



HAL
open science

Etude du rapport P/C et de la protéinurie des 24h dans le cadre de la surveillance de la pré-éclampsie :

Prot'Preg

Emilie Razous

► To cite this version:

Emilie Razous. Etude du rapport P/C et de la protéinurie des 24h dans le cadre de la surveillance de la pré-éclampsie : Prot'Preg. Gynécologie et obstétrique. 2023. dumas-04609220

HAL Id: dumas-04609220

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04609220v1>

Submitted on 12 Jun 2024

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 RENNES 1
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE RENNES
Année universitaire 2022-2023

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

**Étude du rapport P/C et de la protéinurie des 24h dans le cadre
de la surveillance de la pré-éclampsie
Prot'Preg**

Mémoire présenté par Emilie RAZOUS

Née le 17/12/1999 à METZ

Sous la direction de Madame Caroline TESSON, Docteur en Gynécologie-Obstétrique

UNIVERSITE RENNES 1
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE RENNES
Année universitaire 2022-2023

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

**Étude du rapport P/C et de la protéinurie des 24h dans
le cadre de la surveillance de la pré-éclampsie
Prot'Preg**

Mémoire présenté par Emilie RAZOUS

Née le 17/12/1999 à METZ

Sous la direction de madame Caroline TESSON, Docteur en Gynécologie-Obstétrique

L'école de sages-femmes n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans ce mémoire : ces opinions doivent être considérées comme propres à leur auteur.

Remerciements

Je remercie ma directrice de mémoire Caroline TESSON et Remi BERANGER pour leur accompagnement dans la construction de ce mémoire.

Je remercie Françoise TASSON et Amelie CLOAREC pour leurs apports dans la guidance de ce mémoire.

Je remercie Marvin LE MOINE pour tous ces rires et ces larmes partagées ces dernières années.

Je remercie également Islane BETTAL mon épaule en matière de désespoir d'écriture, Cléa LOCHIN et Cléo BOINOT pour leurs soutiens à toute épreuve.

Un grand merci à toute la promotion 2019-2023 remplie de personnes douées et inspirantes qui m'ont permis de devenir la professionnelle que je serai demain.

Je remercie mon père pour les heures passées à la relecture de ce mémoire et ma sœur pour m'avoir fait voyager à distance.

GLOSSAIRE

CHU=Centre Hospitalier Universitaire

CNIL= Commission nationale de l'informatique et des libertés

DIM= Département d'Information Médicale

DPO=Délégué à la protection des données

DRI = Direction de la recherche et de l'innovation

GHR= Grossesse à Haut Risque

HTA= Hypertension Artérielle

LI&L= Loi Informatique et Liberté

PAS = Pression Artérielle systolique

PAD= Pression Artérielle diastolique

PE=Pré-éclampsie

P24 = Protéine des 24H

RPC = rapport protéine/créatinine

RGPD=Règlement Général sur la Protection des Données

SA = Semaine d'Aménorrhée

SOMMAIRE

Introduction.....	1
1. Matériel et Méthode.....	4
1.1. Type d'étude.....	4
1.2. Population étudiée.....	4
1.2.1. Critères d'inclusion.....	4
1.2.2. Critères de non inclusion.....	4
1.2.3. Nombre de sujets.....	4
1.3. Lieu et période.....	5
1.4. Critères de jugements.....	5
1.5. Information et recueil de la non opposition.....	5
1.6. Recueil de données.....	6
1.7. Analyses statistiques.....	7
2. Résultats.....	9
2.1. Flow chart.....	9
2.2. Caractéristiques population.....	9
Tableau 1.1- Caractéristiques des femmes N=218.....	10
Tableau 1.2- Caractéristiques des prélèvements N=850.....	12
2.3. Corrélation P24 et RPC.....	12
Tableau 2 – Corrélations P24 et RPC.....	12
2.4. Concordance P24 et RPC.....	13
Tableau 3- Concordance P24 et RPC.....	13
2.5. Corrélation et concordance ajusté aux différentes catégories.....	13
Tableau 5. Corrélations ajustées aux différentes catégories.....	14
Tableau 6- En fonction de l' IMC, de l' Age gestationnel et de la créatininurie.....	15
2.6. Analyse sensibilité.....	15
3. Discussion.....	17
3.1. Les principaux résultats.....	17
3.1.1. Une corrélation entre P24 et RPC confirmée.....	17
3.1.2. Une concordance ajustée aux seuils de protéinurie.....	17
3.1.2.1. Un RPC fiable pour un seuil de 0,3g/24h.....	18
3.1.2.2. Un RPC toujours fiable à 1g/24h.....	18
3.1.2.3. Une fiabilité moins certaine pour le seuil de 3g/24h.....	18
3.1.3. Une concordance affirmée pour certaines caractéristiques cliniques.....	19
3.2. Comparaison aux données existantes.....	19
3.3. Physiopathologie.....	20
3.4. Modification de pratique professionnelles.....	21
3.5. Biais et limites de l'étude.....	21
3.5.1. Biais d'information.....	21
3.5.2. Biais de mesures.....	21
3.5.3. Les limites.....	22
3.6. Perspectives de l'étude.....	22
4. Conclusion.....	23

Introduction

La pré-eclampsie (PE) est une pathologie de la grossesse humaine. Ces dernières années de nouvelles caractéristiques d'orientations de son diagnostic apparaissent (1–3). Toutefois, elle reste classiquement définie par l'association d'une hypertension artérielle (HTA) (pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg) et d'une protéinurie ($> 0,3\text{g}/24$ heures) après 20 Semaines d'Aménorrhée (SA)(4).

Une protéinurie peut également se surajouter à une HTA chronique préexistante à la grossesse; on parle alors de PE surajoutée.

D'après l'hypothèse qui prévaut dans la littérature (5), la PE aurait pour étiologie un défaut de la placentation entraînant une hypoperfusion placentaire, un dysfonctionnement du trophoblaste et une atteinte des structures endothéliales (**cf document annexe n°1**). En France la PE touche 5% des grossesses, cause un tiers des naissances de grande prématurité induite et entraîne une morbidité maternelle et périnatale importante(6).

Concernant le diagnostic des formes typiques, les recommandations de pratiques cliniques actuelles reposent sur la mesure de la protéinurie des 24h (P24)(7).

Cependant, en dehors de la grossesse, par exemple dans le cadre du diagnostic de maladies rénales chroniques (8) ou de myélomes multiples (9), il a pu être démontré que le rapport protéine sur créatinine (RPC) urinaire donnait une bonne approximation de la P24. Ce RPC est réalisé sur un échantillon unique d'urine, et présente l'avantage d'être plus rapide, plus simple et moins coûteux. L'utilisation d'un RPC plutôt qu'une P24 permet d'éviter des hospitalisations et de poser une conduite à tenir plus précoce dans la prise en charge de ces pathologies rénales (8). Certaines études de la littérature soutiennent l'idée de l'utilisation possible du RPC en alternative à la P24 dans le diagnostic de la PE (10).

La technique du RPC pour quantifier une protéinurie prend également en compte la créatininurie. La créatinine correspond au produit de dégradation du muscle squelettique et est éliminée principalement par voie rénale donnant la créatininurie (11). La clairance

rénale de la créatinine, ou son dosage dans le sang, permet notamment d'estimer la fonction rénale (12).

La créatininurie est modifiée de façon plus incertaine pendant la grossesse ce qui pose la question de l'utilisation en routine du RPC chez la femme enceinte (13).

L'étude de la protéinurie est un outil utilisé dans le dépistage, le diagnostic et le suivi notamment de pathologies rénales (14). Les méthodes de recherche de cette protéinurie ont fait l'objet de plusieurs études ces dernières années (15–18) et leur interprétation est toujours à remettre en perspective avec la clinique (14).

Le métier de sage-femme est au cœur du diagnostic et de la prise en charge de ces pathologies prénatales et post-natales (19). Ainsi nous sommes amenés à prescrire et interpréter les différents types de prélèvements nécessaires au diagnostic. Il semble donc intéressant de comprendre les raisons et les limites biologiques, financières et humaines qui poussent les bonnes pratiques cliniques à favoriser un test de dépistage au profit d'un autre.

La modification de ces pratiques entraîne également sur le terrain de nouveaux questionnements dans les équipes sur la manipulation désormais différente de ces examens. Il semble pertinent de réaliser cette étude au sein d'un établissement ayant déjà adapté ses pratiques.

Par exemple, au centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes, lors de la réalisation d'une P24, le laboratoire d'analyse fournit également des informations sur la créatininurie, permettant de calculer le RPC sur le même échantillon.

Ainsi le cadre du diagnostic et de la surveillance de la PE fournit une base de données solide pour répondre à la problématique suivante:

Quelles équivalences peuvent être déterminées entre le rapport protéine/créatinine calculé sur un échantillon unique d'urine et la protéinurie des 24h, chez la femme enceinte dans un contexte de surveillance d'une pré-éclampsie?

L'**objectif principal** de l'étude est donc d'étudier le niveau de corrélation entre RPC et P24 pendant la grossesse.

Les **objectifs secondaires** sont:

- De définir le niveau de corrélation en fonction de l'âge gestationnel
- De définir le niveau de corrélation en fonction de l'IMC avant la grossesse et du poids des patientes
- De définir le niveau de corrélation en fonction de la créatininurie
- De définir le niveau de concordance en fonction du niveau de protéine dans les urines

Plusieurs **hypothèses** ont été posées avant de débiter l'étude :

- ➔ Il y a une corrélation entre RPC et P24
- ➔ Il y a une concordance entre RPC et P24
- ➔ La concordance et la corrélation sont indépendantes de l'IMC avant grossesse, du poids des patientes, de l'âge gestationnel et des niveaux de créatininurie

1. Matériel et Méthode

1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, mono-centrique, rétrospective de type transversal. Elle a été soumise au cadre de la loi Informatique & Liberté (LI&L) ainsi qu'au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)(20,21) de la Commission Nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) devant suivre la méthodologie de référence MR004 (cf document annexe n°2).

1.2. Population étudiée

1.2.1. Critères d'inclusion

- Femme majeure enceinte suivie au CHU de Rennes entre janvier 2019 et janvier 2022 inclu
- Réalisation d'au moins une P24 avec dosage de la créatininurie après 20SA
- Diagnostic d'une PE (TA \geq 140 ou 90 mmHg, associée à une P24 $>0.3g /24h$ ou un RPC $>0.3g/g$)
- Personne ne s'opposant pas à sa participation à la recherche

1.2.2. Critères de non inclusion

- Femme ayant une insuffisance rénale, une néphropathie et/ou une greffe rénale.
- Personnes majeures faisant l'objet d'une protection légale (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle), ainsi que les personnes détenues.

Les traitements néphrotoxiques étant majoritairement non prescrits pendant la grossesse il n'a pas été retenu cette notion dans les facteurs de non inclusion. A posteriori le traitement par théralite a été ajouté aux critères d'exclusion de l'étude. Il a comme effet secondaire un possible retentissement sur la fonction rénale.

1.2.3. Nombre de sujets

Sur la période de recrutement, le nombre de patientes ayant présenté une PE était de 496. L'étude n'a pas nécessité la recherche d'une puissance statistique car le critère de jugement principal était un coefficient de corrélation.

1.3. Lieu et période

Cette étude a été menée au CHU de Rennes. La période d'inclusion a été définie de la modification du protocole de prise en charge de la PE datant du 1^{er} janvier 2019 au 1er Janvier 2022.

1.4. Critères de jugements

Critère de jugement principal:

- Coefficient de corrélation entre la valeur du RPC et la P24

Critères de jugement associés aux objectifs secondaires:

- Coefficients de corrélation en fonction de l'âge gestationnel (<28 SA ; 28-34 SA; >34 SA)
- Coefficients de corrélation en fonction du poids (≤ 80 kg ,80-100 kg, ≥ 100 kg)
- Coefficients de corrélation en fonction de l'IMC (<25Kg/m² , 25-29,9 Kg/m², ≥ 30 Kg/m²)
- Coefficients de corrélation en fonction du niveau de créatininurie (<5mmol/l, 5-8mmol/l, ≥ 8 mmol/l)
- Sensibilité et spécificité du RPC avec comme valeur de référence la P24 et avec différentes valeurs seuil de positivité des protéines dans les urines (<0,3 g/24h, <1 g / 24h ; < 3g /24h)

1.5. Information et recueil de la non opposition

Depuis mai 2020, chaque femme est informée lors de son hospitalisation au CHU de Rennes que ses données peuvent être réutilisées dans le cadre d'études. Pour cette population, une information collective spécifique au projet a été diffusée sur le site du CHU de Rennes (**cf document annexe n°3**).

Pour les patientes hospitalisées avant mai 2020 et n'ayant pas bénéficié de cette information individuelle sur la réutilisation de leurs données à des fins de recherche, une information individuelle leur présentant l'étude leur a été transmise par courrier postal. Après un délai de 3 semaines et en l'absence d'opposition, les patientes ont été incluses dans l'étude.

Une information orale a été donnée aux femmes souhaitant des renseignements complémentaires après réception du courrier.

L'envoi de ces courriers a été financé par l'Institut de la Mère et de l'Enfant de Rennes (IME).

1.6. Recueil de données

Les Numéros d'Identifications Permanents (NIP) de la population cible ont été communiqués par la Docteur Laurence POREE du Département d'Information Médicale (DIM). Une table de correspondance a été réalisée à l'aide d'un logiciel générateur de chiffres aléatoires, afin de leur attribuer un «Numéro identification Femme». Cette table est conservée sous forme informatique dans le service de Grossesse à Haut Risque (GHR).

Lors du recueil des données dans les dossiers, chaque prélèvement s'est vu attribuer également un numéro d'identification correspondant au «Numéro d'identification Femme» et une «Lettre».

Les données issues du dossier patient sont conservées sous forme informatique.

Nature des données recueillies		
	Age	Variable numérique discrète
	Sexe	Variable qualitative
Identification	n°d'inclusion spécifique au projet	
	Poids (Avant grossesse et pendant le séjour d'hospitalisation)	Variable numérique continue
	Taille	Variable numérique continue
	IMC	Variable numérique continue
	Parité	Variable numérique discrète
	Gestité	Variable numérique discrète
	Antécédents de diabète (T1, T2, gestationnel)	Variable qualitative
Données de santé	Age gestationnel	Variable numérique discrète
	Grossesse Unique, Multiple	Variable qualitative
	Analyse d'urine (RPC, Protéinurie des 24h,Créatininurie, protéinurie, diurèse)	Variable numérique continue

1.7. Analyses statistiques

Les analyses de description de la population ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.1.2 et le package R commander pour les caractéristiques des femmes et des prélèvements.

Pour la réalisation des analyses statistiques, la valeur gold standard considérée est la P24.

Il a été établi un modèle de régression linéaire hiérarchique pour étudier la corrélation entre la P24 (variable dépendante) et le RPC (variable indépendante) (22). Le modèle hiérarchique permet de tenir compte du fait que certains prélèvements ont été réalisés chez la même patiente, et ne sont donc pas indépendants entre eux. Le modèle a été réalisé de façon brute, puis ajusté sur l'âge gestationnel et son IMC avant la grossesse. Le modèle a été établi avec l'aide de Rémi BERANGER, Maître de Conférence en Maïeutique et de Antoine LAFONTAINE, ingénieur de recherche INSERM à l'Institut de recherche en santé, environnement et travail (IRSET).

Afin d'obtenir une distribution normale des données, les variables P24 et RPC ont été log-transformé sur une base Log10. En conséquence, les coefficients β de la régression correspondent à l'augmentation de P24 en Log10 pour l'augmentation d'un log10 de RPC. Ainsi, un coefficient β proche de 1 indiquerait que les deux valeurs tendent à être équivalentes, en moyenne. Une p-value inférieure à 5% était considérée comme statistiquement significative.

D'après Bland et Altman, il est cependant à noter que le niveau de la corrélation ne suffit pas à rendre compte de la comparabilité de deux tests (23). L'utilisation d'une corrélation moyenne sur l'ensemble des données risque de masquer des disparités entre certains individus. Les auteurs recommandaient également l'utilisation de la sensibilité, spécificité et du Kappa de Cohen pour vérifier la concordance des tests en terme de dépistage de la protéinurie.

La sensibilité et la spécificité, exprimées en pourcentages, déterminent la capacité d'un test à catégoriser les patients. La sensibilité correspond à la probabilité d'avoir un résultat

positif chez un sujet malade. La spécificité correspond à la probabilité qu'un résultat soit négatif chez un patient sain (24).

Le Kappa de Cohen est un test non paramétrique permettant de chiffrer l'accord entre 2 observateurs ou techniques. Les résultats sont analysés grâce à une grille d'interprétation **(cf grille d'interprétation annexe n°4), (25).**

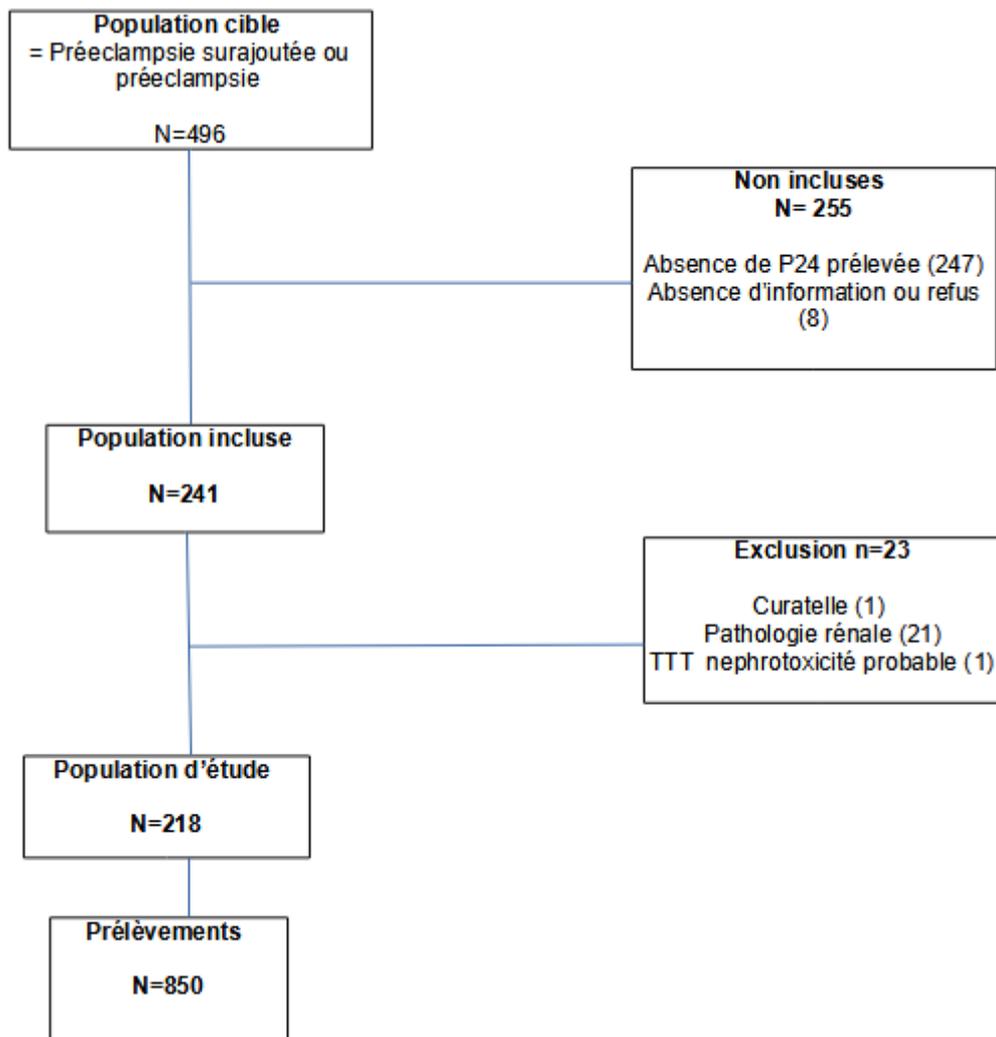
De manière à vérifier cette concordance dans différentes situations cliniques, des analyses de la sensibilité, de la spécificité et du Kappa de Cohen ont été réalisées en prenant la population d'étude finale et en déterminant les «malades» et «non malade» avec différents seuils de protéinurie 0,3g/24h, 1g/24h et 3g/24h.

Afin de vérifier le niveau de concordance selon différents paramètres cliniques ou biologiques, les résultats ont été stratifiés les résultats sur l'IMC avant grossesse (3 classes: $<25\text{Kg/m}^2$, $25-29,9\text{ Kg/m}^2$, $\geq 30\text{ Kg/m}^2$), sur l'âge gestationnel (3 classes: $<28\text{ SA}$; $28-34\text{ SA}$; $>34\text{ SA}$), puis sur le niveau de créatininurie (3 classes:($<5\text{mmol/l}$, $5-8\text{mmol/l}$, $\geq 8\text{mmol/l}$)) de la patiente.

Enfin, il a été réalisé une analyse de sensibilité pour vérifier l'impact du diabète sur les résultats. Pour cela, les analyses ont été refaites en excluant toutes les femmes porteuses de diabète de type 1, de type 2, ou de diabète gestationnel.

2. Résultats

2.1. Flow chart



2.2. Caractéristiques population

Il a été inclus dans la population finale 218 femmes. L'âge moyen était de 30,5 ans, la plus jeune avait 18 ans et la plus âgée 47 ans. La gestité médiane était de 2 et la population majoritairement composée de nullipares à 55%.

L'IMC médian avant la grossesse était de 26kg/m² (Min=16, Max 58) avec une moyenne de 164,49 cm pour la taille des femmes (min=145; max 183) et une médiane de 71,50kg pour leurs poids avant la grossesse (min=40;max=142).

Concernant leurs antécédents personnels et les pathologies associées: 21% de la population avait déjà subi une PE et 18% était porteuse d'un diabète préexistant (de type 1 ou 2) ou gestationnel. Les femmes avec un diabète de type 1 représentaient seulement 5,96%, avec un diabète de type 2 21,63% et avec un diabète gestationnel 72,65%.

La plus grande partie des grossesses était des singletons à 94% avec seulement 6% de grossesses multiples. Le terme de la grossesse médian était de 33 SA et les extrêmes étaient 20 SA et 41 SA.

Tableau 1.1- Caractéristiques des femmes N=218

	n(%)	Moyenne \pm σ ou Médiane (Q1;Q3)	
Age (Année)		30,53 \pm 5,52	
Gestité		2 (1;3) Max 18	2 (1;3) Max 18
Parité		0(0;1) Max 8	0(0;1) Max 8
	Nullipare	119 (55)	
	Primipare et	99(45)	
	Multipare		
Poids avant grossesse (kg)	216	71,50 (60;83)	71,50 (60;83)
Taille (cm)		164,49 \pm 6,37	
IMC(kg/m²)	216	26 (21,75;30)	26 (21,75;30)
Antécédents de pré-éclampsie	45(21)		
Diabète	40(18)		
Type 1	5		
Type 2	4		
Gestationnel	31		
Type de grossesse			
	Unique	204 (94)	
	Multiple	14 (6)	
Terme (SA)		33 (30;36)	33 (30;36)
Nb de prélèvement par femme		2 (1;4)	2 (1;4)

Le nombre médian de prélèvement par femme était de 2 avec pour valeur minimale 1 et maximale 23. Cela a permis d'analyser 850 prélèvements d'urines.

L'âge moyen de 30,63 ans est similaire à la population de femmes.

L'IMC avant grossesse a été ici divisé en 3 catégories: insuffisance pondérale et normal (45% de la population), surpoids (21%), obésité (34%).

En moyenne le poids maternel le plus récent au moment du prélèvement était 85kg avec un poids minimum de 41kg et maximum de 149kg. La division s'est faite en 3 catégories: ≤ 80 kg (45% de la population),]80kg-100kg[(33%) , ≥ 100 kg (22%) . 11 données étaient manquantes.

En moyenne, le terme était de 32,08 SA. Là aussi, nous avons distingué 3 catégories: la proportion de termes en dessous de 28 SA est de 11,18% , 61,88% entre 28 et 34 SA, et 26,94% au-dessus de 34 SA.

La diurèse moyenne des prélèvements était de 2070,15 ml/ 24h avec pour donnée minimale 250ml et 7500ml de maximale.

Les médianes des analyses urinaires étaient de 1,31g/24h pour la P24 , 1,09 g/g pour le RPC , 5,70 mmol/l pour le taux de créatininurie et 0,74g/l pour le taux de protéines.

Les valeurs des créatininuries ont été distinguées en 3 catégories: celle des valeurs inférieures à 5 mmol/l qui représentait 37% des prélèvements, celle des valeurs comprises entre 5 et 8 mmol/l (exclu) 41%, et celle supérieur ou égal à 8 mmol/l représentait une part moins importante (22%).

Tableau 1.2- Caractéristiques des prélèvements N=850

	n(%)	Moyenne ± σ ou Médiane (Q1-Q2)
IMC (Kg/m²)	848	26(21-31)
<25	381(45)	
[25 ;29,9]	176(21)	
≥30	291(34)	
Poids maternel récent (Kg)	839	85,04 ± 19.26
≤80	379(45)	
]80-100[279(33)	
≥100	181(22)	
Terme de la grossesse (SA)		32,08 ±3,70
[20 -28[95(11)	
[28-34]	526(62)	
>34	229(27)	
Diurèse (ml)		2070,15 ± 978,11
P24 (g/24h)		1,31(0,66-3,10)
RPC (g/g)		1,09(0,52-2,56)
Créatininurie (mmol/l)		5,70(4,20-7,70)
<5	318(37)	
[5-8[345(41)	
≥8	187(22)	
Protéinurie (g/l)		0,74(0,35-1,65)

2.3. Corrélation P24 et RPC

Un niveau de corrélation entre la valeur du RPC et de la P24 proche de 1 ($\beta_{brut} = 0,97$) a été observé, avec une relation statistiquement significative ($p\text{-value} < 0,05$). Après ajustement sur l'âge gestationnel et l'IMC, le coefficient restait proche de 1 ($\beta_{ajusté} = 0,99$) avec une relation également statistiquement significative ($p\text{-value} < 0,05$).

Tableau 2 – Corrélations P24 et RPC

Variable	n	β brut	p-value	β ajusté	p-value
RPC (g/g) ¹	850	0,97	<0,001	0,99	<0,001

1 Ajusté avec l'âge gestationnel et l'IMC

2.4. Concordance P24 et RPC

Pour les différents seuils utilisés 0,3 g/24h; 1g/24h; 3g/24h une sensibilité respectivement de 92%; 93% et 63% était constatée. Pour la spécificité, les taux étaient respectivement de 83%, 99% et 99%. Le Kappa de Cohen était respectivement de 0,61;0,92 et 0,71.

Tableau 3- Concordance P24 et RPC

VP=Vrai positif, FP=faux positif, VN=vrai négatif, FN=faux négatif, Se=sensibilité, Sp=spécificité, K= Kappa de cohen

	n=21 8	VP	FP	VN	FN	Se(%)	Sp (%)	K
≥0,3g/24h		179	4	19	16	92	83	0,61
≥1g/24h		104	1	105	8	93	99	0,92
≥3g/24h		31	1	168	18	63	99	0,71

2.5. Corrélation et concordance ajusté aux différentes catégories

Concernant la corrélation de la P24 et du RPC pour la catégorie de l'IMC avant grossesse deux données étaient manquantes. Il était observé pour la classe des IMC «normaux» des coefficients égaux et proches de 1 ($\beta_{\text{brut}}=0,98$; $\beta_{\text{ajusté}}=0,98$). Pour la classe des IMC «surpoids» les coefficients sont inférieurs aux classe IMC normaux et obésité en restant proche de 1 ($\beta_{\text{brut}}=0,95$; $\beta_{\text{ajusté}}=0,95$). Les résultats des coefficients pour la classe des IMC «obésité» sont tous deux égaux à 1 ($\beta_{\text{brut}}=1$; $\beta_{\text{ajusté}}=1$). Nos résultats étaient statistiquement significatifs (p-value <0,05).

Ensuite pour les classes des âges gestationnels compris entre 20-28 SA et 28-34 SA, les coefficients bruts étaient respectivement de 1 et 0,99, ceux ajustés à l'IMC avant grossesse étaient tous deux de 1. Pour les âges gestationnels plus avancés (>34SA) les coefficients bruts et ajustés étaient respectivement de 0,91 et 0,92. Les résultats étaient statistiquement significatifs (p-value <0,05).

Pour les classes du poids maternel au moment du prélèvement, 11 données étaient manquantes. Il a été constaté que pour les 3 classes ≤80kg; 80-100kg; ≥100kg les coefficients β_{brut} et $\beta_{\text{ajusté}}$ étaient entre 0,98 et 1, avec un résultat statistiquement significatif (p-value <0,05).

Les coefficients bruts adaptés aux niveaux de créatininurie <5mmol/l; [5-8[mmol/l; ≥8mmol/l étaient respectivement de 1 ; 0,98 et 0,94.

Tableau 5. Corrélations ajustées aux différentes catégories

Variable	n	β brut	p-value	β ajusté	p-value
IMC (Kg/m ²) ²	848			*	
<25	381	0,98	<0,001	0,98	<0,001
[25;29,9]	176	0,95	<0,001	0,95	<0,001
≥30	291	1	<0,001	1	<0,001
Age gestationnel					
(SA) ³					
[20 -28[95	1,00	<0,001	1.	<0,001
[28-34]	526	0,99	<0,001	1	<0,001
>34	229	0,91	<0,001	0.92	<0,001
Poids (Kg) ⁴					
≤80	379	0,99	<0,001	0,99	<0,001
]80-100[279	0,98	<0,001	0,98	<0,001
≥100	181	1	<0,001	1	<0,001
Créatininurie					
(mmol/l)					
<5	318	1	<0,001		
[5-8[345	0,98	<0,001		
≥8	187	0,94	<0,001		

A propos de la concordance de la P24 et du RPC en fonction de chaque classe d'IMC avant grossesse la sensibilité du RPC était comprise entre 90% et 94%. Pour la spécificité du RPC, celle-ci varie d'une classe à une autre avec 77% pour les IMC «normaux», 100% pour les IMC «surpoids», et 87% pour les IMC «obésité».

Pour la classe des âges gestationnels entre 28 et 34 SA la sensibilité et la spécificité sont identiques et égales à 91%. Pour la classe de ceux compris entre 20 et 28SA la sensibilité est de 100% et la spécificité est de 80%.

Pour les âges gestationnels de plus de 34SA la sensibilité est de 91% et la spécificité est de 71%.

2 Ajusté avec l'âge gestationnel

3 Ajusté avec l'IMC

4 Ajusté avec l'âge gestationnel

Il a été constaté pour les niveaux de créatininurie inférieurs à 5mmol/l une sensibilité du RPC de 96% et une spécificité de 50%. Pour les taux compris entre 5mmol/l (inclu) et 8mmol/l (exclu) la sensibilité est de 91% et la spécificité de 100%. Pour les niveaux supérieurs ou égaux à 8mmol/l la sensibilité est de 88% et la spécificité 100%.

Tableau 6- En fonction de l' IMC, de l'Age gestationnel et de la créatininurie

	n	VP	FP	VN	FN	Se(%)	Sp (%)
IMC (Kg/m²)	216						
<25	95	77	3	10	5	94	77
[25;29,9]	57	50	0	2	5	91	100
≥30	64	50	1	7	6	90	87
Age Gestationnel (SA)							
[20 -28[24	19	1	4	0	100	80
[28-34]	120	99	1	10	10	91	91
>34	74	61	2	5	6	91	71
Créatininurie (mmol/l)							
<5	63	53	4	4	2	96	50
[5-8[93	75	0	11	7	91	100
≥8	62	51	0	4	7	88	100

2.6. Analyse sensibilité

A priori, les femmes ayant un diabète préexistant et un diabète gestationnel ne présentent pas de facteur de variabilité pour l'étude. Pour éprouver cette affirmation, les mêmes analyses ont été réalisées sans les femmes possédant un diabète (**cf tableaux en annexe**).

Le niveau de corrélation brut entre la RPC et P24 pour la population de femmes sans diabète est $\beta_b=0,97$. Celui ajusté avec l'IMC et l'âge gestationnel est $\beta_a= 0,98$. Ces résultats sont tous deux statistiquement significatifs.

Nous constatons pour les classes d'IMC normaux, surpoids et obésité des niveaux de corrélation bruts et ajustés aux caractéristiques cliniques tous entre 0,96 et 0,98.

Pour les classes des âges gestationnels compris entre 20-28SA et 28-34SA, les coefficients bruts étaient respectivement de 0,98 et 0,98. Ceux ajustés à l'IMC avant grossesse étaient de 0,97 et 0,99. Pour les âges gestationnels plus avancés (>34SA), les

coefficients bruts et ajustés étaient respectivement de 0,92 et 0,93. Les résultats étaient statistiquement significatifs (p-value <0,05).

Pour les classes du poids maternel au moment du prélèvement, 11 données étaient manquantes. Il a été constaté que pour les 3 classes $\leq 80\text{kg}$; $80-100\text{kg}$; $\geq 100\text{kg}$ les coefficients β_{brut} et $\beta_{\text{ajusté}}$ étaient entre 0,95 et 0,98, avec un résultat statistiquement significatif (p-value <0,05).

Les coefficients bruts adaptés aux niveaux de créatininurie <5mmol/l; [5-8[mmol/l; $\geq 8\text{mmol/l}$ étaient respectivement de 0,98; 0,98 et 0,93.

Les résultats obtenus retrouvaient pour les différents seuils utilisés 0,3 g/24h, 1g/24h, 3g/24h une sensibilité respectivement de 94%, 93%, 66%. Pour la spécificité, les taux étaient respectivement de 89%, 99% , 99%.

3. Discussion

3.1. Les principaux résultats

3.1.1. Une corrélation entre P24 et RPC confirmée

L' étude menée a pu confirmer la corrélation significative attendue entre la P24 et le RPC pendant la grossesse. En effet, le coefficient de corrélation qu'il soit brut (β_b) ou ajusté avec l'IMC et l'âge gestationnel est proche de 1, et reflète une très bonne corrélation des deux tests.

Lors de cette étude, nous avons souhaité affiner le niveau de corrélation pour chacune de ces classes de caractéristiques cliniques:

- Age gestationnel
- IMC avant la grossesse
- Poids des patientes
- Créatininurie

Il s'agissait en effet de se rendre compte des potentielles variations d'interprétation et d'utilisation de ces tests biologiques au regard de ces caractéristiques. Ces deux tests (P24 et RPC) sont restés dans l'ensemble fortement corrélés avec des coefficients allant de 0,95 à 1 et ce, même avec des IMC (avant grossesse) ou des poids maternels élevés, quel que soit l'âge gestationnel. S'agissant du taux de créatininurie, il n'impacte pas non plus cette corrélation, avec des coefficients bruts calculés entre 0,94 et 1.

3.1.2. Une concordance ajustée aux seuils de protéinurie

Cette étude a également ciblé la concordance de la P24 et du RPC en fonction des trois seuils de protéinurie adaptés aux besoins cliniques et rappelés ci-dessus pour discriminer les femmes considérées «malades» pour nos calculs (seuil > 0,3g/24h, seuil > 1g/24h et seuil > 3g/24h).

3.1.2.1. Un RPC fiable pour un seuil de 0,3g/24h

Le premier seuil utilisé a été celui de 0,3g/24h de protéinurie. Il correspond au seuil au-delà duquel le résultat est considéré comme pathologique. Associé à une HTA on peut diagnostiquer une PE. Pour ce seuil, le RPC a une très bonne sensibilité de 92% et spécificité de 83%. De plus le Kappa de Cohen à 0,61 correspond à un accord fort entre les deux méthodes d'analyse de la protéinurie pour cette valeur seuil. Il est donc pertinent, dans ces conditions, de se fier au RPC pour poser un diagnostic de PE.

3.1.2.2. Un RPC toujours fiable à 1g/24h

Lorsque la protéinurie augmente, il devient intéressant d'avoir un test spécifique et sensible, afin d'éviter des hospitalisations coûteuses, et de permettre le suivi en ambulatoire des PE débutantes de façon moins contraignante.

Un second seuil a donc été arbitrairement fixé à 1g/24h. La concordance entre le RPC et la P24 s'est traduite par un Kappa de Cohen avec un accord presque parfait des deux tests (**cf document annexe n°4**). La sensibilité et la spécificité respectivement de 93% et 99% tendent également à s'accorder sur une très bonne concordance des deux tests et une utilisation du RPC plutôt que la P24.

Les seuils de 0,3g/24h et 1g/24h sont donc fiables, le taux de personnes dépistées à tort ou non dépistées reste acceptable, aucun test biologique n'étant valide à 100%.

3.1.2.3. Une fiabilité moins certaine pour le seuil de 3g/24h

Le troisième seuil correspondant à un critère de sévérité de la pathologie a été fixé à 3g.

Il est important que le test interprété conserve une bonne spécificité à ce seuil également, afin d'adapter au mieux les conduites à tenir notamment d'extraction ou de déclenchement de la naissance.

Pour ce seuil, la spécificité était très élevée (99%) et le Kappa de Cohen rendait un accord fort ($K=0,71$). Ces résultats sont intéressants car cette spécificité élevée est le reflet d'un très faible nombre de faux positifs, ce qui indiquera que les prises de décisions, par exemple d'extractions, ne soient pas faites à torts et que la réalisation d'un RPC soit pertinente.

Cependant la sensibilité diminue nettement. Dans 37% des cas les femmes avec une P24 supérieure à 3g ne sont pas détectées, ce qui affecterait donc la fiabilité de ce test et pourrait remettre en cause la pertinence de son emploi dans ces cas là. Il convient donc de poursuivre l'étude pour l'affiner (cf partie perspectives).

3.1.3. Une concordance affirmée pour certaines caractéristiques cliniques

La concordance entre le RPC et la P24 a également été étudiée pour les mêmes caractéristiques cliniques citées plus haut (âge gestationnel, IMC avant la grossesse, poids des patientes, créatininurie). La sensibilité et la spécificité du RPC pour les classes d'âge gestationnel, d'IMC avant la grossesse et du poids des patientes étaient intéressantes. Toutes comprises entre 71% et 100%. Tout comme les facteurs de corrélation ces résultats continuent de confirmer la fiabilité du RPC.

Toutefois, s'agissant des niveaux de créatininurie inférieurs à 5mmol/l, une spécificité de seulement de 50 % a été retrouvée. Ces résultats méritent d'être affinés par des résultats complémentaires.

3.2. Comparaison aux données existantes

Certaines études anciennes émettaient une réserve sur l'alternative du RPC par rapport à la P24 (26). Cependant les résultats obtenus sur la corrélation entre RPC et P24 sont cohérents avec d'autres données existantes de la littérature aussi bien pour les études réalisées dans le suivi de la protéinurie dans le cadre d'insuffisance rénale (8) que celles réalisées pendant la grossesse (10).

Une meta-analyse a également montré des résultats allant dans le sens de cette étude, indiquant une fiabilité d'emploi du RPC sur le terrain dans le diagnostic et la surveillance de la pré-eclampsie. Le recueil de la P24 pouvant être décrit comme long, peu pratique et sujet à des collectes incomplètes. Cette étude a pour limite qu'aucun seuil de protéinurie n'avait été déterminé pour indiquer la réalisation d'examen complémentaires, ni pour connaître avec plus de précision les contextes cliniques pouvant influencer l'équivalence des deux tests (27).

Concernant les variations de sensibilité pour la protéinurie au-delà de 3g/24 et de spécificité pour les seuils <5mmol/l de créatininurie, l'étude n'a pas été confronté à la littérature. Cela va dans le sens de la réalisation d'études complémentaires.

3.3. Physiopathologie

Lors de la grossesse, le système vasculaire, urinaire et rénal sont soumis à de nombreux remaniements, notamment l'augmentation du volume plasmatique ainsi que l'augmentation du débit de filtration glomérulaire rénale.

Ces augmentations entraînent une diminution de l'uricémie et de la créatininémie mais également une glycosurie et protéinurie physiologique (7).

De plus, pendant la grossesse il y a une prise de poids significative (28,29). Qu'elle soit physiologique ou pathologique, elle peut influencer les taux de créatininurie.

Les résultats de l'étude permettent cependant de dire que ces variations, qui peuvent différer entre les femmes pendant leur grossesse, n'impactent pas l'équivalence des deux tests biologiques.

Concernant la précision de l'impact du diabète sur les reins ou sur la pathologie de la PE, les diabètes de type 1 et de type 2 peuvent entraîner des néphropathies sous-jacentes. Néanmoins les femmes concernées par cette étude étaient jeunes et le risque que leur diabète ait été compliqué sur le plan rénal était peu probable. C'est pour cette raison que nous avons pu les inclure dans cette études (30).

S'agissant du diabète gestationnel, l'insulinorésistance responsable de cette pathologie participe à l'augmentation de la pression artérielle et augmente le risque de PE. Il était donc attendu de retrouver des femmes porteuses d'un tel diabète dans notre population (31). L'analyse de sensibilité nous a confirmé que les résultats, toute population confondue, étaient similaires à ceux n'incluant pas les femmes porteuses d'un diabète. Seule une sensibilité et une spécificité plus importante ont été retrouvées pour un seuil de protéinurie de 0,3g/24h (**cf document annexe n°5**).

3.4. Modification de pratique professionnelles

Nous avons souhaité questionner sur le terrain la modification de pratique en obstétrique qu'impliquerait de choisir un RPC plutôt qu'une P24. Si la corrélation a été démontrée, le doute persiste dans certains services.

En effet, il s'agirait désormais pour ces services de baser leur confiance professionnelle sur un autre test biologique alors que le précédent faisait partie intégrante des diagnostics et conduites à tenir posées. Ce choix apparaît difficile et peut vraisemblablement expliquer les réticences à l'utiliser.

Il convient en particulier de ne pas sous-estimer la résistance au changement qu'expriment les équipes médicales. Un travail pédagogique d'explication peut être intéressant à mener afin d'acquérir la nécessaire confiance indispensable à toute dynamique d'innovation des prises en charge(32)

Cette évolution de pratique permet, au-delà des services hospitaliers, de rendre plus accessible et moins contraignante la surveillance en évitant un recueil des urines en ambulatoire.

De plus les transferts in utero pourraient également être faits avec autant d'assurance dans le diagnostic et ce, sans attendre la réalisation d'une protéinurie des 24h.

3.5. Biais et limites de l'étude

Plusieurs biais ont été identifiés durant cette étude.

3.5.1. Biais d'information

Ce biais d'information est lié au fait que l'étude a été rétrospective et réalisée avec un grand nombre de dossiers étudiés. Cela peut entraîner une possibilité d'erreurs lors de la récupération des données, même si les contrôles secondaires à la récupération ont pu en minimiser l'impact.

3.5.2. Biais de mesures

Quand la diurèse des 24h est supérieur à 2L, il est nécessaire d'utiliser pour le recueil deux bocal différents. En l'absence de contrôle sur la quantité exacte prélevée pour analyse dans chaque bocal, un doute persiste sur la représentativité de l'échantillon final, et fait naître ce biais de mesure.

Par ailleurs, les appareils permettant les analyses peuvent également entraîner des variations des résultats. Il y a en effet une diversité des instruments utilisés, par exemple les balances de mesure du poids maternel.

3.5.3. Les limites

Le test de référence utilisé (la P24) est un test biologique et donc une source potentielle d'imprécisions, aucun test biologique n'étant fiable à 100%, et cela peut biaiser certaines équivalences. Cela constitue une limite dans le calcul des corrélations et des concordances.

3.6. Perspectives de l'étude

L'étude a montré que la sensibilité du RPC diminue nettement avec une protéinurie des 24h supérieure à 3g, puisque dans 37% des cas, les femmes ne sont pas détectées à ce taux, ce qui peut remettre en cause la pertinence de son emploi à de tels taux de protéinurie.

Il serait toutefois intéressant de comparer les possibles écarts de résultats entre P24 et RPC que l'on peut déterminer pour un seuil de 3g/24h. La P24 serait-elle elle-même moins fiable lors de l'augmentation de la protéinurie? Le gold standard pourrait-il être également remis en question pour des taux élevés de protéinurie?

Il reste donc un écart entre les résultats pour des taux de 1g et 3g de protéinurie. Il conviendrait d'affiner le seuil à partir duquel un RPC se verrait confirmer par une P24 entre 1g et 3g de protéinurie/ 24h.

4. Conclusion

Cette étude avait pour but de questionner les pratiques relatives à l'utilisation en obstétrique du RPC par rapport à la P24, afin d'être à même de détecter et surveiller plus facilement les cas de PE.

La corrélation et la concordance entre ces deux tests suggèrent que le RPC peut être utilisé en remplacement de la P24 et interprété pour poser le diagnostic d'une PE. Il a été démontré que l'âge gestationnel, l'IMC avant grossesse et le poids maternel n'avaient pas d'impact significatif sur la fiabilité de ce test.

Toutefois, les concordances entre RPC et P24 en fonction des niveaux de créatininurie faible et de protéinurie élevée au moment du prélèvement méritent d'être mesurées plus précisément à l'occasion de travaux complémentaires.

Bibliographie

1. Ditisheim A, Boulvain M, Irion O, Pechère-Bertschi A. Les présentations cliniques atypiques de la prééclampsie. Rev Med Suisse 2015 ; 11 : 1655-8
2. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health. Avr 2014. 4(2):97-104.
3. Périnatale (SFMP) SF de M, Néonatalogie (SFN) SF de, SFAR, Pottecher T, Français CN des G et O, Luton D. Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. Vol. Chapitre 1. Elsevier Masson; 2011. 579 p.
4. Bonnet MP, Garnier M, Keita H, Compère V, Arthuis C, Raia-Barjat T, et al. Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia. Anaesth Crit Care Pain Med. oct 2021;40(5):100901.
5. Edouard Lecarpentier. Thierry Fournier. Jean Guibourdenche. Vassilis Tsatsaris. Physiopathologie de la pré-éclampsie. La presse médicale. Mai 2016.
6. Inserm. Pré-éclampsie La science pour la santé 2018
7. Collège national des gynécologues et obstétriques français. Référentiel Collège de Gynécologie Obstétrique. 4ème. Elsevier Masson; 2018.
8. HAS. Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Bio Trib Mag. déc 2011;41(1):10-2.
9. Le Mouel E, Frouget T, Collet N, Moreau C, Decaux O. Utilisation du rapport protéinurie/créatininurie à partir d'un échantillon urinaire pour l'évaluation de la protéinurie dans le myélome multiple. Rev Médecine Interne. 1 déc 2015;36:A140.
10. Berthet A, Bartolo S, Subtil D, Clouqueur E, Garabedian C, Azaïs H. Spot urine protein-to-creatinine ratio as a diagnostic test in pre-eclampsia: A gold standard? Int J Gynecol Obstet. avr 2020;149(1):76-81.
11. HAS. Dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. Note de cadrage. 2015
12. Dussol B, Jourde-Chiche N. Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures ? EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2009;4(3):1-6.
13. Belenfant X, Pallot JL, Reziz K. Insuffisance rénale aiguë et grossesse. EM-Consulte. Janvier 2004.
14. Raidoleta L, Le Bricon T. Exploration de la protéinurie au laboratoire. Revue francophone des laboratoires - avril 2013 - n°451

15. Bourquin V, Giovannini M. Protéinurie, 1re partie. Physiopathologie, détection et quantification. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum.29 août 2007 7(35).
16. Isaza C,S de Seigneux .P.-Y. Martin Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques. Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 466-72
17. Szymanowicz A, Neyron MJ. Proposition de textes interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines urinaires. 2006.
18. T. Le Bricon. Identification et dosage des protéines urinaires au laboratoire d'analyses. Ann Biol Clin (Paris). 7 oct 2002;60(5):525-40.
19. CSP-Compétences générales des sages-femmes
20. RGPD : de quoi parle-t-on ?
21. Décret loi liberté et informatique
22. Givord P, Guillermin M. Méthodologie statistique, Les modèles multiniveaux. INSEE; 2016.
23. Martin Bland J, Altman DouglasG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. The Lancet. févr 1986;327(8476):307-10.
24. Sandrine Charpentier,Société Française de Médecine d'Urgence – SFMU. Sensibilité et spécificité d'un test diagnostique.2015.
25. Branger - Accord entre observateurs indice kappa de Cohen.Réseau sécurité naissance.Octobre 2009.
26. Zadehmodarres S, Razzaghi MR, Habibi G, Najmi Z, Jam H, Mosaffa N, et al. Random urine protein to creatinine ratio as a diagnostic method of significant proteinuria in pre-eclampsia. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2006;46(6):501-4.
27. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. BMJ. 3 mai 2008;336(7651):1003-6.
28. Marissal N. La prise de poids excessive au cours de la grossesse: étude comparative de deux populations de primipares de corpulence normale avant la grossesse ayant accouché à terme au CHU d'Amiens entre juillet 2016 et juillet 2017. :61.
29. HAS.Prescription d'activité physique et sportive Pendant la grossesse et en postpartum.Juillet 2019
30. Gariani K, De Seigneux S, Pechère-Bertschi A. Néphropathie diabétique. Rev Med Suisse. 29 févr 2012;330(8):473-9.
31. Périnatale (SFMP) SF de M, Néonatalogie (SFN) SF de, SFAR, Pottecher T, Français CN des G et O, Luton D. Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.

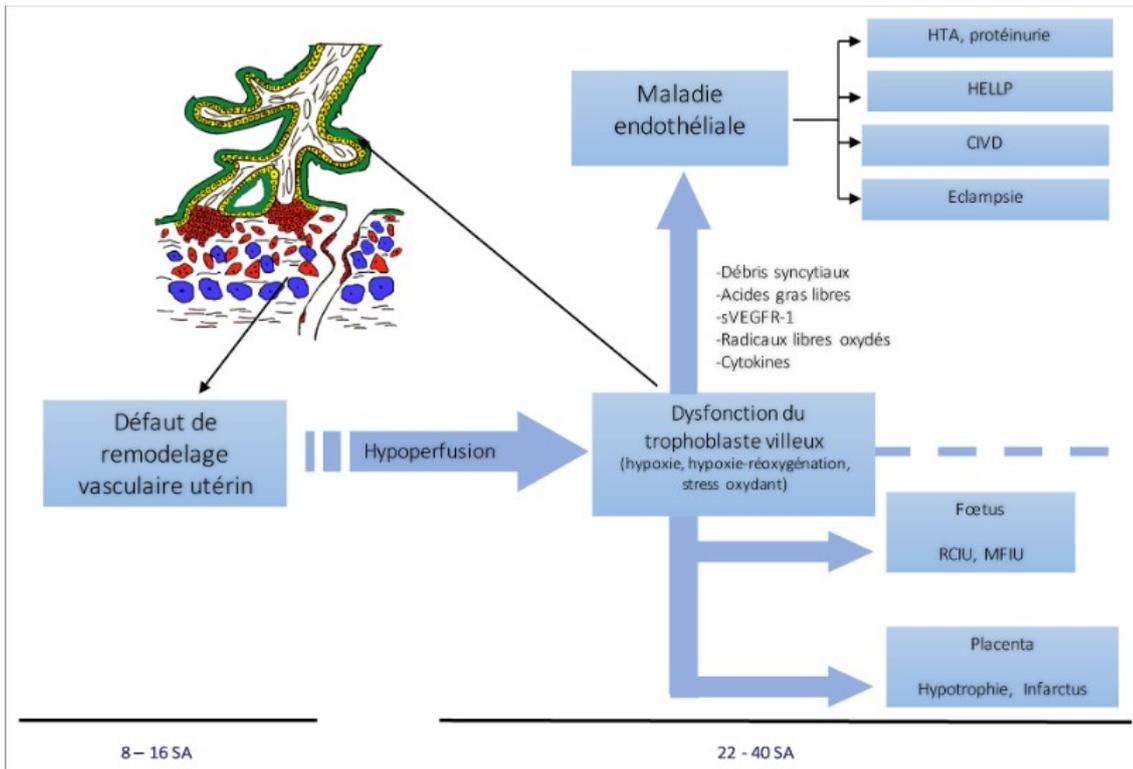
Vol. Chapitre 2. Elsevier Masson; 2011. 579 p.

32. Chrystèle F. Face au changement, comment faire évoluer les pratiques professionnelles des hospitaliers ? 2001;

Annexes

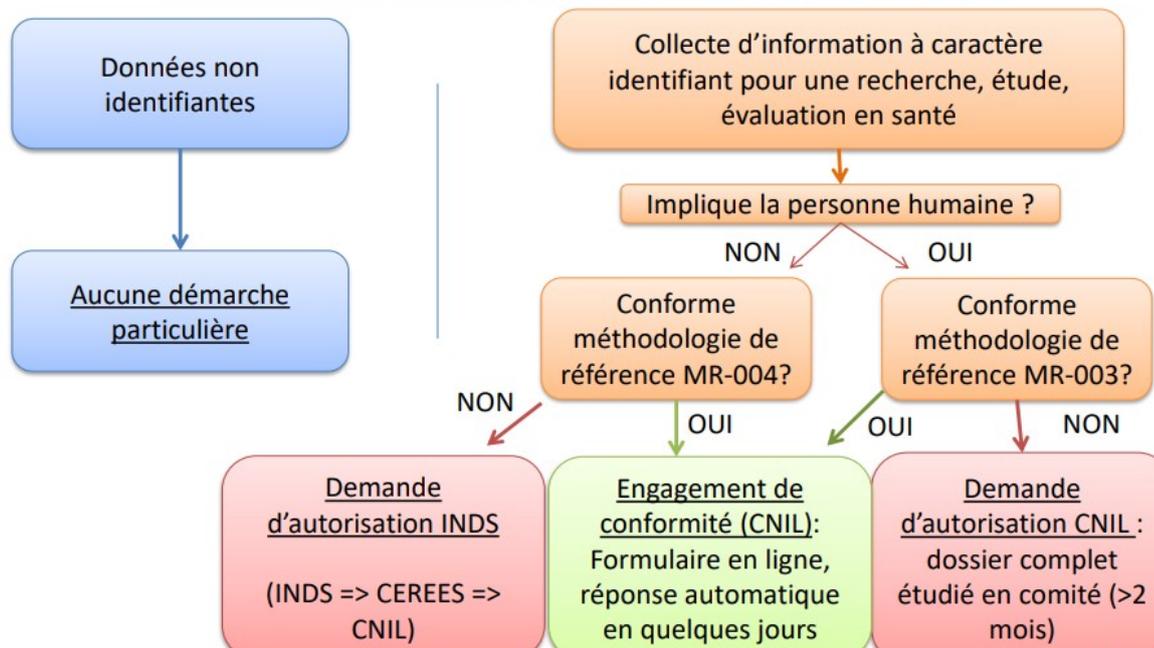
Annexe 1 : Schéma physiopathologie de la prééclampsie

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; *HELLP* : complication de la grossesse associant thrombopénie cytolysé hématique et hémolyse ; *HTA* : hypertension artérielle ; *MFIU* : mort fœtale in utero ; *sVEGFR-1* : récepteur soluble au VEGF ; *RCIU* : retard de croissance intra-utérin



Annexe2: Utilisation des données:CNIL

MR004=Relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé.



Annexe3.Lettre d'information patientes



Prot'Preg

Étude du rapport P/C et de la protéinurie des 24h dans le cadre de la surveillance de la pré-éclampsie

Responsable : CHU de Rennes représenté par son représentant légal en exercice Contact : Direction de la Recherche et de l'Innovation Hôpital de Portchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35 033 Rennes Cedex 9 Délégué à la Protection des Données : dpo@chu-rennes.fr CHU de Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux 35 033 Rennes Cedex 9	Investigateur Coordonnateur : Dr Caroline TESSON Service d'obstétrique CHU de Rennes – Hôpital Sud 16 Bd de Bulgarie, 35000 Rennes Caroline.TESSON@chu-rennes.fr 02.99.86.31.40
Réf. CHU de Rennes : 35RC.....	

Note d'information

La pré-éclampsie se définit par l'association d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie après 20 semaines d'aménorrhée. Elle aurait pour étiologie un défaut de la placentation entraînant une vascularisation insuffisante du placenta. En France la pré-éclampsie touche 5% des grossesses et cause 1/3 des naissances de grande prématurité induite.

Concernant le diagnostic, les recommandations de pratiques cliniques actuelles reposent sur la mesure de la protéinurie des 24h (P24). Cependant, en dehors de la grossesse, il a pu être démontré que le rapport protéine sur créatinine (RPC) donnait une bonne approximation de la protéinurie des 24h dans le cadre du diagnostic de maladies rénales chroniques. Ce RPC est réalisé sur un échantillon unique d'urine, et présente l'avantage d'être plus rapide, plus simple et moins cher. L'utilisation d'un RPC permettrait ainsi d'éviter des hospitalisations et de poser une conduite à tenir plus précoce. Certaines études de la littérature soutiennent l'idée de l'utilisation possible du RPC en alternative à la P24 dans le diagnostic de la PE. Son utilisation en routine chez la femme enceinte pose toutefois question, dans la mesure où la production de créatinine est modifiée pendant la grossesse.

Au CHU de Rennes, lors de la réalisation d'une protéinurie des 24h, le laboratoire d'analyse fournit également des informations sur la créatinine, permettant de calculer le RPC sur le même échantillon. A partir des mesures déjà réalisées sur le service d'obstétrique, nous allons vérifier le niveau de corrélation entre RPC et protéinurie des 24h en situations de grossesse.

L'objectif principal de cette étude est d'étudier le niveau de corrélation entre RPC et protéinurie des 24h pendant la grossesse.

Au total, nous incluons les dossiers de l'ensemble des patientes ayant présenté une pré-éclampsie entre janvier 2019- janvier 2022 (population estimée : 496 patientes).

Les patientes présentant les caractéristiques suivantes seront incluses dans l'étude : femme majeure suivie au CHU de Rennes entre janvier 2019 et janvier 2022, pour lesquelles au moins une protéinurie des 24h avec dosage de la créatinine a été réalisée après 20SA, présentant une pré-éclampsie, et ne s'opposant pas à sa participation à la recherche.

Les femmes présentant une insuffisance rénale, une néphropathie et/ou une greffe rénale, ainsi que les personnes majeures faisant l'objet d'une protection légale (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle), ou les personnes privées de liberté, seront exclues de l'étude.

En pratique, l'étude reposera sur la réutilisation de données de santé issues exclusivement de dossiers médicaux disponibles au CHU de Rennes. Les patients répondant aux critères de sélection seront identifiés par le personnel du service d'obstétrique impliqué dans le projet (coordonnateur, scientifiques associés). Une information collective spécifique au projet sera diffusée sur le site du CHU de Rennes. Pour les patients n'ayant pas bénéficiés d'une information individuelle sur la réutilisation de leurs données à des fins de recherche, une information individuelle leur présentant l'étude leur sera transmise par courrier postal.

Pour cela, tous les patients pris en charge entre Janvier 2019 et Janvier 2022 et ne s'étant pas opposé à la réutilisation de leurs données seront inclus. Le Centre Hospitalier de Rennes est le responsable de cette étude. Seules des données recueillies dans le cadre de votre prise en charge au CHU de Rennes seront collectées. Ces données concerneront l'identification (âge, sexe, n° d'inclusion spécifique au projet suivi des initiales du patient), les données de santé (Poids avant grossesse et pendant le séjour hospitalisation, Taille, IMC, parité, gestité, antécédents de diabète (T1, T2, gestationnel), âge gestationnel, les résultats d'analyses d'urine (RPC, protéinurie des 24h, créatininurie, protéinurie, diurèse)). Ces données, strictement nécessaires à la recherche, cibleront uniquement la période de séjour au CHU de Rennes. Le personnel impliqué dans cette cohorte est soumis au secret professionnel, tout comme votre médecin traitant.

Vous êtes libre de refuser de participer à cette étude ainsi que de mettre un terme à votre participation à l'étude à n'importe quel moment. Dans ce cas, vous devez informer, votre médecin investigateur de votre décision. Cette décision n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge médicale.

A l'issue de l'étude, et à votre demande, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de la recherche par l'investigateur coordinateur.

Les données seront rendues accessibles au responsable de l'étude. Ces données pourront également être transmises, dans des conditions strictes de sécurité, aux personnes suivantes :

- aux autorités françaises à leur demande en cas d'inspection ;
- aux experts indépendants chargés de ré-analyser les données pour vérifier les résultats de l'étude, en vue de leur publication.

Ces personnes, soumises au secret professionnel, auront accès à vos données codées dans le cadre de leur fonction et en conformité avec la réglementation.

Au terme de ce travail, les résultats feront l'objet d'une publication scientifique dans la littérature nationale et internationale (hors UE), ce qui est le moyen habituel de diffuser les progrès scientifiques. Tout au long de ce processus, votre identité sera protégée car les données resteront pseudonymisées ou agrégées.

Les données seront conservées par le Responsable jusqu'à 2 ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Elles feront ensuite l'objet d'un archivage sur support informatique pour une durée maximale de 10 ans après la fin de l'étude. Aucun transfert de données à caractère personnel en dehors de l'Union Européenne n'est prévu.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée) et du Règlement Européen 2016/679 du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement et de limitation de vos données personnelles.

Concernant votre droit d'effacement des données et conformément aux articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD, nous vous informons que son exercice étant susceptible de compromettre la réalisation des objectifs de la recherche, les données recueillies préalablement à la demande d'exercice de ce droit pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche. Ainsi, toute demande parvenue au CHU de Rennes après la publication des résultats de l'étude ou la réalisation des analyses statistiques (octobre 2022) ne pourra pas être satisfaite

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous prend en charge et qui connaît votre identité ou du Délégué à la Protection des Données du CHU de Rennes (dpo@chu-rennes.fr).

Si vous estimez que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation en ligne à la CNIL ou par voie postale.

*Pour toute question à ce sujet, nous vous invitons à contacter le Dr. Caroline TESSON (Caroline.TESSON@chu-rennes.fr)
ou le Dr. Rémi BERANGER (remi.beranger@chu-rennes.fr).*

Annexe 4. Grille interprétation Test Kappa de Cohen

Source : *Wikipedia*

κ	Interpretation
< 0	Désaccord
0.0 — 0.20	Accord très faible
0.21 — 0.40	Accord faible
0.41 — 0.60	Accord modéré
0.61 — 0.80	Accord fort
0.81 — 1.00	Accord presque parfait

Annexe5 . Résultats sans femmes ayant un diabète

Tableau 7- Correlation P24 et RPC

Variable	n	β brut	p-value	β ajusté	p-value
RPC (g/g) ⁵	178	0,97	<0,001	0,98	<0,001
IMC (Kg/m ²) ⁶					
<25		0,98	<0,001	0,98	<0,001
[25 ;29,9]		0,96	<0,001	0,96	<0,001
≥30		0,98	<0,001	0,98	<0,001
Age gestationnel (SA) ⁷					
[20 -28[0,98	<0,001	0,97	<0,001
[28-34]		0,98	<0,001	0,99	<0,001
>34		0,92	<0,001	0,93	<0,001
Poids (Kg) ⁸					
≤80		0,98	<0,001	0,98	<0,001
]80-100[0,98	<0,001	0,98	<0,001
≥100		0,96	<0,001	0,95	<0,001
Créatininurie (mmol/l)					
<5		0,98	<0,001		
[5-8[0,98	<0,001		
≥8		0,93	<0,001		

Tableau 8 – Se et Sp

	n=178	VP	FP	VN	FN	Se(%)	Sp (%)
≥0,3g/24h		149	2	17	10	94	89
≥1g/24h		90	1	80	7	93	99
≥3g/24h		29	1	133	15	66	99

5 Ajusté avec l'âge gestationnel et l'IMC

6 Ajusté avec l'âge gestationnel

7 Ajusté avec l'IMC

8 Ajusté avec l'âge gestationnel

ÉTUDE DU RAPPORT P/C ET DE LA PROTÉINURIE DES 24H DANS LE CADRE DE LA SURVEILLANCE DE LA PRE-ECLAMSPIE - PROT'PREG

RAZOUS EMILIE

RÉSUMÉ

But. Le cadre du diagnostic et de la surveillance de la pré-eclampsie amène à discuter la pertinence d'utiliser en routine un outils de recherche de la protéinurie plutôt qu'un autre. Pour adapter au mieux les interprétations de ces résultats aux éléments cliniques. L'objectif principal est d'étudier le niveau de corrélation entre le RPC et la P24 pendant la grossesse.

Matériel et méthodes. Étude observationnelle, mono-centrique, rétrospective de type transversal. Soumise au RGPD et à la Loi I&L. Recueil de données sur 496 dossiers de femmes ayant subi une PE de janvier 2019 à janvier 2022. Modèle de régression linéaire mixte. Résultats de P24 et RPC log transformés en base 10.

Résultats. Les niveaux de corrélation entre la P24 et le RPC brut et ajusté aux caractéristiques cliniques étaient respectivement de $\beta_b=0,97$ et $\beta_a=0,99$.

Pour un seuil de 0,3g/24h et de 1g/24 de protéines la sensibilité était respectivement de 92% et 93% et la spécificité de 83% et 99%. Pour le seuil de 3g la sensibilité est de 63% et la spécificité de 99%.

Conclusion. Il y a une bonne corrélation et concordance de la P24 et du RPC quelque soit l'âge gestationnel, l'IMC avant grossesse, le poids maternel au moment du prélèvement. Pour les protéinuries entre 1g et 3g/24h et les seuils de créatininurie <5mmol/l des analyses complémentaires sont à réaliser.

Mots-clefs. pre-eclampsie, grossesse, rapport protéinurie/créatininurie, protéinurie

STUDY OF THE P/C RATIO AND 24H PROTEINURIA IN THE CONTEXT OF PRE-ECLAMSPIE SURVEILLANCE - PROT'PREG

RAZOUS EMILIE

SUMMARY

Purpose. The context of diagnosis and surveillance of pre-eclampsia leads us to discuss the relevance of using one proteinuria test rather than another. In order to adapt our interpretation of these results to the clinical elements. The main objective is to study the level of correlation between P/C ratio and P24 during pregnancy.

Materials and methods. Observational, mono-centric, retrospective cross-sectional study. Subject to the RGPD and the Law I&L. Data collection on 496 records of women who underwent EP from January 2019 to January 2022. Mixed linear regression models. P24 and P-C/ R results were transformed to log10.

Results. The levels of correlation between P24 and the raw P/C ratio and adjusted for clinical features were $\beta_b=0.97$ and $\beta_a=0.99$ respectively. For a level of 0.3g/24h and 1g/24 of protein the sensitivity was 92% and 93% respectively and the specificity was 83% and 99%. For the 3g level the sensitivity is 63% and the specificity 99%.

Conclusion. There is a good correlation and concordance of P24 and P/C ratio regardless of gestational age, pre-pregnancy BMI, maternal weight at the time of sampling. For proteinuria between 1g and 3g/24h and creatinuria levels <5mmol/l, additional tests should be performed.

Key word. pre-eclampsia, pregnancy, protein to creatinine ratio, proteinuria.