

Apport du Prima Facie au Centre Hospitalier Gabriel Martin de St Paul de La Réunion: peut-on mieux cibler et améliorer la prise en charge des grossesses à risque vasculo-placentaire? Étude rétrospective sur 1641 issues de grossesse

Sophie Lefebvre

#### ▶ To cite this version:

Sophie Lefebvre. Apport du Prima Facie au Centre Hospitalier Gabriel Martin de St Paul de La Réunion: peut-on mieux cibler et améliorer la prise en charge des grossesses à risque vasculo-placentaire? Étude rétrospective sur 1641 issues de grossesse. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02076012

## HAL Id: dumas-02076012 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02076012

Submitted on 21 Mar 2019

**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 – U.F.R. des sciences médicales

Thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat en médecine

Sophie LEFEBVRE, née le 10 novembre 1986

Soutenance le 26 novembre 2018

Apport du Prima Facie au Centre Hospitalier Gabriel Martin de St Paul de La Réunion.

Peut-on mieux cibler et améliorer la prise en charge des grossesses à risque vasculoplacentaire ?

Etude rétrospective sur 1641 issues de grossesse

Sous la direction de Madame le Docteur Marie DEVRED

Président du jury:

Monsieur le Professeur Peter von THEOBALD

Membres du jury

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY

Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE

Madame le Docteur Marie DEVRED

Rapporteur de thèse :

Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU



Université de Bordeaux – U.F.R. des sciences médicales

Thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat en médecine

Sophie LEFEBVRE, née le 10 novembre 1986

Soutenance le 26 novembre 2018

Apport du Prima Facie au Centre Hospitalier Gabriel Martin de St Paul de La Réunion.

Peut-on mieux cibler et améliorer la prise en charge des grossesses à risque vasculoplacentaire ?

Etude rétrospective sur 1641 issues de grossesse

Sous la direction de Madame le Docteur Marie DEVRED

Président du jury :

Monsieur le Professeur Peter von THEOBALD

Membres du jury

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY

Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE

Madame le Docteur Marie DEVRED

Rapporteur de thèse :

Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU

## Remerciements

A notre Maître et Président du jury,

#### Monsieur le Professeur Peter von THEOBALD

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef de service de Gynécologie-Obstétrique

CHU Nord Réunion

C'est pour nous une joie que vous présidiez ce jury. Nous vous remercions de nous avoir initiée à la

profession et de la bienveillance de votre enseignement.

## Monsieur le Professeur Dominique DALLAY

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Service de Gynécologie-Obstétrique

CHU de Bordeaux

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et nous vous en remercions.

Merci de nous avoir accueillie dans votre service, nous y avons beaucoup appris.

## Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Service de Gynécologie-Obstétrique

CHU de Toulouse

Nous vous remercions d'avoir accepté sans hésitation de faire partie de ce jury.

C'est un honneur pour nous.

## Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef de service de Gynécologie-Obstétrique

CHU Sud Réunion

Nous vous remercions pour vos conseils,

pour votre investissement auprès des internes et votre encadrement bienveillant.

## **Madame le Docteur Marie DEVRED**

Praticien Hospitalier

Chef de service de Gynécologie-Obstétrique

CHGM, St Paul de La Réunion

Merci de nous avoir proposé ce travail, de nous avoir guidée et soutenue tout au long de son

élaboration. Pouvoir faire partie de votre équipe très prochainement est une joie.

À mes parents tellement (peu) voyageurs. À Ma, Pierrot, Roro : I'm waiting for you !!, À la famille, proche et lointaine, à mes amis depuis un petit temps (Soso, Marie, Sté, Clairette, Cécé-balais, et vos magnifiques familles), à Simon et sa famille.

À mes ex-futurs et actuels coloc' (et tous les ex-coloc de Boulogne, Pau, Bordeaux, Dax, Bordeaux bis, La Possession, Petite-Ile), VÉvÈre et Mimi : trop de souvenirs, faites une pause et voyagez dans le temps..., Julie A-E, Mes 2 orthophonistes préférées pour leur relecture au 1000maitre, Héloïse pour nos discussions qui en reviennent (presque) toujours au même sujet ! Jéjé je t'ai envoyé un courrier de remerciements en recommandé A/R, Daniel, mon soutien d'apprentissage Excel (en fait j'avais compris), Guigui mon encadrant officiel « logigramme », JM « ça va bien se passer ».

À mes co-internes : G-O, MG et pédiatres. Emilie, tu as accompagné mes début, milieu et fin d'internat, Marie H, Anne V et la découverte du « staff de chir » avec toi, Juliette, Anaïs L, Claire, Apo, Justine, Emeline, Anne-Lise, les dacquois et bordelais Steph R, Camille C, Mélissa, Manon, Maxime, MatMath, Rox', Lauriane.

À mes co-internes de St Pierre pour leur aide précieuse ces dernières semaines, Laurie, Natacha, JE, Jérome, Emmanuelle, Marly, Sophia : « on va juste faire un petit point rapide ! », Jeannette : j'arrive ! Juju : viens ! Alice, Maud, Elisabeth.

À toutes les personnes qui m'ont appris la médecine avec tout ce qui va autour, de Poissy à la Réunion, en passant par Mayotte et l'Aquitaine, aux sages-femmes et aux infirmières, c'est un bonheur de partager cet intérêt pour le soin avec vous et à mes chefs qui m'ont permis d'être là aujourd'hui : Anaïs B pour avoir guidé mes premiers pas en gynécologie, Asma (1ère garde d'assistante!), Aurore D, Pierre K, Stéphanie R, Hary (« t-t-t-t-t-\* »), Amélie (« le résultat, c'est glaire ... »), Dr Acharian, Matthieu G, Hélène G, Stéphanie B, tout le Bloc de Dax!! Evidemment!! Marion F, Guillaume B, Christine T (« oui je bois de la Ricorée! ») aux filles du 1er et du 5e à Bergo, aux filles du 3e à St Pierre, à Hélène M, merci de t'être préoccupée de mon avenir! Guillaume et Bérénice: « allez viens on cause »! Florence: « le doublage, ah oui, c'est bien ça »! Mélina, le mot clé c'est bienveillance. MERCI! Véronique P, Céline A, Thomas pour une autre relecture .... Coralie D (merci pour ton aide), Coraline G, toute l'équipe d'AMP de St Pierre: quel accueil!!!!! Perrine: ma sauveuse!!, Dr Barau merci d'avoir apporté votre avis sur mon travail et merci pour la chauve-souris.

Merci aux personnes qui m'ont aidée pour ce travail : Marie : encore merci, Mélina de ton implication scrupuleuse, Tatiana pour ton efficacité, l'équipe du CHGM ces derniers mois, merci pour votre soutien.

Enfin, merci aux patientes qui ont gentiment répondu à mes questions au téléphone (petite pensée à Mme X qui a tout de même cru à une blague téléphonique).

## Table des matières

Re	m	erciements	5
Ac	ro	nymes et sigles	. 13
Pr	és	entation du sujet	. 15
l.		Introduction	. 22
II.		Matériel et méthodes	. 23
	1.	Description de la démarche de soins Prima Facie	. 23
	2.	Intérêt de l'étude descriptive rétrospective	. 24
	3.	Population d'étude et variables recueillies	. 25
	4.	Exclusions	. 27
	5.	Analyse statistique	. 28
IV.		Résultats	. 29
	1.	Population Prima Facie incluse	. 29
	2.	Répartition des patientes au cours de la consultation Prima Facie	. 30
	3.	Facteurs de risque indiquant l'analyse des Doppler utérins	. 33
	4. Do	Comparaison des groupes pour lesquels il existait et il n'existait pas d'indication d'analyse oppler	. 34
	5.	Comparaison des populations « à risque » et « non à risque »	. 35
	6.	Surveillance des populations « à risque » et « non à risque »	. 37
	7.	Issues de grossesse des patientes de la population « HAS »	. 37
	8.	Prophylaxie par aspirine et issues de grossesse des populations « à risque » et « non à	
	ris	sque »	
	9.	·	
	10		
	11	L. Issues de grossesse avant et après la mise en place du Prima Facie	. 41
V.		Discussion	
	1.	Faisabilité du Prima Facie	. 43
		Une faible proportion de patientes bénéficie du Prima Facie	
		La pratique quotidienne du Prima Facie	. 44
		Respect des recommandations et du protocole Prima Facie	
	2.	Description de la population qui a bénéficié du Prima Facie	. 45
		Notre population Prima Facie est une population qui n'a pas les mêmes caractéristiques que le population générale	
		Patientes concernées par les recommandations de la HAS	. 46
		Les groupes chez qui les Doppler étaient indiqués et non indiqués	. 46
		La population à risque identifiée par le test de dépistage	. 48

	3.	Les issues de G:	50
	L	es issues de grossesse de la population HAS	50
	L	a surveillance et les issues de grossesse des populations à risque et non à risque	50
	4.	Comparaison des issues de grossesse avant et après la mise en place du Prima Facie	52
Со	ncl	usion	53
	Sug	gestions d'applications pratiques	54
Bil	olio	graphie	56
An	ne	kes	61
	1.	Algorithme de la Fetal Médicine Foundation	61
	2.	Ordonnance, consentement et fiche de renseignement pour le dosage des marqueurs	
	vas	culo-placentaires	64
	3.	Entretien téléphonique	67
Le	ser	ment d'Hippocrate	69
Ré	sur	néné	72

#### Acronymes et sigles

ADAM-12 : Protéine 12 de la famille des A disintegrin and metalloprotease

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVB: Accouchement par voie basse

CHGM: Centre Hospitalier Gabriel Martin

CNGOF: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DAU : Doppler des Artères Utérines

DIU: Diplôme inter-universitaire

FIV : Fécondation in vitro

FMF: Fetal Medicine Foundation

HAS : Haute autorité de santé

HELLP syndrome : hémolyse intravasculaire + cytolyse hépatique + thrombopénie

HTA: Hypertension artérielle

HRP: Hématome Retro-placentaire

IC : intervalle de confiance

IDE : Infirmière diplômée d'Etat

IMC : Indice de masse corporelle

IP: index de pulsatilité

= (vélocité maximale en systole – vélocité minimale en diastole) / vélocité moyenne

MFIU: Mort Fœtale in utero

MVP : Marqueurs vasculo-placentaires

PA: Pression artérielle

PAM: Pression artérielle moyenne

= (Pression artérielle systolique + 2xPression artérielle diastolique) / 3

PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein-A

PIGF : Placenta Growth Factor

PP13 : Placental protein 13

RCIU : Retard de Croissance intra-utérin

SAPL : Syndrome des anti-phospholipides

SFAD : Sage-Femme A Domicile

#### Présentation du sujet

La pathologie vasculo-placentaire est liée à de nombreuses étiologies retrouvées en début ou au cours de la grossesse dont l'origine commune est une anomalie du développement de la vascularisation placentaire (1). Elle peut alors se manifester cliniquement par : une pré-éclampsie, une éclampsie, un HELLP syndrome, un hématome rétro-placentaire (HRP), une mort fœtale in utero (MFIU) et un retard de croissance intra utérin (RCIU).

#### Voici leurs définitions :

La pré-éclampsie est l'association d'une hypertension artérielle (PA systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou PA diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg) et d'une protéinurie supérieure à 0.3 g sur un recueil de 24h, après 20 SA (2).

Les critères de sévérité de la pré-éclampsie sont (3) :

- une HTA sévère,
- une atteinte viscérale définie par au moins l'un des critères suivants :
- une oligurie inférieure à 500 ml par 24 heures, ou une créatininémie supérieure à 135 µmol/l, ou une protéinurie supérieure à 3 g par 24 heures,
  - un œdème aigu du poumon,
  - une douleur en barre épigastrique persistante,
- un HELLP syndrome (hémolyse intravasculaire, cytolyse hépatique et thrombopénie),
- des signes neurologiques persistants (troubles visuels, céphalées, réflexes ostéotendineux vifs et polycinétiques, convulsions),
- un hématome rétro-placentaire, défini comme un décollement prématuré du placenta normalement inséré, partiel ou total (4)

L'éclampsie est définie par une crise convulsive tonico-clonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse (3).

Le RCIU correspond à un poids inférieur au 10<sup>e</sup> percentile associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale (au moins 2 mesures à trois semaines d'intervalle) (5).

La MFIU est l'arrêt spontanée de l'activité cardiaque après 14 SA. Le moment de l'arrêt de l'activité cardiaque peut être pré-partum, per-partum ou parfois indéterminé (6).

Le relevé épidémiologique périnatal sud Réunion 2001-2015 rapporte un taux de pré éclampsies d'environ 2,4% (7). Il est équivalent au taux national de 2.1% d'après l'enquête périnatale nationale en 2010 (8). À l'échelle internationale, F Goffinet évoque des taux de prééclampsie très variables, « le plus souvent provenant de pays anglo-saxons, allant de 3 à 7 % chez les nullipares et de 1 à 3 % chez les multipares » (9).

La prévention médicamenteuse de la maladie vasculo-placentaire repose sur l'administration d'une faible dose d'acide acétylsalicylique (aspirine). Par soucis de simplification et comme le fait A Genou dans son article (10) nous garderons ce terme pour désigner cette thérapeutique médicamenteuse. Sur le plan obstétrical, il est supposé que cette molécule agisse selon deux modes d'action : via l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et via une action sur la fonction trophoblastique par diminution de l'apoptose au niveau de la chambre intervilleuse (11).

Cette thérapeutique est utilisée chez la femme enceinte depuis les années 1980 ; son utilisation ayant été inspirée par son rôle préventif connu sur les accidents artériels cérébraux et coronariens. La première étude qui montrerait un bénéfice significatif de l'aspirine en association avec le dipyridamole sur l'incidence de la pré-éclampsie chez une population à risque est publiée en 1985 par Beaufils (12), confortée par d'autres études qui ont montré un bénéfice sur la pré-éclampsie mais aussi sur le RCIU (13–15).

Par la suite, l'aspirine a été prescrite chez une population plus large de patientes, dont les niveaux de risque étaient plus variés, et la réduction de la pré-éclampsie était alors moindre (15% (RR = 0.85 IC 95% [0.78-0.92]) d'après la méta-analyse de Duley en 2001 (16). Une seconde méta-analyse, par Askie en 2007 (17), a montré une réduction du risque de pré-

éclampsie de 10 % (RR = 0.90 IC 95% [0.84-0.97]), et a permis cette fois, d'identifier des populations chez qui l'aspirine était plus efficace (« les patientes aux antécédents de diabète ou de néphropathies préexistants à la grossesse, les multipares aux antécédents vasculaires chargés comparativement aux multipares sans antécédent »). Et cela, sans que soit constatée d'augmentation statistiquement significative des effets secondaires de l'aspirine comme les hémorragies du post-partum.

Par ailleurs, ces deux dernières méta-analyses montraient que l'aspirine devait être débutée avant 20 SA et à une dose supérieure à 75 mg/j pour permettre une efficacité optimale.

Un peu plus tard, la méta-analyse de Bujol & al en 2010 (18) a noté une réduction significative du risque de pré-éclampsie globale lorsque l'aspirine était débutée avant 16 SA, mais cette fois, chez des patientes sélectionnées et identifiées à risque (9.3% vs 21.3% lorsque les patientes n'étaient pas traitées, RR = 0.47 IC 95% [0.34-0.65]). Le risque de pré-éclampsie sévère était également réduit (0.7% vs 15.0%, RR = 0.09, IC 95% [0.02–0.37]). En revanche, cela n'était pas le cas pour le risque de pré-éclampsie modérée. La méta-analyse de Roberge & al en 2011 (19) concluait de la même manière (réduction globale des pré-éclampsies, réduction des pré-éclampsies sévères mais pas des pré-éclampsies modérées). Cependant, les auteurs de ces 2 méta-analyses, lors de la sélection des études, « n'ont pas appliqué de restriction aux critères de risque de pré-éclampsie ». Les critères définissant une patiente à risque n'étaient pas homogènes entre les études (nulliparité, antécédent de pré-éclampsie, anomalie des Doppler utérins etc...)

Parallèlement à cela, des investigations sur les versants biophysique et biologique de la pré-éclampsie avaient lieu.

En 2007, Plasencia a montré que l'analyse des Doppler utérins permettait d'identifier au premier trimestre 82% des patientes qui développeraient une pré-éclampsie avant 34 SA pour un taux de faux positif à 10% (20).

En 2009, l'équipe anglaise de KH Nicolaides a étudié une population de 8000 patientes et a proposé deux algorithmes utilisant des données maternelles, la Pression artérielle Moyenne (PAM), les Index de Pulsatilité des artères utérines (IP), le Placenta Growth Factor (PIGF (21)) et la Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) pour prédire les risques de

pré-éclampsie précoce et tardive (étude de Poon et al. (22)). Ces algorithmes permettaient, pour un taux de faux positifs à 5 %, de dépister 82.8 à 93.1% des pré-éclampsies précoces et 35.7 à 44.9% des pré-éclampsies tardives. Par la suite, la même équipe a étendu son étude à environ 60000 patientes afin de proposer un dépistage utilisant les caractéristiques maternelles, la PAM et les IP utérins (étude de D Wright (23)) puis, en y ajoutant les dosages de la PAPP-A et du PIGF (étude de R Akolekar (24)), afin de proposer un algorithme actuellement utilisé par la Fetal Medicine Foundation (FMF) (annexe 1).

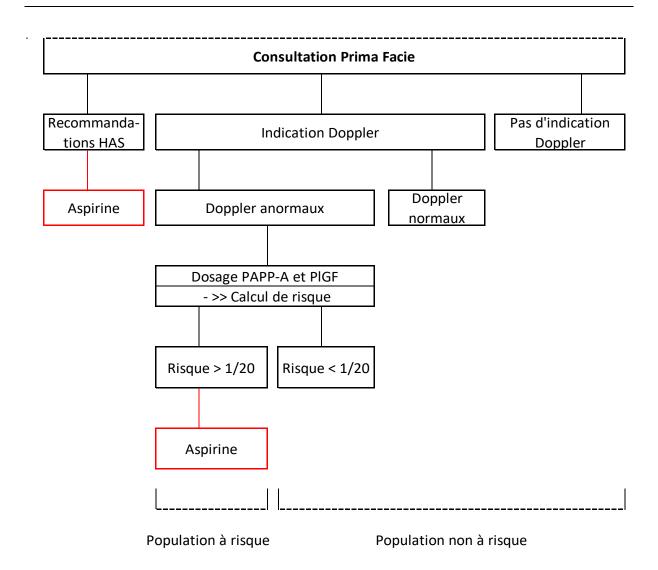
La revue de la littérature effectuée par Cuckle (25) proposait également l'utilisation du PIGF et de la PAPP-A, associée à la mesure de la PAM et à l'index de pulsatilité des artères utérines pour prédire la pré-éclampsie précoce (avec un taux de détection à 95%) et tardive (avec un de taux de détection 53%) pour un taux de faux-positifs à 10 %. Les autres marqueurs (PP13, ADAM12 et inhibine A) n'étant pas aussi performants pour ce dépistage.

Actuellement, une application logicielle mise à disposition par la FMF (26) et utilisant cet algorithme qui inclut les caractéristiques maternelles, l'analyse des Doppler utérins, la PAM, la PAPP-A et le PIGF, permet d'évaluer, au premier trimestre, ces risques de prééclampsie précoce et tardive. Ce procédé permet ainsi de cibler une population à traiter de manière préventive. Nous l'avons vu, le seul traitement préventif de la pré-éclampsie reconnu à ce jour doit être débuté avant 16 SA (11,27) pour être efficace. C'est là tout l'intérêt d'un test prédictif effectué précocement.

L'échographie du premier trimestre et la consultation sont un moment privilégié pour proposer, en plus du screening des marqueurs sériques du premier trimestre bien connu des patientes et des médecins, ce dépistage spécifique sur une population ciblée.

C'est dans ce contexte sanitaire, et au vu des possibilités d'amélioration du dépistage et de la prévention précoces de la maladie vasculo-placentaire, qu'a été introduit un nouveau protocole au Centre Hospitalier Gabriel Martin (CHGM) à St Paul de la Réunion en juin 2015.

Il s'agit donc d'une prise en charge en plusieurs étapes, effectuée au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, au cours d'une consultation (nommée Prima Facie) et qui sera complétée par des examens si nécessaire. Cette démarche de soins est schématisée dans le logigramme 1.



1/ Tout d'abord, sont identifiées les patientes pour lesquelles la littérature a d'ores et déjà démontré l'intérêt d'une prophylaxie et pour lesquelles l'aspirine est ainsi recommandée par les sociétés savantes. Il s'agit des patientes dont l'histoire médicale a déjà été marquée par une pathologie vasculo-placentaire (antécédent de « pré-éclampsie sévère et précoce, de HELLP syndrome, de RCIU sévère et précoce, et de MFIU dans un contexte vasculaire »). En France, ces recommandations sont dictées par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et la Haute Autorité de Santé (11,27). Nous désignons cette population : « population HAS ».

2/ Chez toutes les autres patientes, un interrogatoire et un examen clinique sont menés, à la recherche des facteurs de risque énoncés par la Fetal Medicine Foundation. Nous les énumérons plus bas. Lorsque ces facteurs de risque sont présents, les patientes sont éligibles à l'analyse échographique des Doppler utérins. Si ces derniers sont jugés anormaux, les marqueurs vasculo-placentaires PIGF et PAPP-A sont dosés (annexe 2). Le laboratoire d'analyse médicale effectue ainsi les calculs de risque de pré-éclampsie précoce (avant 34 SA) et tardive (après 34 SA). Enfin, les patientes sont traitées par aspirine si au moins un des deux risques est supérieur à 1/20. Nous désignons cette population « population à risque ».

Nous rappelons que l'algorithme utilisé par la FMF s'appuie sur la Pression Artérielle Moyenne (PAM) et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) de la patiente, l'analyse des Doppler utérins (existence de Notch et Indice de Pulsatilité) et les dosages des marqueurs (PIGF et PAPP-A) pour effectuer les calculs de risque de pré-éclampsie précoce (< 34 SA) et tardive (> 34 SA).

Le terme PRIMA FACIE est l'acronyme de Prévention des RIsques MAternels et Fœtaux par une Action de Conseil et d'Information Eclairée. Il a été introduit par le Pr Yves VILLE pour désigner cette démarche de soins mise en place à l'hôpital Necker en 2009 (28). Littéralement « prima facie » en latin signifie « premier regard » (29), en référence à l'évaluation précoce et prédictive de l'évolutivité de la grossesse.

Cette démarche de soins intègre différents axes de la prise en charge des pathologies gravidiques en dehors de la maladie vasculo-placentaire: les pathologies héréditaires, génétiques et malformatives, la pathologie diabétique et la macrosomie fœtale, la problématique des accouchements prématurés et des fausses couches tardives; s'y associent également un support de soins psycho-social et le dépistage des addictions, expositions ou consommations à risque.

#### Plaquette d'information Prima Facie au CHGM:

## LE PRIMA FACIE votre dépistage du 1<sup>er</sup> trimestre

Vous intégrez aujourd'hui notre prise en charge « Prima Facie », de quoi s'agit-il ?

#### A quoi ça sert ?

À repérer au plus tot en debut de grossesse des risques de complications pour la maman et le fœtus

#### C'est pour qui 2

Ce dépistage s'adresse à toutes les patientes

#### Quels sont les risques et maladies dépistables ?

Trisomie 21, maiformation foetale, avortement tardif, accouchement prématuré, retard de croissance foetale, maiformation foetale, diabète, hypertension.

#### Staratar Jano

- > Informer et rassurer les patientes sans facteur de risque,
- > Orienter les patientes à risque pour une prise en charge précoce et spécialisée,
  - > Mettre en place un traitement préventif.

#### Comment ça se passe ?

Nous vous proposons au 1er trimestre :

Une consultation médicale puis l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre. Cas 2 rendez-vous seront donnés au mieux la même journée.

À l'issue de l'échographie, une prise de sang sera faite par l'infirmière des consultations externes.

Pour certaines patientes à risques, **un traitement préventif** sera proposé : ce traitement vise à améliorer la croissance du bébé et sera poursuivi jusqu'au 8 <sup>ème</sup> mois.

Un entretien prénatal précoce (epp) vous sera proposé secondairement avec la sage femme.



## « PRIMA FACIE »

- Prévention des
- RIsques
- MAternels et
- Fœtaux par une
- Action de
- Conseil et d'
- Information Eclairée

#### I. Introduction

Pour être efficace, la prophylaxie de la pré-éclampsie doit être débutée au premier trimestre de la grossesse. L'algorithme de dépistage précoce de cette pathologie proposé par l'équipe anglaise de KH Nicolaides (24) et la Fetal Medicine Foundation (FMF) (26) permet de sélectionner les patientes à risque éligibles à une prophylaxie par aspirine. Cet algorithme dépiste, au premier trimestre, 96.3% des pré-éclampsies précoces (<34 SA) et 76.6% des pré-éclampsies pré-termes (>37 SA) (24).

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les modalités de dépistage de la prééclampsie après la mise en place du Prima Facie chez les patientes du CHGM. Nous voulions également déterminer l'impact de la mise en place de ce dépistage précoce quant à la surveillance de grossesse et l'incidence sur la pathologie vasculo-placentaire.

Notre hypothèse de départ était que le dépistage précoce de la pré-éclampsie, via la mise en place du Prima Facie, permettait de mieux cibler les patientes à risque vasculo-placentaire au Centre Hospitalier Gabriel Martin, et que ce dépistage permettait ainsi de diminuer l'incidence de la pré-éclampsie et d'améliorer la prise en charge de ces grossesses à risque.

Nos objectifs secondaires étaient d'évaluer la faisabilité de cette démarche de soins, de décrire la population qui avait bénéficié de dépistage et d'évaluer son intérêt potentiel sur le plan de la santé publique.

#### II. Matériel et méthodes

#### 1. Description de la démarche de soins Prima Facie

Toute patiente consultant au Centre Hospitalier Gabriel Martin (CHGM) de St Paul de la Réunion entre 11 SA et 13SA+6j bénéficiait du Prima Facie. Ce protocole comportait trois actes : la consultation de début de grossesse (avec les spécificités propres au Prima Facie que nous détaillons ci-dessous), l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre et le prélèvement sanguin réalisés le même jour.

Lors de la consultation, s'il existait des indications d'administration d'aspirine (recommandées selon les critères de la HAS et l'ANSM conjointement (24), et du CNGOF (11)), la patiente se voyait prescrire cette prophylaxie si elle n'avait pas été instaurée au préalable par un autre professionnel de santé. Ces indications de prophylaxie recommandées étaient :

- Un antécédent personnel de maladie vasculo-placentaire (pré-éclampsie sévère et précoce, de HELLP syndrome, de RCIU sévère et précoce, et de MFIU dans un contexte vasculaire).
- L'existence d'un Syndrome des Anti-Phospholipides (SAPL) ou d'une thrombophilie ; dans ce cas l'aspirine était associée à un traitement par héparine.

Les patientes concernées constituent la « population HAS ».

Pour toutes les autres patientes, le praticien relevait les facteurs de risque de prééclampsie utilisés par la FMF (24) :

- Un âge inférieur à 18 ou supérieur à 40 ans
- Une obésité, définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC) > 30
- La nulliparité
- L'obtention de la grossesse par Fécondation In Vitro (FIV)
- L'existence d'une HTA chronique
- L'existence d'une néphropathie, d'un lupus ou d'une maladie auto-immune
- L'existence d'un diabète de type 1 ou 2

L'indication de Doppler des artères utérines était alors posée pour l'échographiste qui pratiquait dans la foulée de la consultation l'échographie du premier trimestre. Les Doppler

étaient pratiqués selon les critères de qualité proposés par l'équipe de Fouché en 2012 (31). L'examen Doppler des artères utérines était considéré anormal s'il existait des Notch bilatéraux au moins de grade 2 et/ou des IP bilatéraux > 1.7. Pour ces patientes, un dosage des marqueurs vasculo-placentaires (PAPP-A et PIGF) était alors proposé et réalisé le jour même par une infirmière de consultation dédiée.

Le laboratoire de biologie médicale qui recevait le prélèvement était également informé des données suivantes :

- Les pressions artérielles systoliques et diastoliques aux 2 bras,
- L'origine géographique de la patiente, son âge et son IMC,
- Les index de pulsatilité et l'existence de Notch utérins au moins de grade 2 de chaque côté.

Ces données et le dosage des marqueurs vasculo-placentaires permettaient de calculer les risques de pré-éclampsie précoce (< 34 SA) et tardive (> 34 SA). Ce calcul de risque était effectué par le laboratoire selon l'algorithme bayésien utilisé par la FMF (PerkinElmer Pre-eclampsia Predictor™ Version 1.1.0.35 Copyright 2015 Wallac oy).

En attendant les résultats du calcul de risque, il était convenu avec la patiente qu'elle prendrait une dose de 160 mg d'aspirine le soir avec un supplément calcique (1.5 à 2g/jour) (32). Ces traitements étaient arrêtés si les estimations des risques de pré-éclampsie précoce et tardive étaient inférieures à 1/20 et le suivi de la grossesse pouvait alors s'effectuer en ville. En revanche, les traitements étaient poursuivis jusqu'à 36 SA si au moins un des deux risques était supérieur à 1/20 et un suivi hospitalier était recommandé. Ces patientes constituaient la « population à risque ».

#### 2. Intérêt de l'étude descriptive rétrospective

Nous nous sommes intéressés à ce dépistage précoce de la maladie vasculo-placentaire chez les patientes qui en ont bénéficié au CHGM sur une période d'un an.

Nous avons voulu connaître les modalités de dépistage dans notre population. Pour cela, nous avons étudié les caractéristiques des populations de patientes (« HAS », « à risque », « non à risque »), leurs issues de grossesse et le suivi effectué. Nous avons également recueilli

les issues de grossesse pathologique des patientes qui n'avaient pas bénéficié du Prima Facie sur la même période d'inclusion.

Nous avons calculé la valeur prédictive négative du test de dépistage qui a été effectué dans notre population.

Enfin, nous avons comparé les issues de grossesse avant et après la mise en place du Prima Facie : nous avons relevé les statistiques des issues de grossesse de l'année 2014 (avant l'instauration du Prima Facie).

Nous avons fait le choix de séparer les groupes HAS des groupes à risque et non à risque car l'intérêt de notre étude portait sur l'apport supplémentaire du dépistage d'après les critères utilisés par la FMF, surajouté aux recommandations appliquées actuellement.

#### 3. Population d'étude et variables recueillies

Les données recueillies étaient regroupées en différentes catégories. Il s'agissait :

Des données permettant de décrire la population :

- L'âge maternel au moment du dépistage,
- L'existence d'un antécédent de pré-éclampsie, de RCIU, de MFIU, d'HRP,
- L'existence d'une consommation de tabac, juste avant ou pendant la grossesse,
- L'existence d'une consommation d'alcool, de cannabis (appelé zamal à la Réunion) ou d'autre(s) toxique(s) au cours de la grossesse,
- L'existence d'un diabète gestationnel,

Des facteurs de risque de pré-éclampsie, indiquant la réalisation des Doppler utérins d'après l'algorithme utilisé par la FMF :

- L'âge maternel inférieur à 18 ou supérieur à 40 ans,
- L'existence d'une obésité (IMC > 30),
- La nulliparité,
- L'obtention de la grossesse par FIV,
- L'existence d'une HTA chronique,
- L'existence d'une néphropathie, d'un lupus, d'une maladie auto-immune,
- L'existence d'un diabète préexistant (type 1 ou 2),

Des données qui intéressaient les modalités de surveillance et de prise en charge de la grossesse :

- Si la patiente avait reçu une prophylaxie par aspirine, débutée avant 16 SA et poursuivie jusqu'à 36 SA,
- Le nombre d'échographies : 3 ; entre 4 et 6 ; plus que 6 (sans compter celles qui précédaient l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre)
- Si la grossesse avait été surveillée par une sage-femme à domicile,
- La voie d'accouchement (naturelle ou par césarienne),

Des données concernant les issues de grossesse. L'issue de la grossesse était « pathologique » dans les situations suivantes :

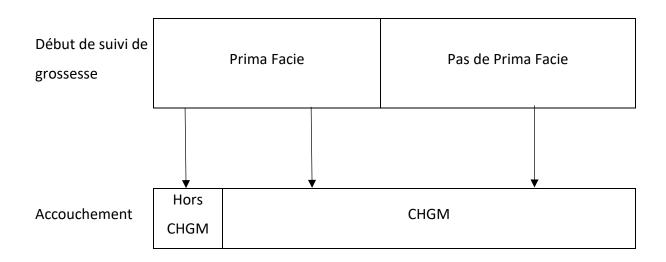
- L'existence d'une pré-éclampsie précoce (< 34 SA) ou tardive (> 34 SA).
- L'existence d'un RCIU (inférieur au 10<sup>e</sup> percentile ou au 3<sup>e</sup> percentile)
- L'existence d'un hématome rétro-placentaire (HRP) clinique et / ou échographique,
- L'existence d'une mort fœtale in utero (MFIU) lorsqu'une étiologie vasculo-placentaire était retenue.

Concernant les patientes ayant accouché ailleurs qu'au CHGM, celles-ci étaient contactées par téléphone (annexe 3). Un entretien permettait de recueillir certaines informations, qui étaient complétées si besoin par la consultation des dossiers médicaux dans les différents centres d'accouchement. Si les accouchements avaient lieu en dehors de la Réunion, le dossier était complété uniquement par téléphone. Dans ces cas, les données qui paraissaient incertaines au cours de l'entretien étaient considérées comme manquantes.

Par ailleurs, sur la période où les patientes bénéficiaires du Prima Facie avaient accouché, nous avons également sélectionné les dossiers d'accouchement au CHGM dont l'issue était pathologique des patientes qui n'avaient pas bénéficié du Prima Facie. Ainsi, pour cette même période d'accouchement, les patientes (dont l'issue de la grossesse était pathologique) qui avaient bénéficié du Prima Facie et celles qui n'en avaient pas bénéficié pouvaient être comparées. Les patientes qui n'ont pas bénéficié du Prima Facie avaient fait suivre leur

grossesse par leur médecin traitant, un gynécologue de ville ou une sage-femme ou bien n'avaient pas effectué de consultation au premier trimestre.

Logigramme 2 : Lieux du suivi en début de grossesse et lieux d'accouchement des patientes étudiées



Enfin, afin d'évaluer l'impact de la mise en place du Prima Facie sur les issues de grossesse, nous avons relevé les statistiques des issues pathologiques de grossesse sur une année avant la mise en place du Prima Facie et les avons comparés aux issues après la mise en place du Prima Facie.

#### 4. Exclusions

#### Les motifs d'exclusion étaient :

- les données manquantes (concernant le suivi de grossesse, l'existence d'une pathologie gravidique ou lorsque l'issue de la grossesse n'était pas connue),
- l'absence de précision à la consultation sur l'indication ou non indication d'effectuer les Doppler utérins
- les défauts dans le parcours de soin.

Chez certaines patientes, il existait une pathologie qui pouvait expliquer un RCIU (comme les malformations utérines, les anomalies chromosomiques ou les malformations fœtales

confirmées à la naissance). Dans ces cas, les RCIU n'étaient pas comptabilisés à la naissance mais les dossiers des patientes restaient comptabilisés pour toutes les autres données de leur grossesse, notamment l'existence ou non d'une pré-éclampsie.

#### 5. Analyse statistique

Après avoir recueilli les données sur le logiciel Excel, les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R. Pour cela, nous avons demandé l'appui d'une statisticienne rattachée au Centre d'Investigation Clinique de la Réunion. On considérait qu'il existait une différence statistiquement significative lorsque la p-value était strictement inférieure à 0,05.

#### IV. Résultats

#### 1. Population Prima Facie incluse

Le Prima Facie a été instauré au CHGM en juin 2015.

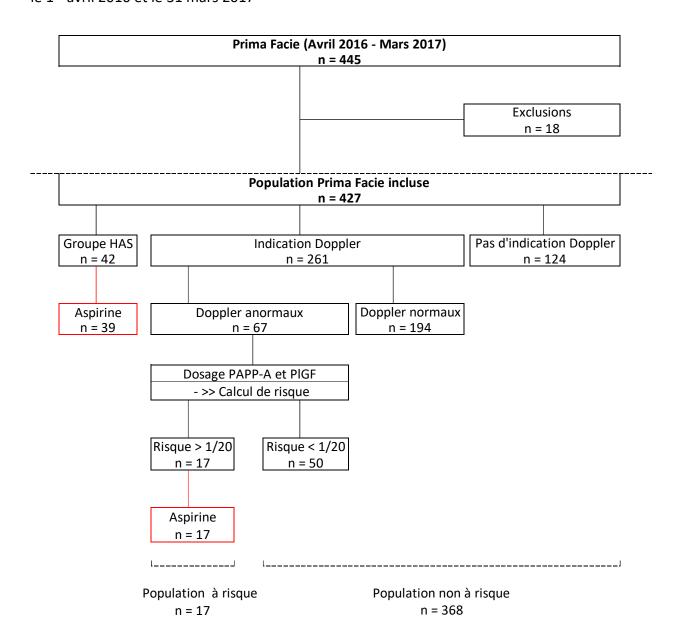
L'apprentissage progressif de l'application du protocole nous a incité à débuter l'inclusion 10 mois après sa mise en place, évitant ainsi le biais de courbe d'apprentissage des Doppler utérins (33).

Entre le 1<sup>er</sup> avril 2016 et le 31 mars 2017, 445 patientes ont bénéficié du protocole Prima Facie. Cela correspond à 25% des patientes qui ont accouché au CHGM entre octobre 2016 et septembre 2017.

18 (4.0%) patientes ont été exclues (14 pour données manquantes sur l'évolution et l'issue de la grossesse, 3 pour lesquelles l'indication ou la non-indication d'effectuer les Doppler des artères utérines n'avait pas été précisée lors de la consultation et une pour défaut de parcours de soin car le prélèvement des marqueurs vasculaires n'avait pas été réalisé alors que leur dosage avait été prescrit).

Ainsi, 427 dossiers ont été analysés. Le diagramme de flux 1 décrit l'application du Prima Facie pour cette population.

Diagramme de flux 1 : application du protocole Prima Facie pour la population incluse entre le 1<sup>er</sup> avril 2016 et le 31 mars 2017



#### 2. Répartition des patientes au cours de la consultation Prima Facie

La consultation initiale a permis de classer chaque patiente dans un groupe (tableau I)

- 42 (9.8%) patientes pour lesquelles il existait une indication d'aspirine d'après les recommandations de la HAS (puisqu'elles avaient un antécédent vasculo-placentaire)
- 124 (29%) patientes qui ne présentaient pas de facteurs de risque de la FMF ; ces patientes n'avaient donc pas d'autre examen

- 261 (61%) patientes qui avaient au moins un facteur de risque ; il existait donc une indication d'analyser les Doppler utérins. Parmi ces patientes, presque toutes 257 (soit 98.5%) ont bénéficié de cette analyse Doppler (2 n'étaient pas retrouvées dans le dossier, et les 2 autres n'étaient pas réalisables des 2 côtés des artères utérines car les patientes avaient un IMC > 30).

Notre population Prima Facie incluse et les 3 groupes issus de la consultation sont décrits dans le tableau I. En observant ces populations, nous remarquons qu'il existait une proportion importante de patientes obèses (20.4%) et fumeuses (19.2%) parmi les patientes qui avaient bénéficié du Prima Facie.

Les antécédents de pré-éclampsie, de RCIU, d'HRP et de MFIU, qui indiquaient une prophylaxie par aspirine d'après les recommandations de la HAS sont retrouvés majoritairement chez les patientes du groupe « HAS » : par exemple, parmi toutes les patientes qui avaient bénéficié du Prima Facie, 92.9% de celles qui avaient un antécédent de pré-éclampsie faisaient partie de ce groupe « HAS ». De la même manière, 79.4% de celles qui avaient un antécédent de RCIU faisaient partie du groupe « HAS », 83.3% de celles qui avaient un antécédent de MFIU et 100% de celles qui avaient un antécédent d'HRP.

Les facteurs de risque utilisés par la FMF et indiquant l'analyse des Doppler utérins étaient également des critères majoritairement présents dans le groupe « indication de Doppler » : l'obésité (78.2% des patientes obèses faisaient partie de ce groupe), les âges inférieurs à 18 ans (66.7%) et supérieurs à 40 ans (89.5%), la nulliparité (97.2%), l'obtention de la grossesse par FIV (100%), l'HTA chronique (76.5%) et les diabètes préexistants de type 1 (100%) et de type 2 (84.6%).

La proportion de patientes âgées de moins de 18 ans et appartenant au groupe « pas d'indication de Doppler » semblait importante (33.3%) alors qu'il s'agit d'un facteur de risque indiquant la réalisation des Doppler mais cette proportion représentait un faible effectif (seulement 2 patientes sur les 6 de toute la population Prima Facie qui avait moins de 18 ans).

Tableau I : Population Prima Facie incluse et les 3 groupes issus de la consultation

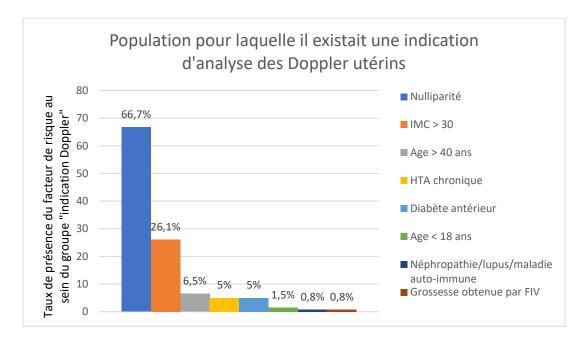
							Р	as
					Indica	tion de	d'indic	ation de
	Prima Facie		HAS		Doppler		Doppler	
	n=427	%	n=42	%	n=261	%	n=124	%
Moyenne d'âge (années)	29,4		31,1		28,6		30,4	
Critères HAS :								
Antécédent de pré-éclampsie	14	3,3%	13	92,9%	0	0,0%	1	7,1%
Antécédent de RCIU	34	8,0%	27	79,4%	2	5,9%	5	14,7%
Antécédent de MFIU	6	1,4%	5	83,3%	1	16,7%	0	0,0%
Antécédent d'HRP	3	0,7%	3	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
Facteurs de risque indiquant une								
analyse Doppler								
< 18 ans	6	1,4%	0	0,0%	4	66,7%	2	33,3%
> 40 ans	19	4,4%	2	10,5%	17	89,5%	0	0,0%
IMC > 30	87	20,4%	8	9,2%	68	78,2%	11	12,6%
Nullipare	179	41,9%	5	2,8%	174	97,2%	0	0,0%
Grossesse obtenue par FIV	2	0,5%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%
HTA chronique	17	4,0%	4	23,5%	13	76,5%	0	0,0%
Néphropathie/Lupus/Maladie auto-								
immune	4	0,9%	2	50,0%	2	50,0%	0	0,0%
Diabète préexistant de type 1	2	0,5%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%
Diabète préexistant de type 2	13	3,0%	1	7,7%	11	84,6%	1	7,7%
Tabac	82	19,2%	8	9,8%	56	68,3%	18	22,0%
Alcool	7	1,6%	1	14,3%	4	57,1%	2	28,6%
Zamal	13	3,0%	2	15,4%	11	84,6%	0	0,0%
Autre toxique	1	0,2%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%

#### 3. Facteurs de risque indiquant l'analyse des Doppler utérins

Les facteurs de risque relevés lors de la consultation et qui posaient l'indication d'effectuer les Doppler des artères utérines étaient répartis de la façon suivante (par ordre de fréquence :

- la nulliparité (66.7% 174 patientes)
- l'IMC > 30 (26.1% 68 patientes)
- l'âge supérieur à 40 ans (6.5%)
- l'HTA chronique (5%)
- le diabète préexistant (5%)
- l'âge < 18 ans (1.5%)
- l'existence d'une néphropathie, d'un lupus ou d'une maladie auto-immune (0.8%) et
- l'obtention de la grossesse par FIV (0.8%).

À noter, les critères n'étant pas mutuellement exclusifs, 10.7% (28 patientes) étaient à la fois nullipares et avaient un IMC > 30. Cette répartition est visualisable sur l'histogramme 1.



Histogramme 1 : Répartition des facteurs de risque indiquant l'analyse des Doppler utérins

# 4. Comparaison des groupes pour lesquels il existait et il n'existait pas d'indication d'analyse Doppler

Ces groupes sont comparés dans le tableau II.

Les différences statistiquement significatives entre ces deux populations concernaient les facteurs de risque utilisés par la FMF (âge > 40 ans, IMC > 30, nulliparité, HTA chronique). Cette différence significative était attendue puisque ces facteurs de risque définissaient euxmêmes la population « indication de Doppler ». Cela permettait ainsi d'attester que le praticien tenait compte de ces facteurs lors de la consultation et indiquait effectivement à l'échographiste la nécessité d'analyser les Doppler utérins.

Les autres facteurs de risque (âge < 18 ans, existence d'une néphropathie, d'un lupus, d'une maladie auto-immune, ou d'un diabète préexistant) ne présentaient pas de différences entre les deux populations, ce qui pouvait être expliqué par leurs faibles effectifs (par exemple 4 et 2 patientes âgées de moins de 18 ans dans chacune des deux populations).

En revanche, il existait une différence significative inattendue concernant la consommation de zamal. Elle était plus importante dans le groupe chez qui les Doppler étaient indiqués (4.2% vs 0.0%, p=0.019).

Il existait également une différence significative concernant le diabète gestationnel (26.8% dans le groupe « indication de Doppler » vs 18.5% dans le groupe « pas d'indication de Doppler », p=0.018).

Tableau II Description des populations pour lesquelles il existait une indication d'analyser les Doppler ou non

	Indication		Pas d'ir	ndication	
	Doppler		Dop	pler	
	n	%	n	%	p-value
	261	100%	124	100%	
Moyenne d'âge (années)	28,6		30,4		0.886
< 18 ans	4	1,5%	2	1,6%	1
> 40 ans	17	6,5%	0	0,0%	*0.002
IMC > 30	68	26,1%	11	8,9%	*7.255e-05
Nullipare	174	66,7%	0	0,0%	*< 2.2e-16
Grossesse obtenue par FIV	2	0,8%	0	0,0%	1
HTA chronique	13	5,0%	0	0,0%	*0.012
Néphropathie/Lupus/Maladie auto-					
immune	2	0,8%	0	0,0%	1
Diabète préexistant de type 1	2	0,8%	0	0,0%	1
Diabète préexistant de type 2	11	4,2%	1	0,8%	0.114
Tabac	56	21,5%	18	14,5%	0.173
Alcool	4	1,5%	2	1,6%	0.926
Zamal	11	4,2%	0	0,0%	*0.019
Autre toxique	0	0,0%	1	0,8%	0.322
Diabète gestationnel	70	26,8%	23	18,5%	*0.018

#### 5. Comparaison des populations « à risque » et « non à risque »

Ces populations sont comparées dans le tableau III.

Il est intéressant de noter qu'il existe une différence significative entre ces deux groupes concernant l'HTA chronique et le diabète gestationnel : l'HTA chronique est un critère indiquant l'analyse des Doppler utérins. On remarque que les patientes identifiées à risque sont plus souvent atteintes d'HTA que les patientes non à risque. A l'inverse, les autres critères indiquant la réalisation des Doppler ne sont pas plus fréquents dans l'un ou l'autre des

groupes : les âges inférieurs à 18 ans ou supérieurs à 40 ans, l'obésité, la nulliparité, l'existence d'une néphropathie, d'un lupus ou d'une maladie auto-immune, l'existence d'un diabète préexistant.

Dans ces 2 populations, on ne retrouve pas la différence de consommation de zamal qui existait entre les groupes « indication de Doppler » et « pas d'indication de Doppler ». Les consommations de tabac, d'alcool, ou d'une autre substance toxique ne différaient pas entre les 2 populations. En revanche la différence concernant le diabète gestationnel, déjà présente entre les populations « indication de Doppler » et « pas d'indication de Doppler » persiste entre ces 2 populations.

Tableau III Comparaison des populations « à risque » et « non à risque »

	Population à		Populati		
	risc	que	risque		
	n	%	n	%	p-value
	17		368		
Moyenne d'âge (années)	29,29		29,2		
< 18 ans	0	0,0%	6	1,6%	1
> 40 ans	1	5,9%	16	4,3%	0.565
IMC < 18,5	2	11,8%	30	8,2%	0.654
IMC > 30	5	29,4%	74	20,1%	0.386
Nullipare	11	64,7%	163	44,3%	0.225
Grossesse obtenue par FIV	0	0,0%	2	0,5%	1
HTA chronique	4	23,5%	9	2,4%	*0.002
Néphropathie/Lupus/Maladie auto-immune	0	0,0%	2	0,5%	1
Diabète préexistant de type 1	0	0,0%	2	0,5%	1
Diabète préexistant de type 2	2	11,8%	10	2,7%	0.103
Tabac	5	29,4%	69	18,8%	0.389
Alcool	0	0,0%	6	1,6%	0.626
Zamal	0	0,0%	11	3,0%	1
Autre toxique	0	0,0%	1	0,3%	1
Diabète gestationnel	7	41,2%	86	23,4%	*0.044

# 6. Surveillance des populations « à risque » et « non à risque »

Cette surveillance est détaillée dans le tableau IV.

Les patientes du groupe à risque étaient plus surveillées que celles du groupe non à risque : une sage-femme à domicile (SFAD) surveillait 76.5% d'entre elles dans le groupe à risque contre 53.8% dans le groupe non à risque, p=0.042 ; les patientes du groupe à risque étaient plus nombreuses (64.7%) à avoir plus de 6 échographies à partir de celle du 1<sup>er</sup> trimestre que dans le groupe non à risque, dans ce groupe le nombre d'échographies étaient entre 3 et 6 pour la majorité des patientes (66.8%).

Cette surveillance plus intense (SFAD et nombre d'échographies) dans le groupe à risque pouvait également s'expliquer par une proportion plus grande de patientes atteintes de diabète gestationnel dans le groupe à risque.

Tableau IV Surveillance des populations « à risque » et « non à risque »

	Population à		Populati	on non à	
	risque		rise	que	
	n	%	n	%	p-value
	17		368		
Surveillance sage-femme à domicile	13	76,5%	198	53,8%	*0.042
Nombre d'échographies : 3	0	0,0%	36	9,8%	0.388
Nombre d'échographies : 4 à 6	5	29,4%	246	66,8%	*0.005
Nombre d'échographies : > 6	11	64,7%	83	22,6%	*2.24e-05

# 7. Issues de grossesse des patientes de la population « HAS »

Ces patientes ont développé une pré-éclampsie pour 11.9% d'entre elles et un RCIU pour 31% d'entre elles (16.7% de RCIU < c3 et 14.3 % de RCIU < c10). La MFIU et l'HRP concernait une seule et même patiente (2.4%).

Tableau V Issues de grossesse de la population "HAS"

	HAS	
	n=42	%
Pré-éclampsies totales	5	11,9%
Pré-éclampsies précoces	2	4,8%
Pré-éclampsies tardives	3	7,1%
RCIU	13	31,0%
RCIU < c 3	7	16,7%
RCIU < c 10	6	14,3%
HRP	1	2,4%
MFIU	1	2,4%

# 8. Prophylaxie par aspirine et issues de grossesse des populations « à risque » et « non à risque »

A l'issue du dépistage, les patientes étiquetées à risque recevaient toutes (100%) de l'aspirine.

Il n'existait pas de différence significative concernant les issues de grossesse : le nombre de pré-éclampsies précoces était de 0 (0%) dans le groupe à risque vs 2 (0.5%) dans le groupe non à risque, p=1 ; le nombre de pré-éclampsies tardives : 1 (5.9%) vs 7 (1.9%), p=0.309 ; le nombre de RCIU <c3 : 2 (11.58%) vs 15 (4.1%), p=0.119 ; le nombre de RCIU <c10 : 0 (0%) vs 17 (4.6%) p=1 ; le nombre d'HRP 0 (0%) vs 1 (0.3%), p=1 ; et le nombre de MFIU 0 (0%) vs 3 (0.8%), p=1)

Par ailleurs, la voie d'accouchement ne différait pas entre les deux populations : 29.4 vs 23.1%, (p=0.560) de césariennes dans la population à risque et non à risque respectivement.

Tableau VI Traitement par aspirine et issues de grossesse dans les populations « à risque » et « non à risque »

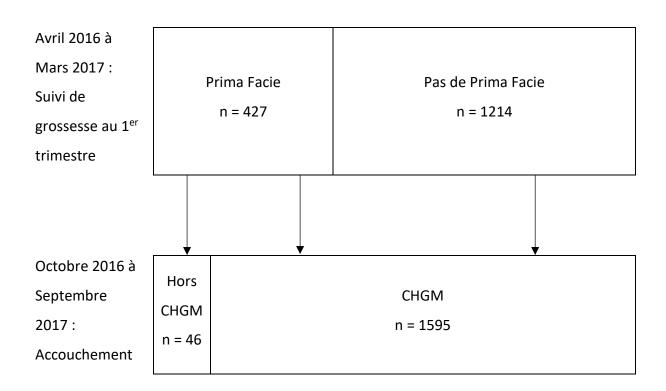
	Popu	lation à	Populatio	n non à	
	ris	que	risque		
	n	%	n	%	p-value
	17		368		
Aspirine	17	100,0%	6	1,6%	< 2.2e-16
_ , , , , , , , ,					
Pré-éclampsies précoces	0	0,0%	2	0,5%	1
Pré-éclampsies tardives	1	5,9%	7	1,9%	0.309
RCIU < c 3	2	11,8%	15	4,1%	0.119
RCIU < c 10	0	0,0%	17	4,6%	1
HRP	0	0,0%	1	0,3%	1
MFIU	0	0,0%	3	0,8%	1
Césarienne	5	29,4%	85	23,1%	0.560

# 9. Issues de grossesse en fonction du suivi au premier trimestre

Nous voulions observer les issues de grossesse en fonction de la prise en charge que les patientes avaient eu au premier trimestre de leur grossesse. Le diagramme de flux 2 permet de resituer les populations étudiées.

Sur la période d'octobre 2016 à septembre 2017, 1595 patientes ont accouché au CHGM. Nous avons également étudié les dossiers des 46 patientes qui avaient bénéficié du Prima Facie mais avaient accouché dans un autre centre (soit un total de 1641 patientes, dont la répartition est indiquée dans le diagramme de flux 2).

Diagramme de flux 2 : Répartition des patientes en fonction de leur suivi de grossesse au premier trimestre (Prima Facie ou pas de Prima Facie) et leur lieu d'accouchement (CHGM ou hors CHGM)



Les nouveau-nés de patientes qui avaient initié un suivi de grossesse via le Prima Facie présentaient plus de RCIU (11.0% vs 7.5%, p=0.033) et notamment plus de RCIU < c 3 (5.6% vs 2.5%, p=0.004). Il existait également plus de MFIU chez les patientes qui avaient bénéficié du Prima Facie (0.9% vs 0.0%, p=0.004).

Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant les autres issues de grossesse.

Par ailleurs, 29 patientes sur 1214 qui ont accouché au CHGM sans bénéficier du Prima Facie ont développé une pré-éclampsie. Parmi elles 22 (76%) avaient au moins un facteur de risque utilisé par la FMF. Ce sont 22 patientes qui auraient pu bénéficier de l'analyse des Doppler au minimum si elles avaient effectué la consultation Prima Facie.

Tableau VII Issues de grossesse entre octobre 2016 et septembre 2017, chez les patientes qui ont bénéficié du Prima Facie et celles qui n'en ont pas bénéficié

	Prima Facie		Pas de Prima Facie		
	n=427	%	n=1214	%	p-value
Pré-éclampsies totales	15	3,5%	29	2,4%	0.224
Pré-éclampsies précoces	4	0,9%	5	0,4%	0.250
Pré-éclampsies tardives	11	2,6%	24	2,0%	0.441
RCIU	47	11,0%	91	7,5%	*0.033
RCIU < c 3	24	5,6%	30	2,5%	*0.004
RCIU < c 10	23	5,4%	52	4,3%	0.347
HRP	2	0,5%	1	0,1%	0.168
MFIU	4	0,9%	0	0,0%	*0.004

# 10. Valeur prédictive négative

La valeur prédictive négative (VPN) est le rapport de nombre de vrais négatifs par la somme des vrais négatifs et des faux négatifs (VN / (VN+FN)). La VPN de notre test de dépistage de la pré-éclampsie était de 97.6%.

La valeur prédictive positive n'a pas pu être déterminée puisque les patientes détectées à risque ont été traitées pour diminuer l'incidence de la pré-éclampsie.

# 11. Issues de grossesse avant et après la mise en place du Prima Facie

Enfin, nous avons comparé les issues de grossesse avant et après la mise en place du Prima Facie. Elles sont indiquées dans le tableau VIII.

Il n'existait pas de différence significative entre les taux de pré-éclampsie avant (2.7%) et après (2.7%, p=1) la mise en place du Prima Facie. L'analyse des taux de pré-éclampsies précoce et tardive séparément ne montre pas de différence non plus : respectivement 0.6% vs 0.5%, p=1 et 2.1% vs 2.1%, p=1.

Il n'existait pas de différence du taux d'HRP (0.5% vs 0.2 % p=0.1474).

En revanche il existait une différence significative des taux de RCIU à la naissance (88 soit 5.1% vs 138 soit 8.4%, p=0.0001), et des MFIU (21 soit 1.2% vs 4 soit 0.2%, p=0.001).

Tableau VIII Issues de grossesse avant et après la mise en place du Prima Facie

	Octobre 2016 -				
	2014	Septembre 2017		2017	
Naissances	n=1741	%	n=1641	%	p-value
Pré-éclampsies totales	47	2,7%	44	2,7%	1
Pré-éclampsies précoces	10	0,6%	9	0,5%	1
Pré-éclampsies tardives	37	2,1%	35	2,1%	1
RCIU	88	5,1%	138	8,4%	*0.0001
HRP	9	0,5%	3	0,2%	0,1474
MFIU	21	1,2%	4	0,2%	*0.001

#### V. Discussion

#### 1. Faisabilité du Prima Facie

Une faible proportion de patientes bénéficie du Prima Facie

Entre le 1<sup>er</sup> avril 2016 et le 31 mars 2017, seulement 25 % des patientes qui ont accouché au CHGM ont bénéficié du protocole Prima Facie.

A titre de comparaison, à l'hôpital Necker où le Prima Facie a été introduit en 2009, presque toutes les patientes qui accouchent dans cette structure bénéficient du Prima Facie (soit un petit peu plus de 3000 par an) (34).

Grace à un court questionnaire rempli par 72 patientes en 2016, seulement 16% d'entre elles sont adressées par leur médecin traitant et 11% par leur sage-femme libérale. Comme peu de patientes sont adressées par un professionnel de santé et qu'elles consultent par elles-mêmes, nous avons supposé qu'il n'existe pas de biais de recrutement de notre population Prima Facie.

Mais la comparaison des issues de grossesse selon que les patientes bénéficient ou pas du Prima Facie a permis de relever qu'il existait plus d'antécédents vasculo-placentaires chez les patientes qui avaient un nouveau-né RCIU et qui avait bénéficié du Prima Facie que celles qui n'en avaient pas bénéficié. Ainsi, il existe probablement un biais de recrutement et les patientes avec antécédents consultent d'elles-mêmes dans une structure hospitalière pour initier le suivi de leur grossesse. Ces patientes ont été sensibilisées à l'intérêt d'une prise en charge spécialisée à la suite de leur histoire médicale.

Nous pourrions proposer une information aux professionnels de santé exerçant hors du CHGM (médecins traitants, gynécologues de ville, sages-femmes) sous forme d'Enseignement Post-Universitaire ou au cours de séminaires, notamment ceux organisés par le Réseau de Périnatalité de la Réunion (REPERE) (35), afin de rendre accessible aux plus de patientes possibles ce dépistage précoce.

# La pratique quotidienne du Prima Facie

Pour la même population cible (femmes enceintes entre 11 SA et 13 SA + 6 jours), l'équipe du CHU de Toulouse a évalué la faisabilité d'un protocole similaire en routine. L'expérience des praticiens fut concluante quant à la faisabilité de cette démarche de soins (10).

Sur le plan du financement de cette démarche de soin, la cotation d'une consultation Prima Facie est identique à une consultation classique. L'étude des Doppler était effectuée au cours de l'échographie du premier trimestre (il existait une cotation supplémentaire pour l'analyse des Doppler mais le temps imparti à la réalisation de l'échographie du premier trimestre n'a pas été changé par l'instauration du Prima Facie). Le dosage de la PAPP-A était pris en charge dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre. Si le dosage du PIGF était indiqué, son financement était à la charge de la patiente (49 euros). Aucune n'a refusé d'effectuer ce dosage.

Concernant l'analyse des Doppler, une précédente étude effectuée par M Valiente-Moro, sage-femme du service, dans le cadre du DIU d'échographie gynécologique et obstétricale a permis d'évaluer les pratiques professionnelles aux débuts de l'activité Prima Facie. Rapporté à l'IMC moyen, il existait une différence significative entre les groupes de patientes pour lesquelles les conditions d'examen étaient bonnes (IMC moyen 24) et mauvaises (IMC moyen 30) (33).

Ce travail suggérait d'améliorer la réalisation des Doppler utérins chez les patientes obèses. Dans notre population, parmi les 70 patientes obèses chez qui les Doppler étaient indiqués, ils n'étaient pas réalisables des deux côtés seulement chez 2 patientes (2.9%). Cette suggestion d'amélioration a été suivie.

Par ailleurs, la voie d'abord pour l'analyse des Doppler dans notre protocole était la voie abdominale. La voie vaginale est également proposée par la FMF (26). Nous pourrions utiliser cette voie pour les patientes chez qui les Doppler n'étaient pas réalisables.

# Respect des recommandations et du protocole Prima Facie

Nous avons vu que les indications de prophylaxie par aspirine recommandées par la HAS étaient respectées dans notre population et que le protocole Prima Facie était correctement appliqué : l'analyse des Doppler, le dosage des marqueurs vasculaires étaient effectués chez les patientes chez qui cela était indiqué par l'algorithme utilisé par la FMF. Enfin, l'aspirine était effectivement prescrite aux patientes à risque.

# 2. Description de la population qui a bénéficié du Prima Facie

Notre population Prima Facie est une population qui n'a pas les mêmes caractéristiques que la population générale

Comparativement à la population anglaise (23) que l'équipe de KH Nicolaides et D Wright a analysée pour constituer l'algorithme de dépistage précoce de la pré-éclampsie, nos patientes qui ont bénéficié du Prima Facie ont plus d'hypertension chronique (4% vs 1.2%), plus de diabète préexistant (3.5 % vs 0.7%) et sont plus consommatrices de tabac (19.2% vs 7.8%). Ainsi notre population Prima Facie présente plus de facteurs de risque de prééclampsie. En revanche le facteur de risque « nulliparité » était moins présent dans notre population Prima Facie (41.9% vs 49.4%).

Le critère obésité n'était pas comparable car nous avons indiqué si les patientes avaient un IMC > 30 (20.4%) dans notre recueil alors D Wright avait relevé les poids des patientes.

Par ailleurs, nous constatons que le taux de diabète gestationnel dans notre population Prima Facie (24.6%) est plus important que dans la population générale de patientes qui accouchent au CHGM (environ 16 %) (36), au Sud de la Réunion (14.3%) (7) ou en métropole (8%) (37).

Il est peu probable que les patientes qui consultent pour débuter leur suivi de grossesse au CHGM soient plus à risque de développer un diabète gestationnel que toute autre patiente, cette consultation étant accessible à n'importe quelle patiente. Cependant, nous avons vu précédemment que certains antécédents personnels semblaient amener les

patientes à faire suivre leur grossesse en centre hospitalier, notamment les antécédents vasculo-placentaires. Il est possible qu'il existe le même phénomène pour les patientes qui ont déjà eu un diabète gestationnel au cours d'une précédente grossesse. De plus, le dépistage de cette pathologie est systématique au cours du Prima Facie et permet donc un meilleur taux de détection de cette pathologie. Nous savons que la population réunionnaise présente un terrain d'obésité et de diabète plus important que la population métropolitaine (38).

Finalement notre population Prima Facie est une population qui présente plus de facteurs de risque vasculo-placentaire et chez qui on dépiste plus de diabète gestationnel.

#### Patientes concernées par les recommandations de la HAS

Nous avons vu que les recommandations HAS étaient respectées au cours de la consultation. On note que seulement 9 patientes sur 427 (2.1%) avaient des antécédents de pathologie vasculo-placentaire mais ne faisaient pas partie du groupe « HAS ». Cet effectif étant faible, il n'existait pas d'impact statistique.

# Les groupes chez qui les Doppler étaient indiqués et non indiqués

Nous avons vu que les facteurs de risque de la FMF indiquant l'analyse des Doppler étaient significativement plus présents dans le groupe « indication de Doppler », puisque ces facteurs motivaient la réalisation des Doppler.

Par ailleurs, nous avons également noté qu'il existait une différence significative entre ces deux groupes concernant la consommation de zamal. Elle était plus importante dans le groupe chez qui les Doppler étaient indiqués (4.2% vs 0.0%, p=0.019).

Le critère « consommation de zamal » n'était pas considéré par le praticien comme un argument motivant la réalisation des Doppler. Nous nous sommes demandé si un lien pouvait exister entre la consommation de zamal et certains facteurs de risque indiquant la réalisation des Doppler. Les études consultées ne retrouvaient pas de lien entre la consommation de cannabis et l'obésité (39), le diabète de type 2 (40) ou la parité. A la Réunion plus

spécifiquement (41), la consommation régulière de zamal ne varie pas avec l'âge chez les femmes qui ont entre 15 et 44 ans (le taux est stable à 2%, ce qui correspond au taux de consommation dans notre population Prima Facie). En revanche la consommation de cannabis est une cause d'infertilité pouvant expliquer le recours à la fécondation in vitro (42). Mais les 2 patientes qui ont obtenu leur grossesse par FIV ne représentaient qu'une faible proportion (18%) des 11 patientes consommatrices de zamal du groupe « indication de Doppler ». Finalement nous n'avons pas retrouvé de lien entre la consommation de zamal et les facteurs de risque de la FMF.

Parmi les onze patientes qui consommaient du zamal, quatre (36%) avaient des Doppler anormaux et ont bénéficié du calcul de risque de pré-éclampsie. Toutes avaient un calcul de risque négatif. Finalement, lorsque l'on compare les populations à risque et non à risque (cf tableau III), le critère « consommation de zamal » ne différait pas. La consommation de zamal ne semblait donc pas être un facteur de risque permettant de prédire l'appartenance de la patiente au groupe à risque ou non à risque. A noter que l'on sous-estime probablement le nombre de patientes consommant du zamal à la Réunion, même si elles répondent facilement aux questions sur ce sujet.

Concernant le diabète gestationnel, il existait également une différence significative entre les populations « indication de Doppler » et « pas d'indication de Doppler » (26.8% vs 18.5%, p=0.018). Les facteurs de risque de pré-éclampsie que sont l'obésité, l'âge supérieur à 40 ans et l'hypertension, et qui avaient permis de constituer la population « indication de Doppler » étaient également des facteurs de risque de diabète gestationnel. Cette proportion de patientes atteintes de diabète gestationnel dans la population « indication de Doppler » pouvait s'expliquer ainsi.

Il est intéressant de remarquer que cette différence persistait également entre les populations à risque et non à risque (tableau III) alors que dans la population à risque, seule l'HTA chronique était significativement plus représentée par rapport aux autres facteurs de risque de diabète gestationnel (23.5% vs 2.4%, p=0.002).

# La population à risque identifiée par le test de dépistage

L'étude toulousaine de A Genou et al (10), utilisant l'algorithme de la FMF en 2018 a inclus 500 patientes. 18 (3.6%) patientes à risque de pré-éclampsie précoce (avant 34 SA) ont été identifiées et 48 (9.6%) à risque de pré-éclampsie intermédiaire (entre 34 et 37 SA) soit un total de 13.2% de patientes à risque. Le seuil de risque était fixé à 1/70.

Pour une échelle similaire de population dépistée (427 patientes), notre dépistage n'identifiait que 17 patientes à risque au total (3.9%). Cette différence de taux de dépistage pouvait être expliquée par un seuil de risque fixé plus haut pour notre population (1/20).

De plus nous nous sommes demandé s'il existait des différences de fréquence de facteurs de risque de la FMF entre la population toulousaine et la nôtre. Il s'avère que la population toulousaine comptait plus de nullipares (73% vs 41.9%) que notre population réunionnaise. En revanche, la différence potentielle concernait l'obésité mais cette donnée n'était pas strictement comparable car Genou avait recueilli les IMC pour chaque patiente alors que nous avions le taux de patientes dont l'IMC était supérieur à 30. Cependant, étant donné notre taux d'IMC supérieur à 30, nous pouvons supposer que notre IMC moyen était supérieur à celui de la population toulousaine.

Les autres facteurs de risque de la FMF semblaient équivalents par ailleurs. Les autres critères qui définissaient la population à risque (analyse des Doppler utérins, marqueurs vasculaires) n'étaient pas évalués systématiquement dans notre population Prima Facie mais uniquement si les facteurs de risque (nulliparité, âge < 18 ans ou > 40 ans, IMC > 30, HTA, diabète préexistant) étaient présents. Genou et al les avaient analysés dans toute la population dépistée.

Les populations toulousaine et réunionnaise chez qui les Doppler et les marqueurs vasculaires étaient analysés n'étaient pas sélectionnées de la même manière. Nous ne pouvions donc pas les comparer. Ainsi, il est possible que l'analyse des Doppler et celle des marqueurs vasculaires étant réalisées chez plus de patientes, elles permettent de dépister plus de patientes à risque que dans notre protocole.

Comme pour notre population, la population toulousaine dépistée à risque était plus atteinte d'HTA que la population non à risque : 17% de la population à risque de pré-éclampsie avant 34 SA avait de l'hypertension vs 1% de la population non à risque de pré-éclampsie avant 34 SA, p=0.0005. Et 6% vs 1% d'HTA pour les populations à risque et non à risque de pré-éclampsie entre 34 et 37 SA, p=0.008.

Nous avions les mêmes constatations dans notre population : la proportion de patientes avec de l'HTA chronique est élevée dans la population à risque (23.5%) et dans la population HAS (23.5% également) comparativement à la population non à risque (2.4%). Les patientes avec de l'hypertension semblent donc plus à risque : celles qui ont déjà développé une pathologie gravidique (population HAS), et celles qui sont étiquetées à risque par le dépistage.

L'HTA chronique serait-elle à elle seule un facteur indiquant la prophylaxie par aspirine dans notre population? Même si il existe une différence significative entre les populations à risque et non à risque, le dépistage est plus efficace s'il associe les autres facteurs de risque et les caractéristiques maternelles échographiques et biochimiques comme le précise KH Nicolaides avec son équipe (Akolekar et al (24) dans leur étude en 2012).

Dans cette étude, environ 60000 patientes étaient incluses. L'algorithme permettait de dépister 96.3% des pré-éclampsies avant 34 SA et 76.6% des pré-éclampsies avant 37 SA pour un taux de faux positifs à 10% alors que l'utilisation de la PAM seule ne les dépiste que dans 72.9% et 59.3% des cas respectivement. Les auteurs utilisaient les caractéristiques maternelles, la PAM, l'analyse des Doppler, la PAPP-A et le PIGF pour évaluer le risque de pré-éclampsie.

Dans notre population, 12 patientes étaient dépistées à risque de pré-éclampsie précoce et 2 patientes du groupe non à risque ont présenté une pré-éclampsie précoce : 83.3% des pré-éclampsies avant 34 SA étaient ainsi dépistées (le taux de faux positif n'était pas calculable car les patientes à risque recevaient la prophylaxie par aspirine, ce qui sous-évalue l'incidence de la pathologie).

Au-delà de l'estimation du risque vasculo-placentaire, nous notons par ailleurs que le taux de diabète gestationnel dans la population « à risque » est plus important que dans notre population Prima Facie (41.2% vs 24.59%, p=0.044).

Cette constatation nous amène à réfléchir au principe de proposer comme nouvelle indication d'analyse des Doppler utérins au premier trimestre l'existence d'un diabète gestationnel découvert sur la glycémie à jeun systématique du début de grossesse.

#### 3. Les issues de G:

# Les issues de grossesse de la population HAS

Le taux de pré-éclampsie au sein de la population HAS était important (11.9%). Pour rappel, il est de 2.4% dans la population générale du Sud de la Réunion (7) et de 2.1% en métropole (8). Ce taux est également plus important que celui de la population identifiée à risque après le dépistage dans notre population Prima Facie (5.9%) et de la population non à risque (2.4%).

Comme le rapportent Winer et Tsataris en 2008 dans leur « Mise à jour - état des connaissance de la prise en charge thérapeutique de la pré-éclampsie » (2), il existe une « efficacité réelle mais modérée de ce produit (aspirine) sur la prévention de la récidive de la prééclampsie ». Les études qu'ils citent rapportent une efficacité de 10 % (43) à 15 % (16) sur le risque de récidive de la pré-éclampsie. Ces méta-analyses de la *Cochrane review* portaient sur plus de 30000 patientes.

Nous n'avons pas cherché à évaluer quantitativement l'efficacité de l'aspirine chez les patientes de notre étude pour lesquelles il est actuellement recommandé d'administrer une prophylaxie systématique. En effet, l'intérêt de notre étude était tourné vers le dépistage des patientes qui n'avaient pas d'antécédent vasculo-placentaire.

# La surveillance et les issues de grossesse des populations à risque et non à risque

Sur le plan vasculo-placentaire, les issues pathologiques de grossesse étaient équivalentes entre nos populations « à risque » et « non à risque ». On constate donc que la démarche de soin Prima Facie a permis d'abaisser au même niveau que la population « non à risque » le taux d'issues de grossesse pathologique de notre population initialement « à risque ».

Les résultats de cette étude préliminaire pourraient suggérer, uniquement chez les patientes dépistées à risque et ayant bien reçu la prophylaxie, un allègement de la surveillance, étant donné que les issues de grossesse étaient équivalentes à la population non à risque.

De plus nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative du taux de césarienne entre les 2 populations ; en effet la naissance par césarienne peut traduire une nécessité d'extraction fœtale en urgence pour raison maternelle ou fœtale (ces situations sont évoquées dans les recommandations de la HAS de 2008 concernant le déclenchement artificiel du travail) (44). Le diagnostic à un stade avancé de la maladie vasculo-placentaire peut aboutir à ce type de situation. Ce qui suggérait que les patientes de la population à risque ne se retrouvaient pas plus dans des situations d'extraction fœtale urgente : soit parce que, du fait de l'aspirine, elles ne développaient pas de pathologie du tout, soit parce que la surveillance adaptée à cette population, dont le risque vasculo-placentaire était connu, permettait d'anticiper cette aggravation et de faire naitre l'enfant par les voies naturelles en déclenchant le travail sans urgence immédiate.

L'étude ASPRE (45) a évalué les performances de ce dépistage : réduction de 62 % des pré-éclampsies pré-terme (<37 SA) entre le groupe aspirine et placebo. En revanche l'aspirine ne diminue pas l'incidence de la pré-éclampsie après 37 SA. Cette étude incluait près de 27000 patientes et utilisait l'algorithme de la FMF.

Il s'agissait d'un essai multicentrique international où les patientes à risque étaient randomisées en un groupe qui prenait de l'aspirine et un autre qui prenait un placebo. Le seuil de risque était fixé à 1/100. Avec ce seuil, 11 % des patientes étaient considérées à risque. Le risque de pré-éclampsie avant 37 SA était diminué de manière significative chez les patientes qui prenaient de l'aspirine (1.6% de pré-éclampsie avant 37 SA vs 4.3% dans le groupe placebo, OR 0.38 ; IC95% [0.20-0.74], p=0.004). Le taux de pré-éclampsie avant 37 SA était ainsi réduit de 62 % grâce à la prophylaxie par aspirine.

Nous n'avons pas réalisé d'étude qui aurait permis de déterminer l'efficacité de l'aspirine par rapport à un placebo dans notre population Prima Facie.

Concernant les patientes non à risque de pré-éclampsie, la haute valeur prédictive négative du test de dépistage dans notre population permet de rassurer la patiente chez qui le test est négatif (et le praticien) et d'autoriser un suivi de grossesse classique avec le professionnel de santé de son choix (sous réserve que le reste du dépistage Prima Facie non vasculaire soit négatif également).

# 4. Comparaison des issues de grossesse avant et après la mise en place du Prima Facie

Dans l'étude ASPRE, le nombre de sujets à inclure dans le dépistage afin d'éviter un cas de pré-éclampsie avant 37 SA était de 1228 et 11% étaient étiquetées à risque et recevaient de l'aspirine. Dans notre population incluse : 427 patientes étaient dépistées et 17 (3.9%) étaient étiquetées à risque. Au vu du nombre de patientes à traiter pour éviter une pré-éclampsie d'après l'étude ASPRE, finalement l'absence de diminution du taux de pré-éclampsie au CHGM après la mise en place du Prima Facie pouvait être attendue.

Pour un total de 14000 accouchements par an à la Réunion (46), si toutes les patientes étaient dépistées, nous pourrions probablement éviter 11 pré-éclampsies.

Quant au taux de RCIU plus élevé après l'instauration du Prima Facie (8.4% vs 5.1%, p=0.0001) nous pourrions l'expliquer par l'introduction d'une nouvelle démarche de soin. Cela pourrait sensibiliser d'avantage les acteurs de santé à son dépistage et diagnostic. Les deux périodes comparées n'étant pas éloignées, la population n'a probablement pas évolué et il n'y avait pas eu de changement majeur dans l'équipe d'échographiste ni de nouvel appareil d'échographie au CHGM.

Il serait intéressant de conforter nos chiffres en poursuivant notre étude sur une population plus importante.

# Conclusion

Dans notre étude, la démarche de soins Prima Facie permettait de mieux cibler les patientes à risque vasculo-placentaire. Tout d'abord les patientes pour lesquelles la Haute Autorité de Santé préconise une prophylaxie par aspirine au vu des antécédents vasculo-placentaires mais aussi les patientes présentant les facteurs de risque définis par la Fetal Medicine Foundation. Ces patientes recevaient toutes une prophylaxie par aspirine.

Les grossesses identifiées « à risque » par l'algorithme de la FMF étaient surveillées au cours de consultations et échographies réalisées en secteur hospitalier en lien avec une surveillance par une sage-femme à domicile.

A l'issue de la grossesse, les taux de pathologie vasculo-placentaire étaient identiques entre les populations « à risque » et « non à risque ». En revanche, la proportion de patientes qui bénéficiaient du dépistage précoce de la pré-éclampsie n'était pas suffisante pour réduire l'incidence de cette pathologie dans la population globale qui accouchait au CHGM.

La démarche de soins Prima Facie était faisable au sein du CHGM, d'un point de vue organisationnel, économique, et le protocole instauré était respecté.

Dans notre étude, la population qui a bénéficié du Prima Facie était une population plus à risque vasculo-placentaire et à risque de développer un diabète gestationnel.

# Suggestions d'applications pratiques

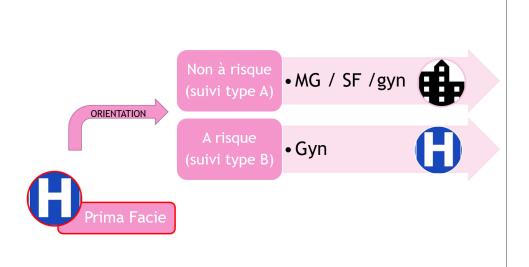
Plusieurs conclusions pour la pratique quotidienne peuvent être proposées.

Le premier intérêt de cette consultation précoce et spécialisée, est l'occasion dont bénéficie la patiente enceinte d'avoir un dépistage de la maladie vasculo-placentaire, par un praticien habitué à cette démarche de soin et appliquant les recommandations de la HAS. Rappelons que cette consultation s'intéresse également aux autres pathologies gravidiques.

Nous pouvons supposer un dépistage et une prévention de toutes les pathologies gravidiques plus systématiquement lorsque les patientes bénéficient de cette consultation puisqu'elle est réalisée par un praticien formé à cet exercice (gynécologue-obstétricien ou sage-femme).

La valeur prédictive négative du test de dépistage de la pré-éclampsie dans notre population est très élevée (97.6%), ce qui permet, au terme de la démarche de soin et lorsque le test est négatif, d'une part de rassurer la patiente et d'autre part d'autoriser un suivi type « A » selon les recommandations de la HAS de 2016. Ces recommandations précisent quels sont les types de suivi adapté (par le médecin généraliste, la sage-femme ou le médecin spécialiste) en fonction des situations à risque (47).

Les patientes pour lesquelles le test est négatif n'ont pas besoin d'avoir recours à un suivi spécialisé en secteur hospitalier et peuvent être orientées vers leur médecin traitant ou leur sage-femme de ville après cette première consultation (sous réserve que les dépistages des autres pathologies gravidiques soient également négatifs).



Adaptation du type de suivi recommandé par la Haute Autorité de Santé en fonction de l'évaluation du niveau de risque au cours du Prima Facie. *MG : Médecin Généraliste / SF : Sage-Femme / Gyn : Gynécologue* 

Si les résultats préliminaires de notre étude se confirment, les patientes à risque étant traitées efficacement, nous pourrions diminuer la surveillance de ces dernières puisqu'elles développent autant de pré-éclampsie que les patientes non à risque et rassurer cette population. Mais pour les quelques patientes à risque chez qui l'aspirine n'est malheureusement pas efficace, il est important de faire le diagnostic de pré-éclampsie le plus tôt possible afin qu'elles ne développent pas de complications et afin d'éviter un recours à une extraction fœtale en urgence.

Nous encourageons un suivi de type « B » pour ces patientes « à risque », c'est-à-dire par un médecin spécialisé tout le long de la grossesse.

La prévalence importante de diabète gestationnel dans la population « à risque » comparativement à notre population Prima Facie nous amène à réfléchir au principe de proposer comme nouvelle indication d'analyse des Doppler utérins l'existence seule d'un diabète gestationnel découvert sur la glycémie à jeun systématique du début de grossesse.

Il serait intéressant de pouvoir étudier la performance du Prima Facie sur une population plus exhaustive. Par la suite, nous souhaiterions promouvoir ce dépistage auprès de toutes les femmes enceintes, et de proposer à l'avenir un partenariat avec les autres maternités de l'île afin de généraliser cette démarche qui semble prometteuse.

# Bibliographie

- 1. Belhomme N, Doudnikoff C, Polard E, Henriot B, Isly H, Jego P. Aspirine: indications et utilisation durant la grossesse. Rev Médecine Interne. déc 2017;38(12):825-32.
- 2. Winer N, Tsasaris V. État des connaissances : prise en charge thérapeutique de la prééclampsie. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. févr 2008;37(1):5-15.
- 3. Mounier-Vehier C. Consensus d'experts de la société française d'hypertention artérielle HTA et grossesse. 2015.
- 4. Sananes N, Boisrame T, Langer B. Hématome rétroplacentaire. EMC Obstétrique. juill 2012;7(3):1-11.
- 5. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. oct 2015;193:10-8.
- 6. CNGOF, Lemery D. Recommandations pour la pratique clinique Les pertes de grossesse. 2014.
- 7. Robillard DP-Y. Rapport 2001 2015 du relevé épidémiologique périnatal Sud Réunion. (Site Sud du Centre Hospitalier Régional Universitaire et Clinique Durieux); 2016 mars p. 36.
- 8. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. avr 2012;41(2):151-66.
- 9. Goffinet F. Épidémiologie. Ann Fr Anesth Réanimation. mars 2010;29(3):e7-12.
- 10. Genoux A, Guerby P, Morin M, Perret B, Vayssière C, Hamdi SM. Le dépistage ciblé de la pré-éclampsie au premier trimestre de la grossesse au CHU de Toulouse. Ann Cardiol Angéiologie. juin 2018;67(3):111-8.
- 11. Clouqueur E, Subtil D, Robin G, Tsataris V. Que reste-t-il des indications de l'aspirine en cours de grossesse ? EXTRAIT des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2010;
- 12. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. Lancet Lond Engl. 13 avr 1985;1(8433):840-2.
- 13. McParland P, Pearce JM, Chamberlain GV. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. 30 juin 1990;1552-5.
- 14. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, et al. The Use of Aspirin to Prevent Ppregnancy-Induced Hypertension and Lower the Ratio of Thromboxane A 2 to Prostcyclin in Relatively High Risk Pregnancies. N Engl J Med. 10 août 1989;321(6):351-6.

- 15. Wallenburg HCS, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. Am J Obstet Gynecol. nov 1987;157(5):1230-5.
- Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of preeclampsia and its consequences: systematic review. BMJ. 10 févr 2001;322(7282):329-33.
- 17. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. The Lancet. mai 2007;369(9575):1791-8.
- 18. 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. Obstet Gynecol. août 2010;116:402-14.
- 19. Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest J-C, et al. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Severe and Mild Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Perinatol. 11 avr 2012;
- 20. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 26 sept 2007;30(5):742-9.
- 21. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. Journal of Human Hypertension Nature. 2017;782 786.
- 22. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy. Hypertension. mai 2009;53(5):812-8.
- 23. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia. Fetal Diagn Ther. 2012;32(3):171-8.
- 24. 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.
- 25. Cuckle HS. Screening for Pre-eclampsia—Lessons from Aneuploidy Screening. Placenta. févr 2011;32:S42-8.
- 26. The Fetal Medicine Foundation [Internet]. [cité 7 nov 2018]. Disponible sur: https://fetalmedicine.org/
- 27. HAS, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage des agents antiplaquettaires Recommandations. 2012;12.
- 28. Première consultation Prima Facie [Internet]. Maternité Necker. 2018. Disponible sur: http://www.maternite-necker.aphp.fr/prima-facie/
- 29. Larousse É. Traduction: prima facie Dictionnaire anglais-français Larousse [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/anglais-français/prima facie/604016

- 31. Fouché CJ, Simon EG, Perrotin F. Comment je fais... un Doppler des artères utérines au premier trimestre de la grossesse. Gynécologie Obstétrique Fertil. mars 2012;40(3):194-6.
- 32. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 24 juin 2014;
- 33. VALIENTE-MORO M. Evaluation des pratiques professionnelles du dépistage de la Pathologie Vasculaire Placentaire réalisé au premier trimestre lors de la consultation Prima Facie au Centre Hospitalier Gabriel Martin [DIU d'echographie gynécologique et obstétricale]. [La Réunion]: UNIVERSITÉ DE LA RÉUNION; 2016.
- 34. Roth P, Bernard J-P, Meyer V, Beaujard M-P, Salomon L-J, Ville Y. Dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre. Bilan de 6 années à Prima facie. Gynécologie Obstétrique Fertil. févr 2016;44(2):101-5.
- 35. Réseau de Périnatalité de la Réunion [Internet]. Repère. [cité 9 nov 2018]. Disponible sur: https://www.repere.re/
- 36. Statistiques Périnatales CHGM 2015. 2015.
- 37. Regnault N. Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. :10.
- 38. INSERM, DREES. Enquête nationale périnatale rapport 2016. 2017 oct.
- 39. Hayatbakhsh MR, O'Callaghan MJ, Mamun AA, Williams GM, Clavarino A, Najman JM. Cannabis use and obesity and young adults. Am J Drug Alcohol Abuse. nov 2010;36(6):350-6.
- 40. Sidney S. Marijuana Use and Type 2 Diabetes Mellitus: a Review. Curr Diab Rep. 2016;16(11):117.
- 41. Rapport de l'observatoire de santé Océan Indien 2017 Les niveaux d'usage des drogues des Réunionnais (Exploitation régionale du Baromètre santé DOM 2014). La Réunion; 2017.
- 42. Ohannessian A, Gamerre M, Agostini A. Épidémiologie de la fertilité. EMC. 29 janv 2014;
- 43. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000492.
- 44. Declenchement artificiel du travail a partir de 37 semaines d'amenorrhee. Rev Sage-Femme. févr 2009;8(1):53-6.
- 45. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia: ASPRE trial screening performance. Ultrasound Obstet Gynecol. oct 2017;50(4):492-5.

- 46. Dossier complet Département de La Réunion (974) | Insee [Internet]. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-974#tableau-RFD\_G1
- 47. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Rev Sage-Femme. 2016;6(4):216-8.

#### Annexes

# 1. Algorithme de la Fetal Médicine Foundation

# Algorithm for prediction of preeclampsia

#### Introduction

The competing risks model for preeclampsia (PE) is a model for the distribution of gestational age, g (weeks), at delivery with PE assuming no other cause of delivery. This distribution is obtained using Bayes theorem to combine a prior distribution of g, given maternal characteristics, with a likelihood function for g from biomarker multiple of the median (MoM) values. For a given posterior distribution, risks of PE occurring in a particular gestational age interval are obtained by integrating the posterior distribution over the interval.

# The prior history model

The prior model assumes that g has a Gaussian distribution with mean  $\mu_g$  and standard deviation  $\sigma_g$ . The mean  $\mu_g$  is obtained from the regression model with coefficients given in Table 1.<sup>2</sup>

Table 1. History model regression coefficients.

Term	Coefficient
Constant	54.3637
Age in years -35 if age <u>&gt;</u> 35; 0 if age <35	-0.206886
Height in cm - 164	0.11711
Afro-Caribbean racial origin	-2.6786
South Asian racial origin	-1.129
Chronic hypertension (CH)	-7.2897
Systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome	-3.0519
Conception by in vitro fertilization	-1.6327
Parous with previous PE	-8.1667
Parous with previous PE: (previous gestational age in weeks - 24) <sup>2</sup>	0.0271988
Parous with no previous PE: intercept	-4.335
Parous with no previous PE: (interval in years) <sup>-1</sup>	-4.15137651
Parous with no previous PE: (interval in years) <sup>-0.5</sup>	9.21473572
Parous with no previous PE: (previous gestational age in weeks -24) <sup>2</sup>	0.01549673
If not CH	
Weight in kg - 69	-0.0694096
Family history of PE	-1.7154
Diabetes mellitus type 1 or 2	-3.3899
Standard deviation	6.8833

#### Likelihood calculation

The likelihood is a multivariate Gaussian density for the distribution of biomarker  $\log_{10}$  MoM values conditional on g. The elements of the mean vector  $(\mu_x)$  of this distribution are given by the broken stick model:

$$\beta_0 + \beta_1 g$$
 if  $g < -\beta_0/\beta_1$ 

0 else

The estimated regression parameters are given in Table 2.

**Table 2.** Estimated regression parameters for the calculation of  $\mu_{\omega}$ .

Biomarker	$\beta_0$	$\beta_1$
Mean arterial pressure	0.09564	-0.001824
Uterine artery pulsatility index	0.54453	-0.013143
Pregnancy associated plasma protein-A	-0.62165	0.014692
Placental growth factor	-0.93687	0.021930

The correlations and standard deviations for this multivariate Gaussian distribution are given in the Tables 3 and 4.3

Table 3. log<sub>10</sub> MoM correlations.

	UTPI	PAPP-A	PIGF
Mean arterial pressure	-0.05133	-0.00497	-0.02791
Uterine artery pulsatility index		-0.15992	-0.15084
Pregnancy associated plasma protein-A			0.32085

UTPI denotes uterine artery pulsatility index; PAPP-A denotes pregnancy associated plasma protein-A; PIGF denotes placental growth factor.

Table 4. log<sub>10</sub> MoM standard deviations.

Marker	Standard deviations
Mean arterial pressure	0.03724
Uterine artery pulsatility index	0.12894
Pregnancy associated plasma protein-A	0.23539
Placental growth factor	0.17723

# Posterior probability density

The posterior probability density p(g), up to a normalising constant, is calculated by multiplying the likelihood by the prior:

$$p(g) = dmvnorm(x, \mu_x, \Sigma_x) * dnorm(g, \mu_g, \sigma_g^2)$$

In the above dmvnorm is the multivariate Gaussian density for x, with mean  $\mu_x$  and covariance matrix  $\Sigma_x$ . dnorm is the univariate Gaussian density for g, with mean  $\mu_g$  and standard deviation  $\sigma_g$  according to the history model.

#### Posterior risks

The risk of PE requiring delivery before gestation G (weeks), assuming no other cause delivery is given by:

$$risk = \frac{\int_{24}^{G} p(g)dg}{\int_{24}^{\infty} p(g)dg}$$

In the ASPRE trial G=37 to give risks of PE, assuming no other cause of delivery, before 37 weeks.

#### On line risk calculator

An on line risk calculator using this algorithm is available at: https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia

# 2. Ordonnance, consentement et fiche de renseignement pour le dosage des marqueurs vasculo-placentaires



CENTRE HOSPITALIER GABRIEL MARTIN de SAINT PAUL 38, rue LABOURDONNAIS 97 866 SAINT PAUL CEDEX

# Service de GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Accouchements - Grossesses Pathologiques - Diagnostic anténatal Sénologie - Chirurgie Gynécologique et Carcinologique Consultations externes sur rendez-vous : Gynécologie, Obstétrique, Echographie.

Tél: 02.62.45.30.20

fax: 02.62.45.30.25

Chef de service Dr Luc CHEVALLIER

Praticiens Hospitaliers Dr MLAMALI DR DEVRED Dr N'GUYEN Dr DEFAUD-HENON DR NICOLLET Dr HYVERT

Assistants spécialistes Dr COSTA

Saint-Paul le

BILAN SANGUIN:

MARQUEURS VASCULAIRES PLACENTAIRES PIGF PAPPA

-MARQUEURS SERIQUES DU 1 ER TRIMESTRE PAPPA HCG

Calcul du risque combiné du premier trimestre.

DR Devred Marie Centre Hospitalier Gabriel MARTIN

Docteur DEVRED Marie
RPPS: 10004399498

Gynécologue-Obstétricienne 97866 SAINT PAUL CEDEX

# N° 97 27

# INFORMATION, DEMANDE ET CONSENTEMENT DE LA FEMME ENCEINTE A LA REALISATION D'UNE ANALYSE PORTANT SUR LES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS



(EN DOUBLE EXEMPLAIRE : 1 A CONSERVER PAR LE PRESCRIPTEUR ET 1 A REMETTRE A LA PATIENTE POUR LE LABORATOIRE)

(en référence à l'article R. 2131-1 (6°) du Code de Santé Publique)

Je	soussignée	
att€	este avoir reçu du Docteur/ de la Sage-femme	Dr DEVRED Marie
au	cours d'une consultation médicale :	N° RPPS - 1000 439 498

- 1°) des informations sur le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, notamment la trisomie 21 ;
- 2°) des informations sur l'analyse des marqueurs sériques maternels qui m'a été proposée :
  - Un calcul de risque est effectué; il prend notamment en compte les résultats de l'échographie prénatale du premier trimestre, lorsque ces résultats sont disponibles et que les mesures échographiques sont estimées fiables;
  - Le résultat est exprimé en risque pour l'enfant à naître d'être atteint de la maladie. Ce risque ne permet pas à lui seul d'établir le diagnostic de cette maladie;
  - Le résultat du calcul de risque me sera rendu et expliqué par le médecin prescripteur ou un autre praticien ayant l'expérience du dépistage prénatal, notamment de la trisomie 21 :
    - > Si le risque est faible, il n'écarte pas complètement la possibilité pour le fœtus d'être atteint de l'affection
    - > Si le risque est élevé, un prélèvement (de liquide amniotique, de villosités choriales ou de sang fœtal) me sera proposé. Seul le résultat du caryotype fœtal permettra de confirmer ou non l'existence de l'affection. Les risques, les contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement me seront expliqués.

Le dosage des marqueurs sériques sera effectué dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale autorisé à les pratiquer.

- Un exemplaire du présent document est conservé dans le dossier médical de la patiente.
- Et un exemplaire de ce document m'est remis pour le laboratoire (L'établissement public de santé ou le laboratoire d'analyses de biologie médicale dans lequel exerce le praticien ayant effectué les analyses conserve ce document dans les mêmes conditions que le compte rendu de l'analyse).

Date	);	
Sign	Centre Hospitalier Gabriel MARTIN Docteur DEVRED Marie RPPS: 10004399498 Avnecologue-Obstétricienne 97866 SAINT PAUL CEDEX Repère	Signat

Signature de l'intéressée

10 bis, allée des Gloxinias - Bassin Plat 97410 Saint-Pierre Tél : 0262 35 15 59 - Fax : 0262 35 16 65 Email: repere@wanadoo.fr - Site Internet : www.repere.re



# CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE de LA REUNION - Site Félix Guyon

Pôle Biologie Santé – Allée des topazes – CS 11021- 97400 SAINT-DENIS

Chef de pôle: Dr. Marie Chrisitine JAFFAR BANDJEE
Praticiens agréés : Dr Patrice COMBE, Michel JEAN.
Téléphone : 02 62 90 53 20 - 02 62 90 53 21 - Télécopie : 02 62 90 50 54

# Fiche de Renseignements : Dépistage du Risque de Pré-éclampsie Par Analyse de Marqueurs Sériques Maternels

(à remplir lisiblement par le prescripteur et à remettre à la patiente pour le laboratoire agréé)

PRESCRIPTION SPICE INC.	Gabri M MARTUN	néco Echo	SF N° RPPS:		
Nom: Docteur DEVI	RED Marie	<del></del>			
Adresse: Gynécologue-Obstétricienne Tél./Fax:  97866 SAINT PAUL CEDEX					
PATIENTE:	Annual Residence in the Control of t		AND THE REAL PROPERTY OF THE P	ACTION OF A THE CONTROL OF THE CONTR	
	Nom de jeune Fille :				
	Date de Naissance :				
Adresse: Tél./Fax:					
Origine Géographique : Afro-caribéen Asie Europe-Afrique Nord Autres Non précisé					
Tabac (même pour 1 cigarette) :       □ Patiente fumeuse       □ Patiente non fumeuse       □ Non précisé					
A la consultation:	Poids en Kg:	kg <u>Taille er</u>	<u>n cm</u> : [		
Antécédent pré-éclampsie :	☐ Non ☐ OUI (patiente)	<ul><li>☐ Non précisé</li><li>☐ OUI (mère de la pa</li></ul>	tiente) 🔲 🔿	UI (patiente + mère)	
<u>Parité</u> :	Nullipare	Une grossesse préce	édente 🔲 De	eux ou plus	
DONNEES NECESSAIRES AU CALCUL DE RISQUE DE PRE-ECLAMPSIE					
Date de l'échographie:/. Effectuée par :					
Long. Crânio-Caudale (entre 45 et 84 mm): (en mm) Certificat :					
Hypertension: Non Inconnu OUI avec traitement OUI sans traitement Non précisée					
Doppler des artères utérines en date du :/					
Index pulsatilité GAUCHE : Index pulsatilité DROIT : [ ] (0.4 et 4.0)					
Présence de notch utérins : NON DUI					
Mesure de la pression artérielle (en mm Hg) en date du:/					
Bras GAUCHE : [	]/[ ] LIQUE) (DIASTOLIQUE)	Bras <b>DR</b> O	OIT : [ ]	/[ ] (DIASTOLIQUE)	
Date de Prélèvement à Conseiller à la Patiente : L'estimation du risque de Pré-éclampsie est à effectuer entre					
11,0 et 13,6 Semaines d'Aménorrhée chez une grossesse monofoetale, soit entre le/ et le/					
Cet examen biologique est un calcul de risque pre-éclampsie. Il s'agit d'un dépistage et non diagnostic (possibilité de faux positif et de fa négatif)  Signature de la patiente:	Centre Hospita  Doctet RPPS	: alier Gabriel MAR' Ir DEVRED Marie : 10004399498 gue-Obstétricienne SAINT RAUL CEDEX	Nom du préle IIN Date :	veur :	
Date ://		ation:// Version A – Octobre 2015	Heure du prél	èvement:/	
	PRE-UI-EN-003	version A - Uctober 411.5			

# 3. Entretien téléphonique

# COMPLEMENT du RECUEIL de DONNEES des PATIENTES AYANT ACCOUCHE HORS du CHGM

- Présentation de l'appelant (Sophie Lefebvre, interne du service de gynécologie au CHGM)
- Motif d'appel : thèse de médecine sur l'intérêt du dépistage effectué en début de grossesse dans le cadre du Prima Facie, données manquantes dans le dossier de la patiente
- Demande d'autorisation de compléter ces informations
- Concrètement, demande d'informations sur :
  - Lieu ou praticien qui a suivi la grossesse
  - Les lieu et date d'accouchement
  - En fonction du dossier : question sur les données manquantes (existence d'un problème de santé pendant la grossesse, nécessité d'hospitalisation ou traitement particulier, surveillance spécifique du poids du fœtus lors des échographie / malformation, déclenchement de l'accouchement, hospitalisation de l'enfant en néonatologie...)
- Proposition d'adresser une copie de la thèse lorsque l'étude serait terminée

# Le serment d'Hippocrate

<u>Version du serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le bulletin de l'Ordre National</u> des Médecins (Avril 1996, n°4) :

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# Apport du Prima Facie au Centre Hospitalier Gabriel Martin de St Paul de La Réunion. Peut-on mieux cibler et améliorer la prise en charge des grossesses à risque vasculoplacentaire ?

# Etude rétrospective sur 1641 issues de grossesse

# Résumé

<u>Contexte</u>: La prévention de la **maladie vasculo-placentaire** par **aspirine**, recommandée actuellement, concerne les patientes avec antécédents vasculo-placentaires définis par la Haute Autorité de Santé. Un algorithme utilisé par la Fetal Medicine Foundation reposant sur l'analyse de **facteurs de risque**, de la **pression artérielle moyenne**, des **Doppler des artères utérines** et du dosage de la **Pregnancy-Associated Plasma Protein-A** et du **Placenta Growth Factor** dépiste ce risque précocement. Il est utilisé au Centre Hospitalier Gabriel Martin (CHGM) de la Réunion depuis 2015.

Objectif: Déterminer si ce **dépistage du premier trimestre** permet de mieux cibler les patientes à risque vasculo-placentaire, d'améliorer leur prise en charge et de diminuer le taux de cette pathologie.

<u>Méthodes</u>: Etude rétrospective observationnelle d'avril 2016 à mars 2017. Les caractéristiques des patientes, les modalités du dépistage, le suivi et les issues de grossesse ont été recueillies.

Résultats: 25% des patientes accouchant au CHGM ont bénéficié du Prima Facie (427 patientes). 17 étaient identifiées « à risque hors-HAS » et ont bénéficié d'un traitement préventif. Les issues de grossesses pathologiques, sont identiques à la population « non à risque ». Leur surveillance peut donc être moins médicalisée. La valeur prédictive négative du test de dépistage dans notre population était de 97.6%. Ainsi les patientes « non à risque » peuvent être orientées en ville. Le taux de diabète gestationnel dans notre population « à risque hors-HAS » est plus important que dans notre population « non à risque ». Le diabète gestationnel pourrait être un nouvel indicateur d'analyse des Doppler utérins en population générale.

<u>Conclusion</u>: La généralisation du Prima Facie au CHGM de la Réunion a permis de mieux cibler les patientes à risque vasculo-placentaire. Cela permet d'envisager une orientation ciblée des femmes après dépistage, dans le cadre d'une coopération ville-hôpital.

# Benefit of the « Prima Facie » at the Gabriel Martin hospital center of St Paul, Réunion Can we better target and improve the management of pregnancies with high vasculoplacentar risk?

# Retrospective study of 1614 pregnancy outcomes

<u>Discipline</u>: Gynécologie-Obstétrique

<u>Mots clés</u>: Maladie vasculo-placentaire, Dépistage du premier trimestre, Facteurs de Risque, Pression artérielle moyenne, Doppler des artères utérines, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, Placenta Growth Factor, Aspirine

U.F.R. des sciences médicales, 146 rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX