



HAL
open science

Le dépistage multiparamétrique de la maladie vasculaire placentaire au premier trimestre de la grossesse au Centre Hospitalier Ouest Réunion

Natacha Odelin

► **To cite this version:**

Natacha Odelin. Le dépistage multiparamétrique de la maladie vasculaire placentaire au premier trimestre de la grossesse au Centre Hospitalier Ouest Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03578527

HAL Id: dumas-03578527

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03578527v1>

Submitted on 17 Feb 2022

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.

**UNIVERSITE DE LA REUNION
UFR SANTE**

Année : 2021

N° : (transmis par le bureau des thèses)

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Le dépistage multiparamétrique de la maladie vasculaire
placentaire au premier trimestre de la grossesse au Centre
Hospitalier Ouest Réunion**

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2021 à 18h00
à La Réunion

Par Natacha ODELIN

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Von Théobald Peter

Assesseurs :

Madame le Docteur Dospeux Jessica

Madame le Docteur De la Torre Manuela

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Lefebvre Sophie

Le dépistage multiparamétrique de la maladie vasculaire placentaire au premier trimestre de la grossesse au Centre Hospitalier Ouest Réunion

Résumé :



Objectif de l'étude : Les maladies vasculaires placentaires regroupent les pathologies obstétricales supposées liées à une origine ischémique placentaire, tel que la pré-éclampsie, l'éclampsie, l'hématome retro-placentaire, le retard de croissance in utero et la mort fœtale in utero. Elles sont une cause majeure de morbi-mortalité maternelle et néonatale. Depuis une vingtaine d'année, un dépistage précoce a été proposé par la Fetal Medicine Foundation selon un algorithme prenant en compte des caractéristiques maternelles, biophysiques et biologiques. Nous décrivons la population bénéficiant de ce dépistage multiparamétrique au Centre Hospitalier Ouest Réunion, nommé PRIMA FACIE, et nous étudions la performance de ce dépistage dans la prévention précoce de la maladie vasculaire placentaire.

Matériel et méthode : Le PRIMA FACIE est un protocole de dépistage et de prévention de la maladie vasculaire placentaire mis en place au Centre Hospitalier Ouest Réunion, accessible à toutes femmes enceintes consultant entre 11SA et 13+6SA. Nous comparons la performance de ce dépistage à une population ayant accouché au Centre Hospitalier Ouest Réunion mais n'ayant pas bénéficié du dépistage par le PRIMA FACIE au premier trimestre de la grossesse.

Résultat : 794 femmes enceintes bénéficient du PRIMA FACIE entre le 1^{er} avril 2017 et le 30 novembre 2019. Nous observons que les patientes consultant au Centre Hospitalier Ouest Réunion dès le premier trimestre ont plus de facteurs de risque de développer une maladie vasculaire placentaire. Cette étude montre la performance du dépistage par le PRIMA FACIE, ramenant le risque de MVP d'une population initialement plus à risque, à un risque équivalent à celui de la population générale ($p=0,01$).

Conclusion : Les résultats du protocole PRIMA FACIE montrent la faisabilité de cette démarche de soin dans la pratique courante, et sa performance en termes de dépistage et de prévention de la maladie vasculaire placentaire.

Sommaire :

Introduction :

- 1. Définition, épidémiologie, physiopathologie, facteurs de risque et conséquences de la maladie vasculaire placentaire*
- 2. La prévention par aspirine, les recommandations actuelles et le dépistage multiparamétrique de la maladie vasculaire placentaire au 1^{er} trimestre*
- 3. Le PRIMA FACIE au Centre Hospitalier Ouest Réunion*

Matériel et méthodes

- 1. Matériel*
- 2. Méthodes statistiques*

Résultats

- 1. Population PRIMA FACIE et population Témoin*
 - a. Caractéristiques des populations*
 - b. Comparaison des issues et suivi de grossesse*
- 2. Population PRIMA FACIE*
 - a. Première et deuxième étapes du dépistage : Population PRIMA FACIE avec critères PF*
 - b. Troisième étape du dépistage : Population PRIMA FACIE avec DAU pathologique*
- 3. Population HAS*

Discussion

Conclusion

Acronymes et sigles

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

ATCD : Antécédents

CHOR: Centre Hospitalier Ouest Réunion

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DAU : Doppler des Artères Utérines

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

IDE : Infirmière diplômée d'Etat

IMC : Indice de masse corporelle

IP : index de pulsatilité

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

LED : Lupus érythémateux disséminées

MFIU : Mort Foétale in utero

MVP : Marqueurs vasculo-placentaires

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAM : Pression artérielle moyenne

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

14

PAPP-A : Pregnancy Associated Plasma Protein-A

PAS : Pression artérielle systolique

PE : Pré-Eclampsie

PEP : Pré-éclampsie précoce

PET : Pré-éclampsie tardive

PIGF : Placenta Growth Factor

RCIU : Retard de Croissance intra-utérin

SAPL : Syndrome des anti-phospholipides

SFAD : Sage-Femme A Domicile

Article original :

Le dépistage multiparamétrique de la maladie vasculaire placentaire au premier trimestre de la grossesse au Centre Hospitalier Ouest Réunion

1. Introduction :

1.1. Définition, épidémiologie, physiopathologie, facteurs de risque et conséquences de la maladie vasculaire placentaire

La définition de la pré-éclampsie (PE) est une hypertension artérielle (HTA) persistante de novo (Pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg) après 20 semaines d'aménorrhée (SA) associée à une protéinurie supérieure à 300 mg/24h (1).

La PE s'accompagne de complications diverses (2), pouvant toucher à la fois la mère et l'enfant, on parle alors de PE sévère. La PE sévère est une PE associée à une HTA sévère (PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg), ou à une défaillance viscérale traduite cliniquement par une oligurie (< 500 ml/24 h), un œdème aigue du poumon (OAP), une douleur en barre épigastrique persistante, un HELLP syndrome (hémolyse intravasculaire, cytolyse hépatique et thrombopénie), des troubles neurologiques persistants, une crise d'éclampsie, un hématome retro-placentaire (HRP) ou un retentissement fœtal tel que le retard de croissance in utéro (RCIU) et la mort fœtale in utéro (MFIU).

Les maladies vasculaires placentaires (MVP) regroupent les pathologies obstétricales supposées liées à une origine ischémique placentaire, tel que la pré-éclampsie, l'éclampsie, l'hématome retro-placentaire (HRP), le RCIU et la MFIU. On distingue la pré-éclampsie précoce (PEP), avant 34 SA, et tardive, au-delà de 34 SA (PET).

L'incidence de la pré-éclampsie varie selon les zones géographiques. En France, elle est estimée entre 1 et 3 % pour les nullipares et entre 0,5 et 1,5% pour les multipares (3).

La physiopathologie de la pré-éclampsie n'est pas complètement connue mais elle semble associer plusieurs étapes, avec tout d'abord une hypoperfusion placentaire liée à altération de l'invasion trophoblastique dans les artères spiralées maternelles. Cette ischémie placentaire entraîne la libération de débris moléculaires dans la circulation maternelle d'où une réaction inflammatoire avec activation endothéliale systémique de facteurs pro-inflammatoires et anti-angiogéniques conduisant aux signes clinico-biologiques de la maladie (4).

Il est établi que des facteurs de risque maternels sont associés au développement de la pré-éclampsie tel qu'un âge maternel inférieur à 18ans (5), ou supérieur à 40 ans (6), la primiparité (7), les antécédents de pré-éclampsie (5), les grossesses obtenues par fécondation in vitro (FIV) (9), certaines comorbidités comme l'obésité (10), le

diabète antérieur à la grossesse, l'hypertension artérielle (HTA), les maladies rénales chroniques, les maladies auto-immunes, le lupus érythémateux disséminés (LED), et le syndrome des anticorps-anti phospholipides (SAPL) (11).

La morbi-mortalité maternelle et périnatale à court et à long terme due à la MVP est un enjeu majeur de santé publique. En effet, outre ses complications à court terme, la MVP est un facteur de risque de développer à long terme des maladies cardio-vasculaire et rénale pour la mère et l'enfant (12). Ainsi, les conséquences à court et à long terme de la MVP, en termes d'impact sur la santé individuelle et les coûts financiers liés aux soins maternels et néonataux nécessaires justifient les efforts visant à trouver des stratégies efficaces de dépistage et de prévention.

1.2. La prévention par aspirine, les recommandations actuelles et le dépistage multiparamétrique de la MVP au 1^{er} trimestre

Les symptômes de la MVP peuvent apparaître à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse mais le processus physiopathologique débute dès le premier trimestre. Le traitement de la MVP est le traitement symptomatique de ses complications et, en cas de risque vital, l'arrêt de la grossesse est le seul traitement curatif.

Nous savons que l'aspirine (acide acétyl-salicylique) agit préventivement sur la MVP via deux voies : l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et un effet sur la fonction trophoblastique.

Aujourd'hui la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de prescrire de l'aspirine uniquement aux patientes présentant des antécédents connus et sévères de MVP.

Ces indications de prophylaxie recommandées par la HAS sont :

- Un antécédent personnel de MVP (PE sévère et précoce, HELLP syndrome, RCIU sévère et précoce, et MFIU dans un contexte vasculaire).
- L'existence d'un SAPL ou d'une thrombophilie (13).

Mais la prévalence de la MVP pourrait potentiellement être réduite par une stratégie d'identification précoce d'une population non connue à risque du fait de ses seuls antécédents listés par la HAS.

Plusieurs stratégies de dépistage ont ainsi été développées. Initialement il s'agissait d'algorithmes prenant en compte les facteurs de risques maternels anamnestiques, comme recommandé par plusieurs sociétés savantes (le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) au Royaume-Uni et l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) aux États-Unis). Pour les PE < 37 SA, les recommandations de l'ACOG montrent une sensibilité de 90 % mais un taux de faux positifs élevé de 64,2 % (VPP = 0,9 %), alors que celles du NICE montrent une sensibilité de 39 % et un taux de faux positifs de 10,2 % (VPP = 2,6 %) (14). Ensuite, ont été ajoutés des paramètres biophysiques. Ainsi, la pression artérielle moyenne (PAM) et les Doppler des artères utérines (DAU) permettent d'obtenir encore de meilleurs taux de détection (15).

Depuis une vingtaine d'années, différents marqueurs biochimiques impliqués dans la MVP ont été étudiés et testés afin de sélectionner les plus efficaces, ainsi le facteur de croissance placentaire (PLGF) et la pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) donnent les meilleurs résultats. La Fetal Medicine Foundation (FMF) a

développé une approche du dépistage de la PE permettant d'estimer les risques individuels de PE propres à la patiente. L'utilisation du théorème de Bayes permet de combiner le risque a priori des caractéristiques maternelles et des antécédents médicaux avec les résultats de mesures biophysiques (PAM et DAU) et biochimiques (PAPP-A et PLGF) pour déterminer une probabilité individuelle post-test de développer une PE. Toutes grossesses confondues, ce dépistage entre 11 et 13+6 SA développé par la FMF prédit 90 % des pré-éclampsies précoces (<32 SA), 75 % des pré-éclampsies prématurées (<37SA) et 41% des pré-éclampsies tardives (>37SA) avec un taux de faux-positifs de 10% (16).

L'aspirine administrée à faible dose, dès le début de la grossesse, chez des groupes estimés à haut risque de développer une MVP, entraîne une réduction importante de MVP (17,18), sans augmenter le risque hémorragique (19). L'étude ASPRE est un essai randomisé multicentrique portant sur plus de 26 000 grossesses, comparant un traitement par aspirine (150 mg/j) versus placebo débuté au premier trimestre en prévention primaire de la PE chez des patientes considérées à risque élevé sur la base du dépistage combiné au premier trimestre développé par la FMF. Cet essai a montré une réduction significative du taux de PE avant 37 SA (67%), mais sans réduction du taux global de PE (20). De plus dans l'étude ASPRE, le dépistage multiparamétrique permet des taux de détection de 77% pour la pré-éclampsie avant <37SA et 43% pour la pré-éclampsie tardive (>37SA), après ajustement de l'effet de l'aspirine, avec un taux de faux positifs de 9,2 % (20). Une analyse secondaire de l'étude a montré que ce traitement réduisait la durée du séjour des nouveau-nés en soins intensifs de 70 % essentiellement par la diminution des PE très précoces (21). Cependant, l'utilisation de ce test en population générale, en dehors d'études cliniques, reste peu développée. Son intérêt en pratique courante n'est pas encore établi et la stratégie de dépistage demeure indéfinie.

Il s'agit d'un enjeu important puisqu'il permettrait d'orienter les patientes identifiées à haut risque vers un centre de soin adapté, de mettre en place une surveillance ainsi qu'un potentiel traitement prophylactique.

1.3. Le PRIMA FACIE au Centre Hospitalier Ouest Réunion

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 à Paris en 2009.

Un protocole local a été mis en place au Centre Hospitalier Ouest Réunion (CHOR) en juin 2015, inspiré de celui de Necker, et nommé aussi PRIMA FACIE. C'est une méthode de dépistage multiparamétrique de la MVP, en plusieurs étapes, proposée à toutes les patientes consultant de 11 à 13+6SA. Il a pour objectif l'amélioration du dépistage et de la prévention précoce de la MVP sur une population ciblée en utilisant l'algorithme développé par la FMF permettant d'évaluer, au premier trimestre, les risques de pré-éclampsie précoce <34SA (PEP) et pré-éclampsie tardive >34SA (PET) et ainsi d'initier une prophylaxie précoce par aspirine.

C'est l'intérêt de notre étude qui a pour objectif principal d'étudier la performance d'un dépistage multiparamétrique de la MVP au Centre Hospitalier Ouest Réunion (DOM-TOM, La Réunion) par le PRIMA FACIE.

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

2. Matériel et méthode

2.1. Matériel :

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle et rétrospective sur la performance du dépistage multiparamétrique de la MVP par le PRIMA FACIE au Centre Hospitalier Ouest Réunion.

Dans notre étude nous avons inclus toutes les grossesses singletons ayant bénéficié du PRIMA FACIE (PF) au CHOR au cours de leur premier trimestre du 1^{er} avril 2017 au 30 novembre 2019. Cette population constitue la « *population PRIMA FACIE* ».

Les critères d'exclusions sont les grossesses multiples, les fausses couches précoces (<14SA) et tardives (<22SA) et les patientes perdues de vue ou avec des données manquantes. Concernant les patientes ayant bénéficié de la consultation PF au CHOR mais ayant accouché dans une autre structure, nous les avons contactées par téléphone et avons réuni les informations manquantes concernant le suivi et l'issue de grossesse.

Nous comparons la population PRIMA FACIE à une « *population Témoin* ». Celle-ci est constituée de toutes les femmes ayant accouché au CHOR et n'ayant pas bénéficié du PRIMA FACIE. Nous considérons cette population, non sensibilisée à un suivi de leurs grossesses dès le premier trimestre dans une structure hospitalière, comme représentative de la population générale. Nous avons réalisé le recueil de cette population de femmes ayant accouché au CHOR mais n'ayant pas bénéficié du PF au cours de leur premier trimestre, d'octobre 2017 à juin 2020, ce qui correspond à la période prévue d'accouchement de la population PF.

D'après leurs dossiers médicaux, nous recueillons de façon anonyme, les caractéristiques des patientes, les suivis et issues de grossesses de ces 2 populations. Concernant l'évaluation du percentile du poids à la naissance des nouveau-nées, nous avons utilisé comme référence la courbe de poids de naissance AUDIPOG standard (22).

Démarches de soins du PF :

Toutes patientes consultant au CHOR entre 11SA et 13+6SA bénéficient du PF.

Première étape du PF :

Lors de la consultation PF, les patientes bénéficient de la première étape du dépistage consistant à un interrogatoire où le praticien relève les antécédents et facteurs de risques maternels.

S'il existe une indication d'aspirine recommandée par la HAS qui n'a pas été instaurée au préalable par un autre professionnel de santé, la patiente se voit prescrire cette prophylaxie. Les patientes concernées constituent la « *population HAS* ».

Pour toutes les autres patientes, le praticien relève les facteurs de risque de MVP utilisés par la FMF, appelés critères PF :

- Un âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 40 ans
- Une obésité, définie par un Indice de Masse Corporelle (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 ou d'une maladie auto-immune
- L'existence d'un diabète de type 1 ou 2

Deuxième étape du PF :

Si la patiente ne présente aucun de ces facteurs de risque de MVP, elle est considérée comme non à risque de MVP et le suivi de grossesse est classique.

Si la patiente présente au moins un de ces facteurs de risque de MVP, elle bénéficie de la 2^{ème} étape du dépistage. Ainsi l'échographie du premier trimestre est complétée par la mesure de l'index de pulsatilité (IP) et la recherche de notches des Doppler des artères utérines (DAU). Ces mesures sont pratiquées par les échographistes du CHOR (gynécologues-obstétriciens et sages-femmes) certifiés par la FMF, selon les critères de qualité proposés par l'équipe de Fouché en 2012. Les DAU sont considérés anormaux s'il existe des notches bilatéraux au moins de grade 2 et/ou des IP bilatéraux > 1.7 .

Troisième étape du PF :

Les patientes présentant des DAU normaux sont considérées comme non à risque de MVP et le suivi de grossesse est classique.

Les patientes présentant des DAU anormaux bénéficient de la troisième étape du dépistage. Le dosage des marqueurs vasculo-placentaires (PAPP-A et PIGF) est proposé et réalisé le jour même par une infirmière de consultation dédiée dans le même temps que les marqueurs sériques du premier trimestre si la patiente le souhaite. Le laboratoire de biologie médicale qui reçoit le prélèvement est également informé des données suivantes :

- Les pressions artérielles systoliques et diastoliques aux 2 bras (mesurées de façon standardisée),
- L'origine géographique de la patiente, son âge et son IMC,
- Les IP des artères utérines et l'existence de notches utérins au moins de grade 2 de chaque côté.

Calcul de risque de PEP et/ou PET :

Ces données et le dosage de la PAPP-A et du PIGF permettent de calculer les risques de PEP et PET. Ce calcul de risque est effectué par le laboratoire selon

l'algorithme bayésien utilisé par la FMF, développé par l'équipe de Kypros Nicolaïdes (PerkinElmer Pre-eclampsia Predictor™ Version 1.1.0.35 Copyright 2015 Wallac oy). Le risque a priori correspond au risque de base de la patiente de présenter une pré-éclampsie en fonction de l'anamnèse. Le risque a posteriori prend en compte les ratios de vraisemblance des quatre marqueurs (PAM, DAU, PAPP-A et PIGF) mesurés au premier trimestre.

La PAM, les DAU et les biomarqueurs (PAPP-A et PIGF) sont exprimés en multiples de la médiane (MoM), ce qui permet de normaliser les distributions et de s'affranchir de l'âge gestationnel. 1 MoM correspond à la valeur médiane dans une population de femmes enceintes de référence ne présentant pas de PE au même âge gestationnel. Les résultats du test sont rendus sous forme de probabilité de développer une PEP et/ou PET. Les patientes sont classées à risque de MVP si elles présentent un seuil de risque supérieur à 1/20 de PEP et/ou de PET. Les résultats sont transmis par le laboratoire dans un délai d'une quinzaine de jour. En attendant les résultats du calcul de risque, la patiente débute une prophylaxie par aspirine, 160 mg le soir.

Résultats du calcul de risque :

Si les risques de PEP et PET sont inférieurs à 1/20, la patiente est considérée comme non à risque de MVP, ce traitement est arrêté et le suivi de grossesse est classique.

En revanche, le traitement est poursuivi jusqu'à 36 SA si au moins un des deux risques est supérieur à 1/20 et un suivi hospitalier est recommandé. Ces patientes constituent la « *population à risque* ».

La « *population non à risque* » représente donc toutes les femmes enceintes ayant bénéficié du PF, mais dont l'indication d'aspirine n'a pas été retenue d'après le protocole.

2.2. Méthode statistique :

Nous supposons qu'il y a une orientation plus précoce des femmes enceintes avec des antécédents de grossesses compliqués ou des pathologies chroniques par les professionnels de santé en ville à faire suivre leur grossesse au CHOR. Nous faisons donc l'hypothèse que la population PF, qui représente les femmes enceintes consultant dès le premier trimestre au CHOR, sont plus à risque que la population générale de MVP. Pour cela nous comparons tout d'abord les caractéristiques de la population PF à la population Témoin. Puis nous étudions la survenue de MVP de la population PF comparée à la population Témoin.

Nous avons regroupé les issues de grossesse pathologiques vasculaires de chaque groupe, soit le RCIU, l'HRP, la PE et la MFIU en un seul résultat de MVP afin d'augmenter la puissance de l'étude.

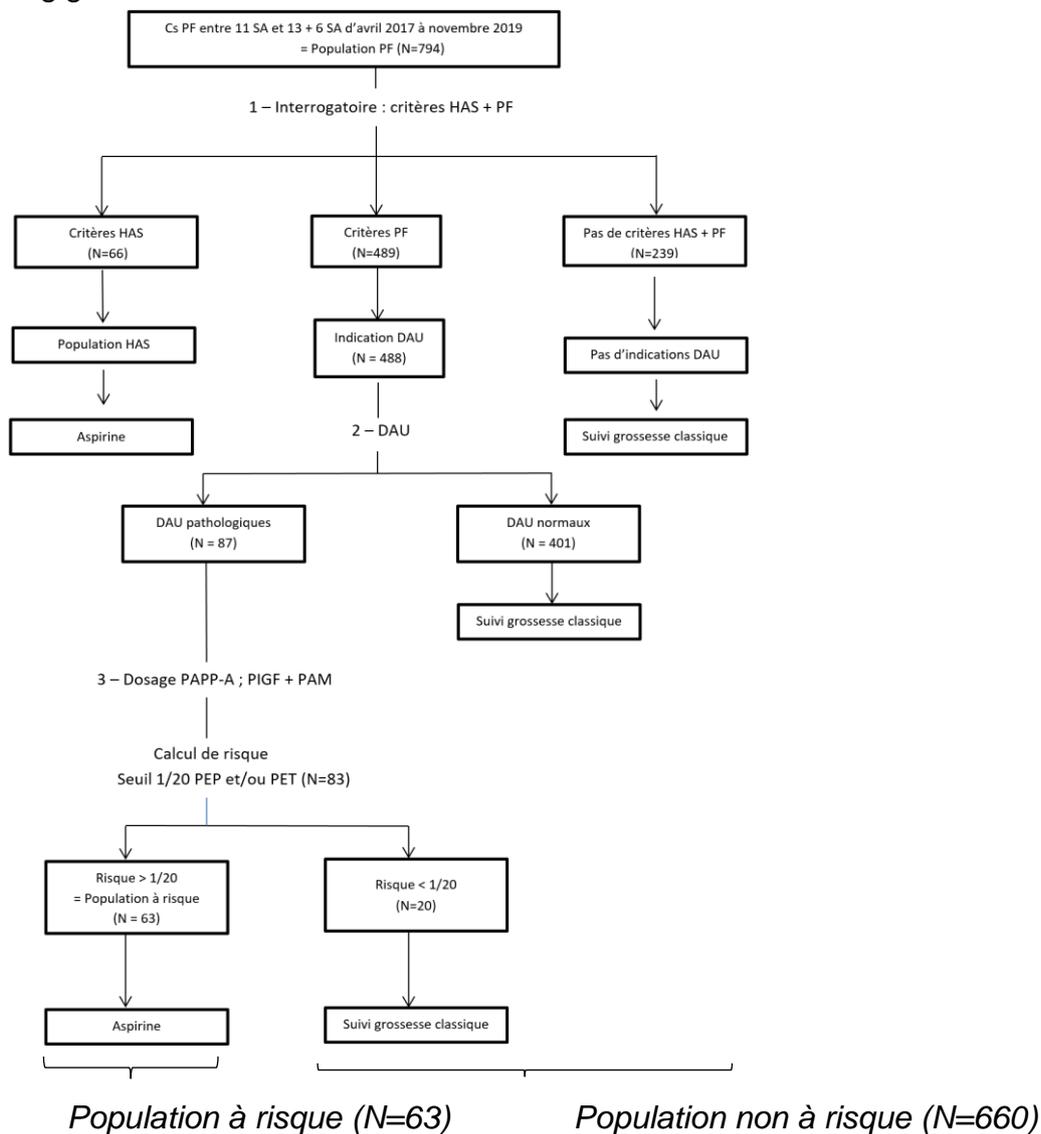
Nous réalisons un test d'équivalence de risque de MVP du groupe population PF comparé au groupe population Témoin. L'objectif est de montrer que la population PF, qui est une population plus à risque a priori de développer une MVP, a un risque équivalent de développer une MVP que la population Témoin grâce au dépistage multiparamétrique par le PF et à la prophylaxie ciblée par l'aspirine. L'effet sur les

variables qualitatives a été mesuré à l'aide de test du Chi2 (ou le test de Fisher exact lorsque les conditions d'application n'étaient pas vérifiées). L'effet sur les variables quantitatives a été mesuré à l'aide du test t de Student (ou le test de Wilcoxon lorsque les conditions d'application n'étaient pas vérifiées).

3. Résultats :

La démarche de soins du PRIMA FACIE est schématisée dans le logigramme 1.

Logigramme 1 : Démarche de soins du PRIMA FACIE :



3.1. Population PRIMA FACIE et population Témoin :

3.1.1. Caractéristiques des populations

Entre le 1^{er} avril 2017 et le 30 novembre 2019, 794 femmes enceintes ont bénéficié du dépistage multiparamétrique par le PF au CHOR. Leur accouchement était prévu entre octobre 2017 et juin 2020. Durant cette période, 2193 autres patientes ont accouché au CHOR et n'ont pas bénéficié du PF au cours du premier trimestre.

On compare les caractéristiques de la population PF et de la population Témoin dont les résultats sont décrits dans le tableau 1. Dans la population PF, on observe plus de femmes avec un IMC \geq 30 (26,5%) que dans la population témoin (21,4%) ($p=0,03$), de même, respectivement, 40,4% sont primipares contre 36,5% ($p=0,005$), 3% sont diabétiques de type 2 contre 1,3% ($p=0,01$), 0,8% sont diabétiques de type 1 contre 0,1% ($p=0,01$), 3,5% ont une HTA chronique contre 1% ($p<0,0001$), et 1,5% consomment du zamal au cours de leurs grossesses contre 0,3% ($p=0,0003$). De plus on constate de façon significative plus de patientes avec un antécédent de RCIU sévère et précoce (53%) que dans la population Témoin (32%) ($p<0,0001$). On ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre la population PF et la population Témoin concernant la moyenne d'âge, 29,5 années pour la population PF et 29,3 année pour la population témoin, ni sur le nombre de patientes de moins de 18 ans (1,9% et 1,5% respectivement), ou de plus de 40 ans (6,4% contre 5,2%), sur la conception par FIV (1,6% contre 2,5%), sur les antécédents de néphropathies ou de maladies auto-immunes (4% contre 3%), ni sur les critères HAS tel que les antécédents d'HRP (0,4% contre 0,3%), de MFIU vasculaire (0,9% contre 1,3%), et de PE précoce et sévère (0,6 contre 0,7%). La consommation de tabac est plus importante dans la population Témoin (13,2%) que dans la population PF (9,5%) ($p=0,006$), de même pour la consommation d'alcool de 2,5% contre 1,1% respectivement ($p=0,02$).

Tableau 1 : caractéristiques de la population PF et la population Témoin :

	Population PF (n=794)	Population Témoin (n=2193)	p-value
<i>Critères PF :</i>			
Age : moyenne (écart-type)	29,5 (6,5)	29,3 (6,3)	0,53
<18 ans (%)	15 (1,9)	34 (1,5)	0,52
>40 ans (%)	51 (6,4)	115 (5,2)	0,21
IMC >30 (%)	210 (26,5)	468 (21,4)	0,003*
Primiparité (%)	321 (40,4)	801 (36,5)	0,005*
FIV (%)	13 (1,6)	54 (2,5)	0,18
Néphropathies, Maladies auto-immunes (%)	4 (0,5)	3 (0,1)	0,008*
Diabète de type 1 (%)	6 (0,8)	3 (0,1)	0,01*
Diabète de type 2 (%)	24 (3,0)	28 (1,3)	0,001*
HTA chronique (%)	28 (3,5)	21 (1,0)	<0,0001*
<i>Critères HAS :</i>			
ATCD PE précoce et tardive (%)	5 (0,6)	16 (0,7)	0,77
ATCD MFIU vasculaire (%)	7 (0,9)	28 (1,3)	0,37
ATCD HRP (%)	3 (0,4)	6 (0,3)	0,64
ATCD RCIU sévère et précoce (%)	53 (6,7)	32 (1,5)	<0,0001*

<i>Toxiques :</i>			
Tabac (%)	75 (9,5)	289 (13,2)	0,006*
Alcool (%)	9 (1,1)	55 (2,5)	0,02*
Zamal (%)	12 (1,5)	7 (0,3)	0,0003*
Autres toxiques (%)	2 (0,2)	7 (0,3)	1

*p<0,05 ; PF : PRIMA FACIE ; IMC : indice de masse corporel ; FIV : fécondation in vitro ; HTA : hypertension artérielle ; HAS : Haute autorité de santé ; ATCD : antécédents ; PE : pré-éclampsie ; MFIU : mort fœtale in utero ; HRP : hématome retro-placentaire.

3.1.2. Comparaison des issues et suivis de grossesse :

Comme le montre le tableau 2, concernant le suivi de la grossesse, la population PF a plus de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) et de RCIU estimé en échographie anténatale (8,7%) que la population Témoin (5,2%) (p=0,0004) ainsi qu'une surveillance par sage-femme à domicile plus importante (29,2% versus 23,4%, p=0,001) et un nombre d'échographie anténatales plus important (p<0,0001).

Concernant l'issue de la grossesse, la population PF présente plus de RCIU <10^{ème} percentile à la naissance (8,6%) que la population Témoin (6,1%) (p=0,02), mais cette différence n'est pas retrouvée concernant les RCIU <3^{ème} percentile. Les patientes de la population Témoin accouchent plus tard que la population PF (p=0,02), et présente plus de HRP (0,8% versus 0,1%, p=0,03). On n'observe pas de différence statistiquement significative entre ces 2 populations concernant le nombre de césarienne réalisée, l'induction de la naissance à cause d'une maladie vasculaire placentaire, une complication de la grossesse telle que l'apparition d'une pré-éclampsie précoce ou tardive, une MFIU et la nécessité de soin de réanimation néonatal.

Tableau 2 : comparaison du suivi et issue de grossesse de la population PF et population Témoin

	PF (N=794)	Témoin (N=2193)	p-value
<i>Suivi de grossesse :</i>			
PAG/RCIU échographique (%)	69 (8,7)	114 (5,2)	0,0004*
Nb d'échographie			<0,0001*
<3 (%)	116 (14,7)	1610 (73,4)	
entre 3-6 (%)	529 (67,0)	577 (26,3)	
>6 (%)	144 (18,3)	6 (0,3)	
SFAD (%)	232 (29,2)	513 (23,4)	0,001*
<i>Issue de grossesse :</i>			
Terme d'accouchement : Nb SA (%)	38,5 (1,9)	38,7 (2,0)	0,02*
Césarienne (%)	131 (16,5)	375 (17,1)	0,7
Induction pour MVP (%)	25 (3,1)	60 (2,7)	0,55

PEP ou PET (%)	15 (1,9)	57 (2,6)	0,27
HRP (%)	1 (0,1)	18 (0,8)	0,03*
RCIU <3p (%)	32 (4)	93 (4,2)	0,81
RCIU <10p (%)	68 (8,6)	134 (6,1)	0,02*
Réanimation néonatale (%)	49 (6,2)	106 (4,8)	0,14
MFIU (%)	2 (0,2)	11 (0,5)	0,53
<i>MVP (%)</i>	<i>18 (2,28)</i>	<i>84 (3,83)</i>	<i>0,01*</i>

*p<0,05 ; PF : PRIMA FACIE ; PAG : petit poids pour l'âge gestationnel ; RCIU : retard de croissance in utero ; Nb : nombre ; SFAD : sage-femme a domicile ; SA : semaines d'aménorrhée ; MVP : maladie vasculo-placentaire ; PEP : pré-éclampsie précoce ; PET : pré-éclampsie tardive ; HRP : hématome retro-placentaire ; g : grammes ; SD : dérivation standard ; RCIU : retard de croissance in utéro ; MFIU : mort fœtale in utéro

Comme on peut le voir dans le tableau 2, la proportion de MVP est plus faible dans la population PF (2,28%) que dans la population Témoin (3.83%). Le risque de développer une MVP dans la population PF est équivalent à celui de la population Témoin, avec un seuil d'équivalence fixé à 5% (p=0.01).

3.2. Population PRIMA FACIE :

3.2.1. Première et deuxième étapes du dépistage : Population PRIMA FACIE avec critères PF:

Parmi les 794 patientes de la population PF, 489 ont des critères PF (63,8%) faisant indiquer la deuxième étape du dépistage, et donc la réalisation des DAU au cours de l'échographie du 1^{er} trimestre. 1 patiente a été exclues pour donnée manquante des DAU.

Le tableau 3 nous indique la répartition de chaque critère PF donnant l'indication de DAU. La primiparité (61,9%) est le critère le plus fréquent faisant retenir l'indication de DAU, suivi de l'IMC \geq 30 (33,3%) puis l'âge maternel >40 ans (8,5%), l'HTA chronique (5,2%) et le diabète de type 2 (4,0 %).

Tableau 3 : répartition des critères PF avec indication de DAU dans la population PF:

	Indication de DAU (n=488, 63,8%)
<18 ans (%)	15 (3,0)
>40 ans (%)	43 (8,5)
IMC \geq 30 (%)	168 (33,3)
Primiparité (%)	312 (61,9)
FIV (%)	12 (2,4)
Néphropathie, MAI (%)	4 (0,8)
Diabète 1 (%)	5 (1,0)
Diabète 2 (%)	20 (4,0)
HTA Chronique (%)	26 (5,2)

DAU : Doppler des artères utérines ; IMC : indice de masse corporel ; FIV : fécondation in vitro ; MAI : maladie auto-immune ; HTA : hypertension artérielle

3.2.2. Troisième étape du dépistage : Population PRIMA FACIE avec DAU pathologiques :

Parmi les 488 patientes avec indication de DAU, 87 patientes ont un résultat pathologique indiquant la mesure de la PAM et le dosage biologique de la PAPP-A et du PIGF. Parmi ces dernières, 4 ont été exclues pour données manquantes. Et finalement 63 patientes avaient un risque estimé $>1/20$ de développer une PEP et/ou une PET. Ces 63 patientes représentent la population à risque. Le tableau 4 compare les suivis et issues de grossesse de la population à risque et de la population non à risque. On observe une absence de différence significative entre les 2 populations concernant tous les critères recueillis sur leur suivi et issue de grossesse, hormis pour le nombre d'échographies réalisées pendant la grossesse ($p=0,03$).

Tableau 4 : comparaison du suivi et issues de grossesse de la population à risque et la population non à risque dans la population PF:

	Population à risque (n=63)	Population non à risque (n=660)	p- value
<i>Suivi de grossesse :</i>			
PAG/RCIU échographique (%)	6 (8,3)	61 (8,5)	1
Nb d'échographie			0,03*
<3 (%)	9 (12,5)	107 (15)	
entre 3-6 (%)	50 (69,4)	477 (67)	
>6 (%)	13 (18,1)	128 (18)	
SFAD (%)	18 (25)	211 (29,4)	0,43
<i>Issue de grossesse :</i>			
Terme d'accouchement, moyenne (Ec-type)	36,80 (2,04)	38,63 (1,85)	0,2
Grande prématurité : >32SA (%)	1 (1,4)	7 (1)	
Prématurité modérée : 32- 34+6SA (%)	0 (0)	10 (1,4)	
Prématurité tardive : 35-36+6SA (%)	3 (4,2)	23 (3,2)	
A terme : > 37SA (%)	68 (94,4)	620 (94,4)	
Césarienne (%)	16 (22,2)	113 (15,8)	0,16
Induction pour MVP (%)	1 (1,4)	23 (3,2)	0,72
PEP ou PET (%)	1 (1,4)	14 (2,0)	1
HRP (%)	1 (0,1)	0 (0)	1
Poids de naissance (SD)	3045,6 (416,1)	3102,4 (478,6)	0,29
RCIU <3p (%)	1 (1,4)	30 (4,2)	0,35
RCIU <10p (%)	8 (11,1)	60 (8,4)	0,35
Réanimation néonatale (%)	4 (5,6)	44 (6,1)	1
MFIU (%)	0 (0,0)	2 (0,3)	1

* : p-value<0,05 ; Ec-type : Ecart-type; PAG : petit poids pour l'âge gestationnel ; RCIU : retard de croissance in utero ; Nb : nombre ; SFAD : sage-femme a domicile ; SA : semaines d'aménorrhée ; MVP : maladie vasculo-placentaire ; PEP : pré-éclampsie précoce ; PET : pré-éclampsie tardive ; HRP : hématome retro-placentaire ; g : grammes ; RCIU : retard de croissance in utéro ; MFIU : mort fœtale in utéro ;

3.3. Population HAS :

Le tableau 5 compare le suivi et issue de grossesse des patientes avec des critères HAS dans la population PF et la population Témoin. On peut voir que parmi les patientes avec des critères HAS, 70% du groupe PF ont pris l'aspirine prophylactique prescrit, et seulement la moitié dans le groupe Témoin (p=0,049). La raison pour laquelle l'aspirine n'a pas été prise n'est pas mentionnée. Concernant leur suivi de grossesse, les patientes HAS du groupe PF ont plus d'échographies anténatales que la population Témoin (p<0,0001). Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes concernant l'estimation d'un petit poids pour l'âge gestationnel ou retard de croissance à l'échographie au cours de la grossesse, ni sur le nombre de suivi par sage-femme à domicile. Concernant l'issue de grossesse il n'y a pas de différence entre les 2 groupes sur le terme d'accouchement, la voie d'accouchement, l'induction de l'accouchement pour une MVP, la survenue d'une PEP ou PET, d'un HRP, d'un RCIU à la naissance, et d'une MFIU.

Tableau 5 : comparaison de la population HAS dans le groupe PF et le groupe Témoin

	Population PF (n=66)	Population Témoin (n=46)	p-value
Critères HAS (%) :	66 (8,3)	46 (2,1)	<0,0001*
Aspirine (%)	56 (70)	23 (52,3)	0,049*
Suivi de grossesse :			
PAG/RCIU échographique (%)	11 (16,7)	5 (10,9)	0,38
Nb d'échographie			<0,0001*
<3 (%)	1 (1,5)	18 (39,1)	
entre 3-6 (%)	46 (69,7)	28 (60,9)	
>6 (%)	19 (28,8)	0 (0,0)	
SFAD (%)	28 (42,4)	27 (58,7)	0,09
Issue de grossesse :			
Terme d'accouchement : SA, moyenne (Ec-type)	37,9 (2,3)	37,5 (2,8)	0,66
Césarienne (%)	18 (27,3)	13 (28,3)	0,91
Induction pour MVP (%)	6 (9,1)	4 (8,7)	1
PEP ou PET (%)	3 (4,5)	4 (8,7)	0,44
HRP (%)	0 (0)	0 (0)	NA
Poids de naissance : g (SD)	2876,5 (578)	2696,0 (28,3)	0,13
RCIU <3p (%)	7 (91,3)	4 (8,7)	1
RCIU <10p (%)	10 (15,1)	7 (15,2)	0,92
Réanimation néonatale (%)	5 (7,6)	5 (10,9)	0,74

MFIU (%) 0 (0) 1 (2,2) 0,41

* : p-value<0,05 ; Ec-type : Ecart-type; PAG : petit poids pour l'âge gestationnel ; RCIU : retard de croissance in utero ; Nb : nombre ; SFAD : sage-femme a domicile ; SA : semaines d'aménorrhée ; MVP : maladie vasculo-placentaire ; PEP : pré-éclampsie précoce ; PET : pré-éclampsie tardive ; HRP : hématome retro-placentaire ; g : grammes ; RCIU : retard de croissance in utéro ; MFIU : mort fœtale in utéro

4. Discussion

4.1. *Faisabilité du dépistage par le PRIMA FACIE*

Ce travail nous fournit les résultats de l'application du protocole PRIMA FACIE au CHOR du 1^{er} avril 2017 au 30 novembre 2019. Il fait suite à un premier travail réalisé entre le 1^{er} avril 2016 et le 31 mars 2017 (23). Le dépistage par le PF fait partie d'une pratique courante réalisée habituellement au CHOR, les praticiens échographistes (gynécologues et sages-femmes) mettent en application ce protocole systématiquement au premier trimestre depuis 2015.

4.2. *Caractéristiques de la population PRIMA FACIE*

La population Témoin représente les femmes venant accoucher au CHOR, mais n'ayant pas réalisé leur suivi de grossesse dès le premier trimestre dans la structure. La comparaison de la population PF à la population Témoin, montre que les caractéristiques des patientes de ces 2 populations sont différentes. Notamment, les femmes consultent plus souvent dès le premier trimestre de la grossesse au CHOR lorsqu'elles ont un IMC ≥ 30 , mais aussi les diabétiques de type 1 ou 2, celles qui présentent une HTA chronique, celles qui consomment du zamal et aussi les femmes avec un antécédent de RCIU sévère et précoce. On peut supposer que ces patientes ont été sensibilisées par d'autres professionnels de santé, ou par le vécu de leurs pathologies. De même, les nullipares, consultent plus précocement, on pourrait supposer que le stress de la première grossesse est une cause. Ainsi notre population PF présente plus de facteurs de risque de MVP.

On n'observe cependant pas de différence concernant l'âge maternel, ni sur le fait d'avoir un antécédent d'HRP, de MFIU, de PE précoce ou sévère entre la population PF et la population Témoin.

Enfin on observe une consommation plus importante de tabac et d'alcool dans la population Témoin, on peut supposer qu'en raison d'un niveau socio-économique de ces femmes plus bas, elles sont moins sensibilisées au suivi de leur grossesse en général.

4.3. *Performance du dépistage par le PRIMA FACIE*

Dans une deuxième partie nous comparons les suivis et issues de grossesses de la population PF et de la population Témoin. La population PF a un suivi de grossesse plus rapproché que la population Témoin ceci peut s'expliquer par le fait que ces patientes présentent plus facteurs de risque de MVP, mais aussi plus de comorbidités.

Concernant les issues de grossesse, la population PF étant plus à risque de développer une MVP, nous voulions montrer que grâce au dépistage par le PF et à la prophylaxie ciblée, le risque de développer une MVP dans cette population est équivalente à celui de la population Témoin. Nous avons regroupé les issues de grossesse pathologiques vasculaires de chaque groupe, soit le RCIU, l'HRP, la PE et la MFIU en un seul résultat de MVP afin d'augmenter la puissance de l'étude.

Au total, on observe de façon statistiquement significatif moins de MVP dans la population PF que dans la population Témoin (2.28% vs 3.83%, $p=0,01$).

Donc grâce au dépistage et à la prévention de la MVP réalisé par le protocole PF appliqué à une population plus à risque initialement, le risque de développer une MVP dans la population PF est équivalent à celui de la population Témoin, avec un seuil d'équivalence fixé à 5%.

Ce résultat est en accord avec d'autres études montrant la performance du dépistage par l'algorithme de la FMF. Cependant dans ces études, le dépistage multiparamétrique était réalisé en une seule étape, comme dans la première étude publiée en 2009 par Poon et ses collaborateurs (24). Ce test avait permis d'identifier 91 % des PE précoces avec un taux de faux-positifs de 10 %. En revanche, il n'était pas performant pour prédire la survenue d'une PE modérée ou d'une HTA gestationnelle.

Par ailleurs, on ne retrouve pas de différence concernant les issues de grossesse dans les 2 groupes, tel que les RCIU <3^{ème} percentile, la survenue d'un HRP, d'une MFIU ou d'une pré-éclampsie précoce ou tardive, hormis concernant le critère RCIU <10^{ème} percentile. La courbe de poids de naissance AUDIPOG a été utilisée pour calculer les percentiles de naissance des nouveau-nés. Ainsi le critère RCIU <10^{ème} percentile inclut tous les poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile, pouvant inclure les petits poids de naissance et non pathologique.

4.4. *Le protocole PF en plusieurs étapes :*

Parmi les 794 femmes bénéficiant du PF, 63,8% ont au moins un critère PF indiquant la deuxième étape du protocole PF par le dosage des DAU. La primiparité (61,9%) est le critère le plus fréquent faisant retenir l'indication de DAU, suivi de l'IMC ≥ 30 (33,3%) puis l'âge maternel >40 ans (8,5%), l'HTA chronique (5,2%) et le diabète de type 2 (4,0 %).

Pour 86% d'entre elles, le DAU est pathologique, avec indication de dosage du PIGF, la PAPP-A et de la mesure de la PAM. Et finalement, 63 patientes de la population PF sont classées à risque, avec un seuil de risque de PEP et/ou PET $>1/20$. On n'observe pas de différence d'issue de grossesse pathologique entre toutes les patientes ayant bénéficié du PF, qu'elles soient classées à risque ou non, ce résultat semble être en faveur de la performance du dépistage et de la prévention par le PF. De plus cela nous fait aussi supposer une observance satisfaisante de la prise d'aspirine.

Le protocole local PRIMA FACIE initié au CHOR est un protocole de dépistage multiparamétrique en plusieurs étapes. D'après la littérature, le dépistage en

plusieurs étapes maintient un fort taux de détection de la pré-éclampsie précoce, comme le montre une étude prospective constitué de plus de 120 00 femmes enceintes, où toutes les patientes bénéficient d'un dépistage par l'interrogatoire avec recherche de facteurs de risque, et la mesure de la PAM. Et seulement 30% bénéficient de la mesure des marqueurs biochimiques et des DAU. On observe alors un taux de détection de 71%, avec un taux de faux-positifs de 10% (25).

Ces résultats sont comparables aux taux obtenu pour un dépistage en une seule étape, comme le montre une étude prospective incluant plus de 60 000 femmes enceintes qui détecte 90% des PE <32 SA, 75% des PE <37 SA, et 41% de pré-éclampsie >37 SA, avec un taux de faux positifs de 10%(26).

4.5. *La population HAS*

Parmi la population PF, 70% des femmes avec des critères HAS ont pris l'aspirine prophylactique prescrit, alors que cela concerne seulement la moitié des femmes de la population Témoin. Il aurait été intéressant de savoir si ces patientes n'ont pas pris leurs prophylaxies car il y a eu un manque d'information de la part de l'équipe médicale au bénéfice de ce traitement, ou si la patiente l'a arrêté d'elle-même pour d'autres raisons. Le protocole PF permet aux patientes d'accéder à une offre de soin qui tend à respecter les recommandations actuelles de la HAS mais les pratiques pourraient être encore améliorées.

4.6. *Discussion générale*

Cette étude montre la performance du dépistage par le PRIMA FACIE, ramenant le risque de MVP d'une population initialement plus à risque, à un niveau de risque équivalent à la population générale. Nous avons dû réaliser une étude d'équivalence de risque en raison d'une différence des caractéristiques entre ces 2 populations. Il serait intéressant de réaliser une étude entre 2 populations comparables, mais cela nécessiterait un appariement sur les caractéristiques initiales des patientes et donc un effectif plus important.

Une autre faiblesse est la réalisation d'un recueil rétrospectif et d'un effectif réduit avec seulement 794 patientes ayant bénéficié du PF et 2193 autres patientes faisant partie de la population Témoin.

Nous trouvons dans la littérature des études prospectives portant sur la performance du dépistage multiparamétrique de la FMF avec des effectifs de plus de 60 000 grossesses (26). Ceci peut être une limite de notre étude lorsque l'on sait qu'il faut 250 patientes devant bénéficier du dépistage développé par la FMF pour prévenir 1 cas de pré-éclampsie (27).

De même, le laboratoire du CHOR a retenu un seuil de risque à 1/20. Ce choix de seuil dépend du logiciel utilisé par le laboratoire. Nous savons que le laboratoire de l'équipe de Toulouse utilise un autre logiciel avec un seuil de risque de 1/70 pour les pré-éclampsies précoces (< 34 SA) et intermédiaires (< 37 SA) dans son étude instauré en octobre 2016 nommé « Evaluation d'une stratégie de dépistage clinico-écho-biochimique en routine de la pré-éclampsie et prise en charge selon les pratiques actuelles des patientes considérées comme à risque ».

De même plusieurs auteurs ont retenu le seuil de risque à 1/100 comme dans l'étude ASPRE. Il est évident que nous perdons des patientes à risque avec un choix de seuil de risque élevé, mais il permet de limiter les faux positifs. Aussi peut-être devrions-nous adapter ce seuil à la population locale. En effet, nous savons que les protocoles de dépistage pourraient nécessiter des modifications locales et que les performances du test tirées de la littérature pourraient ne pas s'appliquer, du fait des caractéristiques de la population locale différentes (28) . Des mises à jour afin de permettre une homogénéisation sur le territoire français sont en cours, mais c'est une démarche assez longue.

5. Conclusion

Ce travail décrit la mise en place du dépistage multiparamétrique de la maladie vasculaire placentaire au Centre Hospitalier Ouest Réunion du 1^{er} avril 2017 au 30 novembre 2019. Il montre la faisabilité de cette démarche de soin dans la pratique courante. Cette étude est la première à comparer un groupe de femmes enceintes auxquelles est appliquée la procédure de dépistage à un groupe de femmes sans dépistage. Elle montre la performance du dépistage multiparamétrique en plusieurs étapes sur la population réunionnaise en ramenant le risque de MVP d'une population initialement plus à risque à un risque équivalent à celui d'une population moins à risque.

Il serait intéressant d'évaluer les bénéfices d'une telle pratique sur les indicateurs de santé après la généralisation de cette offre de soin sur l'île.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Référence :

1. Launoy A, Sprunck A, Collange O, Pottecher T. Prééclampsie, éclampsie, HELLP syndrome : définitions, éléments de diagnostic et de prise en charge.
2. Recommandations Formalisées d'Experts 2020 SFAR-CNGOF-Prise en charge de la patiente avec un pre-eclampsie severe.
3. Goffinet F. Épidémiologie. Ann Fr Anesth Réanimation. mars 2010;29(3).
4. Redman CW. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. Science. 10 juin 2005
5. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular Trends in the Rates of Preeclampsia, Eclampsia, and Gestational Hypertension, United States, 1987-2004. Am J Hypertens. 1 mai 2008

6. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study: Maternal age and pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2013
7. Luo Z-C, An N, Xu H-R, Larante A, Audibert F, Fraser WD. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* juill 2007
8. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ.* 18 juin 2009;338(jun18 1)
9. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal Outcomes in Singletons Following In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis: *Obstet Gynecol.* mars 2004
10. Syngelaki A, Bredaki FE, Vaikousi E, Maiz N, Nicolaides KH. Body Mass Index at 11–13 Weeks' Gestation and Pregnancy Complications. *Fetal Diagn Ther.* 2011
11. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 19 avr 2016
12. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* janv 2013
13. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005
14. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juin 2017
15. Poon LCY, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH. Hypertensive Disorders in Pregnancy: Screening by Systolic Diastolic and Mean Arterial Pressure at 11–13 Weeks. *Hypertens Pregnancy.* févr 2011
16. 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: First-trimester PE screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* août 2018
17. 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
18. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2018

19. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2018
20. 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
21. Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Machuca M, de Alvarado M, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2018
22. Courbe AUDIPOG standard [Internet]. Disponible sur: <https://www.audipog.net/Courbes-morpho>
23. Thèse Sophie Lefebvre.
24. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Hypertension.* mai 2009
25. Wright D, Gallo DM, Gil Pugliese S, Casanova C, Nicolaides KH. Contingent screening for preterm pre-eclampsia: Contingent screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* mai 2016
26. Tan et al. - 2018 - Screening for pre-eclampsia by maternal factors an.
27. Chaemsaithong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2020
28. Cuckle H. First trimester pre-eclampsia screening: why delay implementation? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mars 2018