



**HAL**  
open science

# Facteurs prédictifs au premier trimestre de grossesse de pathologies vasculoplacentaires. Étude de cohorte prospective, analytique, mono-centrique, réalisée au CHRU de Brest entre le 1er juin 2015 et le 6 décembre 2017

Solène Chapalain

► **To cite this version:**

Solène Chapalain. Facteurs prédictifs au premier trimestre de grossesse de pathologies vasculoplacentaires. Étude de cohorte prospective, analytique, mono-centrique, réalisée au CHRU de Brest entre le 1er juin 2015 et le 6 décembre 2017. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02187205

**HAL Id: dumas-02187205**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02187205>**

Submitted on 21 Nov 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

ECOLE DE SAGES-FEMMES  
UFR de médecine et des sciences de la santé  
BREST

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES  
DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME  
ANNEE 2019

Présenté et soutenu par : Solène CHAPALAIN  
Née le 15/03/1995

Facteurs prédictifs au premier trimestre de grossesse de pathologies vasculo-  
placentaires

Etude de cohorte prospective analytique mono-centrique réalisée au CHRU  
de Brest entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 6 décembre 2017

Directeurs de mémoire : Dr C. TREMOUILHAC et Dr B. PAN-PETESH

## Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont entourée dans ce projet :

En premier lieu, Christophe Trémouilhac pour m'avoir proposé ce projet et m'avoir encadrée tout au long de ce travail et Camille Vigouroux pour son aide et ses précieux conseils.

Les membres de l'équipe HEMOTHEPP :  
Brigitte Pan-Petesh pour m'avoir intégrée à son équipe.  
Karine Lacut pour son expertise et ses relectures.  
Florence Gatineau et Céline Nicolas pour leur disponibilité, leur rapidité d'action et leurs nombreux conseils.

François Anouilh pour m'avoir guidée durant ce mémoire et pour ses nombreuses relectures.

Le personnel des archives pour leur efficacité.

Je remercie tout particulièrement :

Mes parents, pour leur présence au quotidien et leur soutien sans faille durant ces années d'études.

Mes frères et ma sœur, Xavier, Yann, Ronan, Thomas, Briec et Clémence pour tous les moments partagés.

Enfin, je remercie toute la promotion 2015-2019 pour ces 4 années ensemble.

## Table des matières

Abréviations.....	5
Introduction.....	6
Première partie : Matériels et méthode.....	11
1. 1. Type d'étude :.....	11
1. 2. Population étudiée :.....	11
a. Population source :.....	11
b. Critères d'inclusion des patientes :.....	11
c. Critères d'exclusion des patientes :.....	12
1. 3. Données collectées.....	12
a. Données cliniques :.....	12
b. Données biologiques :.....	14
1. 4. Analyse statistique.....	15
a. Étude de cohorte :.....	15
b. Étude cas-témoins :.....	16
Deuxième partie : Résultats.....	17
Troisième partie : analyse et discussion.....	24
Conclusion.....	34
Références.....	35
Annexes.....	40
Résumé.....	45

## Abréviations

CN : Clarté nucale

DOHaD : Developmental Origins of Health and Disease

ENP : Enquête nationale périnatale

hCG : Human Chorionic Gonadotropin

HRP : Hématome rétro-placentaire

HTA : Hypertension artérielle

IGFBP4 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein 4

IGF : Insulin-like Growth Factor

IMC : Indice de masse corporelle

IRA : Insuffisance rénale aiguë

LCC : Longueur cranio-caudale

MFIU : Mort fœtale in-utero

MoM : Multiple of Median (Multiples de la médiane)

OAP : Œdème aigu du poumon

OR : Odd-ratio

PAD : Pression artérielle diastolique

PAG : Petit poids pour l'âge gestationnel

PAM : Pression artérielle moyenne

PAPP-A : Pregnancy-associated Plasma Protein A (PAPP-A)

PAS : Pression artérielle systolique

PE : Pré-éclampsie

PIGF : Placental Growth Factor

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

SA : Semaines d'aménorrhée

TA : Tension artérielle

## Introduction

La pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin sont des complications obstétricales qui se développent dès le premier trimestre de grossesse. Elles ont pour origine un défaut d'invasion des artères utérines par les cellules trophoblastiques entre 5 et 12 semaines d'aménorrhée (SA) lorsque l'embryon s'implante au niveau de la muqueuse utérine. Cette première invasion a pour rôle de rendre les artères utérines béantes afin d'assurer un bon débit utéro-placentaire et donc une bonne croissance fœtale. Il arrive que cette invasion n'ait pas lieu correctement entraînant alors un défaut de vascularisation placentaire et une ischémie placentaire. De plus, l'ensemble des vaisseaux de l'organisme maternel ne va pas bénéficier des facultés anti-coagulantes des cellules trophoblastiques. A partir de ce stade, la femme enceinte est donc à risque de développer des thromboses dans n'importe quel organe de son organisme. Elle risque également de développer une hypertension artérielle pour compenser les résistances au niveau des artères utérines et assurer une croissance fœtale satisfaisante (1).

La pré-éclampsie (PE) et le retard de croissance intra-utérin (RCIU) sont donc des pathologies dites vasculo-placentaires se mettant en place dès 12 semaines d'aménorrhée (SA). Cependant, les manifestations cliniques et biologiques n'apparaissent qu'à partir de 20 SA.

La pré-éclampsie est définie par l'association entre une hypertension artérielle gravidique (Pression artérielle systolique (PAS)  $\geq$  140 mmHg ou Pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq$  90 mmHg) et la présence d'une protéinurie supérieure à 0,3g/24h après 20 SA (2).

La pré-éclampsie sévère est définie par une hypertension artérielle sévère (PAS  $\geq$  160 mmHg ou une PAD  $\geq$  110 mmHg) associée à un ou plusieurs signes de gravité

cliniques ou biologiques. Elle peut entraîner des complications maternelles graves telles qu'un œdème aigu du poumon (OAP), une insuffisance rénale aiguë (IRA), un HELLP syndrome (association d'une hémolyse, d'une cytolyse hépatique et d'une thrombopénie (3)), une éclampsie ou un hématome rétro-placentaire (HRP). Mais elle peut aussi être responsable de complications fœtales comme un retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou une prématurité (4) (5).

Le retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire correspond à un fœtus ou un nouveau-né présentant un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile associé à un arrêt ou un infléchissement de la croissance (6). La présence de dopplers utérins et/ou fœtaux pathologiques, d'un oligoamnios ou de lésions hypoxiques au niveau placentaire sont aussi des éléments pouvant orienter le diagnostic vers un RCIU vasculaire. Le retard de croissance est à différencier du petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) qui correspond à un poids isolé inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile (6).

Les pathologies vasculo-placentaires sont donc un ensemble de pathologies présentant des manifestations cliniques et biologiques diverses, en lien avec les mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

En 2016, la pré-éclampsie concernait 2% des grossesses en France (7). Les complications maternelles hypertensives qui sont des facteurs de risque de prématurité et de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) (8) représentaient 5% des décès maternels entre 2010 et 2012 (9). Dans l'enquête nationale périnatale (ENP) de 2016, la fréquence des enfants avec un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile était de 10,8% sans différencier les RCIU et les PAG (7). Plusieurs travaux orientés sur les origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD) ont montré qu'à long terme, les enfants ayant présenté un RCIU ont plus de risques de développer des complications cardiovasculaires (hypertension systémique), des complications neurodéveloppementales (10) et des

syndromes métaboliques (diabète de type 2, dyslipidémie, obésité) (11). Enfin, le HELLP syndrome est une pathologie rare qui se définit par une hémolyse, une élévation des enzymes hépatiques et une diminution du taux de plaquettes. Elle survient dans 0,5 à 0,9 % des grossesses (12) (13) (14) et est souvent considérée comme une complication d'une pré-éclampsie.

A l'heure actuelle, les recommandations françaises sur le dépistage de la pré-éclampsie sont de surveiller la tension artérielle (TA) et la protéinurie une fois par mois chez toutes les femmes enceintes (2). En ce qui concerne le RCIU, le dépistage comprend un dépistage clinique mensuel grâce à la mesure de la hauteur utérine et un dépistage échographique grâce aux 3 examens minimums recommandés durant la grossesse (6). Cependant, selon une étude de cohorte observationnelle datant de 2010, seuls 21,7% des enfants nés avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile (RCIU et PAG réunis) seraient dépistés en anténatal (15).

Tous ces éléments laissent à penser qu'aujourd'hui les recommandations sur le dépistage de la pré-éclampsie et du RCIU ne permettent pas de repérer précocement les grossesses atteintes par ces pathologies. Par conséquent, seul un traitement symptomatique de l'hypertension artérielle peut être proposé à ces femmes alors que plusieurs études ont montré que la prise d'acide acétylsalicylique à partir de 11 à 14 SA jusqu'à 36 SA chez les femmes à risque diminuait l'incidence de la pré-éclampsie (2) (10) (11) (16) (17).

Face à un manque de dépistage efficace, de nombreuses études se sont intéressées au dosage précoce de certains marqueurs sériques afin d'évaluer leur caractère prédictif vis-à-vis de la pré-éclampsie.

Ces travaux ont mis en évidence que des marqueurs angiogéniques et anti-angiogéniques comme le Placental Growth Factor (PlGF), la Pregnancy-associated Plasma



Protein A (PAPP-A) et l'Human Chorionic Gonadotropin (hCG) sont prédictifs de la pré-éclampsie et du RCIU (18) (19) (20) (21) (22) (23).

La Pregnancy-associated Plasma Protein (PAPP-A) est une glycoprotéine macromoléculaire produite par les cellules déciduales et le syncytiotrophoblaste. Son rôle est de cliver la Insulin-like Growth Factor Binding Protein 4 (IGFBP4) et d'activer les Insulin-like Growth Factors (IGF) (24) ce qui contribue à une bonne croissance fœtale (25). Un taux de PAPP-A abaissé est un marqueur de dysfonction placentaire (26) et un facteur de risque de PE et de RCIU (27) (28) (29). C'est également un des marqueurs sériques maternels dosés au premier trimestre de grossesse dans le cadre du dépistage de la trisomie 21.

L'Hormone Chorionique Gonadotrope (hCG) est une hormone produite par le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste. Elle est composée de deux sous-unités alpha et bêta. Elle a pour fonction de maintenir l'activité du corps jaune afin qu'il produise les œstrogènes et la progestérone nécessaires à la poursuite de la grossesse. Par la suite, toujours sous l'influence de l'hCG, ces hormones seront produites par le placenta (30). La  $\beta$ hCG est dosée au premier trimestre chez les femmes qui désirent avoir un dépistage de la trisomie 21. Des taux anormalement bas ( $< 0,5$  Multiple of Median (MoM)) ou anormalement hauts ( $> 2,00$  MoM) seraient des facteurs de risque de RCIU, d'accouchement prématuré ou de pré-éclampsie (31) (32).

Le Placental Growth Factor (PIGF) est un facteur de croissance placentaire pro-angiogénique produit par le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste. De même que pour la PAPP-A, un taux abaissé de PIGF est un signe d'une mauvaise placentation (26). Son dosage au premier trimestre de grossesse serait prédictif d'une pathologie vasculo-placentaire (PE et RCIU). Plus le taux de PIGF serait bas, plus la PE serait précoce et sévère (27). Contrairement à la PAPP-A et la  $\beta$ hCG, le dosage du PIGF n'est pas réalisé en routine en France.

Cependant, étudiés indépendamment les uns des autres, le dosage de ces marqueurs ne permet pas de dépister efficacement les femmes à risque. C'est pourquoi, certaines études ont combiné plusieurs marqueurs sériques avec d'autres éléments comme la pression artérielle moyenne (PAM), la clarté nucale (CN) ou la mesure des dopplers des artères utérines entre 11 et 13 SA + 6 jours afin d'obtenir de meilleurs taux de dépistage (33) (34) (35) (36) (37).

La finalité de ces travaux est qu'un dépistage précoce, universel et fiable des pathologies vasculo-placentaires puisse être mis en pratique. Les professionnels de la grossesse : les sages-femmes, les gynécologues et les médecins traitants pourront alors orienter les patientes à risque vers les professionnels et les structures hospitalières de niveau adapté.

L'objectif principal de notre étude est d'identifier les facteurs de risque cliniques et biologiques du premier trimestre de grossesse prédictifs des pathologies vasculo-placentaires.

L'objectif secondaire sera d'évaluer l'intérêt d'un dosage de PIGF au premier trimestre dans le dépistage des pathologies vasculo-placentaires.

## Première partie : Matériels et méthode

### 1. 1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, mono-centrique, avec recueil partiellement rétrospectif des données réalisée au CHRU Morvan de Brest. Dans un second temps, nous avons réalisé une étude cas témoin nichée dans la cohorte pour évaluer l'intérêt d'un dosage de PIGF au premier trimestre de grossesse.

### 1. 2. Population étudiée :

#### a. Population source :

Nous nous sommes appuyés sur la population de l'étude de cohorte, prospective multicentrique HEMOTHEPP (**H**émorragie et maladie **th**rombo**E**mbolique de la grossesse et du **P**ost-**P**artum) menée du 1<sup>er</sup> juin 2015 au 31 janvier 2019. Ce projet est mené dans plusieurs établissements hospitaliers du Finistère (le CHRU de Brest, la clinique de Keraudren de Brest et les centres hospitaliers de Landerneau, Morlaix, Carhaix et Quimper). Cette étude de cohorte a été menée dans le but d'évaluer la fréquence et les déterminants des complications majeures du post-partum, parmi lesquelles les hémorragies et les thromboses. Chaque femme âgée d'au moins 16 ans, parlant français se voyait proposer la participation à l'étude HEMOTHEPP. L'information, le recueil du consentement et l'inclusion dans la cohorte étaient réalisés de façon consécutive par le personnel de la maternité au cours d'une consultation prénatale ou en salle d'accouchement.

#### b. Critères d'inclusion des patientes :

Pour notre étude, nous avons choisi de sélectionner toutes les femmes incluses dans l'étude HEMOTHEPP au CHRU de Brest entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 6 décembre 2017 et pour lesquelles toutes les données étaient saisies dans la base informatique à la date du 6 décembre 2017.

c. Critères d'exclusion des patientes :

Nous avons exclu toutes les grossesses gémellaires car le dépistage de la trisomie 21 par marqueurs sériques maternels n'est pas réalisable en routine. Nous avons également exclu les dossiers que nous n'avons pas pu consultés car introuvables au niveau des archives de l'hôpital Morvan. Enfin, après des échanges inter-professionnels, toutes les patientes pour lesquelles les informations recueillies dans les dossiers cliniques ne permettaient pas de déterminer la présence ou non d'une pathologie vasculo-placentaire ont été retirées de l'étude.

Les dossiers ont ensuite été saisis de manière non consécutive par rapport à l'ordre d'inclusion dans l'étude, nous avons donc une population de patientes non consécutives sur la période donnée de notre étude.

**1. 3. Données collectées**

Les données ont été colligées de manière prospective pour le projet HEMOTHEPP. Dans un second temps, les données absentes de la base de données HEMOTHEPP mais indispensables au présent travail : pression artérielle moyenne (PAM), clarté nucale (CN), longueur cranio-caudale (LCC), PAPP-A et  $\beta$ hCG ont été recueillies après consultation des dossiers aux archives du CHRU de Brest à l'hôpital Morvan.

a. Données cliniques :

Les variables cliniques recueillies pour cette étude sont les suivantes :

- Age de la patiente
- Origine géographique (France métropolitaine, Europe du Nord, Europe du Sud, Afrique du Nord, Afrique autre, DOM-TOM ou autre)
- Taille (en cm)
- Poids (en kg)
- Indice de masse corporelle ( $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$  en  $\text{kg}/\text{m}^2$ )
- Tabac avant et pendant la grossesse
- Gestité : nombre de grossesses d'une femme

- Parité : nombre d'enfants vivants mis au monde par une femme
- Antécédents personnels de la patiente (hypertension artérielle, maladies auto-immunes ou inflammatoires, néphropathies, diabète)
- Le type de fécondation (naturelle ou provoquée)
- Pression artérielle moyenne (PAM = (PAS + 2 x PAD)/3 en mmHg) au début de la grossesse
- Antécédents personnels de la patiente (antécédents de PE, de RCIU, de HELLP syndrome, d'HTA chronique)
- Antécédent(s) de prise d'acide acétylsalicylique au cours d'une ou des grossesse(s) précédente(s)
- Déroulement de la grossesse :
  - Pré-éclampsie (association entre une hypertension artérielle gravidique (Pression artérielle systolique (PAS)  $\geq$  140 mmHg ou Pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq$  90 mmHg) et la présence d'une protéinurie supérieure à 0,3g/24h après 20 SA (2))
  - RCIU
  - HELLP syndrome (présence d'une hémolyse, d'une cytolyse hépatique et d'une thrombopénie)
  - Prise ou non d'acide acétylsalicylique durant la grossesse actuelle
  - La longueur cranio-caudale (LCC) mesurée lors de l'échographie T1 (en mm)
  - Clarté nucale (CN) mesurée lors de l'échographie T1 (en multiple de la médiane MoM)
- Terme, poids de naissance et sexe du nouveau-né pour diagnostiquer les RCIU avec la courbe AUDIPOG.

Nous avons défini le RCIU comme un fœtus ou un nouveau-né avec un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile associé à la présence d'une cassure de la courbe de croissance et/ou d'un oligoamnios et/ou de dopplers utérins ou fœtaux pathologiques et/ou de signes d'hypoxie chronique au niveau du placenta en anatomopathologie (38) (39). Ces critères connus dans la littérature nous ont permis de différencier les RCIU d'origine vasculaire et les nouveau-nés de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) sans atteinte vasculaire.

b. Données biologiques :

Trois variables biologiques étaient intéressantes pour notre étude :

- Le dosage de la PAPP-A au premier trimestre (en MoM)
- Le dosage de la  $\beta$ hCG au premier trimestre (en MoM)
- Le dosage du PIGF au premier trimestre (en pg/ml)

Les dosages de la PAPP-A et des  $\beta$ hCG ont été réalisés lors du dépistage de la trisomie 21 par marqueurs sériques maternels. Ce prélèvement sanguin était proposé à toutes les femmes au premier trimestre de grossesse mais n'était pas réalisé systématiquement au CHRU de Brest. Les valeurs disponibles dans les dossiers (mesurées au CHRU ou dans un laboratoire extérieur) ont été enregistrées.

Dans le cadre de l'étude cas-témoin nichée dans la cohorte, les dosages de PIGF ont été réalisés chez des femmes prélevées pour le dépistage de la trisomie 21 au CHRU de Brest et dont les échantillons sanguins avaient été conservés au laboratoire de biochimie. Nous avons identifié 1 témoin pour 3 cas environ. Les témoins ont été sélectionnés de façon aléatoire parmi les femmes sans pathologies vasculo-placentaires et appariés aux cas sur leur consommation tabagique afin de neutraliser l'effet du tabac. Les dosages de PIGF ont été réalisés par l'automate KRYPTOR de la marque THERMOFISHER.

Les résultats des marqueurs biologiques (PIGF, PAPP-A et des  $\beta$ hCG) ont été rapportés en valeurs brutes (pg/ml) pour le PIGF et en MoM (Multiple of Median) pour la PAPP-A et la  $\beta$ hCG. Le MoM représente l'écart d'une valeur brute mesurée à la médiane de référence connue dans une population donnée (un dosage biologique d'1 MoM étant égal à la valeur de la médiane dans la population donnée).

#### **1. 4. Analyse statistique**

##### a. Étude de cohorte :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.4. Les tests ont été réalisés au risque de première espèce alpha 5 %. L'événement d'intérêt était la survenue ou non d'une pathologie vasculo-placentaire.

Premièrement, une analyse descriptive des caractéristiques de la population totale a été réalisée.

Puis, nous avons fait une analyse descriptive de deux populations différentes :

- Patientes atteintes de pathologies vasculo-placentaires (Pré-éclampsie, Retard de croissance intra-utérin vasculaire et HELLP syndrome)
- Groupe contrôle : Patientes sans pathologie vasculo-placentaire

Pour ces analyses descriptives, nous avons déterminé la fréquence et le pourcentage pour les variables qualitatives et l'effectif, la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum et le maximum pour les variables quantitatives.

Ensuite, grâce à des tests de comparaison de moyennes (test de Student ou de Wilcoxon) et de comparaison de pourcentages (test de Chi-2 ou de Fisher), nous avons recherché les différences significatives entre les patientes atteintes par des pathologies vasculo-placentaires et celles sans pathologies vasculo-placentaires.

Le but de ces analyses descriptives a donc été de retrouver de potentiels facteurs de risque de PE, de RCIU vasculaire ou de HELLP syndrome.

Par la suite, une analyse univariée par régression logistique simple (test de Wald) a été réalisée pour chaque variable permettant de déterminer des odd ratio (OR) bruts. Enfin, pour l'analyse multivariée, nous avons sélectionné les variables à introduire depuis l'analyse univariée grâce à un seuil conservateur de 15 % (dans la limite d'une variable pour 10 cas). Les patientes ayant une valeur manquante pour une des variables du modèle ont été exclues.

#### b. Étude cas-témoins :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Rstudio version 1.1.463. Les tests ont été réalisés au risque de première espèce alpha 5 %. L'événement d'intérêt était la survenue ou non d'une pathologie vasculo-placentaire.

Pour l'analyse descriptive, nous avons déterminé la moyenne, la médiane, le minimum, le maximum et les quartiles du taux de PIGF dans la population atteinte d'une pathologie vasculo-placentaire puis chez les témoins.

Ensuite, grâce à un test de comparaison de moyennes (test de Student), nous avons recherché une différence significative entre les taux de PIGF moyens chez les patientes atteintes et chez les témoins.



## Deuxième partie : Résultats

Au moment de notre étude, 19500 patientes avaient été incluses dans la base de données HEMOTHEPP, dont 5056 au CHRU de Brest.

Au 6 décembre 2017, 1695 dossiers de patientes ayant accouché au CHRU avaient été saisis dans la base de données. Nous avons exclu 69 grossesses gémellaires. Nous avons également retiré 31 dossiers introuvables ou dont les informations recueillies ne permettaient pas de déterminer le critère de jugement principal qui était la présence ou non d'une pathologie vasculo-placentaire. Le nombre de dossiers analysables était donc de 1595 patientes. Les pathologies vasculo-placentaires représentaient 102 patientes soit 6,4 % de la population (*Figure 1*).

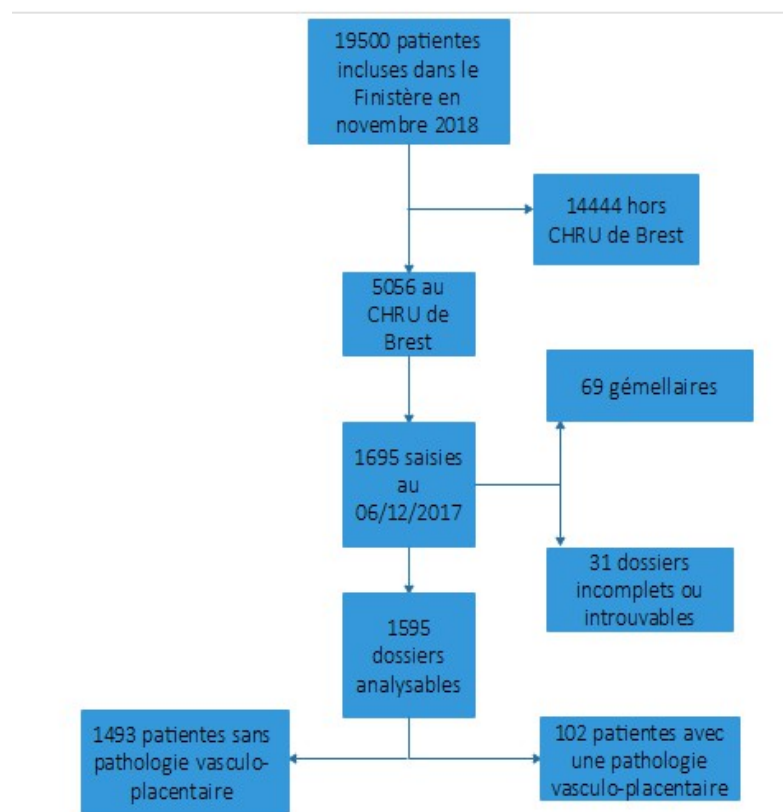


Figure 1 : Diagramme de flux

Les caractéristiques générales de la population sont développées dans le *tableau 1*. L'intégralité des résultats est présentée en *annexes I et II*.

Variable	Classe	Total (N = 1595)
<b>Caractéristiques individuelles</b>		
Age	Moyenne +/- ET	30.68 +/- 5.3
	<= 20 ans	35 (2.2%)
	]20-35[ ans	1225 (76.9%)
	>= 35 ans	333 (20.9%)
	< 35 ans	1260 (79.1%)
Origine géographique	France métropole	1384 (87.2%)
Indice de Masse Corporelle (IMC)	Moyenne +/- ET	24.14 +/- 5.7
Classes d'IMC	Sous-poids	125 (7.9%)
	Normal	928 (58.5%)
	Surpoids	326 (20.6%)
	Obésité	206 (13.0%)
Classes d'IMC	Sous-poids	125 (7.9%)
	Normal	928 (58.5%)
	Surpoids ou Obésité	532 (33.6%)
Tabac avant grossesse	Oui	431 (27.1%)
Tabac pendant grossesse	Oui	388 (24.3%)
Parité	Moyenne +/- ET	0.89 +/- 1.1
Nulliparité	Oui	611 (43.1%)
Gestité	Moyenne +/- ET	1.46 +/- 1.5
HTA	Oui	15 (0.9%)
Auto-immun/inflammatoire	Oui	57 (3.6%)
Néphropathie	Oui	32 (2.0%)
Antécédent de diabète	Oui	17 (1.1%)
Fécondation	Provoquée	91 (5.8%)
Pression Artérielle Moyenne	Moyenne +/- ET	8.42 +/- 4.5
<b>Facteurs fœtaux</b>		
Longueur cranio-caudale (en mm)	Moyenne +/- ET	63.11 +/- 8.0
Clarté nucale (en MoM)	Moyenne +/- ET	1.09 +/- 0.4
<b>Facteurs biologiques</b>		
PAPP-A (en MoM)	Moyenne +/- ET	1.14 +/- 0.6
PAPP-A	>= 0.25	825 (98.9%)
	< 0.25	9 (1.1%)
	<= 2.5	804 (96.4%)
	> 2.5	30 (3.6%)
	<= 5	833 (99.9%)

	> 5	1 (0.1%)
Bêta-hCG (en MoM)	Moyenne +/- ET	1.16 +/- 0.9
Bêta-hCG	>= 0.25	879 (99.1%)
	< 0.25	8 (0.9%)
	<= 2.5	838 (94.5%)
	> 2.5	49 (5.5%)
	<= 5	882 (99.4%)
	> 5	5 (0.6%)
Bêta-hCG < 0.25 et PAPP-A < 0.25	Oui	2 (0.2%)
Bêta-hCG > 2.5 et PAPP-A > 2.5	Oui	3 (0.4%)

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population

Dans notre population, nous avons 102 patientes avec une pathologie vasculo-placentaire soit 6,4 % de notre effectif total. Parmi ces 102 cas, on retrouve 34 pré-éclampsies (soit 2,1 % de la population), 78 RCIU (soit 4,9 % de la population) et 9 HELLP syndrome (soit 0,56 % de la population). On notera que certaines patientes présentaient plusieurs de ces 3 pathologies.

Concernant les caractéristiques générales de notre population, l'âge moyen était de 30,68 ans. Les patientes avec une pathologie vasculo-placentaire avaient un âge moyen plus bas : 29,75 ans versus 30,74 ans (OR = 0,96 [0,93-1,00] p = 0,067). Les patientes âgées entre 20 et 35 ans représentaient 76,9 % de notre population. Les catégories d'âges dits « extrêmes » (en dessous de 20 ans et au-dessus de 35 ans) ne paraissent pas influencer la survenue d'une pathologie vasculo-placentaire (*Tableau 2 et annexes I et II*).

Variable	Classe	Total (N = 1595)	Patho vasculaire - (N = 1493)	Patho vasculaire + (N = 102)	p*	OR	IC à 95%	p*
<b>Caractéristiques individuelles</b>								
Age	Moyenne +/- ET	30.68 +/- 5.3	30.74 +/- 5.2	29.75 +/- 5.8	0.066	0,96	[0,93-1,00]	0,07
	<= 20 ans	35 (2.2%)	33 (2.2%)	2 (2.0%)	0,893			
	]20-35[ ans	1225 (76.9%)	1144 (76.7%)	81 (79.4%)				
	>= 35 ans	333 (20.9%)	314 (21.1%)	19 (18.6%)				
	< 35 ans	1260 (79.1%)	1177 (78.9%)	83 (81.4%)	0,559			

Tableau 2 : Relation entre l'âge et la survenue d'une pathologie vasculo-placentaire

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été retrouvée concernant l'origine géographique. Les patientes étaient originaires de France métropolitaine dans 87,2 % des cas (*Annexes I et II*).

L'IMC moyen retrouvé dans notre population totale était de 24,1 kg/m<sup>2</sup>. Il n'y avait pas de différence significative retrouvée entre les deux groupes. De plus, les IMC anormaux (sous-poids ou surpoids/obésité) ne semblent pas avoir d'impact sur les pathologies vasculo-placentaires. Il n'existait pas de différence entre les deux groupes concernant la fréquence des maladies auto-immunes ou inflammatoires, des néphropathies et des maladies diabétiques (*Tableau 3 et annexes I et II*).

Variable	Classe	Total (N = 1595)	Patho vasculaire - (N = 1493)	Patho vasculaire + (N = 102)	p*
<b>Facteurs maternels</b>					
Indice de Masse Corporelle (IMC)	Moyenne +/- ET	24.14 +/- 5.7	24.10 +/- 5.6	24.72 +/- 6.3	0.299
Auto-immun/inflammatoire	Oui	57 (3.6%)	52 (3.5%)	5 (4.9%)	0.408
Néphropathie	Oui	32 (2.0%)	30 (2.0%)	2 (2.0%)	1,000
Antécédent de diabète	Oui	17 (1.1%)	15 (1.0%)	2 (2.0%)	0.298

*Tableau 3 : IMC moyen et fréquence des maladies auto-immunes, inflammatoires, des néphropathies et des antécédents de diabète*

Concernant le tabagisme, on retrouve plus de femmes ayant fumé avant leur grossesse dans le groupe atteint de pathologies vasculo-placentaires : 37,3 % contre 26,4 % (OR = 1,66 [1,09 -2,52] p = 0,018). De même, le tabagisme durant la grossesse est significativement plus élevé dans le groupe cas : 33,3 % contre 23,7 % dans le groupe témoin (OR = 1,61 [1,05-2,47] p = 0,030) (*Tableau 4 et annexe I et II*).

Variable	Classe	Patho vasculaire - (N = 1493)	Patho vasculaire + (N = 102)	p*	OR	IC à 95%	p*
Tabac avant grossesse	Oui	393 (26.4%)	38 (37.3%)	0.017	1,66	[1,09-2,52]	0,018
Tabac pendant grossesse	Oui	354 (23.7%)	34 (33.3%)	0.029	1,61	[1,05-2,47]	0,030

*Tableau 4 : Relation entre le tabagisme et la survenue d'une pathologie vasculo-placentaire*

Le taux de primiparité était significativement différent entre les deux groupes. Nous avons retrouvé 42 % de primipares dans le groupe contrôle contre 53,6 % dans le groupe présentant une pathologie vasculaire (OR = 1,58 [1,04-2,38] p = 0,031) (*Tableau 5 et annexes I et II*).

Variable	Classe	Patho vasculaire - (N = 1493)	Patho vasculaire + (N = 102)	p*	OR	IC à 95%	p*
Nullipare	Oui	559 (42.3%)	52 (53.6%)	0.030	1,58	[1,04-2,38]	0,031

*Tableau 5 : Relation entre la primiparité et la survenue d'une pathologie vasculo-placentaire*

Concernant le mode de fécondation, le recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation aurait tendance à augmenter le risque de pathologies vasculo-placentaires (OR = 1,88 [0,94-3,74] p = 0,074). Cependant, la différence entre les deux groupes n'est pas significative (*Tableau 6 et annexes I et II*).

Variable	Classe	Patho vasculaire - (N = 1493)	Patho vasculaire + (N = 102)	p*	OR	IC à 95%	p*
Fécondation	Provoquée	81 (5.5%)	10 (9.9%)	0.069	1,88	[0,94-3,74]	0,074

*Tableau 6 : Relation entre une fécondation provoquée et la survenue d'une pathologie vasculo-placentaire*

En analyse univariée, la pression artérielle moyenne (PAM) était plus élevée dans le groupe de patientes présentant une pathologie vasculo-placentaire (OR = 1,02 [1,00-1,05] p = 0,080). On peut noter une différence d'environ 11 mmHg (83,5 mmHg contre 94,9 mmHg) (*Tableau 7 et annexes I et II*).

Variable	Classe	Total (N = 1595)	Patho vasculaire - (N = 1493)	Patho vasculaire + (N = 102)	p*	OR	IC à 95%	p*
Pression Artérielle Moyenne	Moyenne +/- ET	8.42 +/- 4.5	8.35 +/- 3.8	9.49 +/- 10.3	0.353	1,02	[1,00-1,05]	0,080

*Tableau 7 : Pression artérielle moyenne et survenue d'une pathologie vasculo-placentaire*

Les biométries fœtales comme la longueur cranio-caudale et la clarté nucale ne présentaient pas de différence significative entre les deux groupes (*Tableau 8 et annexes I et II*).

Variable	Classe	Total (N = 1595)	Patho vasculaire - (N = 1493)	Patho vasculaire + (N = 102)	p*	OR	IC à 95%	p*
<b>Facteurs fœtaux</b>								
Longueur cranio-caudale (en mm)	Moyenne +/- ET	63.11 +/- 8.0	63.21 +/- 8.0	61.55 +/- 8.6	0.102	1,1	[0,63-1,91]	0,734
Clarté nucale (en MoM)	Moyenne +/- ET	1.09 +/- 0.4	1.09 +/- 0.4	1.11 +/- 0.4	0.734	0,97	[0,94-1,01]	0,1

*Tableau 8 : Relation entre la LCC et la CN et la survenue d'une pathologie vasculo-placentaire*

Enfin, concernant les marqueurs biologiques, nous avons pu recueillir 52,2% des dosages de PAPP-A. Le taux de PAPP-A au premier trimestre de grossesse était diminué dans le groupe atteint d'une pathologie (OR = 0,41 [0,23-0,73] p = 0,003). Pour la  $\beta$ hCG, nous avons recueilli 55,6% des dosages et une élévation du taux de  $\beta$ hCG semble augmenter le risque de pathologie vasculo-placentaire (OR = 1,28 [1,02-1,60] p = 0,032). Aucune valeur seuil significative n'a pu être déterminée (*Tableau 9 et annexes I et II*).

Variable	Classe	Total (N = 1595)	Patho vasculaire - (N = 1493)	Patho vasculaire + (N = 102)	p*	OR	IC à 95%	p*
<b>Facteurs biologiques</b>								
PAPP-A (en MOM)	Moyenne +/- ET	1.14 +/- 0.6	1.16 +/- 0.6	0.91 +/- 0.5	<0.001	0,41	[0,23-0,73]	0,003
	Médiane (q1;q3)	1.0 (0.7;1.4)	1.1 (0.7;1.5)	0.8 (0.6;1.1)	0.002			
Beta-hCG (en MOM)	Moyenne +/- ET	1.16 +/- 0.9	1.14 +/- 0.8	1.39 +/- 1.1	0.077	1,28	[1.02-1.60]	0.032
	Médiane (q1;q3)	0.9 (0.6;1.4)	0.9 (0.6;1.4)	1.1 (0.7;1.7)	0.043			

*Tableau 9 : Relation entre les facteurs biologiques (PAPP-A et  $\beta$ HCG) et la survenue d'une pathologie vasculo-placentaire*

En analyse multivariée, nous avons étudié les variables suivantes : l'âge moyen, les classes d'IMC, la nulliparité, le tabagisme avant la grossesse et le type de fécondation (*Tableau 10*). Seules 1372 patientes avaient des données complètes pour les variables choisies.

Variable	Classe	OR (IC 95%)	p*
Age	>= 35 ans vs < 35 ans	0.92 (0.53 ; 1.62)	0.781
Classes d'IMC	Sous-poids vs Normal	0.89 (0.39 ; 2.04)	0.875
	Surpoids ou Obésité vs Normal	1.09 (0.69 ; 1.72)	
Tabac avant grossesse	Oui vs Non	1.70 (1.09 ; 2.65)	0.019
Nullipare	Oui vs Non	1.44 (0.93 ; 2.23)	0.100
Fécondation	Provoquée vs Naturelle	1.49 (0.68 ; 3.29)	0.320

Tableau 10 : Analyse multivariée (n = 1372)

Seule la consommation de tabac avant la grossesse est restée significativement plus élevée dans le groupe des pathologies vasculo-placentaires (OR = 1,70 [1,09 ; 2,65] p = 0,019) après l'analyse multivariée.

Par la suite, nous avons réalisé une étude cas-témoins pour évaluer l'intérêt d'un dosage de PIGF au premier trimestre de grossesse. Parmi les 102 patientes présentant une pathologie vasculo-placentaire, seules 19 d'entre elles ont pu bénéficier d'un dosage de PIGF sur le prélèvement du premier trimestre constituant la population des cas. 60 témoins ont été appariés aux 19 cas. Les résultats sont présentés dans le *tableau 11*.

Variable	Classe	Pathologie vasculaire + (n = 19)	Témoins (n = 51)	p*
PIGF	Moyenne	36,62	43,87	0,201
	Médiane (q1 ; q3)	30,46 (21,56 ; 46,63)	38,16 (27,57 ; 52,60)	
	Min ; Max	11,05 ; 76,74	7,21 ; 126,5	

Tableau 11 : Résultat du dosage du PIGF au premier trimestre de grossesse

Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence entre les 2 groupes. Nous n'avons pas trouvé d'association entre le taux de PIGF au premier trimestre de grossesse et la survenue de pathologies vasculo-placentaires.

## Troisième partie : analyse et discussion

L'objectif principal de notre étude était de déterminer des facteurs de risque du premier trimestre de grossesse prédictifs de pathologies vasculo-placentaires afin d'adapter et d'améliorer la prise en charge des femmes à risque. De nombreuses équipes se sont déjà intéressées à cette problématique en ciblant leurs travaux sur la pré-éclampsie.

En 2014, Nicolaïdes fut le premier à publier un algorithme visant à évaluer le risque de pré-éclampsie au premier trimestre de grossesse dans la population générale (40). Son algorithme comprend les facteurs maternels comme les antécédents médicaux et obstétricaux, la pression artérielle moyenne, la mesure du doppler des artères utérines et les marqueurs biologiques (PAPP-A et PIGF). Les résultats de ce travail sont très intéressants puisque ce test permettrait de dépister 95 % des pré-éclampsies précoces avec un taux de faux-positifs de 10 %.

Suite à ces premiers résultats, Nicolaïdes a publié l'étude ASPRE en 2017 qui a montré une réduction de 62 % de la survenue de PE avant 37 SA et de 82 % de la survenue de PE précoce grâce à la prise d'acide acétylsalicylique à 150 mg/jour dans une population de femmes à haut risque de PE précoce (16).

Aujourd'hui en France, l'instauration d'une prise d'acide acétylsalicylique durant la grossesse est une prévention secondaire. En effet, les indications de prescription sont les antécédents de pré-éclampsie, de HELLP syndrome, de RCIU ou de MFIU d'origine vasculaire, d'hématome rétro-placentaire, de maladie auto-immune, de néphropathie ou de fausse-couches à répétition (41). Il a été démontré que l'acide acétylsalicylique permet la prévention secondaire de la pré-éclampsie chez les patientes à haut risque (notamment avec un antécédent de pré-éclampsie). Cependant, l'administration d'acide



acétylsalicylique en prévention primaire reste encore peu pratiquée. En effet, il est difficile de cibler les femmes primipares à risque de pathologie vasculo-placentaire en France. Une des raisons est que la mesure des dopplers utérins au premier trimestre de grossesse est très peu pratiquée. Or, c'est un des facteurs entrant en compte dans l'algorithme de Nicolaïdes. Cela limite la mise en place d'un dépistage grâce à cet algorithme en France.

Les recherches concernant les facteurs prédictifs de RCIU sont moins nombreuses. En 2016, une équipe polonaise a déterminé un algorithme regroupant les facteurs de risque maternels, la pression artérielle moyenne, l'index pulsatile moyen de l'artère utérine et la concentration de PlGF. Cet algorithme a une sensibilité de 91 % et une spécificité de 83 %. Dans leur étude, ils ont également cherché à trouver un algorithme permettant de dépister les pré-éclampsies précoces et tardives (36).

L'originalité de notre travail est d'avoir regroupé trois pathologies : la pré-éclampsie, le RCIU d'origine vasculaire et le HELLP syndrome en partant du postulat qu'elles ont une origine commune : un défaut d'implantation du placenta et donc peut-être des facteurs de risque communs. L'intérêt de notre étude serait donc de déterminer des facteurs de risque permettant d'identifier dans la population générale les patientes à haut risque de pathologie vasculo-placentaire.

Notre étude a été réalisée grâce à une analyse rétrospective des données d'une cohorte de 1595 patientes. Les dossiers n'ayant pas été saisis de manière chronologique à la date d'inclusion, nous n'avons donc pas une population consécutive et exhaustive sur la période de l'étude. De plus, on peut penser que les dossiers non saisis comportent des informations plus longues et compliquées à traiter ce qui laisse penser que nous avons peut-être un biais de sélection et une sous-estimation des pathologies dans notre population. On note cependant que l'inclusion des patientes a été faite de façon consécutive ce qui est tout de même un point fort de l'étude de cohorte HEMOTHEPP.

Dans notre cohorte, concernant les pathologies vasculo-placentaires étudiées, nous retrouvons une prévalence de 2,1 % pour la pré-éclampsie. Ce taux est proche des dernières données fournies par l'enquête nationale périnatale 2016 qui rapportait une prévalence de 2 % pour cette pathologie (7).

Par définition, le retard de croissance intra-utérin est un poids fœtal inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile ce qui représente en théorie 10 % des naissances. Dans l'ENP 2016, 10,8 % des enfants présentaient avec un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile sans que la différence entre les RCIU d'origine vasculaire et les PAG ne soient étudiés séparément (7). Cependant, on sait que les 2 notions sont fortement intriquées (*figure 2 (42)*).

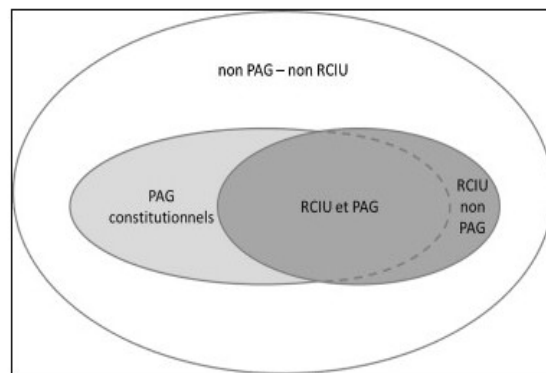


Figure 2 : Relation entre les PAG et RCIU (42)

Dans notre cohorte, nous avons identifié 4,9 % de RCIU d'origine vasculaire. Il est difficile de comparer ce chiffre aux données d'autres études tant les divergences de définition sont nombreuses (43). On estime tout de même que 60 % des enfants nés avec un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile seraient atteints d'un RCIU d'origine vasculaire (44). Dans notre population, nous avons donc 10% de RCIU en moins par rapport aux données de la littérature. Cela peut s'expliquer par la population non consécutive et non exhaustive mais également par l'exclusion de certains dossiers dont le diagnostic formel de RCIU n'était pas possible avec les informations présentes dans les dossiers cliniques.

Enfin, notre échantillon présente 0,56 % de patientes atteintes d'un HELLP syndrome ce qui est similaire aux données de la littérature où l'on retrouve des estimations entre 0,5 et 0,9 % du taux de grossesses concernées par un HELLP syndrome (12) (13) (14). Cette pathologie rare est le plus souvent une complication d'une pré-éclampsie.

En réalisant notre étude dans une maternité de niveau III, nous pensions avoir une prévalence plus élevée de grossesses pathologiques. Mais les données de notre cohorte ne vont pas dans ce sens et montrent que notre échantillon est représentatif de la population française en ce qui concerne le taux de pathologies vasculo-placentaires (7).

Parmi les caractéristiques maternelles, l'âge moyen des patientes est plus bas dans le groupe atteint de pathologies vasculo-placentaires (30,74 ans versus 29,75 ans). Cependant, la différence entre les 2 groupes n'est que de 1 an, l'intérêt clinique de ce facteur est donc limité. Et lorsque l'on s'intéresse aux âges extrêmes (moins de 20 ans et plus de 35 ans) qui sont plus utiles en pratique clinique, on ne trouve pas de résultats significatifs. Ces résultats ne montrent donc pas d'association entre l'âge et la survenue de pathologies vasculaires contrairement aux données de la littérature où l'âge supérieur à 35 ans semble être un facteur de risque de pré-éclampsie et de RCIU (45) (46).

Le taux de primiparité était significativement différent entre les deux groupes de notre étude. Les primipares représentaient 53,6 % des cas contre seulement 42 % des patientes du groupe contrôle (OR = 1,58 [1,04-2,38] p = 0,031). Cependant, lors de l'analyse multivariée, les résultats ne sont pas confirmés (OR = 1,44 [0,93 ; 2,23] p = 0,100) ce que l'on peut expliquer par des facteurs confondants potentiels ou par un manque de puissance lié à un effectif peu élevé.

La pression artérielle moyenne (PAM) était plus élevée dans le groupe des pathologies vasculaires lors de l'analyse univariée. Dans la littérature, une élévation de la

PAM est décrite comme un facteur de risque de pathologies vasculo-placentaires et est utilisé dans certaines recherches sur les dépistages combinés (26) (37). Au vu du nombre important de données manquantes pour cette variable, nous avons décidé de ne pas l'intégrer au modèle multivarié. La différence entre les 2 groupes était de 11 mmHg (83,5 mmHg contre 94,9 mmHg) ce qui peut être cliniquement intéressant. On peut penser que les valeurs de la pression artérielle systolique ou diastolique restent des éléments de diagnostic plus appropriés pour un praticien.

Le tabagisme avant ou durant la grossesse semble favoriser l'apparition d'une pathologie vasculo-placentaire avec un OR à 1,70 en analyse multivariée. Nous avons seulement 43 femmes qui ont déclaré avoir arrêté de fumer avant ou pendant leur grossesse, il est donc difficile d'évaluer l'impact du sevrage tabagique. Une méta-analyse publiée en 2015 a montré que le tabagisme durant la grossesse diminuait le risque de survenue d'une pré-éclampsie (47). Pour expliquer ces résultats, une équipe finlandaise a étudié le profil angiogénique des femmes pour savoir si le tabac avait un impact sur certains marqueurs biologiques. Grâce à ce travail, ils ont montré que les femmes fumeuses au premier trimestre de grossesse avaient une augmentation de leur taux de PlGF qui est un facteur de croissance placentaire (48). Ces conclusions peuvent expliquer pourquoi, dans la littérature, on retrouve que le tabac serait protecteur de la pré-éclampsie.

Mais de nombreuses études ont également travaillé sur la relation entre le tabac et l'apparition de retards de croissance intra-utérins. En 2017, une méta-analyse a fait le lien entre le tabagisme actif et le retard de croissance intra-utérin (49).

L'incidence du RCIU est presque deux fois plus importante que celle de la PE dans notre étude. Or nous avons regroupé ces deux pathologies car elles ont toutes les deux une origine vasculaire. Cela peut expliquer pourquoi nos résultats montrent une association entre tabac et l'apparition d'une pathologie vasculo-placentaire.

Cependant, plusieurs facteurs maternels connus pour être des facteurs de risque de pathologies vasculo-placentaires ne se sont pas révélés pertinents dans notre étude. L'origine géographique, le poids moyen, l'IMC moyen, le type de fécondation, les pathologies auto-immunes, les néphropathies et le diabète n'ont pas montré de différence significative. On peut penser que la faible incidence de ces caractéristiques associée à un effectif peu élevé a engendré un manque de puissance.

Au premier trimestre, les biométries fœtales comme la longueur cranio-caudale (LCC) et la clarté nucale (CN) ne semblent pas pertinentes dans le dépistage des pathologies vasculo-placentaires. Cependant, les mesures recueillies de LCC n'ont pas été corrigées en fonction des termes qui varient entre 11 SA et 13 SA + 6 jours. Il est donc difficile de tirer des conclusions à partir de ces résultats.

Dans notre étude, nous avons étudié trois marqueurs biochimiques : la PAPP-A, la  $\beta$ hCG et le PlGF. Les deux premiers semblent être intéressants dans le dépistage des pathologies vasculo-placentaires. Il semble qu'un taux abaissé de PAPP-A et qu'une augmentation de la  $\beta$ hCG soient des facteurs de risque de pathologies vasculo-placentaires.

Il faut tout de même noter le nombre important de données manquantes : 47,7 % pour la PAPP-A et 44,4 % pour la  $\beta$ hCG. Nous avons rencontré des difficultés pour recueillir ces données. En effet, beaucoup de résultats de dépistage de la trisomie 21 étaient absents des dossiers. De plus, les laboratoires ayant réalisés les analyses n'ont pu nous fournir qu'une partie des résultats manquants. Ce problème nous a empêché d'intégrer la PAPP-A et la  $\beta$ hCG dans le modèle multivarié. Malgré cela, les conclusions de l'analyse univariée sont en adéquation avec les données de la littérature.

Dès 2002, une étude prospective multi-centrique regroupant 8839 patientes a mis en évidence le taux abaissé de la PAPP-A chez les femmes présentant des retards de croissance intra-utérins, des morts fœtales in-utéro (MFIU) ou encore des pré-éclampsies (50).

Depuis, de nombreuses études ont été réalisées sur le lien entre la concentration sanguine de PAPP-A au premier trimestre de grossesse et l'apparition de complications obstétricales. Une méta-analyse publiée en 2017 a montré l'association entre un taux abaissé en PAPP-A et la survenue de pré-éclampsie et de RCIU. Cependant, exploité seul, ce marqueur a une valeur prédictive limitée et il serait pertinent de l'intégrer à un modèle associant d'autres variables (51). La même année, une étude cas-témoins regroupant 320 patientes a établi un algorithme basé sur les facteurs de risque maternels, l'index pulsatile moyen de l'artère utérine, la pression artérielle moyenne et les marqueurs biochimiques tels que la PAPP-A, la  $\beta$ hCG et le PIGF (36).

Dans notre étude, nous retrouvons une diminution de la PAPP-A en cas de pathologie vasculo-placentaire. Cependant, nos résultats n'ont pas montré de seuil pathologique précis. Cela limite l'intérêt clinique du dosage seul de la PAPP-A au premier trimestre de grossesse.

Contrairement aux recherches sur la PAPP-A, les travaux concernant la  $\beta$ hCG ont des avis plus divergents. Notre étude a montré une élévation du taux de  $\beta$ hCG en cas de pathologies vasculo-placentaires. En 2001, une étude rétrospective a trouvé que des valeurs de  $\beta$ hCG supérieures à 2 MoM entre 15 et 18 SA sont pré-disposantes à des complications vasculaires (22). Cependant, en 2010, Hourrier et al ont montré que les valeurs de  $\beta$ hCG inférieures à 0,5 MoM sont des facteurs de risque de PE, de RCIU et de prématurité (52). De plus amples recherches semblent nécessaires pour déterminer si le taux de  $\beta$ hCG a un impact sur la survenue des pathologies vasculo-placentaires.

En ce qui concerne la concentration plasmatique en PIGF, nous n'avons pas pu mettre en lumière de différence significative entre les 2 groupes. Cela s'explique bien sûr par les très petits effectifs dont nous disposons. De plus, tous les dosages ont été pratiqués à partir d'échantillons de patientes ayant réalisé leur dépistage au sein du laboratoire d'analyse du CHRU de Brest. La sélection des patientes n'a pas été réalisée au hasard, on peut donc penser qu'il y a un biais de sélection.

Le PIGF est un marqueur du fonctionnement placentaire et actuellement, il n'est pas dosé en routine en France.

Cependant, depuis longtemps, c'est un marqueur connu pour être prédictif de la pré-éclampsie notamment. Dès 2004, Levine et al ont mis en évidence un taux de PIGF significativement plus bas chez les patientes qui développent une PE au troisième trimestre que chez les témoins (53). Par la suite, en 2018, une étude prospective non interventionnelle a proposé un algorithme associant les facteurs de risque maternels, l'index pulsatile de l'artère utérine, la pression artérielle moyenne et le PIGF. Ce modèle permettait de prédire 90 % des PE précoces, 75 % des PE tardives et 41 % des PE à terme (27).

Enfin, une équipe finlandaise a examiné l'impact de la prise d'acide acétylsalicylique dès 14 SA sur le taux de PIGF. Leurs recherches ont montré que l'acide acétylsalicylique permettait d'augmenter le taux de PIGF tout au long de la grossesse chez les femmes à risque (54). Ces résultats affirment donc que l'acide acétylsalicylique a un impact sur un des marqueurs biologiques impliqués dans la placentation et dans les pathologies vasculo-placentaires. Cela nous conforte sur l'intérêt de prescrire ce traitement le plus tôt possible durant la grossesse chez les femmes à risque. De plus, il serait pertinent de réaliser des travaux en France sur de grandes populations afin de déterminer s'il y a un intérêt à intégrer le dosage du PIGF en routine dans le dépistage de ces pathologies.

En conclusion, les résultats de notre étude suggèrent que les facteurs de risque de pathologies vasculo-placentaires seraient :

- La primiparité
- Le tabagisme
- Un taux élevé de  $\beta$ hCG sans valeur seuil précise
- Un taux abaissé de PAPP-A sans valeur seuil précise

Mais, au travers de tous les travaux cités, il est nécessaire d'associer plusieurs facteurs de risque de pathologies vasculo-placentaires pour aboutir à un algorithme permettant de dépister efficacement les femmes à risque.

L'originalité de notre travail réside dans le regroupement de plusieurs pathologies ayant une origine commune : un défaut d'implantation au niveau placentaire. La majorité des travaux se concentrent sur le dépistage de la pré-éclampsie ou du RCIU. Et nous n'avons pas trouvé d'étude ayant traité le dépistage du HELLP syndrome au premier trimestre de grossesse. De plus, nous avons fait attention à ne traiter que les facteurs correspondants aux pratiques françaises en laissant de côté la mesure du doppler utérin au premier trimestre.

Enfin, nous avons recueilli de façon rétrospective les données manquantes qui n'étaient pas répertoriées dans la base de données Hemothepp. Nous avons donc également vérifié les différents éléments de la base afin d'avoir les données les plus précises et exhaustives possibles.

Malgré cet investissement, nous n'avons pas pu recueillir toutes les valeurs des marqueurs biologiques, de la PAM, de l'IMC pré-conceptionnel ou de l'échographie du premier trimestre. En effet, les patientes étaient incluses pour une partie à l'entrée de salle de naissance et certaines de ces patientes ont réalisé leur suivi pré-natal en cabinet libéral. Cela explique le nombre important de données manquantes pour plusieurs variables.



L'autre limite de notre étude concerne notre population. La saisie des données n'a pas été réalisée de façon chronologique par rapport à la date d'inclusion, nous avons donc une population non consécutive. La comparaison de nos résultats avec les données de l'enquête périnatale 2016 nous rassure et nous laisse penser que notre cohorte est représentative de la situation périnatale française.

Cependant, le projet HEMOTHEPP a pour but de déterminer la fréquence et les déterminants des complications majeures du post-partum, parmi lesquelles les hémorragies et les thromboses. Dans ce cadre, l'étude des facteurs de risque biologiques au premier trimestre de grossesse n'était pas la priorité. La mise en place d'une étude multicentrique avec un prélèvement sanguin systématique au premier trimestre de grossesse permettrait d'avoir une plus grande puissance statistique.

## Conclusion

En France, à l'heure actuelle, il est encore difficile de dépister efficacement les femmes à risque de pathologies vasculo-placentaires. Au vu de la morbi-mortalité maternelle et fœtale liée à ces pathologies, il serait intéressant de bénéficier d'un dépistage précoce et fiable pour prendre en charge au mieux les patientes à risque. Notre travail s'est donc porté sur la recherche de facteurs prédictifs de pathologies vasculo-placentaires chez les femmes au premier trimestre de grossesse.

Dans notre étude, nous avons identifié plusieurs facteurs de risque de pathologie vasculo-placentaire : la primiparité, le tabagisme, la diminution du taux de PAPP-A et l'augmentation du taux de  $\beta$ hCG au premier trimestre de grossesse. Cependant, pris un à un, aucun de ces éléments ne possède un intérêt de dépistage clinique pertinent.

Les recherches actuelles portent donc sur l'élaboration d'algorithmes applicables en pratique clinique et permettant un dépistage combiné sur une grande population. En effet, les premiers signes cliniques de ces pathologies ne se présentent qu'à partir de 20 SA environ, il serait donc intéressant de réaliser ce dépistage chez toutes les femmes enceintes au premier trimestre de grossesse afin de mettre en place un traitement par acide acétylsalicylique vers 15 SA au plus tard.

Un dépistage combinant les facteurs maternels, le dosage de marqueurs biologiques angiogéniques, la mesure de la pression artérielle moyenne et du doppler des artères utérines semble être plus efficace à l'heure actuelle.

Cependant, en France, les praticiens ont peu recours à la mesure de l'index pulsatile des artères utérines lors de l'échographie du premier trimestre. Il s'agit donc de trouver un dépistage combiné n'utilisant pas cette mesure. A l'avenir, la formation des échographistes et la généralisation de cette pratique pourrait permettre d'améliorer le dépistage des pathologies vasculo-placentaires.

## Références

1. Cartwright JE, Whitley GS. Strategies for investigating the maternal-fetal interface in the first trimester of pregnancy: What can we learn about pathology? *Placenta*. déc 2017;60:145-9.
2. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin J-M, Denolle T, Favel J-P. Consensus d'experts HTA et Grossesse de la SFHTA 2015 Décembre
3. Pigou V, Magueur S, Edouard D. Prise en charge du HELLP syndrome.
4. Inizan C. Les facteurs influençant la décision de voie d'accouchement entre 26 et 32 SA et 6 jours. État des lieux des pratiques au CHRU Morvan à Brest du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2013.
5. Valery S, Picone O, Coatantiec Y, Frati A, Labrousse C, Ayoubi J-M. Prématurité modérée 34–37SA : description des causes et conséquences néonatales immédiates dans une maternité de niveau 2. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. sept 2015;43(9):582-7.
6. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. sept 2005;34(5):513.
7. Coulm B., Bonnet C., Blondel B., Vanhaesebrouck A., Vilain A., Fresson J., Rey S. et al. Enquête nationale périnatale : Rapport 2016.
8. Wang J, Zeng Y, Ni Z-M, Wang G, Liu S-Y, Li C, et al. Risk factors for low birth weight and preterm birth: A population-based case-control study in Wuhan, China. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban*. avr 2017;37(2):286-92.
9. Dreyfus M, Weber P, Zieleskiewicz L. Morts maternelles par complications hypertensives. Résultats de l'enquête confidentielle française sur la mortalité maternelle, 2010–2012. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. déc 2017;45(12):S38-42.
10. Hack M, Borawski E. Outcomes in Young Adulthood for Very-Low-Birth-Weight Infants. *N Engl J Med*. 2002;9.
11. Storme L, Luton D, Abdennebi-Najar L, Le Huërou-Luron I. DOHaD : conséquences à long terme de la pathologie périnatale: Retard de croissance intra-utérin et prématurité. *médecine/sciences*. janv 2016;32(1):74-80.
12. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal

outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1 sept 1986;155(3):501-7.

13. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* oct 1993;169(4):1000-6.
14. Santema JG, Koppelaar I, Wallenburg HCS. Hypertensive disorders in twin pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* janv 1995;58(1):9-13.
15. Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminiski M, Goffinet F, Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2015;122(4):518-27.
16. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 17 août 2017;377(7):613-22.
17. Collet M, Luton D, Pottecher T, Zupan V. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie.
18. Kwiatkowski S, Dołęgowska B, Kwiatkowska E, Rzepka R, Torbe A, Bednarek-Jędrzejek M. A Common Profile of Disordered Angiogenic Factor Production and the Exacerbation of Inflammation in Early Preeclampsia, Late Preeclampsia, and Intrauterine Growth Restriction. 19 oct 2016;11(10)
19. Raia-Barjat T, Prioux C, Gris J-C, Chapelle C, Laporte S, Chauleur C. Angiogenic factors for prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction onset in high-risk women: AngioPred study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 17 janv 2019;32(2):248-57.
20. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, on behalf of the Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81-9.
21. Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, O’Brien S, Röthlisberger M, Baker PN, et al. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 23 sept 2015;16(9):23035-56.
22. Merviel P, Müller F, Guibourdenche J, Berkane N, Gaudet R, Bréart G, et al. Correlations between serum assays of human chorionic gonadotrophin (hCG) and human placental lactogen (hPL) and pre-eclampsia or intrauterine growth restriction

(IUGR) among nulliparas younger than 38 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2001;95(1):59-67.

23. Palmer KR, Kaitu'u-Lino TJ, Cannon P, Tuohey L, Silva MSD, Varas-Godoy M, et al. Maternal plasma concentrations of the placental specific sFLT-1 variant, sFLT-1 e15a, in fetal growth restriction and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 19 mars 2017;30(6):635-9.
24. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017;37(3):253-65.
25. Interprétation des valeurs atypiques des marqueurs sériques. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 janv 2014;43(1):5-11.
26. Fantasia I, Kasapoglu D, Kasapoglu T, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Fetal major cardiac defects and placental dysfunction at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 févr 2018;51(2):194-8.
27. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-95.
28. Sifakis S, Androutsopoulos VP, Pontikaki A, Velegrakis A, Papaioannou GI, Koukoura O, et al. Placental expression of PAPP-A, PAPP-A-2 and PLAC-1 in pregnancies is associated with FGR. *Mol Med Rep.* mai 2018;17(5):6435-40.
29. Yu N, Cui H, Chen X, Chang Y. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol.* juin 2017;56(3):358-61.
30. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 24 août 2010;8:102.
31. Sirikunlai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol.* 17 févr 2016;36(2):178-82.
32. Keikkala E, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman U-H. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum – A marker of early-onset preeclampsia. *Placenta.* nov 2013;34(11):1059-65.
33. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, Matallana C de P, et al.

ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-5.

34. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of Small-for-Gestation Neonates from Biophysical and Biochemical Markers at 11–13 Weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):148-54.
35. Poon LCY, Karagiannis G, Staboulidou I, Shafiei A, Nicolaides KH. Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):58-65.
36. Litwińska E, Litwińska M, Oszukowski P, Szaflik K, Kaczmarek P. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* juin 2017;26(3):439-48.
37. Chang Y, Chen X, Cui H-Y, Li X, Xu Y-L. New Predictive Model at 11+0 to 13+6 Gestational Weeks for Early-Onset Preeclampsia With Fetal Growth Restriction. *Reprod Sci.* 1 mai 2017;24(5):783-9.
38. Spinillo A, Cesari S, Bariselli S, Tzialla C, Gardella B, Silini EM. Placental lesions associated with oligohydramnios in fetal growth restricted (FGR) pregnancies. *Placenta.* mai 2015;36(5):538-44.
39. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Matallana C de P, Akolekar R, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):52-9.
40. Poon LC, Nicolaides KH. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International.* 2014
41. Belhomme N, Doudnikoff C, Polard E, Henriot B, Isly H, Jegou P. Aspirine : indications et utilisation durant la grossesse. *Rev Médecine Interne.* déc 2017;38(12):825-32.
42. Ego A. Définitions : petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42(8):872-94
43. Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* mai 2018;49:117-26.
44. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* janv 2017;38:48-58.
45. Ortiz C, Moore L, et al. Parental Age and the Risk of Gestational Hypertension and

Preeclampsia. Southern Medical Journal. Septembre 2018;111:544-548

46. Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, Bommarito K, Madden T, Olsen MA, et al. Maternal Age and Risk of Labor and Delivery Complications. *Matern Child Health J.* 1 juin 2015;19(6):1202-11.
47. Wei J, Liu C-X, Gong T-T, Wu Q-J, Wu L. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget.* 20 oct 2015;6(41):43667-78.
48. Jääskeläinen T, Suomalainen-König S, Hämäläinen E, Pulkki K, Romppanen J, Heinonen S, et al. Angiogenic profile and smoking in the Finnish Genetics of Pre-Eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *Ann Med.* 3 oct 2017;49(7):593-602.
49. Abraham M, Alramadhan S, Iniguez C, Duijts L, Jaddoe VWV, Den Dekker HT, et al. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. *PLoS ONE.* Février 2017;12(2)
50. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early Pregnancy Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein A and the Risk of Intrauterine Growth Restriction, Premature Birth, Preeclampsia, and Stillbirth.
51. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017;37(3):253-65.
52. Hourrier S, Salomon LJ, Dreux S, Muller F. Screening for adverse pregnancy outcome at early gestational age. *Clin Chim Acta.* nov 2010;411(21-22):1547-52.
53. Levine RJ, Lim K-H, Schisterman EF, Sachs BP, Sibai BM, Karumanchi SA. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;12.
54. Murtoniemi K, Vahlberg T, Hämäläinen E, Kajantie E, Pesonen AK, Räikkönen K, et al. The effect of low-dose aspirin on serum placental growth factor levels in a high-risk PREDO cohort. *Pregnancy Hypertens.* juill 2018;13:51-7.

## Annexes

### Annexe I : Caractéristiques générales des patientes

Variable	Classe	Total (N = 1595)	Patho vasculaire - (N = 1493)	Patho vasculaire + (N = 102)	p*
<b>Caractéristiques individuelles</b>					
Age	N (N manquants)	1593 (2 manquants)	1491 (2 manquants)	102 (0 manquants)	
	Moyenne +/- SD	30.68 +/- 5.3	30.74 +/- 5.2	29.75 +/- 5.8	0.066
	Médiane (q1;q3)	30.8 (27.1;34.3)	30.8 (27.2;34.3)	29.1 (25.7;33.1)	0.042
	Min;Max	17;47	17;47	18;43	
Age	Manquants	2 (0.1%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	0.893
	<= 20 ans	35 (2.2%)	33 (2.2%)	2 (2.0%)	
	]20-35[ ans	1225 (76.9%)	1144 (76.7%)	81 (79.4%)	
	>= 35 ans	333 (20.9%)	314 (21.1%)	19 (18.6%)	
Age	Manquants	2 (0.1%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	0.559
	< 35 ans	1260 (79.1%)	1177 (78.9%)	83 (81.4%)	
	>= 35 ans	333 (20.9%)	314 (21.1%)	19 (18.6%)	
Origine géographique	Manquants	8 (0.5%)	8 (0.5%)	0 (0.0%)	0.550
	Hors France métropole	203 (12.8%)	188 (12.7%)	15 (14.7%)	
	France métropole	1384 (87.2%)	1297 (87.3%)	87 (85.3%)	
<b>Facteurs maternels</b>					
Taille (en cm)	N (N manquants)	1591 (4 manquants)	1491 (2 manquants)	100 (2 manquants)	
	Moyenne +/- ET	164.48 +/- 6.4	164.55 +/- 6.4	163.47 +/- 6.3	0.101
	Médiane (q1;q3)	165.0 (160.0;169.0)	165.0 (160.0;169.0)	163.0 (158.0;167.5)	0.035
	Min;Max	112;188	112;188	150;183	
Poids (en kg)	N (N manquants)	1581 (14 manquants)	1481 (12 manquants)	100 (2 manquants)	
	Moyenne +/- ET	65.49 +/- 15.3	65.45 +/- 15.1	66.11 +/- 17.4	0.712
	Médiane (q1;q3)	62.0 (55.0;72.0)	62.0 (55.0;72.0)	61.5 (54.0;71.0)	1.000
	Min;Max	34;150	34;150	39;132	
Indice de Masse Corporel (IMC)	N (N manquants)	1585 (10 manquants)	1486 (7 manquants)	99 (3 manquants)	
	Moyenne +/- ET	24.14 +/- 5.7	24.10 +/- 5.6	24.72 +/- 6.3	0.299
	Médiane (q1;q3)	22.7 (20.4;26.4)	22.7 (20.4;26.4)	23.6 (20.0;27.0)	0.704
	Min;Max	1;51	1;51	17;48	
Classes d'IMC	Manquants	10 (0.6%)	7 (0.5%)	3 (2.9%)	0.618
	Sous-poids	125 (7.9%)	117 (7.9%)	8 (8.1%)	
	Normal	928 (58.5%)	872 (58.7%)	56 (56.6%)	



	Surpoids	326 (20.6%)	308 (20.7%)	18 (18.2%)	
	Obésité	206 (13.0%)	189 (12.7%)	17 (17.2%)	
Classes d'IMC	Manquants	10 (0.6%)	7 (0.5%)	3 (2.9%)	0.915
	Sous-poids	125 (7.9%)	117 (7.9%)	8 (8.1%)	
	Normal	928 (58.5%)	872 (58.7%)	56 (56.6%)	
	Surpoids ou Obésité	532 (33.6%)	497 (33.4%)	35 (35.4%)	
Tabac avant grossesse	Manquants	3 (0.2%)	3 (0.2%)	0 (0.0%)	0.017
	Non	1161 (72.9%)	1097 (73.6%)	64 (62.7%)	
	Oui	431 (27.1%)	393 (26.4%)	38 (37.3%)	
Tabac pendant grossesse	Manquants	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.029
	Non	1206 (75.7%)	1138 (76.3%)	68 (66.7%)	
	Oui	388 (24.3%)	354 (23.7%)	34 (33.3%)	
Parité	N (N manquants)	1418 (177 manquants)	1321 (172 manquants)	97 (5 manquants)	
	Moyenne +/- ET	0.89 +/- 1.1	0.90 +/- 1.1	0.72 +/- 1.0	0.109
	Médiane (q1;q3)	1.0 (0.0;1.0)	1.0 (0.0;1.0)	0.0 (0.0;1.0)	0.033
	Min;Max	0;9	0;9	0;5	
Nullipare	Manquants	177 (11.1%)	172 (11.5%)	5 (4.9%)	0.030
	Non	807 (56.9%)	762 (57.7%)	45 (46.4%)	
	Oui	611 (43.1%)	559 (42.3%)	52 (53.6%)	
Gestité	N (N manquants)	1547 (48 manquants)	1447 (46 manquants)	100 (2 manquants)	
	Moyenne +/- ET	1.46 +/- 1.5	1.48 +/- 1.5	1.16 +/- 1.2	0.009
	Médiane (q1;q3)	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (0.0;2.0)	0.060
	Min;Max	0;11	0;11	0;5	
HTA	Manquants	4 (0.3%)	4 (0.3%)	0 (0.0%)	0.249
	Non	1576 (99.1%)	1476 (99.1%)	100 (98.0%)	
	Oui	15 (0.9%)	13 (0.9%)	2 (2.0%)	
Auto-immun/inflammatoire	Manquants	2 (0.1%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	0.408
	Non	1536 (96.4%)	1439 (96.5%)	97 (95.1%)	
	Oui	57 (3.6%)	52 (3.5%)	5 (4.9%)	
Néphropathie	Manquants	6 (0.4%)	5 (0.3%)	1 (1.0%)	1.000
	Non	1557 (98.0%)	1458 (98.0%)	99 (98.0%)	
	Oui	32 (2.0%)	30 (2.0%)	2 (2.0%)	
Antécédent de diabète	Manquants	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.298
	Non	1577 (98.9%)	1477 (99.0%)	100 (98.0%)	
	Oui	17 (1.1%)	15 (1.0%)	2 (2.0%)	
Fécondation	Manquants	29 (1.8%)	28 (1.9%)	1 (1.0%)	0.069

	Naturelle	1475 (94.2%)	1384 (94.5%)	91 (90.1%)	
	Provoquée	91 (5.8%)	81 (5.5%)	10 (9.9%)	
Pression Artérielle Moyenne	N (N manquants)	1122 (473 manquants)	1050 (443 manquants)	72 (30 manquants)	
	Moyenne +/- ET	8.42 +/- 4.5	8.35 +/- 3.8	9.49 +/- 10.3	0.353
	Médiane (q1;q3)	8.3 (7.7;8.7)	8.3 (7.7;8.7)	8.0 (7.7;8.7)	0.314
	Min;Max	6;99	6;99	6;96	
<b>Facteurs fœtaux</b>					
Longueur du bébé (en N (N manquants) mm)	N (N manquants)	1109 (486 manquants)	1042 (451 manquants)	67 (35 manquants)	
	Moyenne +/- ET	63.11 +/- 8.0	63.21 +/- 8.0	61.55 +/- 8.6	0.102
	Médiane (q1;q3)	62.8 (57.3;68.3)	62.8 (57.4;68.3)	61.5 (55.0;66.9)	0.097
	Min;Max	44;94	44;94	46;85	
Clarté nucale (en MOM)	N (N manquants)	1165 (430 manquants)	1092 (401 manquants)	73 (29 manquants)	
	Moyenne +/- ET	1.09 +/- 0.4	1.09 +/- 0.4	1.11 +/- 0.4	0.734
	Médiane (q1;q3)	1.0 (0.8;1.2)	1.0 (0.8;1.2)	1.0 (0.8;1.3)	0.790
	Min;Max	0;5	0;5	1;2	
<b>Facteurs biologiques</b>					
PAPP-A (en MOM)	N (N manquants)	834 (761 manquants)	776 (717 manquants)	58 (44 manquants)	
	Moyenne +/- ET	1.14 +/- 0.6	1.16 +/- 0.6	0.91 +/- 0.5	<0.001
	Médiane (q1;q3)	1.0 (0.7;1.4)	1.1 (0.7;1.5)	0.8 (0.6;1.1)	0.002
	Min;Max	0;6	0;6	0;2	
PAPP-A	Manquants	761 (47.7%)	717 (48.0%)	44 (43.1%)	0.125
	>= 0.25	825 (98.9%)	769 (99.1%)	56 (96.6%)	
	< 0.25	9 (1.1%)	7 (0.9%)	2 (3.4%)	
PAPP-A	Manquants	761 (47.7%)	717 (48.0%)	44 (43.1%)	0.260
	<= 2.5	804 (96.4%)	746 (96.1%)	58 (100.0%)	
	> 2.5	30 (3.6%)	30 (3.9%)	0 (0.0%)	
PAPP-A	Manquants	761 (47.7%)	717 (48.0%)	44 (43.1%)	1.000
	<= 5	833 (99.9%)	775 (99.9%)	58 (100.0%)	
	> 5	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	
Bêta-hCG (en MOM)	N (N manquants)	887 (708 manquants)	826 (667 manquants)	61 (41 manquants)	
	Moyenne +/- ET	1.16 +/- 0.9	1.14 +/- 0.8	1.39 +/- 1.1	0.077
	Médiane (q1;q3)	0.9 (0.6;1.4)	0.9 (0.6;1.4)	1.1 (0.7;1.7)	0.043
	Min;Max	0;11	0;11	0;7	
Bêta-hCG	Manquants	708 (44.4%)	667 (44.7%)	41 (40.2%)	0.100
	>= 0.25	879 (99.1%)	820 (99.3%)	59 (96.7%)	
	< 0.25	8 (0.9%)	6 (0.7%)	2 (3.3%)	

Bêta-hCG	Manquants	708 (44.4%)	667 (44.7%)	41 (40.2%)	0.375
	<= 2.5	838 (94.5%)	782 (94.7%)	56 (91.8%)	
	> 2.5	49 (5.5%)	44 (5.3%)	5 (8.2%)	
Bêta-hCG	Manquants	708 (44.4%)	667 (44.7%)	41 (40.2%)	0.300
	<= 5	882 (99.4%)	822 (99.5%)	60 (98.4%)	
	> 5	5 (0.6%)	4 (0.5%)	1 (1.6%)	
Bêta-hCG < 0.25 et PAPP-A < 0.25	Manquants	761 (47.7%)	717 (48.0%)	44 (43.1%)	0.134
	Non	832 (99.8%)	775 (99.9%)	57 (98.3%)	
	Oui	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (1.7%)	
Bêta-hCG > 2.5 et PAPP-A > 2.5	Manquants	761 (47.7%)	717 (48.0%)	44 (43.1%)	1.000
	Non	831 (99.6%)	773 (99.6%)	58 (100.0%)	
	Oui	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	

### Annexe II :Analyse univariée

Variable	Classe	OR (IC95%)	p*
Age		0.96 (0.93-1.00)	0.067
Age	<= 20 ans vs ]20-35[ ans	0.86 (0.20-3.63)	0.824
	>= 35 ans vs ]20-35[ ans	0.85 (0.51-1.43)	
Age	>= 35 ans vs < 35 ans	0.86 (0.51-1.43)	0.559
Origine géographique	Hors France métropole vs France métropole	1.19 (0.67-2.10)	0.550
Taille (en cm)		0.97 (0.94-1.00)	0.100
Poids (en kg)		1.00 (0.99-1.02)	0.675
Indice de Masse Corporel (IMC)		1.02 (0.98-1.05)	0.299
Classes d'IMC	Sous-poids vs Normal	1.06 (0.50-2.29)	0.915
	Surpoids ou Obésité vs Normal	1.10 (0.71-1.70)	
Classes d'IMC	Sous-poids vs Normal	1.06 (0.50-2.29)	0.622
	Surpoids vs Normal	0.91 (0.53-1.57)	
	Obésité vs Normal	1.40 (0.80-2.46)	
Tabac avant grossesse	Oui vs Non	1.66 (1.09-2.52)	0.018
Tabac pendant grossesse	Oui vs Non	1.61 (1.05-2.47)	0.030
Parité		0.83 (0.66-1.04)	0.108
Nullipare	Oui vs Non	1.58 (1.04-2.38)	0.031
Gestité		0.84 (0.71-0.99)	0.035
HTA	Oui vs Non	2.27 (0.51-10.20)	0.284
Auto-immun/inflammatoire	Oui vs Non	1.43 (0.56-3.65)	0.459
Néphropathie	Oui vs Non	0.98 (0.23-4.17)	0.980
Antécédent de diabète	Oui vs Non	1.97 (0.44-8.73)	0.372

Fécondation	Provoquée vs Naturelle	1.88 (0.94-3.74)	0.074
Pression Artérielle Moyenne		1.02 (1.00-1.05)	0.080
HPP selon la définition	Oui vs Non	0.66 (0.30-1.44)	0.293
Clarté nucale (en MOM)		1.10 (0.63-1.91)	0.734
Longueur du bébé (en mm)		0.97 (0.94-1.01)	0.102
Bêta-hCG (en MOM)		1.28 (1.02-1.60)	0.032
Bêta-hCG	< 0.25 vs >= 0.25	4.63 (0.92-23.46)	0.064
Bêta-hCG	> 2.5 vs <= 2.5	1.59 (0.61-4.16)	0.348
Bêta-hCG	> 5 vs <= 5	3.43 (0.38-31.13)	0.274
PAPP-A (en MOM)		0.41 (0.23-0.73)	0.003
PAPP-A	< 0.25 vs >= 0.25	3.92 (0.80-19.33)	0.093
PAPP-A	> 2.5 vs <= 2.5	(.-.)	0.978
PAPP-A	> 5 vs <= 5	(.-.)	0.991
Bêta-hCG < 0.25 et PAPP-A < 0.25	Oui vs Non	13.59 (0.84-220.20)	0.066
Bêta-hCG > 2.5 et PAPP-A > 2.5	Oui vs Non	(.-.)	0.989

*Annexe III : Analyse multivariée (n = 1372)*

Variable	Classe	OR (IC 95%)	p*
Age	>= 35 ans vs < 35 ans	0.92 (0.53 ; 1.62)	0.781
Classes d'IMC	Sous-poids vs Normal	0.89 (0.39 ; 2.04)	0.875
	Surpoids ou Obésité vs Normal	1.09 (0.69 ; 1.72)	
Tabac avant grossesse	Oui vs Non	1.70 (1.09 ; 2.65)	0.019
Nullipare	Oui vs Non	1.44 (0.93 ; 2.23)	0.100
Fécondation	Provoquée vs Naturelle	1.49 (0.68 ; 3.29)	0.320

## Résumé

**Objectifs :** La pré-éclampsie, le retard de croissance et le HELLP syndrome sont des pathologies d'origine vasculo-placentaire se développant au premier trimestre de grossesse. A l'heure actuelle, les recommandations françaises ne permettent pas de dépister précocement les patientes à risque. L'objectif de cette étude est donc de déterminer des facteurs prédictifs au premier trimestre de grossesse de pathologies vasculo-placentaires pour identifier au plus tôt les femmes à risque.

**Méthode :** Nous avons analysé 1595 patientes participant à une étude de cohorte au CHRU Morvan de Brest du 1er juin 2015 au 06 décembre 2017. Durant cette période, 102 patientes ont présenté une pathologie vasculo-placentaire. Dans un second temps, une étude cas-témoin a été réalisée sur 19 de ces 102 patientes afin d'évaluer le caractère prédictif du PIGF.

**Résultats et analyse :** Les patientes présentant une pathologie vasculo-placentaire avaient un âge moyen de 29,75 ans contre 30,74 ans chez les contrôles ( $p = 0,067$ ), une pression artérielle moyenne (PAM) plus élevée (OR = 1,02 [1,00-1,05]  $p = 0,080$ ), un taux de primiparité augmenté (53,6% vs 42%,  $p = 0,031$ ), leur taux moyen de PAPP-A au premier trimestre de grossesse était diminué ( $p = 0,003$ ) et le taux moyen de  $\beta$ HCG au premier trimestre était augmenté ( $p = 0,032$ ). Enfin, 37,3% des patientes étaient fumeuses dans le groupe atteint d'une pathologie vasculaire contre seulement 26,4 % des femmes dans le groupe contrôle ( $p = 0,018$ ). Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le taux de PIGF et la survenue d'une pathologie vasculo-placentaire. Compte-tenu du nombre important de données manquantes concernant la PAM, la PAPP-A et la  $\beta$ HCG et des faibles effectifs de l'étude cas-témoin, des recherches supplémentaires semblent nécessaires pour obtenir des résultats plus fiables.

**Conclusion :** Dans notre étude, seul le tabagisme a été retrouvé comme facteur de risque devant être pris en compte dans le dépistage des pathologies vasculo-placentaires. Des travaux réalisés sur de plus grandes populations avec un dosage sanguin systématique au premier trimestre sont nécessaires pour déterminer d'autres facteurs prédictifs.

**Mots-clés :** pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, pathologie vasculo-placentaire, dépistage, facteurs prédictifs