait et continuez à faire pour moi, malgré les kilomètres.

A mes frères et sœurs : Dounia, Inès, Ryan, Sarah, Abdel-Waheb. Et aux petits nouveaux qui sont venus agrandir la famille : Shaim, mon petit cœur, Inaya, Tasnim, Aya.

A Zouzoute et Fouzi, et à vos trois princesses, toujours là pour me remonter le moral.

A Nadia, à Samira et Toufik, à Bébé, à Titi, à Zahia, à Toto, à Belhaid.

A mes grands-parents.

A mes modèles :

Amandine Faux, ma préférée. Guillaume Nicolet, mon adoré. Thomas Dennis, le parfait.

Aux chefs qui ont égrené mon parcours et ont participé à ma formation, à l'équipe de St Denis : à Anca, à Julie, au Dr Cuillier, à l'équipe de St Pierre : Antoinette, Aurore, Nicolas, Cyril, à l'équipe de St Paul : Dr Chevallier, Anne, Florence, Marie, Thomas, Corinne, aux Bordelais : Mathieu, Claire, Ahlem, Emeline, Sophie, Guillaume, Julie, aux urologues : Vanessa, Benjamin, Jocelyn (merci pour les remerciements), Raphael, Jean, Grégoire.

A mes co-internes : Phuong, Bérénice, Anne-Laure, Juju, Clémentine, Pauline, Aurélien, Melissa, Sophie, Alix, Anna, Marion, Marie, Marine, Charlotte, Alexandra, Adeline (mon urologue préférée), Justine, Sophie, Marion, Charlotte, et un merci particulier à ceux qui me supportent malgré mes sautes d'humeurs : le soldat Dupitout, Mélanoche (mon binôme), Clément, Max, Jeanne.

A Chloé, Chouchou, merci d'être là au quotidien, à me supporter dans la mauvaise humeur, mais aussi dans la joie. Mais bientôt à nous les vacances.

Aux sportives du dimanche : MCS, Eline, Lisa et Giulia : merci pour les fous rires, les soirées top chefs et les grenailles.

A Carolin, toujours prête à me reconforter malgré la distance, à me faire rire quand il le faut, à me raconter ses petits tracas du quotidien comme si on habitait toujours sous le même toit. Merci d'être là. Notre prochain rendez vous sera sous le soleil.

A Flor, à nos 15 ans d'amitié, et qui a mis au monde le plus beau des filleuls : Ewen. A Rominou pour me supporter à chaque fois que je viens vous embêter à Toulouse.

A Agathe et Bob, sans vous mon externat n'aurait pas été le même. Vous m'avez aidé à passer ces 5 années dans la bonne humeur. Et je sais qu'Agathe m'aimera quoi qu'il arrive.

A Justine, pensée pour toi, partie là bas dans le froid...

A Sarah et Fla, à Fla et Sarah, (pas de jalouse !), toujours partantes pour des vacances aux quatre coins du monde, même si notre coin préféré reste le Portugal.

Aux amis Réunionnais : Marie (même si c'est Bordeaux qui nous a rapproché), Céline, Diane et Arnaud (et Charlie), Caro et Flo, Danette, Anouk, Morgane, Sabrin, Anne-So, Brice, Choupi, Mimi, à Lapin.

A l'équipe de Terre Rouge France, merci pour ces deux missions, à Laurène, à Marjo, à Jean Phi, à Tarik, à Pascale, au Lions Club.

A mon Jean-Loulou, parti trop tôt...

A tout ceux que j'oublie.

## Table des matières

<b>I</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>6</b>
1	Définition .....	6
2	Critères de sévérité .....	6
3	Incidence de la pré-éclampsie .....	6
4	Physiopathologie .....	7
5	Facteurs de risque .....	7
6	Complications .....	7
7	Protéinurie .....	8
	a. Mécanisme de la protéinurie.....	8
	b. Modifications physiologiques pendant la grossesse.....	8
	c. Mesure de la protéinurie .....	8
	d. Intérêt en obstétrique .....	9
8	Objectif.....	9
<b>II</b>	<b>Matériel et Méthode .....</b>	<b>10</b>
1	Critères d'inclusion.....	10
2	Recueil de données .....	10
	a. Données biologiques: protéinurie des 24h et calcul du RPC.....	10
3	Analyse statistique .....	11
<b>III</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>12</b>
1	Evaluation statistique de la concordance des tests P24 et RPC.....	14
2	Evaluation des performances diagnostiques du RPC.....	15
3	Concordances entre les dernières mesures de la P24 et du RPC et accouchement en urgence pour pré éclampsie.....	17
<b>IV</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>18</b>
<b>V</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>22</b>
<b>VII</b>	<b>Glossaire et Abréviations.....</b>	<b>25</b>

# **I Introduction**

## **1 Définition**

La pré-éclampsie (PE) est une complication spécifique de la grossesse, qui est l'une des premières causes de morbi-mortalité dans le monde (1).

Le diagnostic est posé devant l'association d'une hypertension artérielle (HTA), pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 140$  mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq 90$  mmHg, et d'une protéinurie  $\geq 0,3$  g par 24 heures, à partir de 20 semaines d'aménorrhées (SA), chez une patiente ne présentant auparavant ni HTA ni protéinurie.

Elle sera considérée comme précoce si elle survient avant 32 SA.

## **2 Critères de sévérité**

La PE est considérée comme sévère si elle présente l'un des critères suivant (2) :

- HTA sévère : PAS  $\geq 160$  mmHg et/ou PAD  $\geq 110$  mmHg,
- atteinte rénale avec : oligurie ( $< 500$  ml/24h) ou créatinine  $> 135$   $\mu\text{mol/L}$  ou protéinurie  $> 5$  g/24h,
- OAP ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome (*Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet syndrome*),
- éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes ostéo-tendineux polycinétiques, céphalées),
- thrombopénie  $< 100$  g/L,
- hématome rétro-placentaire (HRP) ou retentissement fœtal.

## **3 Incidence de la pré-éclampsie**

En France, l'incidence est estimée entre 1 et 3% des grossesses chez les nullipares et 0,5 et 1,5 % des grossesses chez les multipares (3). Une revue récente évaluerait l'incidence mondiale à 4,6% (4).

L'incidence de la PE semble augmenter avec l'âge gestationnel et quelques cas surviennent ou sont découverts après l'accouchement. Le risque de développer une PE en cas d'hypertension artérielle gravidique serait compris entre 15 et 25% et serait d'autant plus important si l'HTA est survenue précocement dans la grossesse. Avec une HTA qui surviendrait après 36 SA ce risque ne serait plus que de 10% (5).

## 4 Physiopathologie

La compréhension de la physiopathologie de la PE reste incomplète. Cependant les données actuelles permettent de s'orienter vers un schéma physiopathologique incluant plusieurs étapes :

- un défaut de remodelage vasculaire utérin responsable d'une hypo-perfusion de la chambre intervillieuse ;
- une hypoxie placentaire et un stress oxydant induisant un dysfonctionnement généralisé du syncytiotrophoblaste ;
- un dysfonctionnement de l'endothélium maternel lié à diverses substances libérées par le placenta dans la circulation maternelle et conduisant aux signes cliniques de la maladie (6).

Certaines recherches actuelles laissent à penser qu'il y aurait des phénomènes immunologiques qui entreraient en jeu avant la conception (7).

## 5 Facteurs de risque

Les facteurs de risque de la PE sont multiples. Les plus fréquemment retrouvés sont : la nulliparité, ou plutôt la primiparité, un antécédent de PE, l'hypertension artérielle chronique, l'âge maternel inférieur à 20 ans ou supérieur à 35 ans, un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30, les grossesses multiples, les maladies auto-immunes, l'insuffisance rénale chronique, l'origine ethnique, les antécédents familiaux de PE, le stress (8).

## 6 Complications

Les complications de la pré-éclampsie dépendent de plusieurs facteurs : l'âge gestationnel au moment du diagnostic, la sévérité de la maladie, la qualité de la prise en charge, et des pathologies associées.

Les complications maternelles sont (9) :

- l'Hématome Rétro-Placentaire (HRP) : 1 à 4%
- la Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée (CIVD) : 10 – 20 %
- l'Œdème Aigu du Poumon (OAP) : 2 – 5 %
- l'insuffisance rénale aigue : 1 – 5%
- l'éclampsie : < 1%
- l'insuffisance hépatique ou la rupture sous capsulaire du foie : < 1 %
- l'accident vasculaire cérébral, le décès et les complications cardio-vasculaires à long terme : rare.



Les complications fœtales sont (9) :

- l'accouchement prématuré : 15 – 67 %
- le retard de croissance intra-utérin (RCIU) : 10 – 25 %
- l'hypoxie fœtale / atteinte neurologique : < 1 %
- les complications cardio-vasculaires à long terme associé au petit poids de naissance.

## **7 Protéinurie**

### **a. Mécanisme de la protéinurie**

L'origine des protéines présentes dans l'urine définitive est à parts égales plasmatique et tissulaire. Au niveau rénal, les protéines plasmatiques subissent deux phénomènes successifs : une filtration glomérulaire et un métabolisme de réabsorption/catabolisme tubulaire. Les protéines tissulaires sont synthétisées par les cellules épithéliales du tubule distal (10).

Une protéinurie pathologique est définie quantitativement par une excrétion journalière supérieure à 0,15 g/24h de protéines et/ou qualitativement par la présence de protéines normalement absentes de l'urine (11).

### **b. Modifications physiologiques pendant la grossesse**

La grossesse normale s'accompagne dès le premier trimestre de modifications physiologiques rénales anatomiques et fonctionnelles. La taille des reins augmente ainsi de 1 à 1,5 cm, et le volume rénal de 30%. Cette augmentation se fait au profit des secteurs vasculaires et interstitiels, sans augmentation du nombre de néphrons. En effet, la grossesse s'accompagne d'une vasodilatation systémique liée en partie à la sécrétion ovarienne d'une hormone : la relaxine (12). Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est augmenté dès le premier trimestre de la grossesse, et la créatininémie baisse, avec une normale entre 35 et 70  $\mu\text{mol/L}$ . Avec un retour à la normale au 3<sup>ème</sup> trimestre. L'évaluation de la fonction rénale par les formules habituelles sous estime le DFG, c'est pourquoi elle repose sur le suivi de la créatininémie, et sur la clairance de la créatinine endogène (concentration urinaire de créatinine x débit urinaire/concentration plasmatique de créatinine  $\{U \times V/P\}$ ). On observe également une augmentation de la glycosurie et de la protéinurie avec une normale inférieure à 0,3 g/ 24h (13).

### **c. Mesure de la protéinurie**

Le gold standard de la quantification de la protéinurie est le dosage de la protéinurie sur le prélèvement des urines pendant 24h (P24), avec une normale, pendant la grossesse, inférieure à 0,3 g/24h (9,14). Depuis plusieurs années, la difficulté du recueil des urines pendant 24

heures a poussé les spécialistes, en particuliers les néphrologues, à chercher une alternative. En effet, nous imaginons assez bien que garder les urines pendant 24 heures, avec un récipient intermédiaire entre la miction et le pot de recueil, de façon propre, peut être compliqué, d'autant plus chez une patiente enceinte.

Il existe une autre mesure de l'excrétion urinaire des protéines : la mesure d'un ratio sur échantillon urinaire. Ce recueil peut être effectué à tout moment de la journée, en milieu de jet, dans un récipient propre et perméable (15). Ce ratio peut être le rapport protéinurie sur créatininurie (RPC) ou le rapport albuminurie sur créatininurie (RAC). Les valeurs normales dans la population générale sont de 0,2 g/g (= 0,02 g/mmol) pour le RPC, et de 0,3 g/g pour le RAC (= 0,03 g/mmol) (16).

Pour les dosages concernant le suivi de l'insuffisance rénale, la concordance statistique entre les résultats de la P24 et le RPC, ou le RAC, est excellente. Ainsi depuis 2011, les recommandations des sociétés savantes de néphrologie et l'HAS (Haute Autorité de Santé) sont sans équivoque et recommandent une mesure par ratio : le recueil des 24 heures n'est plus nécessaire pour la surveillance des patients insuffisants rénaux chronique (15,16).

#### **d. Intérêt en obstétrique**

En obstétrique, plusieurs études ont cherché à montrer l'intérêt du RPC dans la prise en charge des patientes pré-éclampsiques. Cela représente une alternative intéressante à la P24, car c'est un examen simple, peu coûteux, et donnant un résultat plus rapide. Son utilisation en remplacement de la P24 aurait un intérêt d'une part pour le diagnostic de pré-éclampsie, permettant d'éviter des hospitalisations inutiles en cas de résultat négatif, et d'autre part d'améliorer le délai de prise en charge des pré-éclampsies sévères.

## **8 Objectif**

L'objectif de notre travail était dans un premier temps de mesurer la concordance entre les résultats de la protéinurie des 24 heures et de la protéinurie calculée par ratio (protéinurie/créatininurie). Dans un second temps, nous avons évalué la performance diagnostique du RPC sur les patientes pré-éclampsiques selon leur gravité.

## **II Matériel et Méthode**

Il s'agit d'une étude rétrospective, bicentrique, se déroulant au CHU de Saint Denis, La Réunion, du 1<sup>er</sup> avril au 31 décembre 2014 et au CHU de Bordeaux, du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2015, incluant toutes les patientes pré-éclamptiques ayant eu une P24 dans l'établissement.

### **1 Critères d'inclusion**

Pour être incluses, les patientes devaient être enceintes de plus de 20 SA, consultant au CHU, ou bénéficiant d'un transfert in-utéro, et associant une hypertension artérielle à une protéinurie (bandelette urinaire positive ou test effectué à l'extérieur positif). Elles bénéficiaient alors d'une P24, débutée au moment de leur entrée, quel que soit l'heure d'admission, ainsi qu'un calcul concomitant du RPC, réalisé sur les urines des 24 heures, par le même laboratoire. Ces examens ont été réalisés autant de fois que le nécessitait la prise en charge obstétricale. Les critères d'exclusion étaient l'antécédent de néphropathie, les grossesses de moins de 20 SA et les patientes n'ayant pas bénéficié d'au moins un couple de mesures P24 et RPC concomitant.

### **2 Recueil de données**

Les données ont été obtenues à partir du dossier obstétrical, informatique et papier. Les données portaient sur la patiente : âge, parité, IMC - sur les antécédents personnels : HTA, diabète, maladies auto-immunes - sur les antécédents obstétricaux : diabète gestationnel (DG), PE, éclampsie, retard de croissance intra-utérin (RCIU) - sur l'examen à l'arrivée : signes fonctionnels d'HTA, l'état néonatal, le bilan vasculo-rénal - sur l'hospitalisation – sur l'accouchement et sur le post-partum.

#### **a. Données biologiques: protéinurie des 24h et calcul du RPC**

La protéinurie des 24 heures était obtenue par recueil de la totalité des urines de la patiente sur une durée de 24h. Le volume total étant noté par le préleveur et un échantillon de ce volume total recueilli pour le dosage de la protéinurie. Les protéines urinaires totales (en g/l) étaient dosées grâce à une technique automatisée au rouge de pyrogallol sensibilisé au SDS (sodium-dodecyl-sulfate), puis rapportées au volume des 24h pour donner le résultat de protéinurie des 24h.

Pour le calcul du RPC le même dosage de protéines urinaires totales était utilisé. Le dosage de la créatininurie (en mmol/l) était dosée grâce à une technique colorimétrique de Jaffé compensée.

Le RPC était obtenu par le calcul suivant : protéinurie (en g/l) divisée par la créatininurie (en mmol/l), le résultat est rendu en mg/mmol.

$$\text{RPC (mg/mmol)} = (\text{protéinurie (g/l)} / \text{Créatininurie (mmol/l)})$$
$$\text{ou RPC (mg/g)} = (\text{protéinurie (g/l)} / \text{Créatininurie (mmol/l)}) \times 10$$

La multiplication du RPC par 10, pour passer de mg/mmol en mg/g, permet d'avoir des résultats que l'on peut mettre en parallèle à la P24, quand celle ci est exprimée en mg/24h. Par exemple pour le seuil de 30 mg/mmol, nous obtenons un RPC à 300 mg/g, qui équivaut à une P24 de 300 mg/24 heures. Cette multiplication par 10 est expliquée par le fait que 1 mg/L de créatininurie est égale à 8,84  $\mu$ mol/l (17).

### 3 Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées en termes de pourcentages, les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyenne et écart type à la moyenne.

Les comparaisons bivariées de variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du test du Chi-deux de Pearson ou du test exact de Fisher en fonction des conditions d'application. Les comparaisons bivariées de variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test de Mann-Whitney ou du test de t de Student en fonction des conditions d'applications.

La concordance entre les deux méthodes a été estimée à l'aide d'un graphique de Bland et Altman ainsi qu'à l'aide du coefficient de corrélation intra-classe kappa ( $\kappa$ ).

La sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (VPP), la valeur prédictive négative (VPN) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimés pour mesurer la capacité diagnostique des deux méthodes. Toutes les hypothèses ont été testées de manière bilatérale au seuil à de 5%. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc.).

### **III Résultats**

Nous avons inclus 178 patientes : 39 à la Réunion et 139 à Bordeaux, totalisant 302 couples de dosages (P24/RPC) prélevés au même moment, soit 1,7 couple de dosages (P24/RPC) en moyenne par patiente.

Au CHU de St Denis de la Réunion, sur 1717 accouchements pour la période d'inclusion, 65 patientes étaient pré-éclamptiques, soit 3,8% des naissances vivantes. 26 ont été exclues : 24 car le RPC n'a pas été prélevé de façon concomitante à la P24, et 2 patientes avaient une néphropathie. Sur les 39 patientes incluses, il y avait 4 grossesses gémellaires, et une patiente ayant seulement bénéficié d'une protéinurie du post partum.

Au CHU de Bordeaux, sur 5454 accouchements, une recherche informatisée a permis de retrouver 223 patientes codées pré-éclamptiques, soit 4,1%.

84 patientes (37,6 %) n'ont pas pu être incluses :

- 62 ont été déclenchées ou césarisées avant d'avoir pu bénéficier d'une P24,
- 17 avaient une protéinurie normale,
- 5 avaient une néphropathie,
- et 9 ont été exclues pour une raison autre.

Sur les 139 patientes incluses à Bordeaux il y avait 15 grossesses gémellaires, 18 patientes ayant seulement bénéficié d'une protéinurie du post partum (dont une grossesse gémellaire) et chez 6 patientes on retrouvait une mort fœtale in utéro ou une interruption médicale de grossesse.

La description comparative des populations réunionnaise et bordelaise est synthétisée dans le **tableau 1**. Les deux populations étaient comparables sur la majorité des critères étudiés. L'IMC, la gestité, l'antécédent de PE et la TAS à l'entrée étaient significativement plus élevés à la Réunion.

**Tableau 1.** Description de la population

	<b>La Réunion</b>	<b>Bordeaux</b>	<b><i>p</i></b>
n (% population totale)	39 (21,9)	139 (78,1)	
<b><u>POPULATION</u></b>			
Age <sup>a</sup>	30,8 (5,9)	31,2 (5,6)	<i>p</i> = 0,9
IMC <sup>a</sup>	30,8 (9)	26,7 (7)	<i>p</i> = 0,0128
Gestité <sup>a</sup>	3,1 (1,8)	2,2 (1,4)	<i>p</i> = 0,0021
Parité <sup>a</sup>	1,5 (1,6)	1,6 (0,8)	<i>p</i> = 0,12
Grossesses multiples <sup>b</sup>	4 (10,3)	12 (9,45)	<i>p</i> = 0,23
<b><u>ANTECEDENTS</u></b>			
Fausse couche <sup>b</sup>	3 (7,7)	25 (19,7)	<i>p</i> = 0,21
Hypertension artérielle <sup>b</sup>	7 (17,8)	9 (7,1)	<i>p</i> = 0,06
Diabète <sup>b</sup>	0 (0)	1 (0,8)	<i>p</i> = 0,76
HTA gravidique <sup>b</sup>	5 (13,2)	8 (6,30)	<i>p</i> = 0,18
Diabète gestationnel <sup>b</sup>	2 (5,1)	3 (2,4)	<i>p</i> = 0,34
Pré-éclampsie <sup>b</sup>	14 (35,9)	10 (7,9)	<i>p</i> = 0,014
<b><u>A L'INCLUSION</u></b>			
Terme d'inclusion <sup>a</sup>	32,6 (3,5)	33 (4)	<i>p</i> = 0,48
Signes cliniques <sup>b</sup>	14 (37,8)	66 (55,9)	<i>p</i> = 0,38
TA systolique <sup>a</sup>	158,1 (18,9)	147,3 (148)	<i>p</i> = 0,002
TA diastolique <sup>a</sup>	91,9 (17,5)	89 (11,8)	<i>p</i> = 0,08
Prot des 24h <sup>a</sup>	1,24 (1,2)	2,31 (2,9)	<i>p</i> = 0,23
Ratio prot/créat urinaire <sup>a</sup>	1,3 (1,4)	2 (2,6)	<i>p</i> = 0,86

a) valeur (écart type)

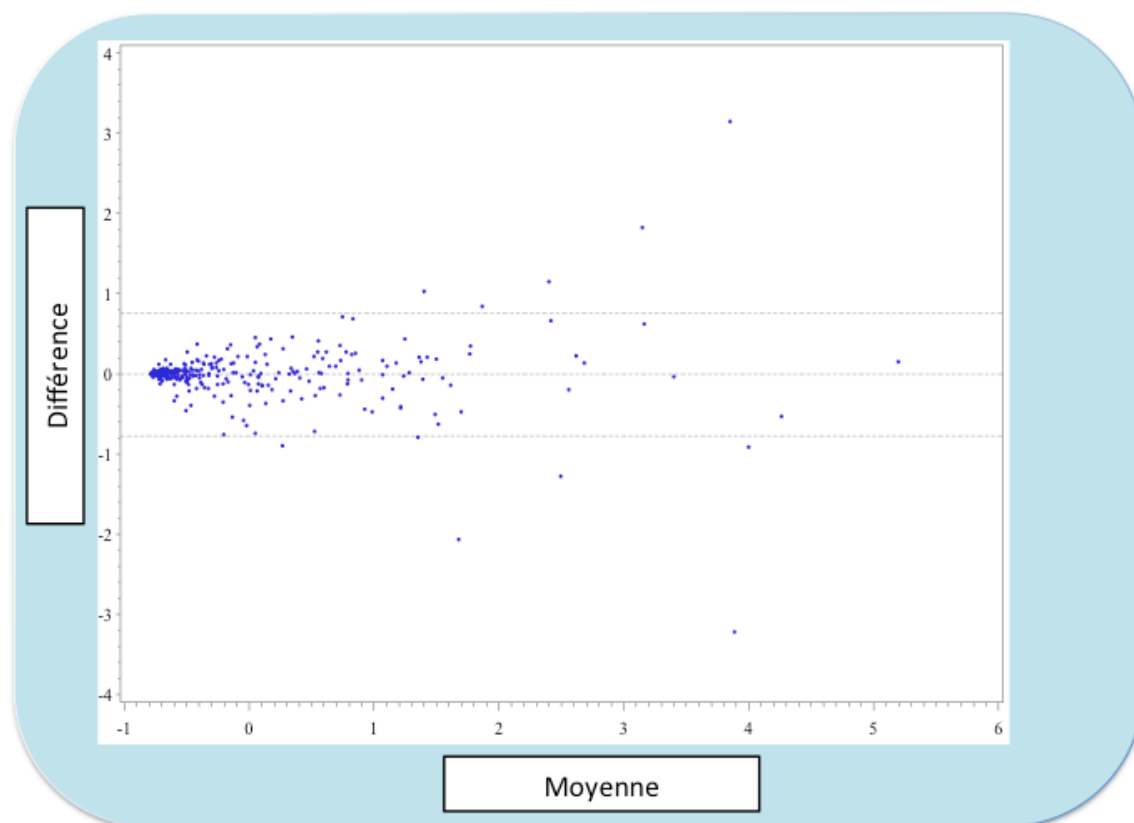
b) valeur (pourcentage de la population concernée)

## 1 Evaluation statistique de la concordance des tests P24 et RPC

Le coefficient de corrélation intra-classe kappa entre la mesure de la P24 et la mesure de la RPC était de 0,90 (IC95% = 0,88-0,92).

Les limites de concordance sont modélisées par le diagramme de Bland et Altman (**figure 1**).

La majorité des valeurs sont comprises entre +2 DS (déviatiion standard) et -2 DS.



**Figure 1.** Diagramme de Bland et Altman : ratio protéinurie/créatininurie vs protéinurie des 24h

## 2 Evaluation des performances diagnostiques du RPC

Le **tableau 2** récapitule les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) du RPC, pour le diagnostic (seuil de la P24 = 0,3 g/24h) et la sévérité (P24 > 2 g/24h), chez les patientes admises pour prééclampsie.

**Tableau 2.** Performances diagnostiques du RPC versus P24

	<b>Diagnostic de PE</b>	<b>PE sévères</b>
<b>Se, % (IC 95%)</b>	92,2 (89-95,3)	87,4 (86,2-94,8)
<b>Sp, % (IC 95%)</b>	70 (53,6-86,4)	96,2 (87-96,4)
<b>VPP, % (IC 95%)</b>	96,6 (54,5-98,8)	94,1 (90-97,3)
<b>VPN, % (IC 95%)</b>	48,8 (33,9-63,9)	91,7 (82,2-93,2)

Note : Se = sensibilité, Sp = spécificité, VPP = valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative,  $p < 0,05$

La réalisation des courbes ROC du RPC a permis de déterminer les meilleurs seuils statistiques pour le diagnostic et la sévérité de la pré-éclampsie. Elles sont représentées par les **figures 2 et 3**. Les seuils obtenus étaient respectivement à 0,3 g/mmol et 1,98 g/mmol, avec des aires sous la courbe à 0,926 (IC95% = 0,877-0,975) et 0,983 (IC95% = 0,972-0,993).



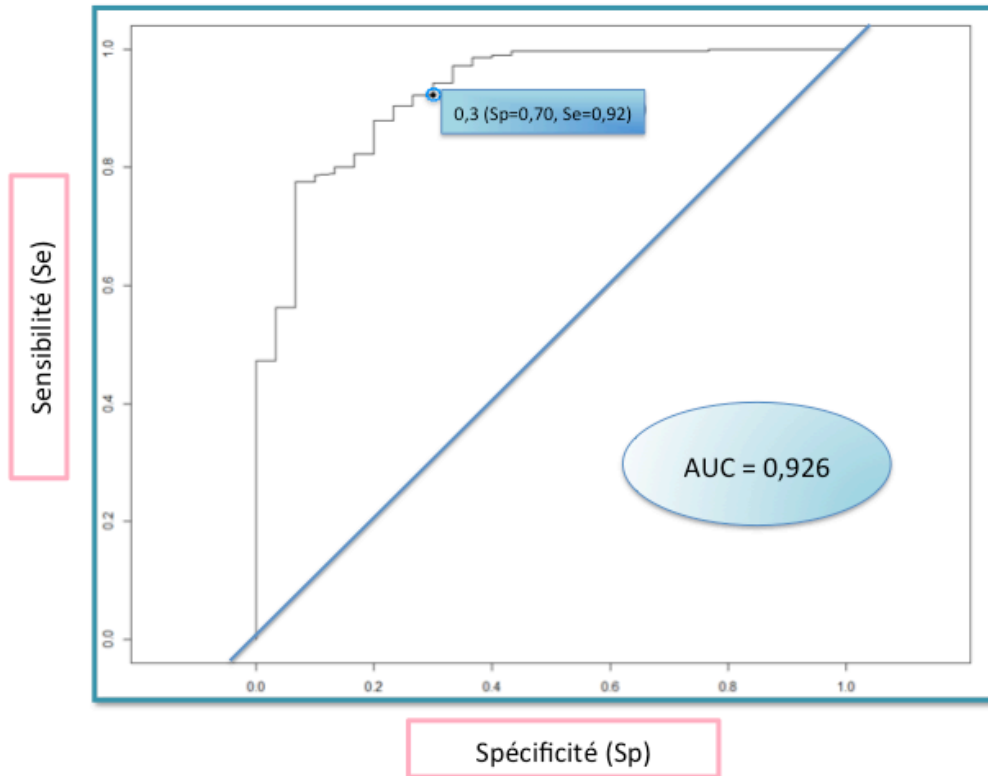


Figure 2. Courbes ROC : pré-éclampsie

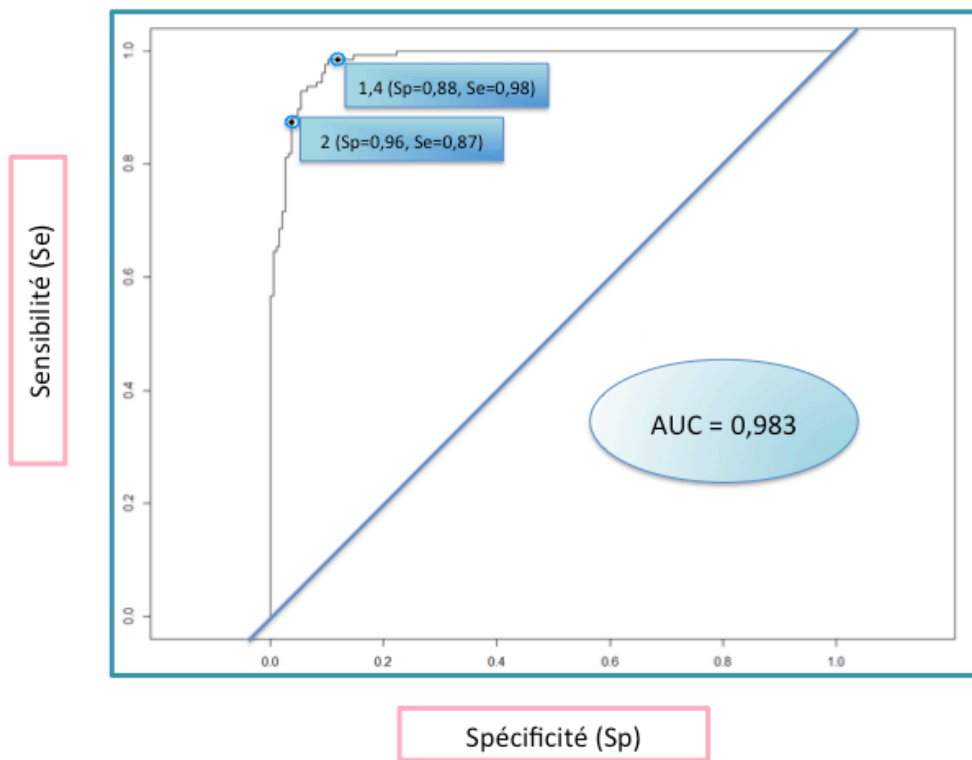


Figure 3. Courbes ROC : pré-éclampsie sévère

### **3 Concordances entre les dernières mesures de la P24 et du RPC et accouchement en urgence pour pré éclampsie**

Sur les 178 patientes incluses dans cette étude, 123 ont accouché en urgence (78,9%). 83 (79%) pour pré-éclampsie et 40 (21%) pour un autre motif (anomalies du rythme cardiaque foetale...).

Pour les patientes ayant une protéinurie des 24h supérieure à 2g (pré-éclampsie sévère), n= 38 (36,2%), le coefficient de corrélation kappa du RPC était à 0,84 (IC95% = 0,78-0,90).

## **IV Discussion**

La protéinurie est l'un des éléments clés dans le diagnostic de pré-éclampsie, et aujourd'hui encore, en obstétrique, le gold standard pour la mesurer est la P24. C'est une méthode contraignante, avec des délais de résultats longs à obtenir. C'est pourquoi le RPC représente une alternative intéressante par sa rapidité, son faible coût et sa facilité de réalisation. L'objectif de notre travail était de tester la concordance des résultats des deux tests : protéinurie des 24 heures et protéinurie calculée par ratio (protéinurie/créatininurie), ce afin de déterminer la possibilité d'utilisation en pratique courante du RPC en remplacement de la P24.

La concordance des deux tests a été évaluée par deux méthodes statistiquement couramment utilisées (19) : le calcul du coefficient de corrélation kappa (20) et la réalisation du diagramme de Bland et Altman (21). La concordance entre 2 tests est considérée comme bonne si le coefficient kappa est supérieur à 0,6, et excellente si celui-ci est supérieur à 0,8. L'ensemble de nos résultats révèle donc une excellente concordance entre la mesure de la P24 et du RPC avec un coefficient kappa à 0,90 (IC95% = 0,88-0,87) pour les couples (P24/RPC), et un coefficient kappa à 0,84 (IC95% = 0,78-0,90) pour les pré-éclampsies sévères (protéinuries > 2g). Le diagramme de Bland et Altman est une modélisation graphique par nuage de points qui représente la différence de moyenne entre deux mesures. On considère alors que les deux mesures sont concordantes si la différence des moyennes est située dans l'intervalle (-2 DS ; + 2 DS). Ainsi le diagramme que nous avons obtenu montre que la quasi-totalité des mesures sont situées entre les bornes de concordance (-2 DS ; + 2 DS). Seule une dizaine de résultats sont en dehors des déviations standards seuils, sur les 302 couples étudiés, soit moins de 4% de résultats non concordants. Il s'agit donc d'un taux de non concordance acceptable, aucun test biologique n'étant valide à 100%.

Nos résultats chez la femme enceinte semblent corroborer les données de la HAS concernant l'utilisation du RPC en remplacement de la P24. Tout comme pour le suivi de la protéinurie dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique (15), la concordance entre P24 et RPC semble excellente dans le contexte de prééclampsie.

La comparaison statistique des deux tests a permis de déterminer les deux seuils statistiquement significatifs en termes de sensibilité et spécificité : ces seuils étaient 0,3 g/mmol pour le diagnostic et 1,98 g/mmol pour la sévérité. Ces seuils corroborent également les données de la littérature.

En 2015 Bejjani et al publient une revue de la littérature, avec proposition d'un algorithme d'utilisation du RPC pendant la grossesse, dans une démarche diagnostique en cas de suspicion de pré-éclampsie (18). Elle reprend les 5 méta-analyses importantes concernant le RPC des dernières années (22–26). Ces différentes études ont permis de faire ressortir le seuil de 0,3 g/mmol comme le meilleur cut off en termes de sensibilité et spécificité, ce même seuil mis en évidence par notre analyse. La comparaison des résultats de P24 et du RPC retrouve une excellente performance diagnostique du RPC. Pour les faibles protéinuries le RPC présente une Se à 92,2 % (IC95% = 89-95,3) et une excellente VPP à 96,6 % (IC95% = 54,5-98,8). Ces résultats concernent le RPC pour les faibles protéinuries, donc pour le diagnostic de prééclampsie, permettant ainsi de ne pas diagnostiquer une prééclampsie à tort. Le second seuil, à 2 g/mmol, concerne le diagnostic de sévérité des prééclampsies. Avec des résultats tout aussi bons : une Sp à 96,2 % (IC95% = 87-96,4) et une VPP à 94,1% (IC95% = 90-97,3), il permet de ne pas méconnaître une prééclampsie sévère. Les PE sévères représentaient 36,2% de notre population, soit 38 patientes. Malgré des résultats excellents avec un coefficient de corrélation à 0,84 (IC95% = 0,78-0,90), ce faible échantillon nous pousse à émettre des réserves sur son utilisation et une étude à plus grande échelle, avec une cohorte de PE sévère d'une centaine de patientes, permettrait de confirmer cette impression. Ainsi la réalisation d'un RPC en remplacement d'une P24 permettra de ne pas perdre 24 heures pour obtenir le résultat de la protéinurie. Et de pouvoir prendre les décisions obstétricales qui en découlent, dans des délais identiques à ceux de l'attente d'un bilan sanguin.

Certaines études ont retrouvé des résultats discordants, notamment Durnwald (27), dans son étude de 2003. Il avait une population de 220 patientes, dont 76% (n = 168) avaient une protéinurie significative. Il retrouvait une faible corrélation ( $r^2=0,41$ ) entre la P24 et le RPC. Pour un seuil de RPC à 300 mg/g (soit 0,3 g/mmol), il retrouvait une faible VPN à 47,5%, ainsi qu'une Se à 81%, une Sp à 55,8% et une VPP à 85,5%. Pour les protéinuries sévères, avec un seuil de RPC supérieur à 5000 mg/g (soit 5 g/mmol), il avait une faible VPP à 61,9%, une Se à 72,2%, une VPN à 97,5% et une Sp à 96%. Le biais de cette étude repose sur le moment du recueil du RPC, car les patientes étaient prélevées avant le début de la P24 et non de façon concomitante. Or, dans la PE, l'importante variation de la protéinurie en 24 heures rend ininterprétable ces résultats.

Le RPC est largement cité dans les recommandations des différentes sociétés savantes à l'international. En 2010 les recommandations du Royaume-Unis (RCOG) concluent à l'utilisation du RPC en première intention devant la facilité, l'efficacité et l'économie liées à

son utilisation. L'ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) a effectué récemment une mise à jour de ses recommandations de 2000 (28), avec une place du RPC essentielle : il est cité en complément de la P24 pour s'affranchir de la variation d'excrétion de la protéinurie, ou seul, avec un cut off de 30 mg/mmol. L'Australie et la Nouvelle Zélande (29) ne laissent pas de doute dans leurs recommandations de 2014 et évoquent uniquement le RPC comme outil diagnostique, la bandelette urinaire n'étant pas assez sensible et le recueil des 24 heures trop variable.

Il est évident que notre étude n'est pas à grande échelle, cependant notre effectif a été suffisant pour mettre en évidence des résultats statistiquement significatifs et en accord avec les données de la littérature. Il faut noter que la prévalence des patientes pré-éclampsiques sur le nombre de naissances vivantes était de 4%. Ce chiffre, légèrement au-dessus de la moyenne nationale, qui évalue l'incidence entre 0,5 et 3% (3), mais qui serait dans la moyenne mondiale (4).

L'heure du prélèvement du RPC n'a pas été prise en compte dans cette étude. La question sur le moment de prélèvement reste ouverte, avec une tendance à penser que le prélèvement sur les premières urines du matin est plus fiable (30). Cependant la venue aux urgences des patientes de façon aléatoire rend la faisabilité difficile. Néanmoins, la créatininurie étant liée à la masse musculaire de l'individu, elle reste stable au long de la journée et permet d'atténuer cette variation (31).

En conclusion, notre travail avait pour but final de savoir si le prélèvement d'un échantillon d'urine et le calcul du RPC pouvait se substituer au recueil des urines pendant 24 heures, pour le diagnostic précoce, le suivi et le diagnostic de sévérité de la prééclampsie.

Nos résultats ont tous été positifs et concordants avec les données de la littérature. Bien que la réalisation d'une étude nationale soit évidemment plus pertinente quant à la puissance des résultats statistiques, il nous semble que le RPC pourrait être une alternative à la P24, comme c'est le déjà cas pour la surveillance de l'insuffisance rénale chronique (recommandé par la HAS), sans modifier le pronostic materno-fœtal.

Ce test, plus simple, moins coûteux, avec un délai d'obtention plus court, permettrait à la fois de réduire le nombre d'hospitalisations inutiles en cas de protéinurie négative sur RPC, et réduirait de fait le coût de santé publique. Il apporterait une amélioration du délai de prise en charge de la pathologie sévère avec un résultat concomitant du bilan sanguin et urinaire, contrairement à la situation actuelle où le résultat de la P24 est connu plus de 24h après l'admission.

Concernant le suivi de la pré-éclampsie il paraît évident que réaliser des RPC quotidiens est moins contraignant pour une patiente, et que ce bilan peut plus facilement être proposé pour un suivi ambulatoire dans le cas de prééclampsies débutantes. Ce changement de pratique permettra une nette réduction des coûts de santé publique dans le cadre de la pathologie vasculo-rénale de la grossesse, et ces données médico-économiques pourraient faire l'objet d'une étude ancillaire.

## V Bibliographie

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet Lond Engl.* 1 avr 2006;367(9516):1066-74.
2. Pottecher T, Luton D, Collet M, Luton D, Pottecher T, Zupan-Simunek V. Recommandations multidisciplinaires relatives à la prise en charge de la prééclampsie. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie [Internet].* Paris: Elsevier Masson; 2009 [cité 30 avr 2016]. p. 296-322.
3. Launoy A, Sprunck A, Collange O, Pottecher T. Prééclampsie, éclampsie, HELLP syndrome: définitions, éléments de diagnostic et de prise en charge. *Congrès Natl Anesth Réanimation.* 2009;
4. 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.
5. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol.* nov 1998;105(11):1177-84.
6. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. *Ann Fr Anesth Réanimation.* mars 2010;29(3):e13-8.
7. Redman C. The six stages of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* juill 2014;4(3):246.
8. Goffinet F. Épidémiologie. *Ann Fr Anesth Réanimation.* mars 2010;29(3):e7-12.
9. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet.* 4 mars 2005;365(9461):785-99.
10. Raidelet L, Bricon TL. Exploration de la protéinurie au laboratoire. *Rev Francoph Lab.* avr 2013;2013(451):75-82.
11. Bingham SA, Williams R, Cole TJ, Price CP, Cummings JH. Reference Values for Analytes of 24-H Urine Collections Known to Be Complete. *Ann Clin Biochem Int J Biochem Lab Med.* 1 nov 1988;25(6):610-9.
12. Conrad KP, Davison JM. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol.* 15 mai 2014;306(10):F1121-1135.

13. Jourde-Chiche N, Gondouin B, Burtey S, Dussol B. Néphropathie et grossesse. 17 janv 2015 [cité 14 avr 2016];
14. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 22 déc 1983;309(25):1543-6.
15. Haute autorité de santé. évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte [Internet]. 2011.
16. Néphrologie G de travail de la S de. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie Thérapeutique*. juill 2009;5(4):302-5.
17. Protéinurie: aspects pratiques [Internet]. NEPHROBLOG. [cité 18 oct 2015]. Disponible sur: <http://nephroblog.org/2011/11/07/proteinurie-aspects-pratiques/>
18. Bejjani L, Nedellec S, Taïeb J, Thervet E, Benachi A. Rapport protéinurie/créatininurie : quelle place dans le diagnostic de la pré-éclampsie ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* [Internet]. [cité 25 oct 2015];
19. Fuhrman C, Chouaïd C. [Concordance between two variables: numerical approaches (qualitative observations - the kappa coefficient-; quantitative measures)]. *Rev Mal Respir*. févr 2004;21(1):123-5.
20. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas*. 4 janv 1960;20(1):37-46.
21. Martin Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*. 8 févr 1986;327(8476):307-10.
22. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. sept 2005;51(9):1577-86.
23. Côté A-M, Brown MA, Lam E, Dadelszen P von, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 1 mai 2008;336(7651):1003-6.
24. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/Creatinine Ratio in Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. juill 2008;112(1):135-44.
25. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4342.



26. Sanchez-Ramos L, Gillen G, Zamora J, Stenyakina A, Kaunitz AM. The Protein-to-Creatinine Ratio for the Prediction of Significant Proteinuria in Patients at Risk for Preeclampsia: a Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci.* 20 mars 2013;43(2):211-20.
27. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2003;189(3):848-52.
28. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health.* avr 2014;4(2):97-104.
29. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1 oct 2015;55(5):e1-29.
30. Verdonk K, Niemeijer I, Hop W, de Rijke Y, Steegers E, van den Meiracker A, et al. Variation of urinary protein to creatinine ratio during the day in women with suspected preeclampsia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* déc 2014;121(13):1660-5.
31. Frouget T. Comment mesurer la protéinurie : sur les urines des 24 heures ou sur un échantillon par le rapport protéinurie/créatininurie ? *Rev Médecine Interne.* déc 2010;31(12):799-803.

## **VII Glossaire et Abréviations**

HTA : hypertension artérielle

PE : pré-éclampsie

PAS : pression artérielle systolique

PAD : pression artérielle diastolique

SA : semaines d'aménorrhées

RPC : rapport protéinurie / créatininurie

IMC : indice de masse corporelle

HRP : hématome rétro-placentaire

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

OAP : œdème aigu du poumon

HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet

DFG : débit de filtration glomérulaire

P24 = protéinurie des 24 heures

RPC : rapport protéinurie sur créatininurie

RAC : rapport albuminurie sur créatininurie

HAS : haute autorité de santé

DG : diabète gestationnel

RCIU : retard de croissance intra-utérin

$\kappa$  : coefficient de corrélation intra-classe kappa

DS : déviation standard

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

Se : sensibilité

Sp : spécificité

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

ISSHP: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists