



Étude échographique de la vascularisation placentaire au 1^{er} trimestre de la grossesse pour la prédiction de la pré-éclampsie

Mémoire

Suzanne Demers

**Maitrise en Épidémiologie-avec Mémoire
Maître ès sciences (M.Sc.)**

Québec, Canada

© Suzanne Demers, 2016

Résumé

La pré-éclampsie (PE) est une complication de la grossesse entraînant de graves conséquences chez la femme et l'enfant. Il n'existe à ce jour aucun traitement afin de soigner la maladie lorsque celle-ci se déclare. Certaines thérapies existent toutefois afin de prévenir la maladie mais celles-ci doivent être débutées tôt en grossesse. Il devient alors impératif d'identifier les femmes à risque de développer une PE dès le 1^{er} trimestre de la grossesse. Notre objectif est d'évaluer la vascularisation placentaire au 1^{er} trimestre comme marqueur échographique dans la prédiction de la PE. Les résultats de notre étude cas témoins rapportent des indices de vascularisation placentaire diminués chez les femmes qui développeront une PE en grossesse. Ce marqueur pourrait donc être utilisé, seul ou en combinaison avec d'autres marqueurs (ex. biochimiques, biophysiques) dans la prédiction de la maladie tôt en grossesse.

Abstract

Pre-eclampsia (PE) is a complication of pregnancy leading to severe consequences for both women and children. At present there is no treatment to cure the condition when it occurs. However, there are therapies that can prevent the disease when they are administered early in pregnancy. It is therefore critical to identify women at risk of developing PE early, within the first trimester of pregnancy. Our objective was to evaluate the use of placental vasculature in the first trimester as an ultrasound marker to predict PE. Our case-control study suggested that placental vascularization indices decreased in women who develop PE in pregnancy. This indicator could therefore be used alone or in combination with other markers (e.g. biochemical, biophysical) in the prediction of the disease early in pregnancy.

Table des matières

| | |
|--|-------------|
| LISTE DES FIGURES | IX |
| LISTE DES TABLEAUX | IX |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | IX |
| REMERCIEMENTS | XI |
| AVANT-PROPOS | XIII |
| 1. INTRODUCTION | 1 |
| 2. PRÉÉCLAMPSIE | 3 |
| 2.1. DÉFINITION..... | 3 |
| 2.2. PHYSIOPATHOLOGIE..... | 3 |
| 2.3. TRAITEMENT ET PRÉVENTION..... | 4 |
| 3. PRÉDICTION AU 1^{ER} TRIMESTRE DE LA GROSSESSE | 5 |
| 3.1. CARACTÉRISTIQUES MATERNELLES ET MARQUEURS BIOPHYSIQUES..... | 5 |
| 3.2. MARQUEURS BIOCHIMIQUES..... | 6 |
| 3.2.1. <i>La PAPP-A (pregnancy-associated protein A)</i> | 6 |
| 3.2.2. <i>Le PIGF (placental growth factor)</i> | 7 |
| 4. MARQUEURS ÉCHOGRAPHIQUES | 9 |
| 4.1. DOPPLER DES ARTÈRES UTÉRINES..... | 9 |
| 4.2. VOLUME ET VASCULARISATION PLACENTAIRE ET SOUS-PLACENTAIRE..... | 10 |
| 5. HYPOTHÈSE DE RECHERCHE ET OBJECTIF : | 13 |
| 5.1. HYPOTHÈSE..... | 13 |
| 5.2. OBJECTIFS..... | 13 |
| 6. RÉSULTATS | 15 |
| 6.1. INTRODUCTION..... | 18 |
| 6.2. MATERIALS AND METHODS..... | 19 |
| 6.3. RESULTS..... | 21 |
| 6.4. COMMENT..... | 21 |
| 7. DISCUSSION | 29 |
| 8. RÉFÉRENCES | 31 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 . Three-dimensional view of the placenta using Power Doppler | 26 |
| Figure 2 . Three-dimensional view of the sub-placental myometrium region using Power Doppler | 27 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Table 1: Characteristics of cases and controls | 24 |
| Table 2: First-trimester placental and subplacental ultrasonographic evaluation..... | 25 |

Liste des abréviations

| |
|--|
| 3D: Tridimensionnelle |
| B-hCG : B-human chorionic gonadotropin |
| CRL : Crown-rump length |
| DAU : Doppler des artères utérines |
| FGR : Fetal growth restriction |
| HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low platelet count |
| IMC: Indice de masse corporelle |
| IF Index de flot |
| IP: Index de pulsatilité |
| IR: Index de résistance |
| IV: Index de vascularisation |
| IVF: index de flot vasculaire |
| MoM: Multiples of the median |
| PAG: Petit pour l'âge gestationnel |
| PAPP-A: Pregnancy-associated protein A |
| PE: Preeclampsie |
| PIGF: Placental growth factor |
| RCIU: Retard de croissance intra-utérin |
| RV: Rapport de vraisemblance |
| VOCAL : Virtual organ computer-aided analysis |

Remerciements

C'est grâce à un magnifique travail d'équipe qui se poursuit maintenant depuis plusieurs années que ce mémoire peut enfin être publié!

Merci à mon Éric et mes 2 souris pour être à mes côtés tous les jours, vivre mes hauts et bas, me suivre au bout du monde pour réaliser toutes ces folies d'études qui n'en finissent plus, en gardant le sourire et mon souper au chaud le soir. Je vous aime.

Merci à ma famille qui a toujours été à mes côtés pour m'encourager.

Merci à une incroyable équipe de recherche. Le professeur Bujold à qui j'en ai fait voir de toutes les couleurs au cours des dernières années. Merci pour son soutien, ses encouragements, ses incroyables idées et ses cafés. Mon amie Stéphanie qui est un véritable pilier dans cette équipe. Merci pour son intelligence, son efficacité, sa gentillesse et sa disponibilité. On n'a pas fini de travailler ensemble. Mario, pour son extraordinaire travail de moine et son enseignement. Merci à tous les autres membres qui font de cette équipe, une équipe si dynamique et sympathique.

Ce travail a été réalisé avec l'appui financier des Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQS), des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et de la Chaire de recherche Jeanne et Jean-Louis Lévesque à l'Université Laval.

Avant-propos

L'article rapporté dans ce mémoire, *First-trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in preeclampsia* a été publié dans la revue *American journal of perinatology* en mai 2014. L'article est rapporté intégralement tel la publication de celui-ci dans le journal d'origine. Les coauteurs sont M. Mario-Girard, Mme Stéphanie Roberge, Mme Amélie Tétu, les Drs. Yves Giguère, Jean-Claude Forest et Emmanuel Bujold. Le Dr Suzanne Demers est l'auteure principale de cet article et a participé activement à la collecte, l'analyse des données et à la rédaction de l'article.

1. Introduction

Les troubles hypertensifs de la grossesse représentent un problème de santé majeur mondial chez la femme et son enfant. ^{1,2} Identifiés pour la première fois en 1694 par Mauriceau, ils comprennent un spectre de maladies incluant l'hypertension pré-existante, l'hypertension gestationnelle, la PE, l'éclampsie et le syndrome HELLP. ³ La prévalence mondiale de la PE se situe entre 2 et 5% en Amérique du Nord et jusqu'à 8% dans les pays en développement avec environ 8,5 millions de cas rapportés chaque année. Elle contribue largement à la morbidité et mortalité maternelle et périnatale. Les troubles hypertensifs de la grossesse sont la deuxième cause de mortalité maternelle au Canada et la cause principale de décès maternels dans plusieurs régions du monde ⁴ avec en effet plus de 100 000 décès maternels rapportés chaque année. ⁵

Au cours des dernières années, bon nombre de recherches ont mis en évidence qu'une proportion importante des troubles hypertensifs de la grossesse survenait dès le début de celle-ci et que certaines mesures préventives permettraient une réduction considérable de la maladie. De ce fait, la prédiction de cette maladie représente aujourd'hui un grand défi de la pratique obstétricale puisque la détection précoce de la PE et la prise en charge adéquate des patientes atteintes permet d'éviter les complications et même les décès associés.

Le premier chapitre de ce mémoire portera sur la PE et sa prédiction. Plus spécifiquement, la littérature détaillant les différents prédicteurs dont les caractéristiques maternelles, les marqueurs biochimiques et échographiques y seront abordés en détail. Le deuxième chapitre présentera l'article scientifique découlant du projet de maîtrise visant la prédiction de la PE tôt en grossesse en utilisant l'évaluation de la vascularisation placentaire et sous-placentaire au premier trimestre de la grossesse grâce à l'échographie tridimensionnelle (3D). Ce nouvel outil de prédiction pourrait permettre, en plus de prédire la PE, d'évaluer dès le début de la grossesse la qualité de la placentation profonde ainsi que de mieux comprendre la physiopathologie de la PE et les autres facteurs pouvant y contribuer (nutrition, environnement, intervention pharmaceutique). Les résultats de ces travaux, leurs impacts potentiels et les futures recherches à considérer seront discutés dans conclusion.

2. Prééclampsie

2.1. Définition

La PE est une complication de grossesse qui est diagnostiquée lorsqu'il y a présence d'une hypertension artérielle accompagnée de protéinurie. ⁶ L'hypertension gestationnelle se définit par une pression systolique de 140 mmHg ou plus et/ou une pression diastolique de 90 mmHg ou plus à au moins deux reprises à 4 heures d'intervalle et présente pour la première fois après 20 semaines de grossesse. Le diagnostic de PE sera établi avec la présence simultanée de protéines dans les urines de ≥ 300 mg/jour. Lorsque la maladie est qualifiée de sévère, celle-ci peut également être associée à un retard de croissance intra-utérin (RCIU), un accouchement prématuré, et dans cas les plus graves à l'éclampsie chez la mère et la mort chez le fœtus. Selon le moment du diagnostic de la maladie, la PE est classifiée à début tardif si elle est déclarée après 34 semaines ou précoce si elle est diagnostiquée avant. ⁶⁻⁸ De nombreuses recherches suggèrent que la PE à début tardif serait une entité très différente de la PE à début précoce. En effet, cette dernière représente une maladie beaucoup plus sévère associée à une plus grande proportion de problèmes de placentation, de RCIU, de prématurité avec un risque élevé d'admission aux soins intensifs maternels et néonataux. ⁹

2.2 Physiopathologie

Bien que la PE soit connue et étudiée depuis plusieurs années, son étiologie physiopathologique reste encore floue. Plusieurs hypothèses coexistent dont celle de l'altération de la croissance et du développement du lit placentaire qui semble être la plus reconnue. En effet, les études pathologiques du placenta ont montré que la transformation incomplète des artères spiralées par le cytotrophoblaste en tout début de grossesse serait à la base des troubles de placentation profonde. De plus, il a été rapporté que plus la maladie est sévère (ou précoce), plus le nombre d'artères spiralées non transformées est grand. ⁸ Plusieurs études suggèrent que le stress oxydatif, l'insuffisance de perfusion sanguine, l'inflammation, l'apoptose et les dommages structuraux du placenta associés à ce défaut de transformation contribuent également à la pathogenèse de la maladie. ^{5,10,11} La maladie semble donc se présenter en 2 phases. Tout d'abord, le fonctionnement du placenta est altéré et contribue à la diminution du flot utéro-placentaire. Par la suite, la deuxième phase de la maladie se présente par des manifestations cliniques chez la patiente

incluant l'hypertension et la protéinurie pouvant mener jusqu'à des angiospasmés au cerveau et à l'œdème cérébral causant les convulsions éclamptiques.^{12,13}

2.3 Traitement et prévention

Le traitement ultime de la PE est la délivrance du placenta. Actuellement, la seule façon de prévenir les complications est d'effectuer un dépistage précoce des signes et symptômes de la PE et de procéder à l'accouchement (avec délivrance du placenta) avant la détérioration de la maladie. Cette approche permet de diminuer de manière significative le nombre de PE, et la détérioration de la maladie (légère à sévère) particulièrement pour le cas de PE à début tardif. De plus, l'administration de sulfate de magnésium par voie intraveineuse est une mesure additionnelle utilisée pour la prévention de la détérioration de la maladie en éclamptie. Il a en effet été montré que l'utilisation du sulfate de magnésium au cours de la période péripartum permet de diminuer le risque de convulsions d'environ 50%.¹⁴

La PE précoce, définie comme une prééclampsie nécessitant un accouchement avant la 34^e ou la 37^e semaine de grossesse, est la forme de PE regroupant la majorité des cas les plus sévères. Cette forme de PE affecte 0,5-1,0% des grossesses au Canada et les femmes atteintes ne bénéficient pas du système de dépistage actuellement en place.^{5,6} En effet, il est très difficile de concevoir procéder à un accouchement prématuré, voire un accouchement avant 34 semaines de grossesse pour la prévention de la PE. Il est donc habituel d'attendre que la maladie soit bien présente et qu'elle ait atteint un niveau de sévérité élevé pour procéder à l'accouchement de la femme atteinte de PE avant le terme (37^e semaine).

Les recherches des dernières années suggèrent que certaines mesures pharmacologiques utilisées tôt en grossesse pourraient être utiles afin de prévenir ou retarder le début de la PE précoce. L'administration au cours de la grossesse de calcium, d'héparine à bas poids moléculaire et d'aspirine s'est montrée efficace pour la prévention de la maladie dans certaines conditions particulières.^{6,15-19} L'utilisation d'aspirine au 1^{er} trimestre de la grossesse est aujourd'hui reconnue par plusieurs sociétés médicales nationales dans la prévention de la PE et particulièrement dans les cas précoces.¹⁹⁻²² Il existe donc un intérêt grandissant pour la prédiction de la PE dès le 1^{er} trimestre de la grossesse.

3. Prédiction au 1^{er} trimestre de la grossesse

Il n'existe actuellement pas de test communément utilisé pour la prédiction de la prééclampsie. Au cours des dernières années, de nombreuses recherches ont permis d'identifier, en plus des caractéristiques maternelles, une série de marqueurs biochimiques et échographiques pouvant participer à la prédiction de la prééclampsie. À partir de celles-ci, de nombreuses études longitudinales à travers le monde ont tenté de mettre en évidence la combinaison idéale des différents marqueurs pouvant prédire la maladie.

3.1. Caractéristiques maternelles et marqueurs biophysiques

Actuellement, la plupart des sociétés savantes intéressées par la prédiction de la prééclampsie recommandent l'utilisation des caractéristiques maternelles et de marqueurs biophysiques comme la tension artérielle comme seul outil de prédiction de la PE. Les principaux facteurs de risque sont : la nulliparité (risque relatif (RR) 2.91, intervalle de confiance de 95% 1.28-6.61), l'âge maternel avancé (en général, plus de 40 ans) (RR1.96, 1.34-2.87), l'indice de masse corporelle (IMC) élevée (RR2.47, 1.66-3.67), un intervalle supérieur à 10 ans depuis la dernière grossesse, une grossesse multiple (RR2.93, 2.04-4.21), une histoire personnelle ou familiale de PE (RR7.19, 5.85-8.83 and RR2.90, 1.70-4.93) et certaines conditions médicales comme le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies rénales chroniques et le syndrome antiphospholipide (RR9.72, 4.34-21.75).^{6,22-25} Chez les femmes présentant une ou plusieurs de ces caractéristiques en début de grossesse, le risque de développer un trouble hypertensif de la grossesse se voit multiplié de 2 à 4 fois.^{26,27-30} Le risque de développer une PE est également associé à la valeur de la tension artérielle maternelle en début de grossesse (RR 1.38, 1.01-1.87).³¹

Plusieurs modèles mathématiques ont été développés pour prédire la PE. Il serait possible de prédire, dès le 1^{er} trimestre de la grossesse, environ 45% des PE en combinant les facteurs de risques maternels tels que l'ethnicité, l'IMC, la nulliparité et l'histoire personnelle de PE.³² Selon une autre étude publiée par le même groupe en 2007, il serait possible d'augmenter le taux de détection de PE à 60% en ajoutant la mesure de la pression artérielle aux caractéristiques maternelles lors de la visite de routine entre 11 et 13^{6/7} semaines de grossesse.³¹ Finalement, une étude menée sur des femmes nullipares aux Pays-Bas a également montré que la combinaison de trois caractéristiques maternelles (la pression artérielle systolique et diastolique et le poids de la patiente) documentées au 1^{er} trimestre de la grossesse pouvait identifier les femmes à risque très faible (0,5%) ou élevé (22,9%) de développer une PE avant 36 semaines.³³

Dans certains pays comme l'Angleterre, les marqueurs cliniques les plus fortement associés aux troubles hypertensifs de la grossesse soit un antécédent de PE, un syndrome anti-phospholipide, un diabète, une hypertension préexistante, une maladie rénale et une grossesse multiple sont utilisés en clinique lors de la première visite de grossesse, chez les nullipares et les multipares comme prédicteur de la PE. Il est alors recommandé que ces patientes reçoivent un suivi étroit en médecine fœto-maternelle tout au long de leur grossesse.²⁴ Cette méthode de prédiction de la maladie ne permet toutefois pas de rejoindre toutes les femmes potentiellement à risque de PE en grossesse, particulièrement les nullipares en bonne santé. C'est pourquoi les chercheurs ont tenté de trouver d'autres méthodes afin de prédire la PE avec plus de précision, dont la recherche de marqueurs biochimiques dans le sang maternel en début de grossesse.

3.2. Marqueurs biochimiques

Plusieurs marqueurs biochimiques ont été étudiés pour prédire et comprendre la PE. Ceux-ci comprennent des marqueurs de la dysfonction rénale ou endothéliale, du stress oxydatif, de l'hémolyse, de l'inflammation et des facteurs placentaires. Ils peuvent être utilisés pour la prédiction de la PE et pourraient également avoir un important impact sur l'amélioration du pronostic et du suivi des patientes.⁵ Différents biomarqueurs utilisés seuls ou en combinaison sont donc actuellement à l'étude pour chacun des différents trimestres de la grossesse.³⁴⁻³⁶ Au 1er trimestre de la grossesse, deux principaux marqueurs sont communément utilisés pour prédire la PE : La PAPP-A (pregnancy-associated protein A), le PIGF (placental growth factor).

3.2.1. La PAPP-A (pregnancy-associated protein A)

La PAPP-A est une glycoprotéine synthétisée dans le placenta connue depuis plus de 30 ans.³⁷ Cette molécule aurait un rôle important dans le contrôle de l'invasion de la déciduale par le trophoblaste lors de la placentation.³⁸ La PAPP-A est déjà utilisée en clinique lors du 1er trimestre pour le dépistage des trisomies 21, 13 et 18 en combinaison avec la clarté nucale et le B-hCG (B-human chorionic gonadotropin).³⁹ Chez les foetus avec un caryotype normal, des taux abaissés de PAPP-A entre 8-14 semaines ont été associés avec un risque accru de complications associées à une dysfonction placentaire comme la PE, les RCIU, les foetus petits pour l'âge gestationnel (PAG) et le travail préterme.⁴⁰ De plus, on observe une association entre le taux de PAPP-A et l'âge gestationnel à l'accouchement pour les grossesses compliquées de PE avec des taux abaissés dans environ 20% pour les PE précoces et 7% pour les PE tardives. La PAPP-A est donc un marqueur de prédiction de la PE et autres issues adverses de la grossesse dès le premier

trimestre. Toutefois, il semble que lorsqu'elle est utilisée seule, celle-ci ne permette d'identifier que 10-20% des évènements défavorables pour un taux de faux positif de 5-10%. ⁴¹

3.2.2. Le PIGF (placental growth factor)

Le rôle exact de PIGF dans le développement vasculaire n'est pas encore tout à fait établi, mais celui-ci semblerait induire l'angiogenèse et la migration des cellules endothéliales lors de la placentation. De récentes recherches ont démontré que la présence de PIGF serait critique pendant l'invasion trophoblastique et que celui-ci joue donc un rôle central dans la placentation. ⁴² De plus, on croit que PIGF joue un rôle dans la grossesse normale et que les fluctuations de celui-ci seraient associées à la PE. ⁴³ La PE est en effet associée avec la réduction de la production de PIGF par le placenta et les études démontrent des taux de PIGF diminués dans le sérum maternel pendant la phase clinique de la maladie. Ces taux abaissés de PIGF sont toutefois déjà présents avant les manifestations cliniques de la maladie, et ce, dès le premier trimestre de la grossesse. ⁴⁴

De nombreux autres marqueurs sont actuellement à l'étude, mais jusqu'à maintenant, peu d'entre eux ont été démontrés spécifiques et sensibles comme marqueur unique de prédiction de la PE. On constate toutefois que la combinaison de ceux-ci avec les caractéristiques maternelles permet d'augmenter le taux de détection sans toutefois obtenir des résultats optimaux comme le démontre une étude publiée en 2014 qui conclut que la combinaison des caractéristiques maternelles aux principaux marqueurs biochimiques d'intérêt ne permet pas d'atteindre la performance nécessaire afin de justifier le coût d'implantation du test. C'est pourquoi les chercheurs se sont penchés sur les marqueurs échographiques afin d'optimiser le dépistage. ⁴⁵

4. Marqueurs échographiques

L'échographie est utilisée en obstétrique de routine afin d'évaluer le fœtus et le placenta au cours de la grossesse. La majorité des femmes ont en effet une échographie lors du premier trimestre de la grossesse afin de dater celle-ci et effectuer le dépistage des aneuploïdies. Puisqu'il est maintenant possible d'évaluer la vascularisation placentaire à l'aide du Doppler, il a donc été suggéré d'utiliser l'échographie en début de grossesse comme outil de prédiction de la PE.

4.1. Doppler des artères utérines

La mesure échographique de la vitesse des artères utérines représente un test de dépistage de la PE sécuritaire, rapide et peu coûteux. Plus particulièrement, elle représente une mesure indirecte de la résistance au flot sanguin utérin et/ou placentaire durant la grossesse. Les artères utérines nourrissent les artères radiales qui se divisent en artères spiralées qui irriguent le myomètre utérin et éventuellement le lit placentaire. Les artères spiralées dans le myomètre sous le placenta subissent une série de changements morphologiques au cours de la grossesse liée à l'envahissement par les cellules trophoblastiques. La muscularis mucosae des artères spiralées est détruite; ces dernières perdant ainsi leur élasticité, augmentant de diamètre et devenant des vaisseaux à faible résistance et haute compliance.⁴⁶ Avec l'évolution de la grossesse, on observe donc une diminution de la résistance dans les artères utérines. Le mécanisme physiopathologique principal du développement de la PE serait l'absence d'invasion trophoblastique adéquate des artères spiralées et de transformation de celles-ci suggérant une plus haute résistance du flot sanguin.⁴⁷

C'est pourquoi le Doppler des artères utérines (DAU) représente une manière non invasive d'évaluer la circulation utéroplacentaire et le risque de PE. L'index de pulsativité (IP) et l'index de résistance (IR) du DAU sont les indices les plus communs qui sont typiquement augmentés dans les cas de PE et de circulation utéroplacentaire anormale, particulièrement dans les cas de PE précoce.⁴⁸ La mesure du doppler des artères utérines au 2^e trimestre de la grossesse (16-24 semaines) pour la prédiction des issues adverses est déjà utilisée depuis plusieurs années. En 1986, Campbell et al. publiaient qu'un index de résistance supérieur à 0,56 au 2^e trimestre de la grossesse permettait de prédire la PE avec une sensibilité et une spécificité d'environ 65 %. Depuis, de nombreuses études ont été publiées et une récente revue systématique publiée en 2011 conclut que la prédiction de la PE sévère chez les patientes à faible risque

était possible avec l'utilisation du DAU au 2^e trimestre de la grossesse avec un rapport de vraisemblance (RV) positif de 15,6 et un RV négatif de 0,23.⁴⁹ Ce test permet donc d'identifier les patientes à risque mais également de rassurer les patientes à faible risque. Toutefois, il n'existe actuellement aucune mesure préventive disponible pour diminuer le risque de PE lorsqu'une femme est identifiée à risque élevé au 2^e trimestre de la grossesse.

Comme des mesures telles l'aspirine et le calcium semblent être efficaces lorsque débutées au 1^{er} trimestre de la grossesse, des chercheurs se sont penchés sur la possibilité d'effectuer le DAU à ce moment. Tout comme au 2^e trimestre, un IP augmenté au 1^{er} trimestre augmente le risque de PE sévère.^{50,51} Une revue systématique publiée sur le sujet en 2014 regroupant 18 études et plus de 55 000 femmes rapporte que le test possède une sensibilité de 48 % et une spécificité de 92 % pour la détection des cas de PE sévère avec un RV positif et négatif de 6,10 et 0,57 respectivement.⁵²

Par contre, la valeur de la mesure de l'IP des artères utérines demeure controversée, car elle nécessite un entraînement avancé, un audit fréquent de la technique et un ajustement selon l'âge gestationnel. De plus, les résultats peuvent varier selon l'endroit et la façon dont la mesure est prise.⁵³ Certains auteurs nord-américains n'ont pas trouvé de bénéfices significatifs au DAU du 1^{er} trimestre dans la prédiction de la PE.^{54,55} Une des raisons avancée par les auteurs étant que le DAU représente une mesure imprécise et indirecte de la vascularisation placentaire réelle au 1^{er} trimestre alors que le placenta n'occupe qu'une très petite proportion de la cavité utérine.

4.2 Volume et vascularisation placentaire et sous-placentaire

L'échographie 2D est utilisée quotidiennement afin d'évaluer le placenta lors de la grossesse. Cette évaluation comprend la morphologie, l'anatomie, la localisation, l'implantation, la taille et la vascularisation à l'aide du doppler de couleur.⁵⁶ L'information obtenue est toutefois limitée et c'est pourquoi, les chercheurs de se sont penchés sur la possibilité d'évaluer le placenta à l'aide de l'échographie 3D. La mesure des volumes obtenus par l'échographie 3D est en effet beaucoup plus précise que l'échographie 2D. Il devient alors possible d'obtenir le volume entier du placenta et son anatomie détaillée. Il est également possible d'évaluer quantitativement la vascularisation du placenta en couplant l'utilisation du Power Doppler à l'échographie 3D. Divers logiciels existent afin de calculer automatiquement la vascularisation au sein d'un

volume en utilisant la quantité et l'intensité des pigments de couleur obtenus par le Power Doppler. Les résultats sont exprimés en différents indices de vascularisation; 1-l'index de vascularisation (VI) qui mesure la quantité de voxels de couleur (pixels volumétriques) par rapport aux voxels gris dans un volume donné, 2- l'index de flot (FI) qui représente la moyenne d'intensité des voxels de couleur et 3- l'index de flot vasculaire (VFI), la couleur moyenne de tous les voxels dans le volume étudié (couleur et gris).⁵⁷

Comme la PE provient principalement d'une mauvaise implantation de placenta en début de grossesse et d'une mauvaise circulation au sein de celui-ci, il devient alors intéressant d'utiliser l'échographie 3D pour calculer le volume placentaire et sous-placentaire et leur vascularisation. L'échographie 3D et le Power Doppler du placenta et de l'espace sous-placentaire lors du 1^{er} trimestre de la grossesse permettent en effet de mesurer l'invasion trophoblastique qui survient tôt en grossesse. L'hypothèse étant que les femmes à risque de développer une PE en grossesse présentent dès le début de la grossesse, une vascularisation du placenta et de l'espace sous-placentaire diminuée par rapport aux femmes qui auront une grossesse sans complications.

Différents auteurs ont étudié le volume et la vascularisation placentaire pour la prédiction de la PE. En 2008, Rizzo et al. établissait que la combinaison d'un volume placentaire au 1^{er} trimestre de la grossesse sous le 5^{ème} percentile avec un PI au DAU au-dessus du 95^{ème} percentile pourrait prédire 83 % des PE sévères avec une spécificité 93 %.⁵⁸ Par la suite, une autre équipe de recherche rapportait une forte corrélation entre la vascularisation du placenta et de l'espace sous-placentaire au 1^{er} trimestre de la grossesse et le DAU au 2^e trimestre de la grossesse, marqueur reconnu de la prédiction de la PE.⁵⁹ Cette même équipe publiait quelques années plus tard qu'un VI de l'espace sous placentaire mesuré entre 11-14 semaines de grossesse plus petit ou égal à 18,05 pourrait prédire jusqu'à 60 % des PE sévères avec une spécificité de 90 %.⁶⁰ Deux ans plus tard, Hannaford et al. observaient dans une plus large population incluant 56 cas de PE dont 12 cas de PE sévères que le VI du placenta et de l'espace sous-placentaire étaient tous les 2 associés avec la prédiction de la PE sévère (aire sous la courbe: 0.79, 95 % intervalle de confiance (CI): 0.70–0.88 et 0.76,95 % CI: 0.67–0.89 respectivement).⁶¹ Toutefois, bien que la technique du calcul des indices de vascularisation soit automatisée par un logiciel, la mesure du volume placentaire et sous-placentaire est assez longue. En effet, l'utilisateur doit tracer manuellement plusieurs plans du placenta afin d'obtenir le calcul du volume désiré. Pour contrer cette longue procédure, des équipes de recherche ont pensé utiliser une biopsie virtuelle du placenta et de l'espace sous placentaire afin d'y

calculer la vascularisation. Cette technique de biopsie est très rapide et entièrement automatisée par un logiciel. Une équipe américaine a mené une étude à l'aide de cette technique incluant 277 femmes dont 24 ont développé une PE. Une biopsie sphérique virtuelle de l'espace utéroplacentaire a été effectuée à l'aide de l'échographie 3D et du Power Doppler entre 10 et 13 semaines de grossesse. Les résultats de cette étude ont montré qu'il était possible de prédire les cas de PE à l'aide des 3 différents indices de vascularisation (VI, FI et VFI) avec une aire sous la courbe entre 78 et 80 %.⁶²

Finalement, les données actuelles suggèrent que plusieurs marqueurs biophysiques, biochimiques et échographiques pris en combinaison puissent prédire la PE dès le 1^{er} trimestre de la grossesse. Toutefois, les études présentent des valeurs prédictives différentes selon les populations. Plus particulièrement, le rôle du Doppler au 1^{er} trimestre, principal marqueur échographique utilisé dans de nombreux modèles de prédiction de la PE est remis en question.^{50,54,55} Face à ce problème, l'étude 3D du placenta et sa vascularisation lors du 1^{er} trimestre de la grossesse offre une alternative échographique intéressante au DAU.

5. Hypothèse de recherche et objectif :

5.1. Hypothèse

Le volume placentaire et sous-placentaire et leur vascularisation au 1^{er} trimestre de la grossesse sont associés au développement de la PE en grossesse.

5.2. Objectifs

Primaire : Évaluer le volume et la vascularisation placentaire et sous-placentaire au 1^{er} trimestre de la grossesse chez des femmes qui développeront un PE.

Secondaire : Évaluer le volume et la vascularisation placentaire et sous-placentaire au 1^{er} trimestre de la grossesse chez des femmes qui développeront un PE pré-terme.

6. Résultats

First-trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in preeclampsia

Suzanne DEMERS, MD,^{1,2} Mario GIRARD, RT,³ Stéphanie ROBERGE, MSc,^{2,3} Amélie TÉTU, MSc,³ Yves GIGUÈRE, MD, PhD,^{3,4} Jean-Claude FOREST,^{3,4} MD, PhD,^{3,4} Emmanuel BUJOLD, MD, MSc^{1,3}

¹Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

²Department of Social and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

³Centre de recherche, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), Québec, QC, Canada

⁴Department of Molecular Biology, Medical Biochemistry and Pathology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

Résumé

Objectif : Évaluer la vascularisation placentaire et sous-placentaire au 1^{er} trimestre chez les femmes qui développeront une PE.

Méthode : Il s'agit d'une étude cas-témoins chez des femmes enceintes avec un foetus unique entre la 11^{ème} et 14^{ème} semaine de la grossesse. Une acquisition 3D du placenta et de l'espace sous-placentaire a été effectuée avec et sans Doppler de puissance et toutes les patientes ont été suivies jusqu'à l'accouchement. Chaque femme développant une PE a été appariée avec trois femmes sans complications de grossesse. Le volume et les indices de vascularisation du placenta et de l'espace sous-placentaire au 1^{er} trimestre ont été mesurés. Les résultats ont été stratifiés pour les cas de PE pré-terme et à terme.

Résultats : 1034 femmes ont été recrutées dont 16 (1.5%) ont développé une PE à terme et 4 (0.4%) une PE pré-terme. Les cas de PE ont été associés avec des indices de vascularisation placentaire et sous-placentaire (VI, FI, VFI) diminués comparativement aux contrôles ($p < 0.05$). Tous les cas de PE pré-terme, 56% des PE à terme et 28% des femmes témoins avaient un VI sous-placentaire en dessous de 18% ($p < 0.01$).

Conclusion : La vascularisation placentaire et sous-placentaire au 1^{er} trimestre de la grossesse est significativement diminuée chez les femmes qui développeront une PE.

Abstract

Objective: To evaluate first-trimester vascularization of the placenta and subplacental myometrium in women who subsequently develop preeclampsia.

Study design: A case-control study nested in a prospective cohort was conducted in women with singleton pregnancy between 11 and 14 weeks' gestation. Three-dimensional standardized acquisition of the placenta and subplacental myometrium volumes with and without power Doppler was undertaken, and all participants were followed until delivery. Each woman diagnosed with preeclampsia was matched with three controls who delivered at term without pregnancy complications. First-trimester volume, vascularization index (VI), flow index (FI) and vascular flow index (VFI) of the entire placenta and subplacental myometrium were measured separately. The results were stratified for preterm and term preeclampsia, respectively.

Results: 1,034 women were recruited, including 16 (1.5%) who developed term preeclampsia and 4 (0.4%) who developed preterm preeclampsia. Preeclampsia was associated with a significantly lower placental VI, placental VFI, subplacental VI and subplacental VFI in the first trimester compared to the controls (all $p < 0.05$). All cases (4/4) of preterm preeclampsia, 56% (9/16) of term preeclampsia and 28% (17/60) of the controls had a subplacental VI below 18% ($p < 0.01$)

Conclusion: First-trimester placental and subplacental myometrium vascularization is significantly reduced in women who subsequently develop preeclampsia.

Keywords: Pregnancy, preeclampsia, placenta, ultrasound, Doppler

6.1. Introduction

Preeclampsia is a multisystem disorder of pregnancy defined by the combination of new-onset hypertension and proteinuria that contribute substantially to perinatal morbidity and mortality worldwide.^{4,63} The etiology of preeclampsia remains controversial, but it is now recognized that alterations in the growth and development of placental villi and their underlying vasculature play an important role in the pathogenesis of the disease.⁵ The physiological transformation of uterine spiral arteries by cytotrophoblasts that invade the myometrium is typically missing in preeclampsia.¹¹ However, transformation deficiency of the uterine spiral arteries and deep placentation disorders occur more frequently in preterm than in term preeclampsia.¹⁰ It has been suggested that early-onset and late-onset preeclampsia are separate entities.⁶⁴

Placental function is evaluated by Doppler ultrasound in several conditions, including preeclampsia and fetal growth restriction (FGR). Uterine artery pulsatility index (PI) and resistance index, measured by Doppler ultrasound, are indirect measures of placental resistance that have been related to incomplete transformation of uterine spiral arteries.⁶⁵ They are associated with the risk of preeclampsia, and other placenta-mediated adverse pregnancy outcomes, such as FGR, placenta abruption and intra-uterine fetal death.⁶⁶⁻⁶⁸ The uterine artery PI can predict preeclampsia as early as the first trimester of pregnancy, but mainly preterm or early-onset forms of the disease.^{30,66,69}

Placental size and vascularization are evaluated by 3-dimensional (3D) ultrasound to predict preeclampsia (Figure 1). Small placental volume and decreased placental blood flow on 3D power Doppler have been linked with preeclampsia and FGR.⁷⁰⁻⁷² Recently, Hafner et al.^{59,60} suggested that first-trimester measurement of subplacental myometrium blood flow by 3D power Doppler, reflecting deep placentation, would be a better predictor of preeclampsia than uterine artery Doppler or placental blood flow (Figure 2) and suggested that a vascularization index of the subplacental myometrium below 18% would be an important predictor of preeclampsia.⁶⁰ While it is unlikely to become a standard of care before several years, because time, specific equipment and expertise are required, subplacental blood flow evaluation could become an interesting tool to assess and follow deep placentation in high-risk women. We aimed to verify the association between first-trimester subplacental myometrium vascularization and the risk of preeclampsia, and specifically the risk of preterm and term preeclampsia.

6.2. Materials and Methods

We performed a case-control study nested in a prospective cohort of pregnant women recruited from March 2010 to May 2011, after approval from the Ethics Review Board of the CHUQ. Women with singleton pregnancies were recruited before 14 weeks of gestation. Multiple pregnancies, fetuses with suspected lethal malformations or chromosomal anomalies (posteriori diagnosis) and pregnancies that ended in spontaneous abortion before 20 weeks, were excluded a posteriori. After giving written consent, each woman filled a medical and obstetrical questionnaire. Ultrasound was scheduled and undertaken between 11 weeks + 0 days and 13 weeks + 6 days when crown-rump length (CRL) was measured and 3D sweeps of the entire placenta were acquired by Voluson 730 Expert ultrasound equipment (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) equipped with a 4-8 MHz transducer. Identical pre-established instrument power settings were used in all cases (angio mode: cent; smooth: 4/5; FRQ: normal quality; density: 7; enhance: 16; balance: 175; filter: 2; actual power: 100% dB; pulse repetition frequency: 0.6 kHz, gain color: -7.2 dB; WMF = low1). Gestational age was ascertained on the basis of last menstrual period unless the difference from first-trimester ultrasound was greater than 5 days. Participants were followed until delivery, and medical records were reviewed for perinatal data, including birth weight, gestational age at delivery, and diagnosis of preeclampsia. Preeclampsia was defined as systolic blood pressure of 140 mm Hg or more and/or diastolic blood pressure of 90 mm Hg or more on at least 2 occasions 4 h apart after 20 weeks of gestation combined with proteinuria (300 mg or more in 24 h or at least 2+ on dipstick analysis if no 24-h collection was available).^{8,73} The medical records of each case with suspected hypertensive disorder were reviewed, and the diagnosis was validated by a maternal-fetal medicine subspecialist. Cases of preeclampsia diagnosed and delivered before 37 weeks' gestation were considered preterm, and all cases delivered at or after 37 weeks' gestation were deemed term preeclampsia. We stratified cases according to the 37 weeks' gestation cut-off to obtain sufficient power and because the literature suggests that the pathology of intermediate (34-36 weeks) preeclampsia is closer to the early-onset than the term form of the disease.^{10,15,74,75} Each woman diagnosed with preeclampsia was matched according to parity and maternal age with three participants who delivered at term without pregnancy complications, including preeclampsia, FGR or placental abruption. We expected to recruit 1,000 women and to observe between 20 and 30 (2% and 3%) cases of preeclampsia. In order to have the power to detect a significant factor (at a false-positive rate of 10%) that could be present in 40% of cases (odds ratio of 6) we would need to observe a minimum of 19 cases and 57 controls according to Fleiss (*Méthodes statistiques pour taux et proportions, formules 3.18 & 3.19*)

Before the measurement of placental and subplacental vascularization of our cases and controls, we assessed the intra-observer and inter-acquisition variability of each measurement in a random sample of 40 participants and observed excellent reproducibility (correlation coefficient >80% for both).⁷⁶ In each case and control, first-trimester placental volume, placental vascularization index (VI), flow index (FI), and vascularization flow index (VFI) as well as subplacental myometrium VI, FI and VFI were assessed, by virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) and a published technique^{58,77,78}, by a single observer who was blinded to all clinical data. Each volume voxel contains information on the power Doppler signal with intensity ranging from 0 to 100. VI represents the number of color voxels in the studied volume (expressed as percentages). FI is the average color value of all color voxels, representing average blood flow intensity (expressed as an absolute value: 0-100). VFI is the average color value of all voxels of the studied volume (grey and color) (expressed as an absolute value: 0-100). VOCAL was used to obtain a sequence of 6 sections of the placenta, each with 30-degree rotation from the previous one, rotated horizontally in both the A- and B-planes. In each of the 6 planes, placenta contour was drawn manually, taking care to exclude the uterine wall. Similarly, subplacental myometrium volume was acquired by manually drawing myometrium contour under the placenta up to a thickness of 1 cm, as published previously, which was made possible by the display measure given by the machine.⁶⁰ Placental and subplacental myometrium volumes and vascularization indices were automatically calculated by built-in scanner software from areas highlighted in each of the 6 planes.

Since placental volume changed significantly with fetal CRL and maternal weight, we reported \log_{10} placental volume in multiples of the median (MoM) as described by Plasencia et al.: \log_{10} placental volume MoM = \log_{10} observed placental volume in millilitres – (1.218 + 0.008 X fetal CRL in millimetre + 0.001 X maternal weight in kilograms).⁷⁸ Median of vascularization indices were compared between cases and controls using Mann-Whitney U test. Term and preterm preeclampsia cases were subsequently stratified and compared to their own controls. Finally, we evaluated the proportion of women with a subplacental myometrium VI below 18% as suggested by Hafner *et al.*⁶⁰ The data were computed by SPSS 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

6.3. Results

We recruited 1,034 women including 16 (1.5%) who developed term preeclampsia and 4 (0.4%) who developed preterm preeclampsia. Table 1 lists the characteristics of cases and controls. Of note, 4 cases (1 with preterm and 3 with term preeclampsia) received 81 mg of aspirin daily during pregnancy (all started in the first trimester): 3 women with a previous history of preeclampsia (at 34, 37 and 37 weeks, respectively) who had recurrent preeclampsia at term, and 1 with chronic hypertension and severe obesity (body mass index of 38 kg/m²) who had an history of severe preeclampsia at 31 weeks' gestation.

Preeclampsia was associated with a significantly lower placental VI, placental VFI, subplacental VI and subplacental VFI in the first trimester compared to the controls (all $p < 0.05$). Median vascularization indices between term and preterm preeclampsia were not significantly different. When compared to their own controls, the term preeclampsia cases remain associated with median vascularization indices below the controls (all with $p < 0.05$). On the other hand, when the four cases of preterm preeclampsia cases were compared to their own controls, only the median placental VI was significantly different [1.5 (interquartile range: 0.4 – 1.8) vs 5.1(2.2 – 7.7) $p < 0.01$]. Figure 3 shows the distribution of placental and subplacental VI in all controls, term and preterm preeclampsia. All cases (4/4) of preterm preeclampsia, 56% (9/16) of the term preeclampsia and 28% (17/60) of the controls had a subplacental VI below 18% ($p < 0.01$).⁶⁰

Finally, we looked specifically at the 4 women who took low-dose aspirin during pregnancy. Interestingly, one of them, who had an history of severe preeclampsia and HELLP syndrome at 34 weeks' gestation, showed the highest placental VI (40.4%) and subplacental VI (54.8%) of the entire group, and delivered with preeclampsia at 39 weeks; 2 of them had placental and subplacental VI in the normal range with term preeclampsia; the fourth woman, with chronic hypertension and obesity, had a small placenta (0.66 MoM) and very low placental (0.04) and subplacental (6.2) VI and developed severe preeclampsia at 31 weeks.

6.4. Comment

3D power Doppler disclosed that women with preeclampsia had a significant decrease of placental and subplacental vascularization in the first trimester compared to women with term deliveries without complications. We did not observe significant differences between term and preterm preeclampsia, but our analyses were limited by the small number ($n=4$) of preterm preeclampsia cases. Our findings are in agreement with those of Hafner *et al.*^{16,17} who observed that first-trimester subplacental vascularization

could be a good predictor of preeclampsia, and with those of Dar *et al.*⁶² who also observed lower indices on 3D sphere biopsies instead of the complete subplacental region. However, our results could suggest that the use of subplacental 3D power Doppler could be more useful for the prediction of the preterm forms of preeclampsia. Hafner *et al.* reported that subplacental VI below 18% was a good predictor (60% sensitivity; 90% specificity) of severe preeclampsia.⁶⁰ It was the case for all of our 4 preterm preeclampsia, 56% of our term preeclampsia, and 28% of the controls. External validation should definitively be performed in a larger cohort.

Several authors have studied first-trimester placenta volume and placenta vascularization for the prediction of preeclampsia. In 2008, Rizzo *et al.*⁵⁸ ascertained that the combination of first-trimester placental volume below the 5th percentile with a mean uterine artery PI greater than the 95th percentile could predict up to 69% and 83% of all preeclampsia and early-onset preeclampsia with 95% and 93% specificities, respectively. Following that study, Hafner *et al.*⁵⁹ demonstrated a strong correlation between placental and subplacental VI measured at 12 weeks' gestation and mean uterine artery Doppler at 22 weeks. They also observed strong prediction of their 10 preeclampsia cases with subplacental VI. In 2013, Hafner *et al.*⁶⁰ showed that 11-14 weeks' gestation placental bed VI below or equal to 18.05 could predict up to 52% of preeclampsia and 60% of severe preeclampsia with 90% specificity. Odibo *et al.*⁷⁷ also observed that placental VI and VFI were significantly reduced in preeclampsia compared to the controls but not in 6 cases of early-onset preeclampsia. However, the high values of placental VI in that study suggest that the ultrasound setting was not optimized. Subsequently, Hannaford *et al.*⁷⁹ reported that placental VI and subplacental (or placental bed) VI were both associated with the prediction of preeclampsia (AUC: 0.69, 95% CI: 0.62-0.77 and 0.70, 95% CI 0.62-0.78, respectively) and early-onset preeclampsia (AUC: 0.79, 95% CI: 0.70-0.88 and 0.76, 95% CI 0.67-0.89, respectively) in a larger population, including 56 cases of preeclampsia and 12 cases of early-onset preeclampsia. Dar *et al.*⁶² suggested that spherical biopsy of the utero-placental circulation space (UPCS) with 3D ultrasound and power Doppler could be easily achieved at 10-13 weeks' gestation and lead to excellent prediction of preeclampsia as well. In a prospective study of 277 women with singleton pregnancy, including 24 who developed preeclampsia, they observed that the 3 indices (VI, FI, and VFI) of the UPCS sphere could predict preeclampsia with AUC between 78 and 80%.⁶² In summary, these studies strongly indicated that the evaluation of placental and placental bed vascularization at the end of the first-trimester can predict preeclampsia, and most likely early-onset cases.

Our data are limited in that we observed only 20 cases, including 4 cases of preterm preeclampsia. We cannot exclude a type 2 error in the evaluation of preterm preeclampsia in our investigation. However, our study's strengths included the large population recruited and the fact that 3D power Doppler of the placenta and subplacental region was a good predictor of preeclampsia overall, even in a population with low incidence (2%). Regarding the term preeclampsia cases, the ranges of values are very wide and most likely represent heterogeneity in disease pathology. Finally, low-dose aspirin started in the first trimester in 4 women could have affected the values, since it has been associated with improvement of uterine artery Doppler, with reduction of preeclampsia, especially in preterm and severe preeclampsia cases.^{15,19,80,81} It is possible that the predictive value of placental and subplacental vascularization indices could have been underestimated in these cases. Interestingly, one of them, with prior early-onset preeclampsia, showed high UPCS values and delivered at term while another presented the lowest placental VI and ended her pregnancy with early-onset preeclampsia. It has been demonstrated that 80 mg of aspirin daily is insufficient in some women who could require as much as 160 mg for an adequate response.⁸²

Our study and those of other groups strongly suggest that UPCS evaluation, by 3D power Doppler in the first trimester of pregnancy, including the placenta, the subplacental (or placental bed) region, or sphere biopsy, can predict preeclampsia and especially the preterm and early-onset form of the disease. This element could also serve as complementary biomarker in screened-positive women with a first-trimester scoring system, biochemical markers or a preeclampsia prediction model.^{68,83-85} Finally, it would help to better understand the relationship between known or novel risk factors and preeclampsia.⁸⁶⁻⁹⁰

In conclusion, we believe that this tool could help in the introduction of prophylactic measures, such as low-dose aspirin in women identified at high-risk for preterm preeclampsia, and to follow the response of such measures on deep placentation and placental vascularization. A large cohort study should be undertaken to confirm our findings.

Table 1: Characteristics of cases and controls

| | Cases N=20 | Controls N=60 | P value |
|---|-----------------------|--------------------------|----------------|
| Maternal age (years) | 29.7 (27.3-33.9) | 29.7 (27.9-32.3) | NS |
| Maternal body mass index (kg/m ²) | 24.0 (22.1-29.1) | 21.6 (19.6-23.3) | <0.01 |
| Crown-rump length at recruitment (mm) | 62.0 (56.5-70.2) | 65.4 (59.2-73.2) | NS |
| Gestational age at birth (weeks) | 38.1 (37.2-38.9) | 40.1 (39.2-40.6) | <0.01 |
| Birth weight (g) | 2,683 (2,271-3,240) | 3,596 (3,272-3,884) | <0.01 |
| Placenta weight (g) | 437 (331-562) | 524 (446-619) | 0.01 |
| Low-dose aspirin during pregnancy | 4 (20%) | 0 | <0.01 |

Values are reported in median (interquartile range) and proportions in percentage. NS: not significant

Table 2: First-trimester placental and subplacental ultrasonographic evaluation

| | Cases N=20 | Controls N=60 | P value |
|----------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------|
| Uterine artery | | | |
| Mean pulsatility index (PI) | 1.81 (1.40-2.04) | 1.68 (1.27-2.08) | NS |
| Placenta | | | |
| Volume (MoM) | 0.97 (0.83-1.24) | 1.14 (0.91-1.21) | NS |
| Vascularization index (VI) | 4.0 (1.1-6.0) | 6.4 (4.0-9.1) | <0.01 |
| Flow index (FI) | 41.7 (34.6-46.5) | 45.1 (41.3-48.9) | <0.01 |
| Vascularization flow index (VFI) | 1.4 (0.4-2.5) | 2.9 (1.8-4.3) | <0.01 |
| Subplacental myometrium | | | |
| VI | 15.2 (7.4-34.9) | 25.6 (16.4-35.3) | <0.01 |
| FI | 45.8 (40.4-45.8) | 56.0 (50.8-58.9) | 0.01 |
| VFI | 6.7 (2.6-20.6) | 14.1 (8.6-20.4) | <0.01 |

MoM : multiple of median; NS : not significant.
Values are reported in median (interquartile range)

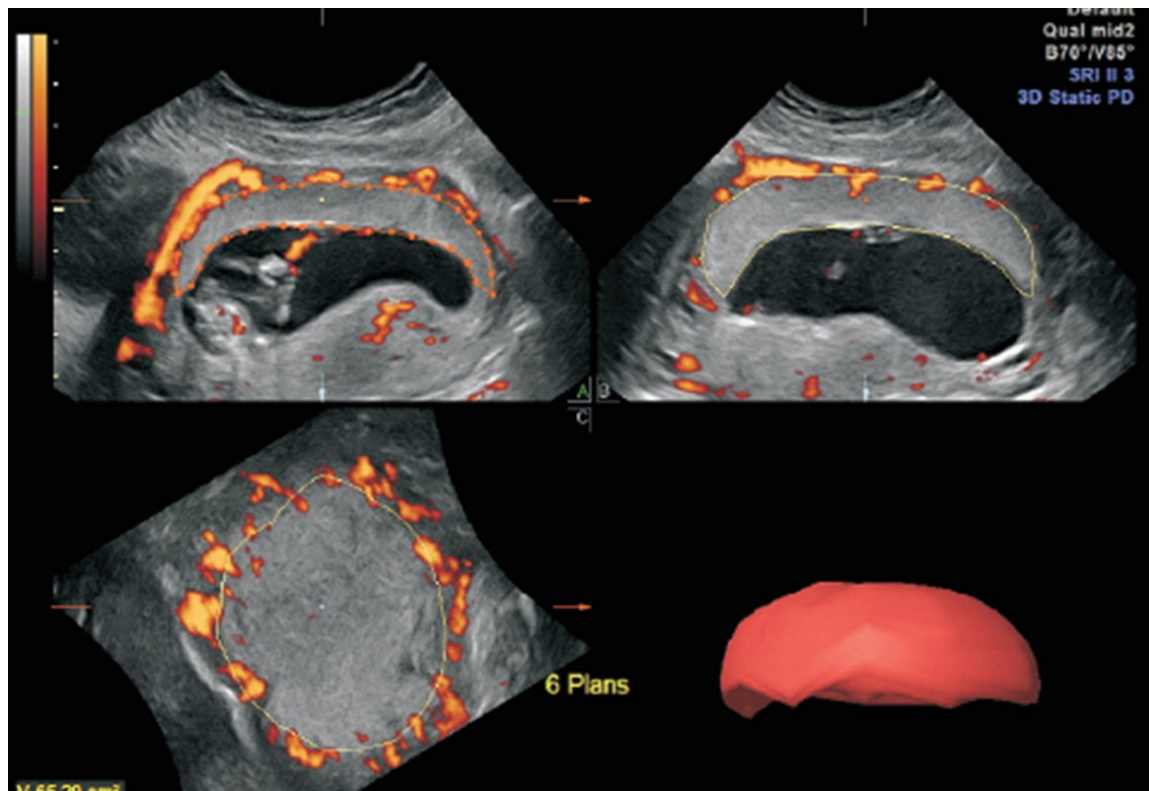


Figure 1 . Three-dimensional view of the placenta using Power Doppler

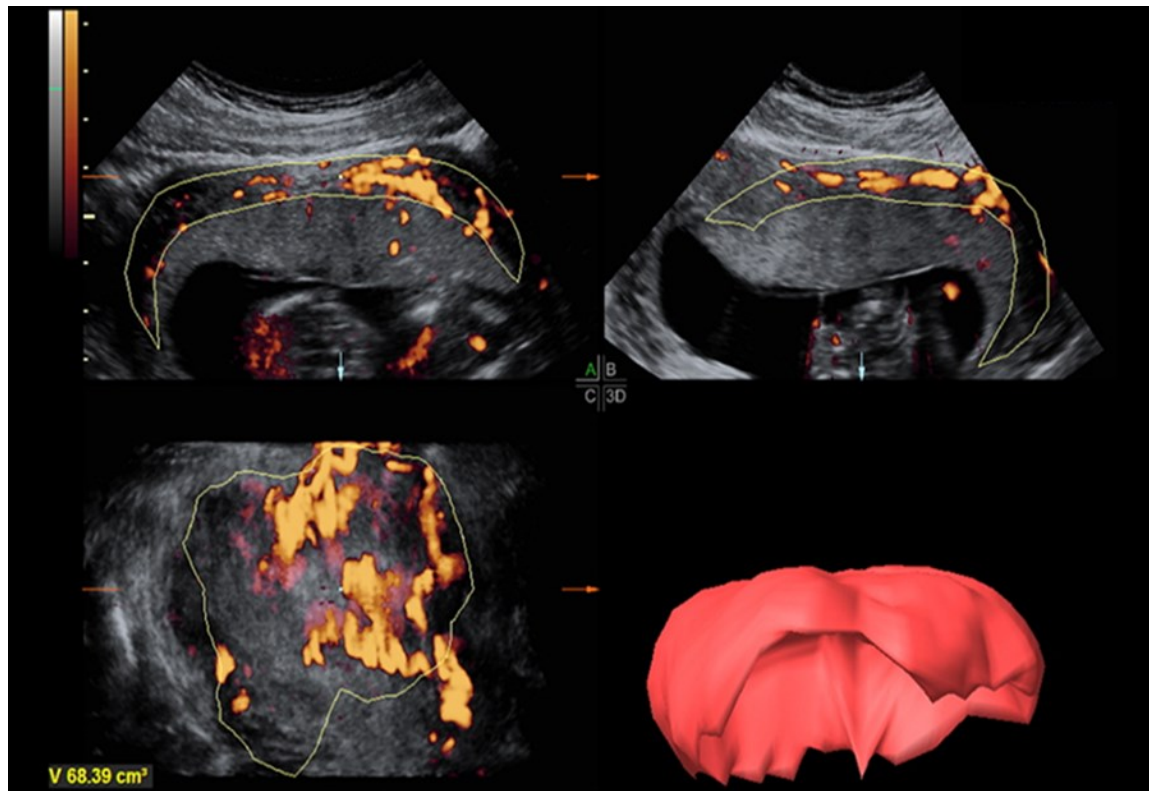


Figure 2 . Three-dimensional view of the sub-placental myometrium region using Power Doppler

7. Discussion

Les résultats de cette recherche suggèrent que le volume, la vascularisation placentaire, et la vascularisation sous-placentaire mesurés au 1^{er} trimestre de la grossesse sont associés au développement futur de la PE. Cette association serait toutefois limitée principalement aux formes précoces de la maladie.

Ces résultats confirment notre hypothèse de recherche et sont en accord avec certaines études déjà publiées. Hafner et al. ainsi que Dar et al. ont observé des indices de vascularisation diminués de l'espace sous-placentaire chez les patientes qui développaient subséquemment un prééclampsie et ce, que l'analyse de la vascularisation soit réalisée à partir de l'espace sous-placentaire en entier ou à l'aide de biopsies échographiques virtuelles au 1^{er} trimestre.^{60,62} De plus, dans une étude publiée en 2015, Hannaford et al. montraient sur une plus grande population regroupant 56 cas de PE, dont 12 cas de PE préterme, que les indices de vascularisation du placenta et de l'espace sous-placentaire étaient en effet de bons prédicteurs de la maladie.⁶¹ Notre observation similaire semble toutefois se limiter à la PE préterme contrairement aux autres études publiées qui semblent prédire toutes les formes de la maladie.

Notre étude comporte toutefois certaines limites. Il s'agit tout d'abord d'une étude cas-témoins dont la méthodologie n'exclut pas la possibilité de biais de sélection dans le choix des contrôles, limite la puissance de l'étude comparativement à la cohorte en entier et ne permet pas de rapporter des valeurs prédictives précises. Par ailleurs, comme nous n'avons observé que 20 cas de PE dont 4 cas de PE préterme, la puissance est relativement faible et il n'est pas exclu qu'une erreur de type 2 soit présente pour les cas de PE à terme. Finalement, nous avons constaté des valeurs d'indices de vascularisation très hétérogènes (très basses et très hautes) dans les cas de PE à terme rendant les valeurs médianes des indices comparables aux contrôles lesquels pourraient toutefois être la conséquence d'une physiopathologie mixte.

Notre étude et la littérature actuelle suggèrent que l'évaluation de la vascularisation du placenta et de l'espace sous-placentaire par le Doppler de puissance 3D pourrait permettre de prédire la PE, et particulièrement les cas de PE pré-terme dès le 1^{er} trimestre de la grossesse. Malheureusement, il apparaît cependant difficile de croire que ce test pourrait être intégré dans la pratique clinique de routine à cause des limitations techniques (équipement, expertise, temps, coût). Cependant, il est envisageable que ce test puisse être utilisé chez les femmes à risque élevé de PE.

Afin d'être incorporée à la pratique clinique de routine, la mesure des indices de vascularisation du placenta et de l'espace sous-placentaire devrait donc être automatisée afin d'accélérer son processus. Certaines équipes de recherche ont déjà tenté d'obtenir des indices de vascularisation en effectuant une biopsie échographique virtuelle du placenta et de l'espace sous-placentaire à partir de laquelle les indices sont calculés automatiquement. ⁶² Les recherches futures devraient donc se concentrer sur l'accélération de cette technique et l'incorporation des indices de vascularisation aux modèles de prédiction de la PE existant. Il serait alors envisageable d'identifier encore plus facilement les femmes pouvant bénéficier d'un suivi de grossesse adapté et de mesures prophylactiques comme l'aspirine. Afin de confirmer l'utilité de la mesure de la vascularisation placentaire au 1^{er} trimestre de la grossesse ainsi que sa validité externe, il serait important de conduire une étude prospective multicentrique. .

8. Références

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. Jul 2000;183(1):S1-S22.
2. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. Oct 7 2000;356(9237):1260-1265.
3. Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clinical obstetrics and gynecology*. Dec 1984;27(4):801-820.
4. Selander J, Bluhm G, Theorell T, et al. Saliva cortisol and exposure to aircraft noise in six European countries. *Environmental health perspectives*. Nov 2009;117(11):1713-1717.
5. Dudley JM, Genty G, Dias F, Kibler B, Akhmediev N. Modulation instability, Akhmediev Breathers and continuous wave supercontinuum generation. *Optics express*. Nov 23 2009;17(24):21497-21508.
6. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working G. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. May 2014;36(5):416-441.
7. Lin GA, Dudley RA. Patient-centered care: what is the best measuring stick? *Archives of internal medicine*. Sep 28 2009;169(17):1551-1553.
8. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension in pregnancy*. 2001;20(1):IX-XIV.
9. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *Journal of human hypertension*. Feb 2010;24(2):104-110.
10. Yang J, Dudley GB. [1,2]-Anionic rearrangement of 2-benzyloxypyridine and related pyridyl ethers. *The Journal of organic chemistry*. Oct 16 2009;74(20):7998-8000.
11. Lin GA, Aaronson DS, Knight SJ, Carroll PR, Dudley RA. Patient decision aids for prostate cancer treatment: a systematic review of the literature. *CA: a cancer journal for clinicians*. Nov-Dec 2009;59(6):379-390.
12. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. Feb 26-Mar 4 2005;365(9461):785-799.
13. Roberts JM. Preeclampsia: is there value in assessing before clinically evident disease? *Obstetrics and gynecology*. Oct 2001;98(4):596-599.
14. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. Jun 1 2002;359(9321):1877-1890.
15. Kasparian J, Bejot P, Wolf JP, Dudley JM. Optical rogue wave statistics in laser filamentation. *Optics express*. Jul 6 2009;17(14):12070-12075.
16. Dudley CR, Johnson RJ, Thomas HL, Ravanani R, Ansell D. Factors that influence access to the national renal transplant waiting list. *Transplantation*. Jul 15 2009;88(1):96-102.

17. Patrelli TS, Dall'asta A, Gizzo S, et al. Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* Dec 2012;25(12):2570-2574.
18. de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH, Investigators F. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* Jan 2012;10(1):64-72.
19. Artsob H, Gubler DJ, Enria DA, et al. West Nile Virus in the New World: trends in the spread and proliferation of West Nile Virus in the Western Hemisphere. *Zoonoses and public health.* Aug 2009;56(6-7):357-369.
20. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* Jun 2009;49(3):242-246.
21. . *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy.* London2010.
22. American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* Nov 2013;122(5):1122-1131.
23. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *American journal of obstetrics and gynecology.* Nov 1997;177(5):1003-1010.
24. Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *Bmj.* Mar 12 2005;330(7491):576-580.
25. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *Bmj.* 2010;341:c2207.
26. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *Bmj.* Mar 12 2005;330(7491):565.
27. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology.* Sep 2006;195(3):723-728.
28. van Oostwaard MF, Langenveld J, Bijloo R, et al. Prediction of recurrence of hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation: a retrospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* Jun 2012;119(7):840-847.
29. Melamed N, Hadar E, Peled Y, Hod M, Wiznitzer A, Yogev Y. Risk for recurrence of preeclampsia and outcome of subsequent pregnancy in women with preeclampsia in their first pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* Nov 2012;25(11):2248-2251.
30. Demers S, Bujold E, Arenas E, Castro A, Nicolaides KH. Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. *American journal of perinatology.* Feb 2014;31(2):99-104.

31. Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension*. Apr 2008;51(4):1027-1033.
32. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *American journal of obstetrics and gynecology*. Jul 2006;195(1):330.
33. Nijdam ME, Janssen KJ, Moons KG, et al. Prediction model for hypertension in pregnancy in nulliparous women using information obtained at the first antenatal visit. *Journal of hypertension*. Jan 2010;28(1):119-126.
34. Myers JE, Tuytten R, Thomas G, et al. Integrated proteomics pipeline yields novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Hypertension*. Jun 2013;61(6):1281-1288.
35. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Akerstrom B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta*. Feb 2012;33 Suppl:S42-47.
36. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. Nov 2014;182:194-201.
37. Bexfield A, Bond AE, Morgan C, et al. Amino acid derivatives from *Lucilia sericata* excretions/secretions may contribute to the beneficial effects of maggot therapy via increased angiogenesis. *The British journal of dermatology*. Mar 2010;162(3):554-562.
38. Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Human reproduction*. Dec 1999;14 Suppl 2:90-96.
39. Engel DA, Dudley GB. The Meyer-Schuster rearrangement for the synthesis of alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds. *Organic & biomolecular chemistry*. Oct 21 2009;7(20):4149-4158.
40. Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. Aug 2011;32(8):598-602.
41. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Jan 2009;33(1):23-33.
42. Sawano A, Takahashi T, Yamaguchi S, Aonuma M, Shibuya M. Flt-1 but not KDR/Flk-1 tyrosine kinase is a receptor for placenta growth factor, which is related to vascular endothelial growth factor. *Cell growth & differentiation : the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research*. Feb 1996;7(2):213-221.
43. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England journal of medicine*. Feb 12 2004;350(7):672-683.
44. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Nov 2008;32(6):732-739.

45. Giguere Y, Masse J, Theriault S, et al. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. Feb 2015;122(3):402-410.
46. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *The Journal of pathology and bacteriology*. Apr 1967;93(2):569-579.
47. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*. Sep 2001;38(3 Pt 2):718-722.
48. Olofsson P, Laurini RN, Marsal K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. May 1993;49(3):161-168.
49. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. May 17 2008;336(7653):1117-1120.
50. Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Aug 2009;34(2):142-148.
51. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Dec 2001;18(6):583-586.
52. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. May 2014;43(5):500-507.
53. Lefebvre J, Demers S, Bujold E, et al. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11-13 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Sep 2012;40(3):288-292.
54. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstetrics and gynecology*. Jun 2012;119(6):1234-1242.
55. Audibert F, Boucoiran I, An N, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *American journal of obstetrics and gynecology*. Oct 2010;203(4):383 e381-388.
56. Gorgey AS, Black CD, Elder CP, Dudley GA. Effects of electrical stimulation parameters on fatigue in skeletal muscle. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. Sep 2009;39(9):684-692.
57. Guimaraes Filho HA, da Costa LL, Araujo Junior E, et al. Placenta: angiogenesis and vascular assessment through three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Archives of gynecology and obstetrics*. Mar 2008;277(3):195-200.

58. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. Jun 2008;138(2):147-151.
59. Hafner E, Metzenbauer M, Stumpflen I, Waldhor T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta*. Sep 2010;31(9):756-763.
60. Fox S, Nair V, Dudley N. Admitting to mistakes in the medical literature. *Journal of the Royal Society of Medicine*. Sep 2009;102(9):357.
61. Hannaford KE, Tuuli M, Goetzinger KR, et al. First-trimester 3-dimensional power Doppler placental vascularization indices from the whole placenta versus the placental bed to predict preeclampsia: does pregnancy-associated plasma protein a or uterine artery Doppler sonography help? *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. Jun 2015;34(6):965-970.
62. Dar P, Gebb J, Reimers L, Bernstein PS, Chazotte C, Merkatz IR. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. Sep 2010;203(3):238 e231-237.
63. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Jan 1988;158(1):80-83.
64. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. Dec 2013;209(6):544 e541-544 e512.
65. Espinoza J, Romero R, Mee Kim Y, et al. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *J Perinat Med*. 2006;34(6):447-458.
66. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. Mar 11 2008;178(6):701-711.
67. Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Jun 2004;18(3):383-396.
68. Poon LC, Volpe N, Muto B, Yu CK, Syngelaki A, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler in the prediction of stillbirths. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):28-35.
69. Liang T, Lee KL, Poon YS, et al. The first novel influenza A (H1N1) fatality despite antiviral treatment and extracorporeal membrane oxygenation in Hong Kong. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. Oct 2009;15(5):381-384.
70. Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. *Placenta*. Feb 2011;32(2):105-115.
71. Gebb J, Dar P. Colour Doppler ultrasound of spiral artery blood flow in the prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Jun 2011;25(3):355-366.
72. Effendi M, Demers S, Giguere Y, et al. Association between first-trimester placental volume and birth weight. *Placenta*. Feb 2014;35(2):99-102.

73. ACOG. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. *ACOG Practice Bulletin*. 2002;33:1-9.
74. Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol*. Oct 2003;189(4):1173-1177.
75. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Gold E, Golan A, Bar J. The placental component in early-onset and late-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. Jul 2012;32(7):632-637.
76. Girard M, Demers S, Lefebvre J, N. B, E. B. Inter-acquisition reliability of 11–13 weeks sub-placental myometrium vasculature obtained by 3D ultrasound *22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Vol Volume 40. Copenhagen, Denmark2012:117.
77. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta*. Mar 2011;32(3):230-234.
78. Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, Veduta A, Nicolaides KH. Placental volume at 11-13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile. *Fetal diagnosis and therapy*. 2011;30(1):23-28.
79. Hannaford K, Goetzinger K, Tuuli M, et al. 3D power Doppler vascularization indices of the whole placenta vs placental bed in the prediction of adverse pregnancy outcomes. *34th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal MedicineThe Pregnancy Meeting, 34th Annual Scientific Meeting*. Vol 210. New Orleans, LA2014:S95-S96.
80. Jamal A, Milani F, Al-Yasin A. Evaluation of the effect of metformin and aspirin on utero placental circulation of pregnant women with PCOS. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2012;10(3):265-270.
81. Roberge S, Giguere Y, Villa P, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. Aug 2012;29(7):551-556.
82. Rey E, Rivard GE. Is testing for aspirin response worthwhile in high-risk pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Jul 2011;157(1):38-42.
83. Boucoiran I, Suarhana E, Rey E, Delvin E, Fraser WB, Audibert F. Repeated measures of placental growth factor, placental protein 13, and a disintegrin and metalloprotease 12 at first and second trimesters for preeclampsia screening. *Am J Perinatol*. Sep 2013;30(8):681-688.
84. Boucoiran I, Thissier-Levy S, Wu Y, et al. Risks for preeclampsia and small for gestational age: predictive values of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and inhibin A in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am J Perinatol*. Aug 2013;30(7):607-612.
85. Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Development and Validation of a Risk Factor Scoring System for First-Trimester Prediction of Preeclampsia. *Am J Perinatol*. Apr 4 2014.
86. Ruifrok AE, van Poppel MN, van Wely M, et al. Association between Weight Gain during Pregnancy and Pregnancy Outcomes after Dietary and Lifestyle Interventions: A Meta-analysis. *Am J Perinatol*. Aug 5 2013.
87. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Association of maternal vitamin D and placenta growth factor with the diagnosis of early onset severe preeclampsia. *Am J Perinatol*. Mar 2013;30(3):167-172.

88. Puschett JB. Marinobufagenin predicts and resibufogenin prevents preeclampsia: a review of the evidence. *Am J Perinatol*. Nov 2012;29(10):777-785.
89. Qi HP, Fraser WD, Luo ZC, Julien P, Audibert F, Wei SQ. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of preeclampsia. *Am J Perinatol*. Nov 2013;30(10):795-804.
90. August EM, Salihi HM, Biroscak BJ, Rahman S, Bruder K, Whiteman VE. Systematic review on sleep disorders and obstetric outcomes: scope of current knowledge. *Am J Perinatol*. Apr 2013;30(4):323-334.