

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1535

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Oriane TASTA

Le vendredi 12 avril 2019

**ÉVALUATION DE LA VALEUR PRONOSTIQUE DU RATIO
sFlt-1/PIGF EN CAS DE PRÉ-ÉCLAMPSIE AVÉRÉE**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Paul GUERBY

JURY

Monsieur le Professeur Olivier PARANT	Président
Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE	Assesseur
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE	Assesseur
Monsieur le Docteur Safouane HAMDÏ	Assesseur
Monsieur le Docteur Paul GUERBY	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre Médecine Générale

P.A Médecine générale

POUTRAIN Jean-Christophe Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve Médecine Générale

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDY Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Médecine Générale
Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leila

Remerciements

À mon président du jury,

Monsieur le Professeur Olivier PARANT

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Gynécologie obstétrique

Je te remercie chaleureusement de me faire l'honneur de présider mon jury.

Merci de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail de thèse. J'espère qu'il sera à la hauteur de tes attentes.

Merci pour ta présence, tes conseils et ta bienveillance depuis mon premier semestre lors des stages et en garde. C'est toujours un plaisir d'apprendre l'obstétrique à tes côtés.

Sois assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Paul Guerby

Praticien hospitalier

Gynécologie obstétrique

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail de thèse de l'état de projet, jusqu'à l'écriture en passant par les (nombreux) recueils de données.

Merci pour ta patience, ta confiance, tes encouragements et ton humour qui m'ont permis d'avancer sereinement.

Merci également de m'avoir chapoté tout au long de mon internat en me permettant de me marcher dans tes pas au labo et je l'espère bientôt à la maternité. Sois assuré de mon estime et de mon admiration.

Embrasse les caribous de ma part, mais reviens nous vite !

À mes membres du jury,

Monsieur le Professeur Christophe Vayssière

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Gynécologie obstétrique

Merci de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Merci pour ton accompagnement et ton enseignement au cours de mon parcours d'internat.

Merci de me permettre sans cesse d'approfondir mes réflexions mais aussi d'y accorder de l'importance.

Sois assuré de mon respect et de mon estime.

Monsieur le Professeur Vincent Minville

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Anesthésie réanimation

Merci de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité en salle de naissance dès mes premiers semestres.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Safouane Hamdi

Maître de conférences des Universités

Praticien hospitalier

Biochimie

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité lors de la préparation de cette thèse.

Soyez assuré de mon grand respect.

Monsieur le Docteur Mickael Allouche

Praticien hospitalier

Gynécologie obstétrique

Tu ne peux pas être présent ce soir mais je tiens à te remercier du fond du cœur pour le temps et le sérieux que tu as consacré à la réalisation de l'analyse statistique. Merci d'avoir eu la patience de répondre à toutes mes questions.

C'est un plaisir d'apprendre et de travailler (et aussi de grignoter des céréales en garde) à tes côtés.

Sois assuré de mon respect et de mon estime.

Un immense merci à ma famille,

A ma mamounette que j'aime fort, merci de m'avoir encouragée, soutenue, écoutée, sponsorisée et supportée au cours de ces nombreuses années de médecine. Merci d'avoir toujours défendu que « non je ne suis pas caractérielle, mais j'ai du caractère, c'est différent ! ». Merci d'être toujours présente avec ton joli sourire, tu es une maman merveilleuse.

A ma sœurette, et mon frérot, mes Tasta Popoulos d'amour. Merci à tous les deux d'écouter avec intérêt et patience tous mes histoires de boulot. En récompense, je vous promets de faire un effort sur les câlins :D. Je ne me lasserai jamais de nos danses improvisées dans la cuisine, de nos fous rires, de nos olives, de nos vacances en camping-car (le fameux !) à crapahuter aux quatre coins de la France. Je suis si fière de vous, continuez de grandir, briller, vous m'épater, je suis dingue de vous ! Merci à Simon pour ta patience et participation à nos danses dans la cuisine, nos fous rires, nos olives !

A mon papa, même si nous n'arrivons pas toujours à nous entendre (forcément tu m'as filé ton sale caractère !), je sais que tu suis mon parcours et que tu es là. Merci à toi et Brigitte d'être présents aujourd'hui, cela compte beaucoup pour moi.

A mes papis et mamies, je n'en serai pas là sans vous non plus. Merci pour votre amour inconditionnel, votre écoute et vos bons petits plats préparés avec les légumes du jardin ! A vous deux partis trop tôt, je sais que vous veillez sur moi, vous me manquez tant.

A Gaëlle, je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien des révisions de santé pub en P1 jusqu'à maintenant ! J'espère que la vie sera faite encore de nombreux fous rires, voyages à la découverte de capitales à tes côtés. Sache que je t'ai toujours admirée.

A Yoann et Sandra, merci pour vos encouragements, votre humour, vos cocktails. Merci de supporter mes histoires de chasse et autres classifications de Bristol à table à Noël ! Vivement que vous redescendiez dans le Sud !

A Ludivine et Arnaud, merci pour votre gentillesse, votre grand cœur et votre confiance lors de votre mariage. Ambre et Gaspard sont à votre image : beaux, doux avec une touche de folie !

A Martine et François, merci pour votre soutien quel qu'il soit. Merci de m'avoir fait découvrir Banyuls (le village et son apéritif bien sûr !). Je suis heureuse de devenir enfin votre consœur.

A Rémi et Chloé, merci pour vos nombreuses invitations à vos apéro-terrasse depuis mon arrivée sur Toulouse ! Je suis heureuse de pouvoir plus profiter de vous à présent.

A tous ceux qui me font l'immense joie d'être présents ce soir : Jean et Lydia, Nat' (vivement que je sois libre pour le poulet/frites dominical), Pascale et Tony (obrigado por tudo !), Pascal, Jean Marie et Cathy, Jean Claude et Hélène, Laurence et tatie Kiki (qui aurait été là j'en suis sûre). Merci de m'avoir toujours accueillie à bras ouverts chez vous, même si je débarquais avec 10 copains ! Je ne peux pas citer tout le monde tellement notre famille est belle et grande, mais merci également à tous ceux que j'ai le plaisir de retrouver lors des grandes occasions.

A Hercule mon lapinou, merci pour ta douceur durant ces longues heures de rédaction. Je ne te remercie pas par contre d'avoir grignoter le câble de mon disque dur à trois semaines de la soutenance !

Mille mercis à mes amis,

A Julie, Astrid et Cloé, mon trio infernal, mes amours, mes folles à lier ! Julie je ne te remercierai jamais assez pour ton amitié indéfectible, tes coups de pied au cul, tes jeux de mot à l'envers et ton grain de folie que j'aime tant ! Astrid merci de m'avoir prise sous ton aile (et dans le creux de tes seins), pour ton écoute, tes conseils précieux et ton amitié qui est toujours aussi forte même à 700 km. Merci à LoloB de supporter nos délires et de te partager avec nous. Cloé merci pour tes mots justes, ta capacité à me redonner confiance et m'embarquer où tu veux quand tu veux. Ces deux ans à Toulouse sont passés trop vite, j'ai hâte que tu reviennes.

A Aurore, Marie et Coralie, je ne compterai pas les années passées depuis notre rencontre, cela nous donnerait le vertige ! Aurore merci pour ta joie de vivre, ton amitié qui n'a pas failli malgré les années et ton sens de la fête (qui m'aura valu beaucoup de gueules de bois !). Marie merci pour ta bonté, tes coups de gueule si drôles et tous ces repas où je me suis invitée autour de votre table ! Coralie merci pour ta présence sur Toulouse, tu m'as toujours accueillie chez toi à bras ouverts avec de bons gnocchis, et je ne me lasserai jamais de nos papotages. A vos mecs Cédric, Julien et Alex qui supportent nos soirées filles et sont d'une gentillesse incroyable. A Marius, Louise et Méline vos magnifiques enfants dont je suis folle.

A mes follasses de Cahors, ma bouffée d'air frais, je n'ai jamais dit autant de bêtises ni bu autant de Martini que depuis que je vous connais ! Sara merci pour tes idées bien tranchées et ta folie communicative. Les petits déjeuners à l'internat n'ont pas le même goût sans toi. Marie merci pour tes excellents conseils, ta gentillesse et pour avoir fait le tour des campings corses en ma compagnie. Anne Cé merci pour tes paroles libérées et ton soutien sans faille. Camille merci pour ta légèreté et ton rire que j'adore, reviens nous vite ! Lucie merci pour ta sagesse et ton pétillant, vivement le 6 juillet !

A ma bande de lotois préférés, j'ai tellement de bons souvenirs à vos côtés. Merci à vous qui n'avez jamais cessé de me soutenir même si vous vous demandiez

franchement quand est ce que mes études allaient enfin se terminer ! Merci à Charlotte pour ta folie douce, à Roman de me faire toujours rire, à Glen pour tes réflexions toujours pleins de sens (du moins jusqu'à une certaine heure de la nuit), à Lucie notre maman aux beaux atouts, à Myriam pour ton altruisme et ta douceur, à Clovis pour tes danses loufoques, remets toi vite qu'on recommence, à Ben pour ton entière générosité, à Marianne pour ton rire communicatif, à Titi tu comptes beaucoup pour moi, à Roxanne je suis ravie d'apprendre à te connaître, à Alex toi qui arrive à être rationnel et loufoque dans la même phrase, à JF ton amitié m'est précieuse, à Ramon de me faire gober tes salades, à Robyn que je ne vois malheureusement pas assez souvent et à DH pour ton sourire ravageur !

A mes copains de fac : Ptit Rond, Chauvette, Antoine, Mélody, Joris...

A Sarah d'avoir amené calme et sérénité à l'appart en ce semestre studieux.

A Laurence, promis je m'arrête bientôt à Bordeaux.

A Isa, Philippe et Alex de m'avoir accueilli chez vous avec autant de gentillesse, même si j'avais pris un vol EasyJet ! Isa merci pour tes conseils de « maman », ne change rien !

Merci à mes chefs, cointernes et collègues,

A Anne de m'avoir accueilli avec bienveillance dans votre équipe en master et de prendre le temps au quotidien. A Audrey de m'avoir appris tous tes secrets et qu'en recherche tout n'aboutit pas forcément à un résultat dans la minute ! Merci pour ta grande patience et tes conseils de « maman koala ».

A mes cointernes/colloc de Ranguel, vous êtes mon socle, c'est grâce à vous que j'ai pu affronter le début de ma vie d'interne. Merci à Poupou et Pierre pour votre entraide au quotidien. Vous voilà bientôt chefs, ça ne nous rajeunit pas ! Merci à Alia et Thomas pour leur bonne humeur, à Mel et Camo d'être aussi attentionnées, Stéphan à quand le prochain big tasta ?, Guigui merci pour ton épaule ce fameux soir, merci à Amaury et Eline, à Thibaud le Lillois, Camille Eych, Numa, Sophie, Toupie, Charlotte, Gillou, Adrien, Luce...

A tous ceux aux côtés de qui j'ai grandi et tant appris à PDV. Louise, Flora, Claire et Marine mes modèles depuis que je suis jeune interne. Merci à mes chefs : Yann pour ma première hystérec/coelio en solo, Fabien merci de la part de ton chaton (et merci pour le code de ta CB !), Marion pour ton efficacité, Martin pour tes intermèdes musicaux, Marie Cha j'espère te retrouver à Nouméa, Sophie notre chaperon en premier semestre, Béatrice grâce à qui je suis sparkly, Caroline, Anita, Agnès, Géraldine, Edith, Christelle, Laure, Virginie et les anesth qui ont toujours le sourire : Adeline, Marie et Hélène. Merci à mes collègues sage femmes et AP pour leurs conseils et leur confiance. Merci à Carine pour toutes ces commandes de dossiers, à Elodie pour ta réactivité et à Bernadette pour mes demandes d'interCHU.

A tous mes cointernes qui ont ensoleillés mes semestres. Lucyle cette année de master n'aurait jamais été pareille sans toi, merci d'égayer mes journées ! Kélig et Clélia en souvenir de tous ces ballonnets posés. Mélissa et Camille faut qu'on arrête de se voir uniquement en garde ! Merci aux vieux : Rémi, Héloïse, Marie Charlotte, Hélène, Fanny, Clémence, Florence, Jérémy, Carlos, Charlotte ; aux moins vieux : Marie, Mona, Nina, Anna ; et aux plus jeunes : Yvonne, Aurélie, Clothilde, Camille P, Aurianne, Margaux, Lola, Léa, Emmeline, Anna, Cécile, Anaïs, Virginie...

A toute l'équipe de Castres : M. Fabriès, M. Mignot, Éric, Tracy, Maxime, Gwenola, Donatien et Cécile, merci pour votre bienveillance et votre enseignement. Merci à Nelly avec qui j'ai passé un semestre sensas ! Merci à Vivi que j'adore, Léo l'homme parfait, Hugo l'athlète, Axelle, Anastasia, Laure, Alexandre et ses fourmis, Julie pour ce semestre de folie arrosé de Long Island et de plongeurs dans notre super piscine.

A Hélène de m'avoir enseigné la rigueur et la belle chirurgie sénologique. A Justine notre maman poule à l'Oncopole. Aux IDE : Mathilde, Sybil, Jordane, Francky, Marion...

A M. Léonard et Christine pour m'avoir donné goût à la chirurgie.

A l'équipe de Ranguel, j'ai passé un semestre très enrichissant grâce à vous. Merci M. Rimailho, Marc, Steph, Charlotte, Elodie, Tiphaine et Benoit pour votre enseignement dans la bonne humeur. Merci à Ariane pour ton efficacité et la mise en page que je t'ai volée ! Merci à Flo et Caro, et à toutes mes collègues I(BO)DE et AS.

A Ninon, Mathilde et Thomas de m'avoir permis de boucler un premier recueil de données en 48h top chrono.

A mes cointernes et chefs de chir dig d'avoir rendu le semestre le plus rude de mon internat, l'un des plus sympas ! Merci à Thibaud et Francko. Merci à Hugues d'être toujours aux petits soins avec moi.

A mes cointernes et chefs Lillois qui m'ont accueillie à bras ouverts, une pinte à la main ! J'ai passé un interCHU merveilleux grâce à vous. Merci à Alice pour ta gentillesse, tu seras une maman merveilleuse. Merci à Céline pour les sorties culinaires et sportives.

Évaluation de la valeur pronostique
du ratio sFlt-1/PlGF en cas de
pré-éclampsie avérée

Table des matières

Abréviations.....	4
Introduction	6
A. Définitions et épidémiologie.....	7
B. Physiopathologie.....	8
C. Biomarqueurs sFlt-1 et PlGF	9
D. Objectifs de l'étude.....	11
Matériels et méthodes	12
A. Design et population de l'étude	13
B. Définition des issues materno-fœtales défavorables.....	13
C. Dosage du ratio sFlt-1/PlGF	14
D. Analyse statistique	15
Résultats.....	17
A. Caractéristiques de la population	18
B. Valeur prédictive du ratio sFlt-1/PlGF	20
1) Sur la population globale	20
2) Sur la population de grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA au diagnostic	23
C. Valeur du ratio sFlt-1/PlGF et délai diagnostic-naissance	26
D. Nomogramme	28
1) Sur la population globale	28
2) Sur la population de grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA au diagnostic	30
Discussion	33
A. Résultats principaux.....	34
B. Forces de l'étude.....	35
C. Limites de l'étude.....	36
D. Comparaison à la littérature	36
E. Perspectives et application clinique	40

Conclusion	41
Bibliographie	43
Annexes.....	47
A. Abstract sélectionné et présenté au cours d'une communication orale aux 42 ^{èmes} Journées Nationales du CNGOF	48
B. Compte rendu d'approbation du CEROG.....	49

Abréviations

AUC : area under the curve = surface de l'aire sous la courbe

CEROG : comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie

CHU : centre hospitalier universitaire

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CNGOF : collège national de gynécologie obstétrique de France

HR : hazard ratio

HRP : hématome rétro-placentaire

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

IMFD : issue materno-foetale défavorable

MFIU : mort foetale in utero

OAP : œdème aigu pulmonaire

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

PE : pré-éclampsie

pg/mL : picogrammes par millilitre

PIGF : placental growth factor

RCF : rythme cardiaque foetal

RCIU : retard de croissance intra-utérin

ROC : receiving operating curve

SA : semaine d'aménorrhée

sFlt-1 : soluble fms-like tyrosine kinase 1

TGP : transaminase glutamo-pyruvique

VEGF : vascular endothelial growth factor

VEGF-R1 : récepteur au VEGF de type 1

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

Introduction

A. Définitions et épidémiologie

La pré-éclampsie (PE) est une pathologie obstétricale d'origine placentaire. Elle est définie en France par l'association d'une hypertension artérielle (HTA) gravidique (pression artérielle systolique (PAS) \geq 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) \geq 90 mmHg) et d'une protéinurie (\geq 0,3 g/24h ou rapport protéinurie/créatininurie \geq 0,3 g/g) de novo à partir de 20 semaines d'aménorrhée (SA). (1)

Son incidence varie en France entre 1 et 3% chez les nullipares, et entre 0.5 et 1.5% chez les multipares. (2) Elle reste la quatrième cause de décès maternels, après les hémorragies obstétricales, les embolies amniotiques et les complications thrombo-emboliques veineuses. (3) Responsable d'un tiers des naissances de grands prématurés, elle représente une cause majeure de retard de croissance intra-utérin (RCIU). (4)

Selon le consensus national français de 2008, elle est considérée sévère lorsque le tableau clinique est compliqué par au moins un des critères suivants : (5)

- HTA sévère : PAS \geq 160 mmHg et/ou PAD \geq 110 mmHg,
- Atteinte rénale : oligurie (diurèse $<$ 500 mL/24h) ou créatininémie $>$ 135 mmol/L ou protéinurie $>$ 5 g/24h,
- Œdème aigu pulmonaire (OAP),
- Thrombopénie \leq 100 G/L,
- HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count),
- Eclampsie,
- Hématome rétro-placentaire (HRP),
- Retentissement foetal : RCIU ou altération du rythme cardiaque foetal (RCF).

B. Physiopathologie

Sa physiopathologie reste imparfaitement comprise. Redman et Roberts proposent un modèle en deux étapes. (6,7)

La première étape, ou phase pré-symptomatique, correspond à un défaut de placentation résultant d'une invasion insuffisante des artères spiralées (branches terminales des artères utérines) par les cytotrophoblastes extra-villeux.

Au cours des grossesses physiologiques, les artères spiralées perdent en partie leurs composantes élastique et musculaire afin de permettre une dilatation luminale terminale et la vascularisation de l'espace inter-villeux. La placentation normale et ce remodelage se font dans un environnement hypoxique physiologique (1 à 2 % de pression en oxygène) et le retour à la normoxie s'opère progressivement avec le développement d'une vascularisation. (8)

Au cours des grossesses pré-éclamptiques, il y a donc un défaut de remodelage des artères spiralées qui gardent leurs propriétés de vasoconstriction aboutissant à une augmentation des résistances vasculaires et à la réduction de la perfusion utéro-placentaire. En découlent des phénomènes d'ischémie/reperfusion au niveau de la chambre inter-villeuse et la génération d'un stress oxydant majeur. (9) Cela induit la libération de divers facteurs angiogéniques/anti-angiogéniques, de cytokines inflammatoires et de débris placentaires toxiques responsables de la seconde étape.

Cette dernière, appelée phase symptomatique, est définie par l'apparition du syndrome maternel. Elle est secondaire à une dysfonction endothéliale et à une inflammation systémique responsables d'une contraction des cellules musculaires lisses, d'une augmentation des résistances vasculaires et d'une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, avec production d'angiotensine II. Ces phénomènes peuvent aboutir à une réduction de la perfusion de tous les organes et potentiellement à une défaillance multi-viscérale. (10)

C. Biomarqueurs sFlt-1 et PlGF

Parmi les différents facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques libérés dans ce contexte de stress oxydant, le Placental Growth Factor (PlGF) et le récepteur soluble fms-like Tyrosine kinase-1 (sFlt-1) offrent une aide précieuse dans la prise en charge de la PE.

Le PlGF est un puissant facteur de croissance de la famille du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Sa concentration augmente au cours de la grossesse jusqu'à 32 SA environ puis diminue. (Figure 1) En se liant à son récepteur membranaire : le récepteur au VEGF de type 1 (VEGF-R1), le PlGF joue un rôle essentiel dans le développement vasculaire fœto-placentaire par ses propriétés pro-angiogéniques, prolifératives, et de survie cellulaire.

Le sFlt-1 correspond à la fraction soluble du VEGF-R1. Il circule dans le sang maternel en quantité croissante dès la seconde partie de la grossesse. (Figure 1) Il s'agit d'un facteur anti-angiogénique qui antagonise le PlGF et l'empêche ainsi d'interagir avec son récepteur membranaire.

Lorsque la fonction endothéliale est normale, la production placentaire du PlGF et du sFlt-1 est équilibrée. Une expression accrue du sFlt1, associée à une diminution du PlGF, joue un rôle clé dans la pathogenèse de la PE. (6,11) (Figure 1) L'augmentation du sFlt-1 circulant est antérieure au début de la maladie clinique et serait corrélée à la gravité de la maladie. (10)

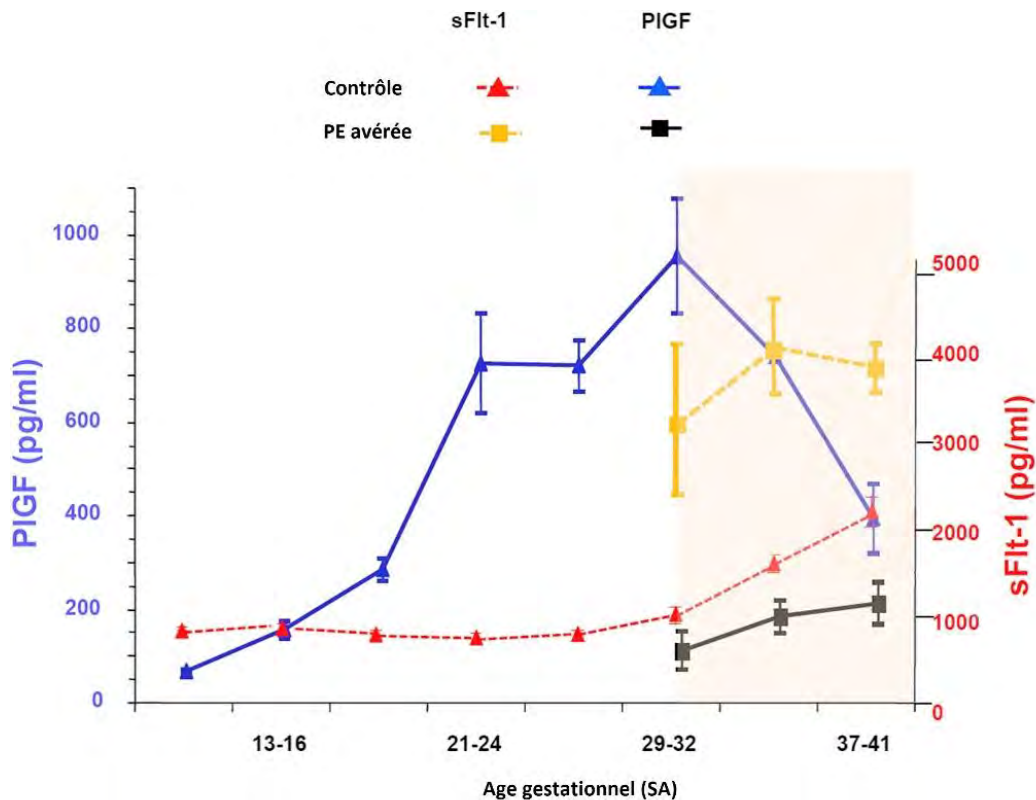


Figure 1 : Taux circulants du PIGF et du sFlt-1 au cours de la grossesse physiologique et de la PE. Adapté de Redman et al. (6)

En pratique clinique, le dosage du ratio sFlt-1/PIGF permettrait d'aider au diagnostic de la PE avec une excellente valeur prédictive négative (99,3% IC95% [97,9-99,9]) à une semaine en cas de ratio inférieur à 38. (12)

Grâce à leur précocité, ces biomarqueurs auraient également un intérêt pronostique dans la survenue de complications materno-fœtales. En effet, les éléments actuels de diagnostic (critères cliniques) et de dépistage (facteurs de risque) ne sont pas suffisamment sensibles ni spécifiques pour évaluer la sévérité et prédire l'évolution défavorable d'une PE avérée.

Dans la littérature, le ratio sFlt-1/PIGF offre une valeur prédictive positive supérieure à celle de chacun des deux facteurs prise isolément. (13,14) Selon Rana, un rapport sFlt-1/PIGF supérieur ou égal à 85 serait prédictif de la survenue d'effets indésirables à deux semaines pour la mère et le fœtus, et sa valeur serait inversement corrélée au temps écoulé entre le diagnostic de PE et l'accouchement. (15)

De plus, selon certains auteurs, un ratio sFlt-1/PlGF supérieur à 655 avant 34 SA serait hautement prédictif d'une PE nécessitant une décision d'extraction fœtale dans les 48 heures. (16) Or ces données sont basées sur des populations très différentes et ne présentant qu'une « suspicion » de PE (œdèmes, thrombopénie...). Elles nécessitent donc d'être validées sur une population de patientes présentant une PE avérée. D'autre part, il serait intéressant de comparer le ratio aux outils clinico-biologiques usuels en terme de performance pronostique.

La dynamique de l'évolution clinique de la PE peut varier énormément et est difficilement prédictible avec les paramètres usuels. Dans ce contexte, un modèle prédictif apporterait une aide à la prise en charge à plusieurs niveaux : en améliorant le triage des patientes, en optimisant la décision du type d'établissement d'hospitalisation, et en participant à la conduite à tenir quant à la poursuite de la grossesse.

Le ratio sFlt-1/PlGF est actuellement dosé en routine au centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse chez toutes les patientes hospitalisées pour PE (protocole de service, en lien avec l'Institut Fédératif de Biologie - Laboratoire de Biochimie - Dr S. Hamdi). Il apparaît pertinent d'étudier son apport sur cette population de patientes.

D. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est donc d'évaluer la valeur pronostique du ratio sFlt-1/PlGF sur la survenue d'une issue materno-fœtale défavorable (IMFD) en cas de PE avérée dans la population globale, et dans la sous-population des patientes hospitalisées pour PE précoce (terme inférieur à 34 SA).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la corrélation entre la valeur du ratio et le délai diagnostic-accouchement, et l'intérêt de l'associer à d'autres paramètres clinico-biologiques pour évaluer le pronostic.

Matériels et méthodes

A. Design et population de l'étude

Il s'agit d'une étude analytique observationnelle, rétrospective, monocentrique réalisée au sein de la maternité Paule de Viguié du CHU de Toulouse (type III).

Nous avons inclus toutes les patientes porteuses d'une grossesse mono-fœtale, hospitalisées pour la prise en charge d'une PE avérée. Le diagnostic de PE correspondait à l'association d'une HTA gravidique (PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg) et d'une protéinurie (\geq 0,3 g/24h ou rapport protéinurie/créatininurie \geq 0,3 g/g) observée de novo à partir de 20 SA.

Nous avons exclu les patientes présentant des critères d'extraction d'emblée, une PE dans le post-partum, une grossesse multiple, ou celles ayant été transférées avant l'accouchement dans une autre maternité.

Les données médicales maternelles et fœtales proviennent du dossier obstétrical et médical du CHU de Toulouse. Elles ont été recueillies après information et anonymisées en conformité avec les lois "Informatique et Libertés". Notre étude a obtenu l'approbation du Comité d'Éthique de la Recherche en Obstétrique et Gynécologie (CEROG) sous le numéro 2018-OBS-1204.

B. Définition des issues materno-fœtales défavorables (IMFD)

Nous avons considéré comme une issue maternelle défavorable la survenue :

- d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD),
- d'un OAP,
- d'une HTA sévère non contrôlée malgré un traitement anti-hypertenseur intraveineux,
- d'un HRP,
- d'une éclampsie,
- d'un HELLP syndrome,

- d'un œdème cérébral,
- d'une hémorragie cérébrale avec des troubles visuels,
- d'une atteinte rénale sévère (insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 114,4 $\mu\text{mol/L}$ ou anurie).

Chez le fœtus, nous avons considéré les issues défavorables comme la survenue :

- d'une mort fœtale in utero (MFIU),
- d'une altération sévère du RCF,
- d'une dégradation des doppler fœtaux, faisant porter l'indication d'une extraction fœtale.

Ces définitions étaient en accord avec les critères choisis dans la majorité des études s'intéressant aux facteurs prédictifs dans la PE. (12,15,17,18)

C. Dosage du ratio sFlt-1/PlGF

Les patientes incluses ont toutes bénéficié d'un bilan biologique réalisé au moment du diagnostic comprenant un dosage des marqueurs sFlt-1 et PlGF. Ce dernier a été effectué grâce à une technique automatisée par immunofluorescence (kit Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ KRYPTOR™) permettant une détermination quantitative des valeurs de sFlt-1 et PlGF exprimées en picogrammes par millilitre (pg/mL). Le ratio sFlt-1/PlGF a été calculé a posteriori avec les valeurs précédentes.

Le sang maternel a été collecté dans des tubes « secs », puis acheminé au laboratoire. Pour le dosage du sFlt-1, un échantillon de 8 μL de sérum a été nécessaire et la durée d'incubation a été de 9 minutes. Les limites de dosage ont été de 22 à 90000 pg/mL, les coefficients de variation intra-dosage et inter-dosage variaient respectivement entre 0,6-1,0%, et 1,0-4,4%.

Pour le dosage du PlGF, un échantillon de 70 μL de sérum a été nécessaire et la durée d'incubation a été de 29 minutes. Les limites de dosage ont été de 3,6 à 7000

pg/mL, les coefficients de variation intra-dosage et inter-dosage variaient respectivement entre 0,9-1,4%, et 1,6-6,8%.

Les tests ont été effectués par du personnel en aveugle des données médicales et de l'issue de la grossesse. La valeur du ratio n'a pas été utilisée par l'équipe obstétricale pour les décisions d'extraction. La prise en charge a donc été habituelle et non influencée par ce résultat avec une hospitalisation poursuivie jusqu'à l'accouchement dans tous les cas.

D. Analyse statistique

Les données sont exprimées en fréquence et pourcentage pour les variables qualitatives, et en moyenne et extrêmes ou médiane et interquartiles pour les variables quantitatives. Une analyse bivariée a permis de croiser ces variables avec l'évènement « IMFD ». Nous avons réalisé pour les variables quantitatives, des tests de comparaison de moyenne (test t de Student) ou de rangs (Mann-Whitney) selon la normalité de la variable. Nous avons utilisé pour la comparaison des variables qualitatives le test statistique du Chi2 ou le test exact de Fisher lorsque le Chi2 n'était pas applicable (effectifs théoriques inférieurs à cinq).

Des courbes ROC (Receiving Operating Curve) ont été réalisées afin de comparer la valeur prédictive du ratio et celle des variables cliniques et biologiques utilisées habituellement, vis-à-vis du risque d'IMFD. Une valeur seuil du ratio a été déduite permettant un classement optimal des patientes. La sensibilité, la spécificité, ainsi que les valeurs prédictives positive et négative et les rapports de vraisemblance de cette valeur seuil ont été déterminées.

Les courbes de survie concernant le risque d'IMFD au fil du temps et le délai entre le diagnostic et l'accouchement ont été estimés par la méthode de Kaplan Meier avec des intervalles de confiance de 95%.

Les variables avec un degré de significativité inférieur à 0,20 ont été incluses dans une analyse multivariée par régression logistique descendante pas à pas afin d'améliorer la prédiction de la survenue d'une IMFD. Les variables non significatives ont été éliminées séquentiellement. Cela a permis de proposer un nomogramme permettant de prédire le risque de survenue d'une IMFD.

Nous avons répété chacune de ces analyses dans la sous-population des patientes ayant un terme inférieur à 34 SA au moment du diagnostic.

Les valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels SPSS statistics version 20.0, R package, GraphPad Prism et MedCalc.

Résultats

A. Caractéristiques de la population

Entre octobre 2016 et novembre 2018, 183 grossesses compliquées d'une PE et ayant bénéficié d'un dosage du ratio sFlt-1/PlGF ont été recensées, dont 156 étaient éligibles. Une patiente a présenté deux grossesses compliquées chacune d'une PE sur la période.

25 grossesses ont été exclues pour les raisons suivantes : grossesse gémellaire (n = 6), grossesse triple (n = 1), IMFD au diagnostic (n = 2), transfert dans une autre maternité avant l'accouchement (n = 6), PE dans le post-partum (n = 2) et perdue de vue (n = 10). (Figure 2)

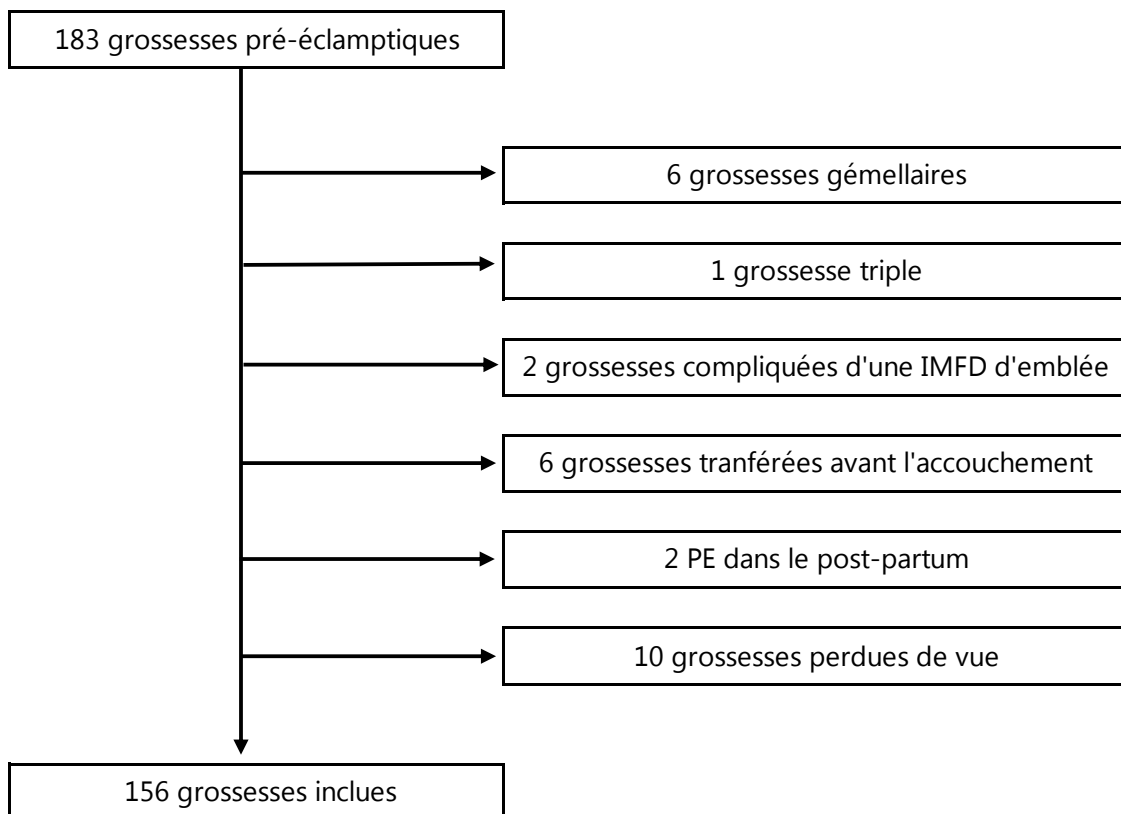


Figure 2 : diagramme de flux

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques au moment du diagnostic de la population globale et des grossesses qui se sont compliquées ou non d'une IMFD sont présentées dans le tableau 1.

	Toutes les grossesses incluses	Grossesses compliquées d'une IMFD	Grossesses non compliquées d'une IMFD	Valeur de p
Caractéristiques démographiques				
N	156	92	64	
Âge maternel, ans (extrêmes)	31 (16-46)	30 (16-43)	32 (20-46)	0,226
Nulliparité, n (%)	97 (62,2%)	57 (61,9%)	40 (62,5%)	0,945
IMC, kg/m ² (extrêmes)	26 (17-58)	26 (17-50)	26 (17-58)	0,359
Origine ethnique, n (%)				0,786
Caucasienne	109 (69,9%)	63 (68,4%)	46 (71,8%)	
Asiatique	5 (3,2%)	4 (4,3%)	1 (1,5%)	
Africaine	37 (23,7%)	22 (23,9%)	15 (23,4%)	
Autre	5 (3,2%)	3 (3,2%)	2 (3,1%)	
Antécédent de PE, n (%)	21 (13,5%)	11 (11,9%)	10 (15,6%)	0,509
HTA chronique, n (%)	16 (10,3%)	11 (11,9%)	5 (7,8%)	0,401
Tabagisme pendant la grossesse, n (%)	23 (14,7%)	12 (13%)	11 (17,1%)	0,473
Caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic				
Âge gestationnel, SA (extrêmes)	31,2 (21-41)	29 (21-38)	35 (27-41)	< 0,001
Pression artérielle, mmHg (extrêmes)				
Systolique	155 (120-24)	159 (130-240)	151 (120-190)	0,002
Diastolique	93,9 (60-140)	96 (70-140)	91 (60-110)	0,001
Hémoglobine, g/L (extrêmes)	11,7 (7,5-14,8)	11,7 (8-14,8)	11,7 (7,5-14,6)	0,992
Plaquettes, G/L (extrêmes)	222,9 (51-409)	224 (51-409)	222 (97-361)	0,849
Créatininémie, µmol/L (extrêmes)	61,6 (11-162)	63 (11-162)	60 (42-96)	0,303
TGP, UI/L (extrêmes)	28 (7-617)	36 (7-617)	17 (8-39)	0,001
Acide urique, µmol/L (extrêmes)	350 (183-576)	359 (204-576)	337 (183-538)	0,074
Protéinurie/créatininurie, g/g (extrêmes)	3,2 (0,06-23,5)	3,0 (0,12-23,5)	2,4 (0,06-18,43)	0,069
sFlt-1/PIGF, pg/pg (extrêmes)	1365,6 (5-8761)	1993 (116-8761)	459 (5-4554)	< 0,001

Tableau 1 : Caractéristiques des grossesses au moment de l'inclusion classées en fonction de la survenue ou non d'une IMFD (IMC : indice de masse corporelle, TGP : transaminase glutamopyruvique)

L'âge gestationnel au diagnostic était significativement plus bas au cours des grossesses ayant présentées une IMFD par rapport à celles qui ne se sont pas compliquées. Également de manière significative, la PAS, la PAD, le taux de TGP et la valeur du ratio sFlt-1/PIGF au diagnostic étaient plus élevés chez les grossesses ayant eu une complication.

109 des 156 grossesses (69,9%) avaient un terme inférieur à 34 SA lors du diagnostic de PE.

92 grossesses (59%) se sont compliquées d'une IMFD. Il s'agissait dans 6,5% des cas d'un OAP, dans 11,9% des cas d'une HTA non contrôlée, dans 20,6% d'un HELLP syndrome, dans 5,4% d'une insuffisance rénale sévère ou d'une anurie, dans 4,3% d'un

HRP, dans 40,2% d'anomalies sévères du RCF, dans 5,4% d'altérations des doppler fœtaux et dans 5,4% des cas d'une MFIU. 29 grossesses avaient présenté une IMFD dans les 48 heures suivant le diagnostic.

B. Valeur prédictive du ratio sFlt-1/PIGF

1) Sur la population globale

La surface de l'aire sous la courbe ROC (AUC) du ratio sFlt-1/PIGF était de 0,875 vis-à-vis du risque d'IMFD. À titre de comparaison, nous avons effectué des analyses ROC et calculé l'AUC pour la PAD, les taux de TGP et d'acide urique à l'admission. Le ratio présentait une AUC supérieure à ces paramètres et la différence entre les AUC était significative pour chaque paramètre pris séparément ($p < 0,001$). (Figure 3)

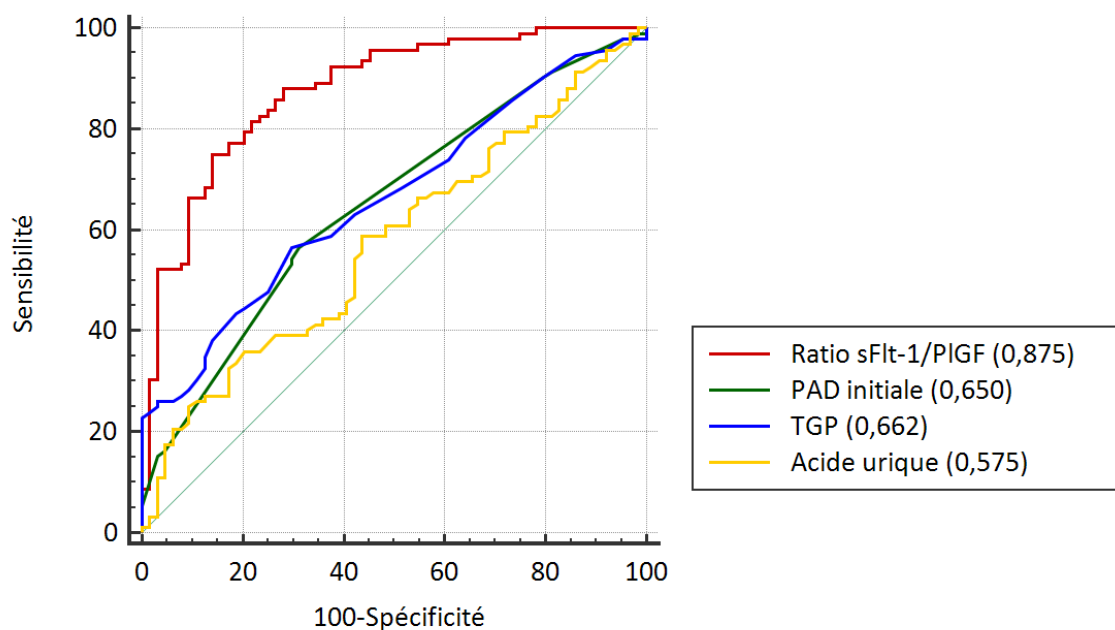


Figure 3 : Courbes ROC de la prédiction d'une IMFD pour le ratio sFlt-1/PIGF, la PAD initiale et les taux de TGP et d'acide urique sur la population globale. La valeur de l'AUC est indiquée entre parenthèses à côté de chaque paramètre ($p < 0,001$).

Une valeur seuil du ratio à 468 en a été déduite, permettant un classement optimal des grossesses. Ce seuil offrait une sensibilité de 88%, une spécificité de 71%, des rapports de vraisemblance positif de 3.13, négatif de 0.16 et des valeurs prédictives positive (VPP) de 81% et négative (VPN) de 80%.

La valeur du ratio sFlt-1/PIGF lors du diagnostic était associée à la survenue d'une IMFD. (Figure 4) Sa valeur médiane chez les grossesses ayant présenté une IMFD par rapport à celles non compliquées était de 1544 contre 224 ($p < 0,001$).

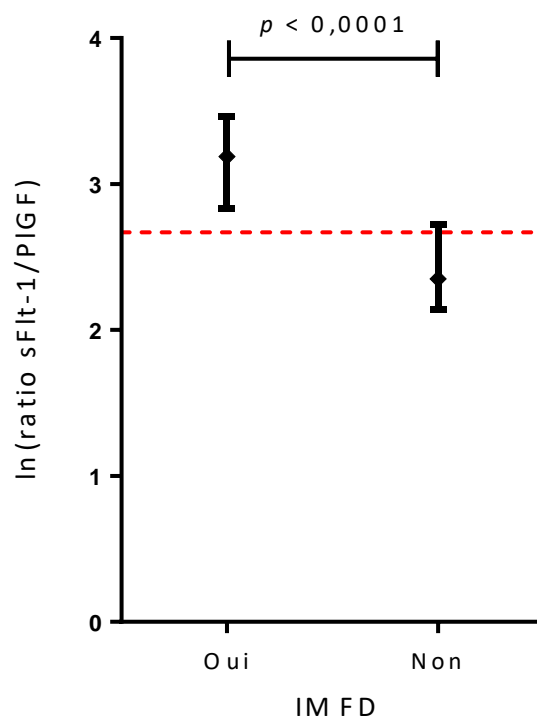
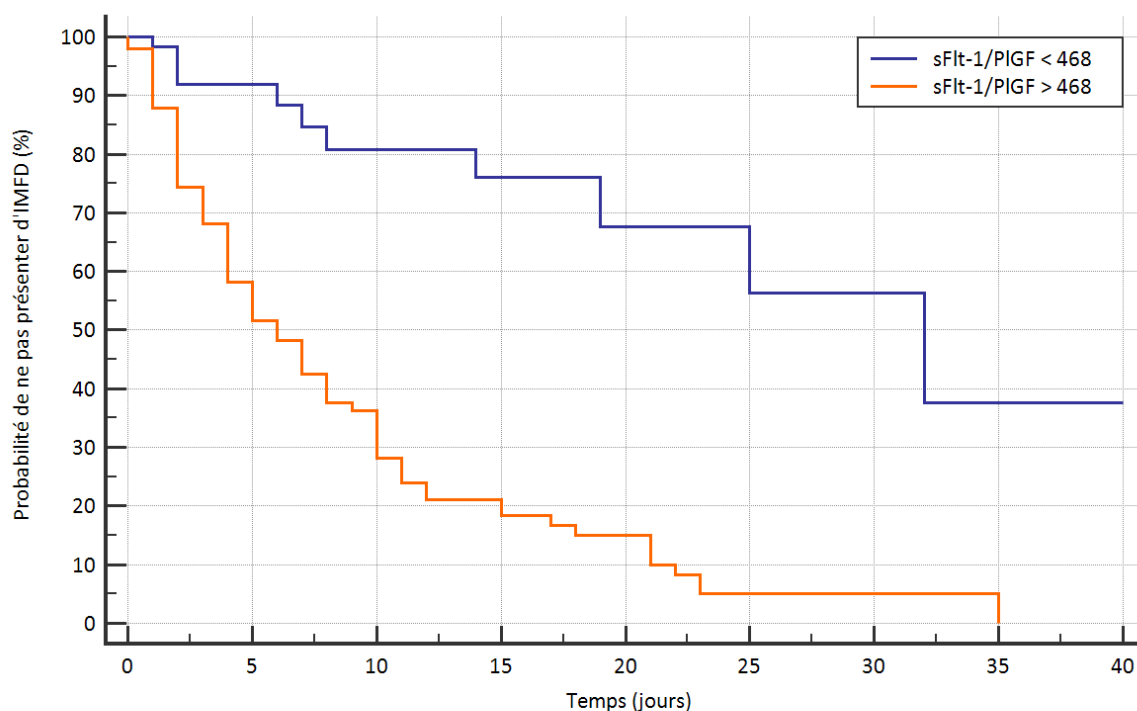


Figure 4 : Distribution de la valeur du ratio sFlt-1/PIGF après transformation logarithmique en fonction de la survenue ou non d'une IMFD dans la population globale. La ligne rouge en pointillés représente la valeur seuil 468.

L'analyse des courbes de survie de Kaplan Meier a confirmé une relation significative (test de Logrank $p < 0,001$) entre le ratio sFlt-1/PIGF supérieur à 468 et la survenue d'une IMFD (Hazard Ratio HR 3,62 IC95% [2,34-5,62]). (Figure 5)



Nombre de patientes à risque :

sFlt-1/PIGF < 468

57 26 18 13 8 4 3 1 0

sFlt-1/PIGF > 468

97 46 20 13 9 3 2 0 0

Figure 5 : Courbes de survie de Kaplan Meier pour la probabilité de ne pas présenter une IMFD en fonction de la valeur seuil du ratio sFlt-1/PIGF à 468 dans la population globale ($p < 0,001$).

Ainsi, 92% des grossesses présentant une valeur du ratio sFlt-1/PIGF inférieure à 468 à l'entrée ne présentaient pas d'IMFD durant les cinq premiers jours suivant le diagnostic. Tandis que 51% des grossesses avec un ratio supérieur à 468 se sont compliquées dans les cinq jours.

A quinze jours, 76% des grossesses ne se sont pas compliquées dans le groupe des patientes avec un ratio inférieur à 468 contre 18% dans le groupe supérieur à 468.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la valeur du ratio sFlt-1/PIGF lors du diagnostic et la survenue d'une IMFD à 48 heures.

2) Sur la population de grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA au diagnostic

L'AUC du ratio sFlt-1/PIGF était de 0,815 vis-à-vis du risque d'IMFD et la différence entre les AUC était également significative pour chaque paramètre usuel pris séparément ($p = 0,018$ pour la PAD initiale, $p = 0,013$ pour les TGP et $p < 0,001$ pour l'acide urique). (Figure 6)

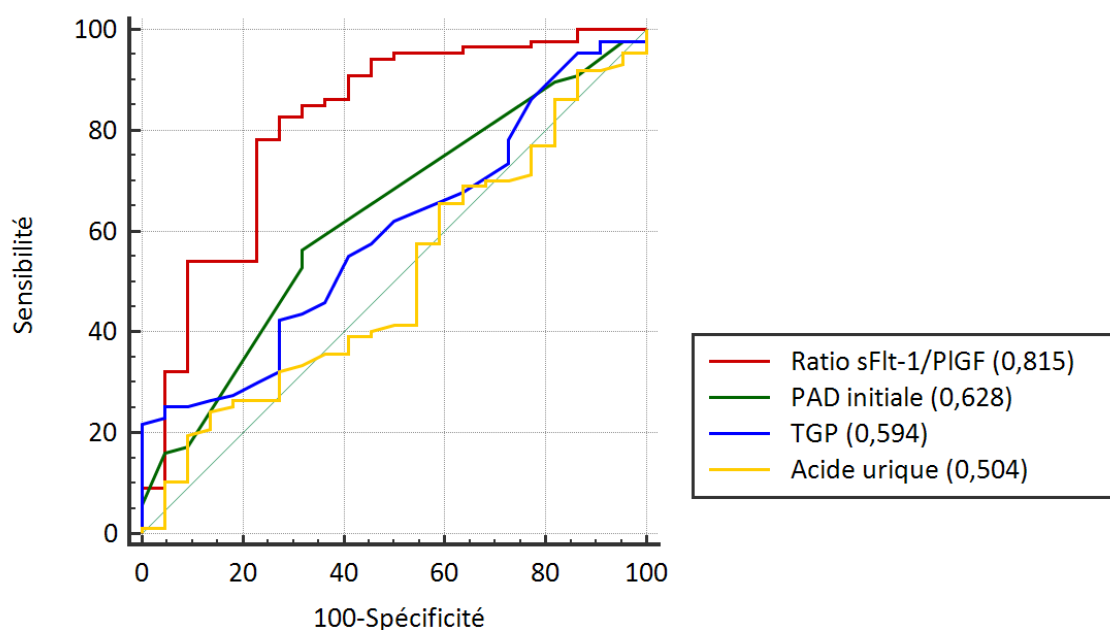


Figure 6 : Courbes ROC de la prédiction d'une IMFD pour le ratio sFlt-1/PIGF, la PAD initiale et les taux de TGP et d'acide urique sur la population de grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA au diagnostic. La valeur de l'AUC est indiquée entre parenthèses à côté de chaque paramètre ($p = 0,018$ pour la PAD initiale, $p = 0,013$ pour les TGP et $p < 0,001$ pour l'acide urique).

Nous en avons déduit une valeur seuil du ratio à 293 qui classait au mieux les patientes avec une sensibilité de 95%, une spécificité de 50%, des rapports de vraisemblance positif de 1.90, négatif de 0.09 et une VPP de 88% et VPN de 73%.

La valeur du ratio sFlt-1/PlGF lors du diagnostic était associée à la survenue d'une IMFD. (Figure 7) Sa valeur médiane chez les grossesses ayant présenté une IMFD par rapport à celles non compliquées était de 1585 contre 277 ($p < 0,001$).

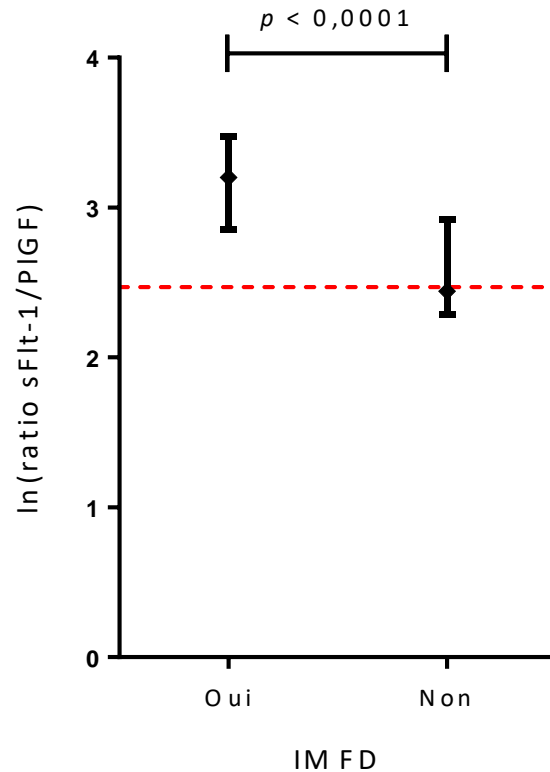
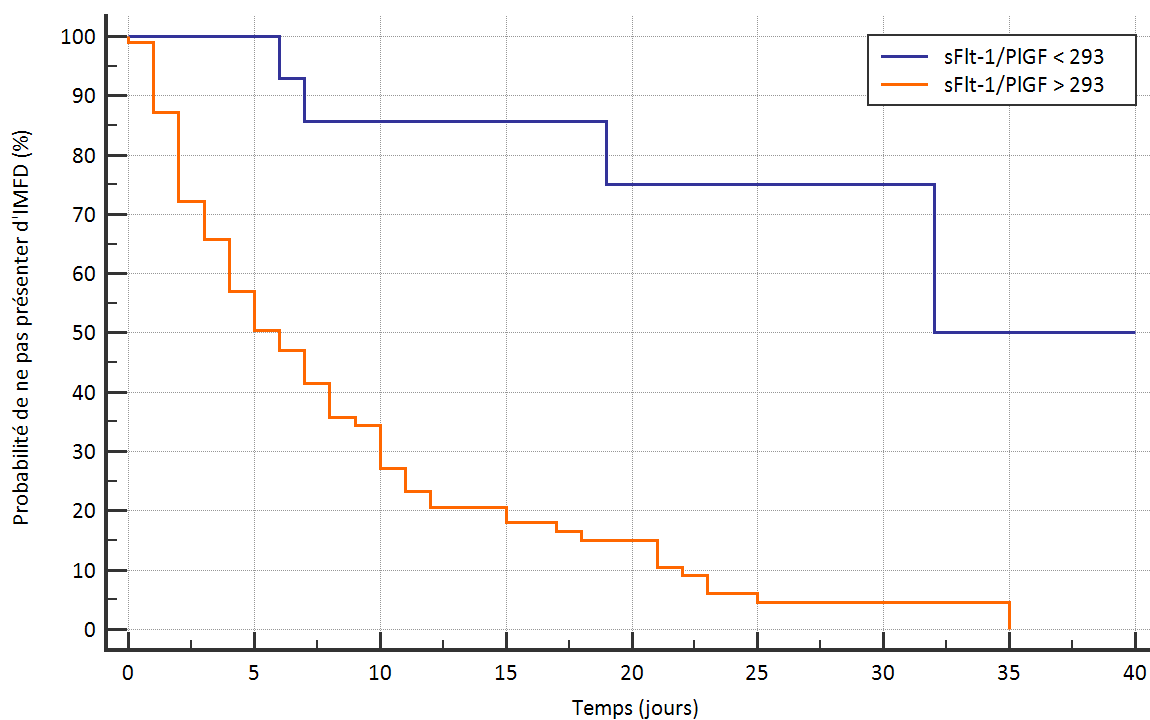


Figure 7 : Distribution de la valeur du ratio sFlt-1/PlGF après transformation logarithmique en fonction de la survenue ou non d'une IMFD dans la population des grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA. La ligne rouge en pointillés représente la valeur seuil 293.

L'analyse des courbes de survie de Kaplan Meier en fonction de cette valeur seuil a confirmé une relation significative (test de Logrank $p < 0,0001$) entre le ratio sFlt-1/PlGF lorsqu'il est supérieur à 293 et la survenue d'une IMFD (HR 3,61 IC95% [2,13-6,10]). (Figure 8)



Nombre de patientes à risque :

sFlt-1/PIGF < 293	15	14	11	9	7	4	3	1	0
sFlt-1/PIGF > 293	93	46	21	14	10	3	2	0	0

Figure 8 : Courbes de survie de Kaplan Meier pour la probabilité de ne pas présenter une IMFD en fonction de valeur seuil du ratio sFlt-1/PIGF à 293 dans la sous population des grossesses dont le terme est inférieur à 34 SA ($p < 0,0001$).

100% des grossesses présentant une valeur du ratio sFlt-1/PIGF inférieure à 293 à l'entrée ne présentaient pas d'IMFD durant les cinq premiers jours suivant le diagnostic. Tandis que 50% des grossesses avec un ratio supérieur à 293 s'étaient déjà compliquées.

A quinze jours, 85% des grossesses ne se sont pas compliquées dans le groupe avec un ratio inférieur à 293 contre 18% dans le groupe supérieur à 293.

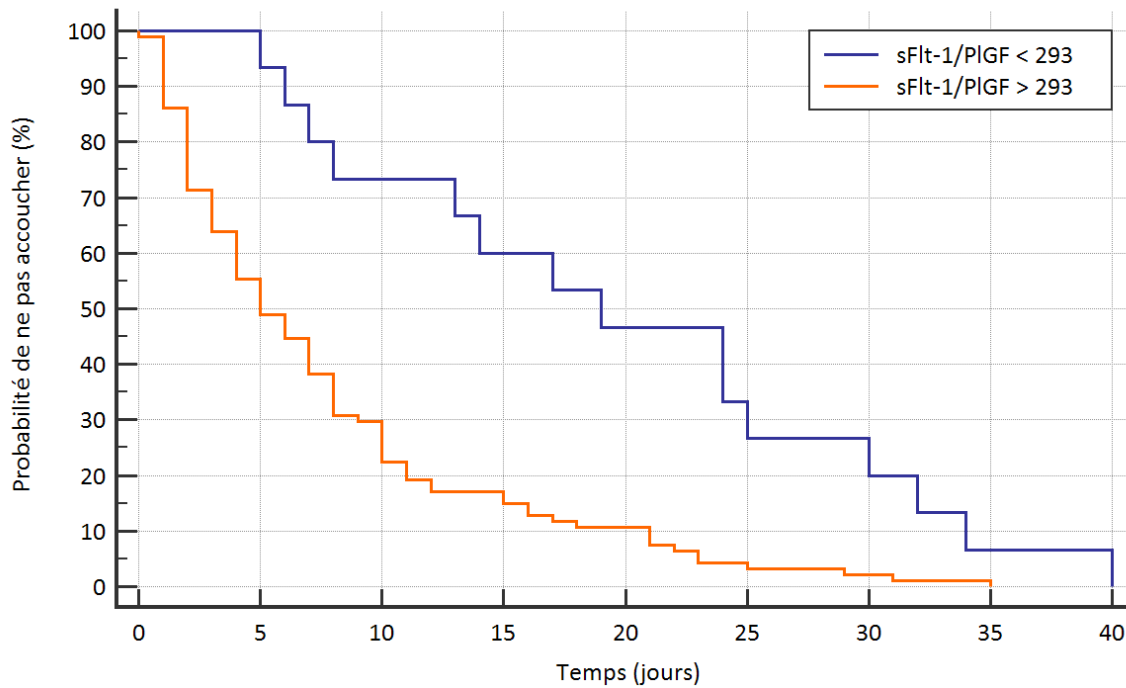
C. Valeur du ratio sFlt-1/PlGF et délai diagnostic-naissance

48,7% (n=76) des naissances ont eu lieu dans les 48 heures, 75% (n=117) dans les 7 jours, et le délai moyen entre le diagnostic et l'accouchement était de 5,8 jours (0-40).

81,4% (n=127) des naissances se sont faites par césarienne. Le poids moyen des enfants à la naissance était de 1636 g (225-3970) et le taux de naissance vivante était de 94,9 % (n=148). 6 enfants sont morts nés et 2 sont décédés dans les premières heures de vie en lien avec une extrême prématurité.

L'analyse de survie n'a pas mis en évidence d'association significative entre la valeur seuil du ratio à 468 et le délai entre le diagnostic de PE et l'accouchement sur la population globale (test de Logrank $p = 0,204$).

Cependant, une association significative a été mise en évidence entre la valeur seuil 293 et le délai entre le diagnostic de PE et l'accouchement dans la sous population des grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA (test de Logrank $p < 0,001$, HR 2,49 IC95% [1,56-3,96]). (Figure 9)



Nombre de patientes à risque :

sFlt-1/PlGF < 293

15 14 11 9 7 4 3 1 0

sFlt-1/PlGF > 293

93 46 21 14 10 3 2 0 0

Figure 9 : Courbes de survie de Kaplan Meier pour la probabilité de ne pas accoucher en fonction de valeur seuil du ratio sFlt-1/PlGF à 293 dans la sous population des grossesses dont le terme est inférieur à 34 SA ($p < 0,001$).

100% des grossesses présentant une valeur du ratio sFlt-1/PlGF inférieure à 293 à l'entrée étaient poursuivies au 5^{ème} jour suivant le diagnostic. Tandis que 55% des grossesses avec un ratio supérieur à 293 avaient dû être interrompues.

A quinze jours, 60% des grossesses étaient toujours en cours dans le groupe avec un ratio inférieur à 293 contre 15% dans le groupe supérieur à 293.

D. Nomogramme

1) Sur la population globale

L'analyse multivariée a permis de sélectionner l'âge gestationnel au diagnostic, le taux de TGP et la valeur du ratio sFlt-1/PIGF dosés sur le bilan sanguin réalisé à l'entrée en hospitalisation afin de construire un nomogramme pour la prédiction de la survenue d'une IMFD dans la population globale. (Figure 10)

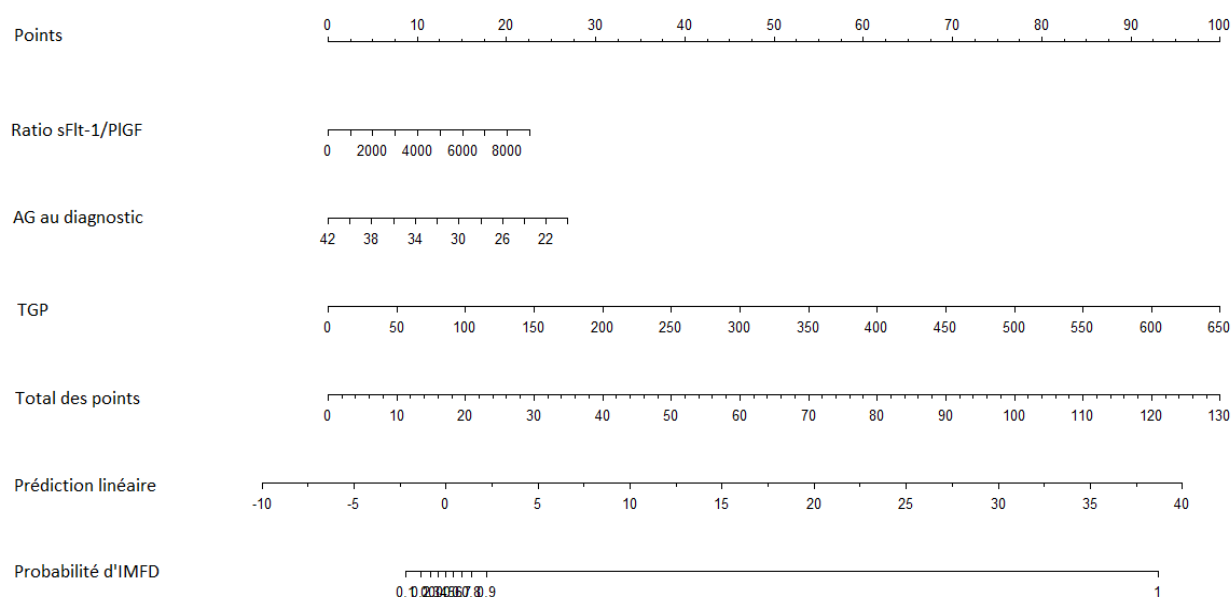


Figure 10 : Modèle de nomogramme permettant de prédire le risque de survenue d'une IMFD au cours des grossesses compliquées d'une PE avérée. Rechercher les valeurs appropriées du ratio sFlt-1/PIGF, de l'AG au diagnostic et du taux de TGP et projeter une ligne verticale sur l'échelle « Points » en haut du nomogramme. Ces points sont additionnés et le score correspondant est marqué sur l'échelle « Total des points ». Une ligne verticale est ensuite projetée de l'échelle « Total des points » à l'échelle « Probabilité d'IMFD » afin de déterminer la probabilité que la grossesse se complique. Par exemple, si le ratio sFlt-1/PIGF est estimé à 1000 (2,5 points), au terme de 30 SA (15 points) et que le taux de TGP est de 90 (15 points), le score total est de 32,5 points, ce qui correspond à une probabilité de présenter une IMFD de plus de 0,9, soit plus de 90%.

Sa courbe de calibration montrait une bonne concordance entre la probabilité observée de survenue d'une IMFD et la probabilité prédite, surtout lorsqu'elle était supérieure à 70%. (Figure 11)

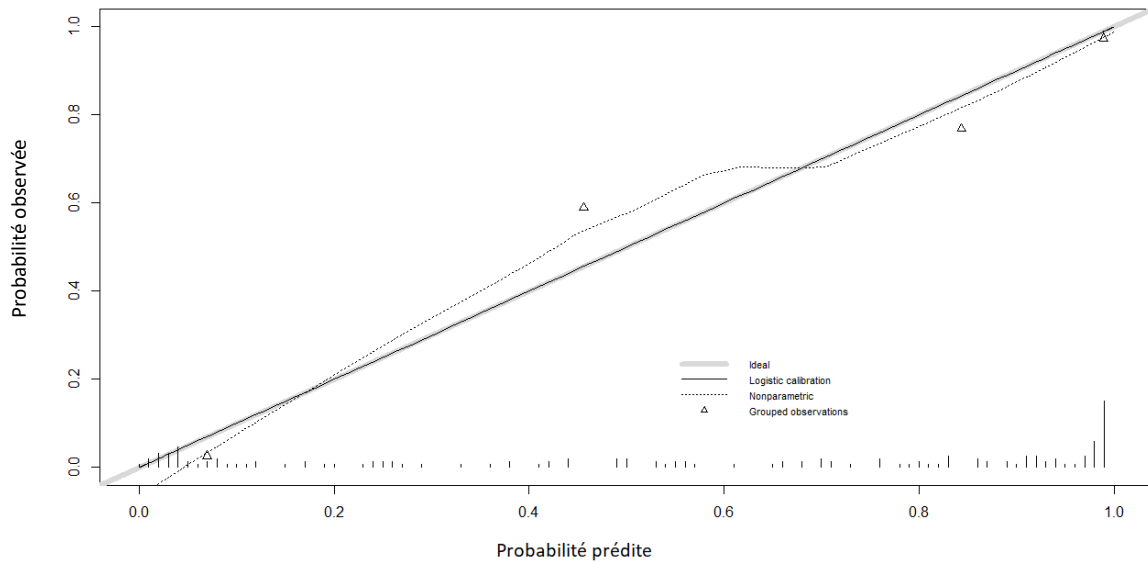


Figure 11 : Courbe de calibration du nomogramme dans la population globale

L'AUC de ce nomogramme était de 0,923 vis-à-vis du risque d'IMFD. Le ratio sFlt-1/PIGF, la PAD, les taux de TGP et d'acide urique à l'admission ne présentaient pas une AUC supérieure au nomogramme. Cette supériorité du nomogramme était significative pour chaque paramètre pris séparément ($p = 0,036$ pour le ratio sFlt-1/PIGF, $p < 0,001$ pour la PAD initiale, les TGP et l'acide urique). (Figure 12)

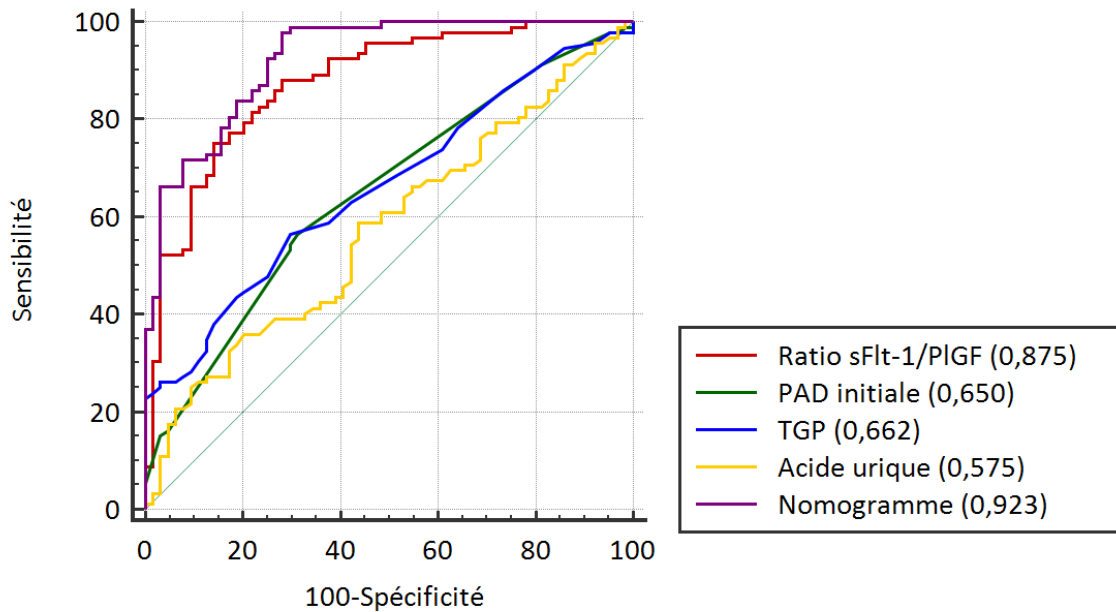


Figure 12 : Courbes ROC de la prédiction d'une IMFD pour le nomogramme, le ratio sFlt-1/PIGF, la PAD initiale et les taux de TGP et d'acide urique sur la population globale. La valeur de l'AUC est indiquée entre parenthèses à côté de chaque paramètre ($p = 0,036$ pour le ratio sFlt-1/PIGF, $p < 0,001$ pour la PAD initiale, les TGP et l'acide urique).

2) Sur la population de grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA au diagnostic

De la même manière, l'analyse multivariée a permis de sélectionner l'âge gestationnel et l'âge maternel au diagnostic, le taux de TGP et la valeur du ratio sFlt-1/PIGF dosés sur le bilan sanguin à l'entrée en hospitalisation afin de construire un nomogramme pour la prédiction de la survenue d'une IMFD dans la population des grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA. (Figure 13)

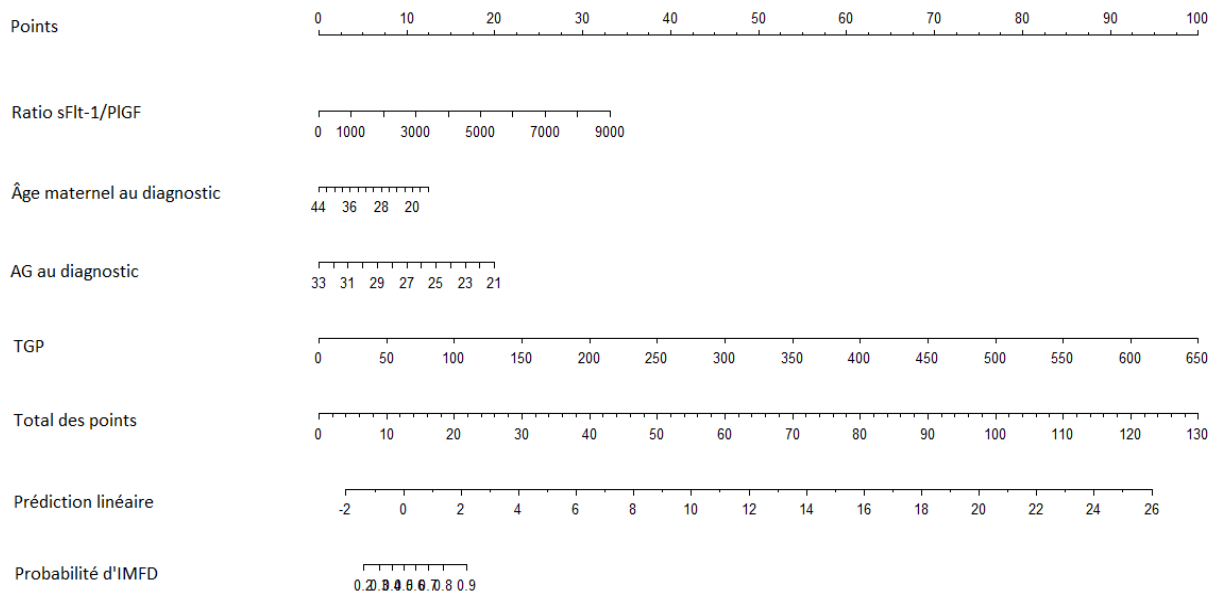


Figure 13 : Modèle de nomogramme permettant de prédire le risque de survenue d'une IMFD au cours des grossesses compliquées d'une PE avérée lorsque le terme est inférieur à 34 SA.

Sa courbe de calibration montrait une excellente concordance entre la probabilité observée de survenue d'une IMFD et la probabilité prédite. (Figure 14)

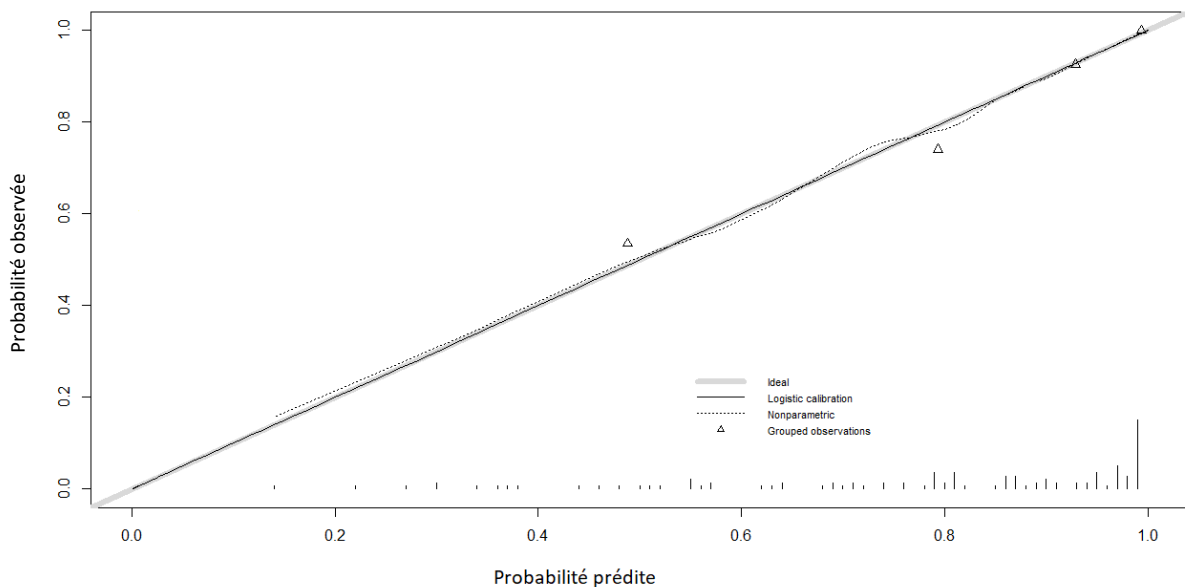


Figure 14 : Courbe de calibration du nomogramme dans la population de grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA.

L'AUC de ce nomogramme était de 0,849 vis-à-vis du risque d'IMFD. Le ratio sFlt-1/PIGF ($p = 0,359$), la PAD ($p < 0,001$), les taux de TGP ($p < 0,001$) et d'acide urique ($p < 0,001$) avaient chacun une AUC inférieure à celle du nomogramme. (Figure 15)

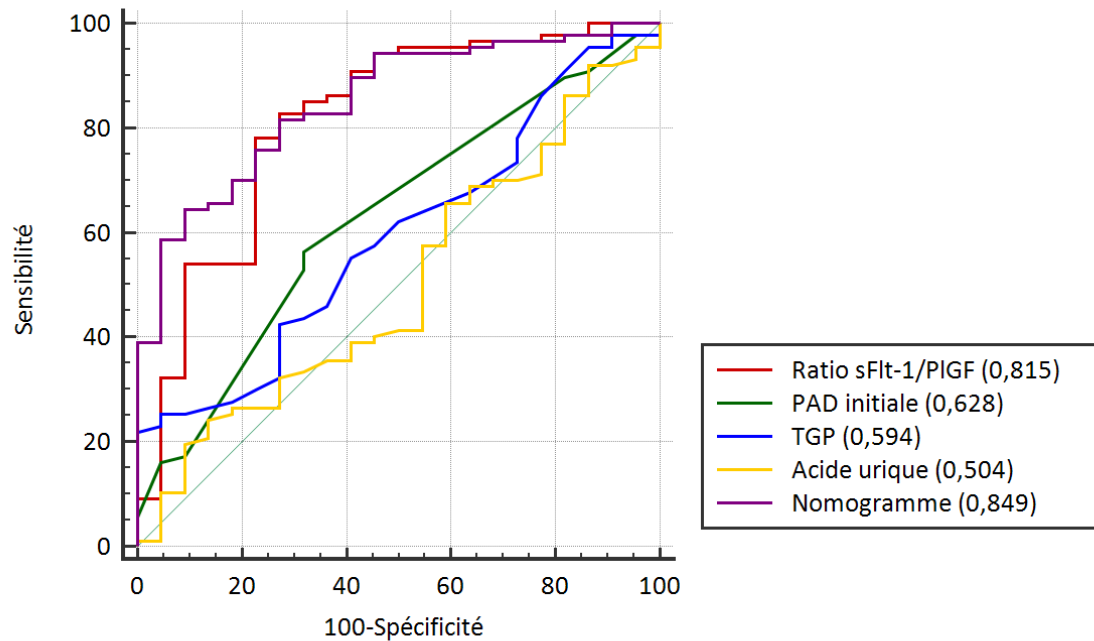


Figure 15 : Courbes ROC de la prédiction d'une IMFD pour le nomogramme, le ratio sFlt-1/PIGF, la PAD initiale et les taux de TGP et d'acide urique sur la population de grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA au diagnostic. La valeur de l'AUC est indiquée entre parenthèses à côté de chaque paramètre ($p = 0,359$ pour le ratio sFlt-1/PIGF, $p < 0,001$ pour la PAD initiale, les TGP et l'acide urique).

Discussion

A. Résultats principaux

La valeur du ratio sFlt-1/PlGF est statistiquement corrélée à la survenue d'une IMFD en cas de PE avérée. Son AUC est de 0,875 dans la population globale, et de 0,815 dans la sous-population des grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA. Ses valeurs sont significativement supérieures à celles des outils cliniques et biologiques usuels (pression artérielle, enzymes hépatiques, acide urique...).

La valeur seuil du ratio 468 permet un classement optimal des grossesses tous termes confondus avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 71%. Un ratio supérieur à 468 est associé à une augmentation du risque de survenue d'une IMFD (HR 3,62 IC95% [2,34-5,62] $p < 0,001$). Ainsi, avec une valeur inférieure à ce seuil à l'entrée, il n'y a pas eu de survenue d'IMFD observée dans les cinq jours pour 92% des grossesses. Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre cette valeur seuil et le délai entre le diagnostic de PE et l'accouchement sur la population globale ($p = 0,204$). Cela pourrait être dû aux modalités de prise en charge des grossesses pour lesquelles le diagnostic de PE est posé après 34 SA. En effet, au-delà de ce terme la prise en charge ne se veut plus conservatrice, un déclenchement est préconisé avant la survenue des complications et par conséquent le délai jusqu'à la naissance se voit écourté. (19)

La valeur seuil du ratio 293 permet un classement optimal des grossesses avec un terme inférieur à 34 SA au moment du diagnostic, avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 50%. Elle est statistiquement associée au risque de survenue d'une IMFD (HR 3,61 IC95% [2,13-6,10] $p < 0,001$), et au délai entre le diagnostic de PE et la naissance (HR 2,49 IC95% [1,56-3,96] $p < 0,001$). Le ratio sFlt-1/PlGF s'est avéré très utile dans cette sous population, car avec une valeur inférieure à 293 à l'entrée, aucune grossesse ne s'est compliquée d'une IMFD et n'a été interrompue dans les cinq premiers jours. C'est particulièrement dans cette population des PE précoces que le ratio pourrait être utile à la pratique clinique, avec un argument supplémentaire en faveur d'une prise en charge conservatrice en cas de de ratio inférieur à 293.

Nous avons proposé deux nomogrammes en fonction du terme au diagnostic permettant une évaluation de la prédiction de survenue d'une IMFD. Dans la population globale, lorsque le ratio sFlt-1/PIGF est associé à l'AG au diagnostic et au taux de TGP, on obtient un meilleur outil pronostic avec une AUC à 0,923 vis-à-vis du risque d'IMFD ($p = 0,036$). Avant 34 SA, lorsque le ratio sFlt-1/PIGF est associé à l'AG au diagnostic, à l'âge maternel et au taux de TGP, on obtient une AUC à 0,849 ($p = 0,359$). L'association à ces paramètres clinico-biologiques permet d'obtenir une meilleure valeur prédictive. En effet, l'AG d'apparition de la PE est inversement corrélé à la sévérité de la maladie et un taux de TGP plus élevé confère un degré de sévérité témoignant d'une atteinte hépatique avec possible début de HELLP syndrome. (15,20)

B. Forces de l'étude

Il s'agit à notre connaissance, de la première étude française étudiant la valeur prédictive du ratio sFlt-1/PIGF sur une population de patientes présentant une PE avérée.

Nous avons réalisé un recensement exhaustif durant deux années au sein d'une maternité de type 3 permettant d'analyser une population de 156 grossesses pré-éclamptiques dont 109 (69,9%) à un terme précoce inférieur à 34 SA. Dans la littérature, la limite d'âge gestationnel entre les PE précoces et tardives est également définie à 34 SA. (21) Nous avons distingué cette sous-population pour laquelle il serait intéressant de bénéficier d'outils pronostiques car la surveillance actuelle peine à prédire la survenue d'une éventuelle IMFD.

Nous avons étudié le pronostic à court terme (48h) car cela aurait pu permettre de définir une valeur seuil mettant en évidence un sous-groupe pour lequel une IMFD risque de survenir très rapidement et une extraction foetale sera nécessaire une fois la corticothérapie réalisée. Cependant, le ratio ne semble pas associé au risque d'IMFD à si court terme.

C. Limites de l'étude

La sous-population de grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA représente près de 70% (109/156) de notre population globale. Cette proportion est supérieure à celle retrouvée dans la littérature où seulement 42% à 52% des grossesses sont précoces. (13,16,22,23) Cela pourrait être expliqué par le caractère monocentrique de notre étude, au sein d'une maternité de type 3. Les PE prises en charge sont majoritairement précoces car les PE tardives sont habituellement transférées avant l'accouchement dans une maternité de type 2 ou 1, ce qui pourrait constituer un biais de sélection.

Un autre biais de notre étude est son caractère rétrospectif qui peut entraîner des difficultés d'interprétation ou des données manquantes au cours du recueil de données.

Enfin, l'équipe médicale pouvait avoir connaissance de la valeur du ratio, et même si la prise en charge était habituelle, on pourrait suspecter un biais de décision.

D. Comparaison à la littérature

Notre population a un effectif supérieur ou semblable à celui des publications étudiant des PE avérées, en particulier en ce qui concerne les grossesses à terme précoce. En 2012, Verlohren et al analysaient 164 grossesses pré-éclamptiques dont 69 avant 34 SA. Parmi ces dernières, celles ayant un ratio supérieur à 655 étaient les plus exposées au risque d'accouchement imminent : à 48 heures, seulement 29,4% étaient poursuivies ($p = 0,016$). (16) En 2014, Gomez et al appliquaient également ce cut off de 655 sur une population de 51 PE précoces dont 26 (51%) présentaient une IMFD. 92% des grossesses ayant un ratio supérieur à 655 avaient été interrompues dans les 48 heures ($p < 0,001$). (24) En 2018, Kose et al étudiaient également le délai entre le diagnostic et l'accouchement sur une population de 50 grossesses pré-éclamptiques. Aucune des grossesses avec un ratio supérieur au 75^{ème} percentile (5834) n'avaient

été interrompues à 48 heures. (22) Les seuils de notre étude sont donc un peu en deçà de ces valeurs.

D'autres auteurs ont analysé des populations plus importantes avec un diagnostic de PE suspecté devant des signes cliniques ou biologiques. Cependant, la proportion de grossesses compliquées d'une PE précoce n'était pas importante parmi ces cohortes. En 2012, Rana et al incluait 616 grossesses présentant des signes de PE. Seulement 176 grossesses avaient un terme inférieur à 34 SA et parmi elles, 59 grossesses ont présenté une PE compliquée d'une IMFD. La naissance avait lieu dans les deux premières semaines chez 86% des grossesses ayant un ratio sFlt-1/PIGF supérieur à 85, comparativement à 15,8% des femmes ayant un ratio inférieur à 85 ($p = 0,001$). (15) En 2018, les mêmes auteurs étudiaient ce cut-off sur une population de 402 grossesses avec des signes de PE dont 46 précoces se sont compliquées dans les deux premières semaines. (25) En 2014, Alvarez et al mettaient en évidence une valeur seuil de 178 pour prédire les IMFD, en étudiant une population de 257 PE suspectées. (26) Enfin en 2016, Zeisler et al proposaient une cohorte de 101 grossesses pré-éclampsiques et appliquaient une valeur seuil du ratio à 38 sur l'ensemble de sa population de 500 grossesses. Avec un ratio inférieur à 38 lors de la consultation pour signes cliniques de PE, aucune grossesse ne présentait de complication foetale dans la semaine (VPN 99,5% IC95% [98,1-99,9]) et un ratio supérieur à 38 était associé à un délai entre le diagnostic de PE et l'accouchement plus court ($p < 0,001$). (12) Salahuddin et al ont analysé la valeur seuil de 85 sur une population de 412 PE suspectées. Une PE compliquée d'une IMFD s'est produite chez 171 grossesses (41,5%) et la naissance avait eu lieu dans les deux semaines pour 71% des grossesses avec un ratio supérieur à 85 et 19% des grossesses avec un ratio inférieur ($p < 0,001$). (17) Les cut-off utilisés dans ces études sont bas et non applicables à notre population car ils ont été calculés sur d'importantes populations pour lesquelles la majorité des grossesses ne se sont pas compliquées d'une PE.

Parmi ces cut-off retrouvés dans la littérature, celui de 85 offre une sensibilité de 74% et une spécificité de 97% dans l'étude de De Oliveira sur 88 PE suspectées (18) et une sensibilité de 72,9% et une spécificité de 94% dans l'étude de Rana de 2012

sur 616 PE suspectées. (15) Celui de 655 offre une sensibilité de 14% et une spécificité de 54% dans l'étude de Gomez sur 51 PE précoces. (24) Nos sensibilités de 88% et 95% et spécificités de 71% et 50% respectivement pour les seuils de 468 et 293 confèrent donc une bonne validité interne au ratio dans notre population.

Comme dans les études précédentes, nous avons mis en évidence une association significative entre la valeur du ratio sFlt-1/PlGF et le délai entre le diagnostic de PE et l'accouchement pour les grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA.

Au sein de notre population, l'AG au diagnostic était significativement plus bas au cours des grossesses ayant présentées une IMFD par rapport à celles qui ne se sont pas compliquées. La PAS, la PAD et le taux de TGP au diagnostic étaient statistiquement plus élevés chez les grossesses ayant eu une complication. Ces données sont concordantes avec celles des études de Rana et Von Dadelszen. (15,20) Ces études obtenaient également des différences significatives, en fonction de la survenue ou non d'une IMFD, pour d'autres variables telles que le taux de plaquettes, d'acide urique, l'HTA chronique ou la protéinurie que nous n'avons pas retrouvées dans la nôtre. Cependant dans ces études, il s'agissait de suspicion de PE, et ces critères orientent vers le diagnostic de PE avérée.

Les valeurs des AUC du ratio sFlt-1/PlGF de 0,875 dans la population globale, et de 0,815 dans la sous-population des grossesses ayant un terme inférieur à 34 SA, sont supérieures à celle de 0,75 retrouvait dans l'étude de Gomez (24), et inférieures à celles de 0,89 et 0,95 retrouvaient dans les études Rana et De Oliveira. (15,18) Mais à nouveau, ces dernières valeurs ont été calculées sur des populations de PE suspectées. Par contre, de manière concordante entre notre étude et ces publications, l'AUC du ratio est supérieure à celle des outils clinico-biologiques usuels (pression artérielle, TGP, acide urique).

Différents modèles prédictifs sont retrouvés dans la littérature. L'un des plus connus est le modèle fullPIERS. Dans l'étude de Von Dadelszen, ce modèle prédirait la survenue avant 34 SA, d'une IMFD dans les 48 heures avec une AUC de 0,88 (IC95% [0,84–0,92]) et de 0,85 (IC95% [0,79–0,92]), une sensibilité de 75% et une spécificité de 86,9% sur une population de 2023 patientes dont 261 (13%) se sont compliquées d'une issue maternelle défavorable. Ce modèle comprenait l'AG à l'inclusion, la présence d'une douleur thoracique ou d'une dyspnée, la saturation en oxygène, le taux de plaquettes, la créatininémie et le taux de glutamyl-oxaloacétate-transférase (TGO) comme facteurs prédictifs. (20) Ce modèle a été validé sur une population de 216 patientes PE dont 73 (34%) ont présenté une complication. Il prédisait la survenue d'une issue maternelle défavorable dans les 48 heures avec une AUC de 0,97 (IC95% [0,87–0,99]) et jusqu'à 7 jours après l'inclusion avec une AUC de 0,80 (IC95% [0,70–0,87]). (27)

Le nomogramme que nous avons proposé, permet d'améliorer la prédiction d'une IMFD en cas de PE avérée. Il est composé, en plus de la valeur du ratio, de données disponibles à l'entrée en hospitalisation, comme l'âge gestationnel ou l'âge maternel et de dosages déjà réalisés dans la prise en charge habituelle comme le taux de TGP. Cela facilite leur utilisation dans les différents types de maternité ou les différents pays. L'AUC de notre nomogramme est 0,923 dans la population globale et 0,849 au cours des PE précoces, pour la survenue d'une IMFD. Il possède donc une valeur prédictive supérieure au ratio seul, et comparable au modèle de fullPIERS. Il nécessite cependant moins de données et semble donc plus simple d'utilisation en routine.

Ces résultats sont basés sur un dosage biologique du ratio sFlt-1/PIGF qui est rapide et standardisé. Les études divergent quant à la reproductibilité des résultats en fonction de la méthode de dosage. Dans certaines études, les valeurs du ratio seraient plus élevées sur sérum que sur EDTA (28,29) alors que d'autres retrouvent une très bonne corrélation entre les méthodes. (17)

E. Perspectives et application clinique

La valeur du ratio sFlt-1/PlGF à l'entrée semble bien corrélée à la survenue d'une IMFD. Il y aurait donc un intérêt à ajouter son dosage au bilan initial à l'entrée en hospitalisation en cas de PE avérée.

Grâce aux valeurs seuils mises en évidence les équipes médicales pourraient être sensibilisées. Une valeur élevée, supérieure au cut-off semble corrélée au risque de complication dans les premiers jours et devrait permettre une information appropriée des patientes, un transfert en niveau adapté et la réalisation des prises en charge à visée de maturation pulmonaire et de neuroprotection fœtale. A l'inverse, les grossesses ayant une valeur inférieure au seuil ont un risque très faible de se compliquer dans la semaine et c'est dans ce sous-groupe que repose certainement la vraie utilité du ratio. Peut-être pourrions-nous envisager une prise en charge en ambulatoire de certaines patientes.

Lorsqu'à l'entrée le ratio est bas, inférieur au seuil il y aurait probablement un intérêt à répéter son dosage. En effet, le risque de complication est alors faible dans la semaine. Renouveler le dosage permettrait de reclasser certaines grossesses, qui pourraient ensuite devenir à risque dans les jours suivants. Stepan et al proposent de remesurer le ratio 2 à 4 jours après le début de l'hospitalisation afin de déterminer la tendance de l'évolution du ratio et de faire un suivi en envisageant un délai de deux semaines entre deux prélèvements si les résultats sont relativement stables. (30)

Actuellement, le ratio est utilisé dans la pratique clinique en Allemagne et en Angleterre mais uniquement pour exclure le diagnostic de PE devant certains symptômes la faisant suspecter. (31)

Conclusion

La PE est une pathologie obstétricale dont l'évolution est difficilement prévisible et qui peut avoir de graves conséquences pour la mère et le fœtus. L'utilisation du ratio sFlt-1/PIGF semble avoir un intérêt au 2ème et 3ème trimestre comme outil pronostique afin d'améliorer la prise en charge obstétricale, anesthésique et pédiatrique. Nous avons défini des valeurs seuils en fonction du terme, permettant de classer les patientes lors de l'entrée en hospitalisation, en fonction du risque de survenue d'une IMFD et du délai entre le diagnostic de PE et l'accouchement.

L'association du ratio à des outils cliniques et biologiques simples nous a permis de réaliser un nomogramme qui offre une meilleure valeur pronostique pour la prédiction de la survenue d'une IMFD. Il est cependant nécessaire de valider son utilisation dans différents scénarios cliniques. Le ratio semble particulièrement utile pour repérer les PE à faible risque de complication et pourrait peut-être à terme permettre une surveillance ambulatoire de ces PE avec un ratio inférieur aux seuils d'alerte.

Les résultats de notre étude semblent prometteurs mais nécessitent d'être validés grâce à des études interventionnelles impliquant la valeur du ratio dans la prise de décision.

Bibliographie

1. Pré-éclampsie CNGOF 2001 [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2001_go_005_haddad.pdf
2. Goffinet F. Épidémiologie. Wwwem-Premiumcomdatatables9782810101528BODYB978281010152800002X [Internet]. 28 juin 2011 [cité 13 janv 2019]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com-s.docadis.ups-tlse.fr/article/298707/resultatrecherche/1>
3. Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 5e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM) 2010-2012. :231.
4. Pré-éclampsie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie>
5. PEC PE sévère [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GO_475_dreyfus.pdf
6. Redman CWG, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol*. 1 oct 2015;213(4):S9.e1-S9.e4.
7. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. mars 2009;30 Suppl A:S32-37.
8. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Gil S, Tsatsaris V. Le placenta humain. Wwwem-Premiumcomdatatraitessob05-64557 [Internet]. 3 avr 2015 [cité 2 mars 2019]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com-s.docadis.ups-tlse.fr/article/966746/resultatrecherche/28>
9. Guerby P, Vidal F, Garoby-Salom S, Vayssiere C, Salvayre R, Parant O, et al. [Oxidative stress and preeclampsia: A review]. *Gynecol Obstet Fertil*. nov 2015;43(11):751-6.
10. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology*. 1 juin 2009;24(3):147-58.
11. Lecarpentier E, Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. *Ann Endocrinol*. juin 2016;77(2):97-100.
12. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 7 janv 2016;374(1):13-22.
13. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. févr 2010;202(2):161.e1-161.e11.

14. Sunderji S, Gaziano E, Wothe D, Rogers LC, Sibai B, Karumanchi SA, et al. Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2010;202(1):40.e1-7.
15. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 21 févr 2012;125(7):911-9.
16. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2012;206(1):58.e1-8.
17. Salahuddin S, Wenger JB, Zhang D, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes. *Hypertens Pregnancy.* août 2016;35(3):330-45.
18. De Oliveira L, Peraçoli JC, Peraçoli MT, Korkeas H, Zampieri G, Moron AF, et al. sFlt-1/PlGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* juill 2013;3(3):191-5.
19. Lecarpentier E, Haddad B, Goffinet F, Tsatsaris V. [Medical approaches for managing preeclampsia]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. août 2016;45(7-8 Pt 1):638-45.
20. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté A-M, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet Lond Engl.* 15 janv 2011;377(9761):219-27.
21. Zhao M, Zhu Z, Liu C, Zhang Z. Dual-cutoff of sFlt-1/PlGF ratio in the stratification of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* mai 2017;295(5):1079-87.
22. Kose S, Tuna G, Nuriyeva G, Altunyurt S, Islekel GH, Doğan OE. A prospective cohort study on the prediction of the diagnosis-to-delivery time in preeclamptic pregnancies: should the sFlt-1/PlGF ratio be added to routine evaluations? *Arch Gynecol Obstet.* nov 2018;298(5):911-20.
23. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2014;63(2):346-52.
24. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: prognostic value in early-onset preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):525-32.

25. Rana S, Salahuddin S, Mueller A, Berg AH, Thadhani RI, Karumanchi SA. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features. *Pregnancy Hypertens.* juill 2018;13:100-6.
26. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez FV. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. *Clin Chem Lab Med.* août 2014;52(8):1159-68.
27. Akkermans J, Payne B, von Dadelszen P, Groen H, Vries J de, Magee LA, et al. Predicting complications in pre-eclampsia: external validation of the fullPIERS model using the PETRA trial dataset. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* août 2014;179:58-62.
28. Andersen LB, Frederiksen-Møller B, Work Havelund K, Dechend R, Jørgensen JS, Jensen BL, et al. Diagnosis of preeclampsia with soluble Fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio: an inter-assay comparison. *J Am Soc Hypertens JASH.* févr 2015;9(2):86-96.
29. Oggè G, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Dong Z, Mittal P, et al. Serum and plasma determination of angiogenic and anti-angiogenic factors yield different results: the need for standardization in clinical practice. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* août 2010;23(8):820-7.
30. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* mars 2015;45(3):241-6.
31. Cerdeira A, Agrawal S, Staff A, Redman C, Vatish M. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? *Bjog.* oct 2018;125(11):1389-95.

Annexes

A. Abstract sélectionné et présenté au cours d'une communication orale aux 42^{èmes} Journées Nationales du Collège National de gynécologie obstétrique de France (CNGOF)

Evaluation de la valeur pronostique du ratio sFlt-1/PIGF en cas de pré-éclampsie avérée

O. Tasta¹, O. Parant¹, S. Hamdi², M. Allouche¹, P. Guerby¹

¹Maternité Paule de Viguier CHU Toulouse, ²Service de Biochimie CHU Toulouse

OBJECTIF La pré-éclampsie est une cause importante de prématurité induite et de morbidité materno-fœtale. Sa présentation clinique et son évolution sont variables. Pour cela, il est important de développer des outils pronostiques pour anticiper la survenue des formes graves et améliorer la prise en charge. Dans cette étude, l'objectif était d'évaluer la valeur pronostique du ratio de marqueurs angiogéniques d'origine placentaire sFlt-1/PIGF sur la survenue d'une issue materno-fœtale défavorable à court terme.

MATERIEL ET METHODES Nous avons mené une étude analytique monocentrique, à la maternité Paule de Viguier (maternité de type III) du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse d'octobre 2016 à mai 2018. Nous avons inclus 49 patientes dont 40 de moins de 34 semaines d'aménorrhées, porteuses d'une grossesse mono-fœtale avec un diagnostic de pré-éclampsie avéré, en excluant celles présentant des critères d'extraction d'emblée. Le bilan biologique initial réalisé au moment du diagnostic comprenait un dosage du ratio sFlt-1/PIGF (Kit Brahms – Kryptor, Thermofisher). Nous avons défini les issues materno-fœtales défavorables comme la survenue de : CIVD, OAP, HRP, éclampsie, HELLP, œdème cérébral, hémorragie cérébrale et troubles visuels, insuffisance rénale sévère, MFIU, ARCF sévère ou altération des dopplers.

RESULTATS Nous avons observé une issue materno-fœtale défavorable chez 28 patientes soit 57% de notre population. Le ratio sFlt-1/PIGF obtient une meilleure valeur prédictive (aire sous la courbe ROC : 0,896) que les autres marqueurs usuels pris deux par deux (acide urique, ALAT et TA diastolique). Une valeur seuil du ratio définie à 565 permet de classer correctement 85,7% des participantes en ce qui concerne les issues défavorables (Se = 85,7%, Sp = 85,7%, VPP= 88,9%, VPN= 81,8%). Ce seuil permet de conclure à l'absence de complications dans les 5 jours suivant l'hospitalisation pour 85% des patientes.

CONCLUSION Le ratio sFLT-1/PIGF a un intérêt dans la prédiction d'issue materno-fœtale défavorable chez les patientes avec un diagnostic avéré de pré-éclampsie. Sa précision est meilleure que les approches actuelles et peut être utile pour l'optimisation des soins. Des études interventionnelles sont nécessaires pour valider ces résultats.

B. Compte rendu d'approbation du CEROG

CEROG

Comité d'Ethique de la
Recherche
en Obstétrique et
Gynécologie



2018

Institutional review board approval

Submission number
CEROG 2018-OBS-1204

Président
Bernard JACQUETIN

Président sortant, qualifié
dans le domaine éthique
Gérard LEVY

Secrétaire OBST-DAN :
Florent FUCHS
f-fuchs@chu-montpellier.fr

Secrétaire GYN-AMP :
Thibault THUBERT
thibault.thubert@chu-nantes.fr

**SECTION GYNECOLOGIE –
ASSISTANCE MEDICALE A LA
PROCREATION :**

Jean Philippe AYL
Sofiane BENDIFALLAH
Georges Fabrice BLUM
Perrine CAPMAS
Yohan DABI
Emile DARAI
Xavier DEFFIEUX
Hervé FERNANDEZ
Guillaume LEGENDRE
Florence LEPELIER
Vincent LETOUZEY
Paul MARZOUK
Anne Cécile PIZZO FERRATO
Caroline TRICHOT
Vincent VILLEFRANQUE

**SECTION OBSTETRIQUE ET
MEDECINE FOETALE :**

Tiphaine BARJAT
Alexandra BENACHI
Guillaume BENOIST
Paul BERVEILLER
Léon BOUBLI
Pierre François CECCALDI
Pierre DELORME
Guillaume DUCARME
Charles GARABEDIAN
Camille LE RAY
Olivier MOREL
Nicolas MOTTET
Olivier PARANT
Alexandre VIVANTI
Norbert WINER

The Ethical Review Committee - *Comité d'éthique de la recherche en Obstétrique et Gynécologie** - has examined the research entitled:

- Evaluation de la valeur pronostique du ratio sFlt-1 / PlGF en cas de pré-éclampsie avérée -

This research was found to conform to generally accepted scientific principles and medical research ethical standards.

This research was found to be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment was performed.

Bernard JACQUETIN
President

Florent FUCHS
Secretary

* Dégallier X, Fajnzylber C, Amis E, Percher R, Perrot O, Clavier J, Dubois J, Benachi A, Muffin-Dubongé F, Jéramec JM, Rosenberg F, André O, Anquet F, Beusier R, Sankassa A, Collinet F, Ajou JP, Jacquelin B, Marica F, Sebidi L, Senar JM, Brunet I, Laro O. Institutional review board of the French college of obstetrics and gynecology (CEROG). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2017; 46(2): 431-8

EVALUATION OF THE PROGNOSTIC VALUE OF THE sFlt-1/PIGF RATIO IN CASE OF PREECLAMPSIA

ABSTRACT:

The objective is to evaluate the prognostic value of sFlt-1/PIGF ratio on maternofetal adverse outcomes onset in case of proven pre-eclampsia.

We performed an analytic observational, retrospective study at Paule de Viguier maternity of Toulouse University Hospital. From October 2016 through November 2018, we included 156 mono-fetal pregnancies complicated with preeclampsia.

Adverse maternofetal outcomes occurred in 92 pregnancies (59%). In the global population, the sFlt-1/PIGF ratio area under the curve (AUC) was 0,875, and a ratio greater than 468 was associated with an increased risk of adverse outcomes onset (HR 3,62 IC95% [2,34-5,62] ($p < 0,0001$)). 92% of pregnancies with a value less than 468 didn't have an adverse outcome during the first five days. In the population with term under 34 WG, AUC was 0,815, and a ratio greater than 293 was associated with an increased risk of adverse outcomes onset (HR 3,61 IC95% [2,13-6,10] $p < 0,001$). With a ratio value under 293, none pregnancy was complicated during the first five days.

In conclusion, the sFlt-1/PIGF ratio has an interest in the prediction of maternal and neonatal adverse outcomes to anticipate severe forms and improve the cares, most specifically before 34 SA.

KEYWORDS : preeclampsia, sFlt-1/PIGF, adverse materno-fetal outcome, predictive value, pregnancy, biomarkers

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Docteur Paul GUERBY

ÉVALUATION DE LA VALEUR PRONOSTIQUE DU RATIO sFlt-1/PIGF EN CAS DE PRÉ-ÉCLAMPSIE AVÉRÉE

RÉSUMÉ :

L'objectif est d'évaluer la valeur pronostique du ratio sFlt-1/PIGF sur la survenue d'une issue materno-fœtale défavorable (IMFD) en cas de pré-éclampsie avérée.

Il s'agit d'une étude analytique observationnelle, rétrospective, réalisée à la maternité Paule de Viguié du CHU de Toulouse. Entre octobre 2016 et novembre 2018, nous avons inclus 156 grossesses mono-fœtales compliquées d'une pré-éclampsie.

92 grossesses (59%) se sont compliquées d'une IMFD. Dans la population globale, l'aire sous la courbe du ratio sFlt-1/PIGF était de 0,875, et un ratio supérieur à 468 était associé à une augmentation du risque de survenue d'une IMFD (HR 3,62 IC95% [2,34-5,62] $p < 0,001$). 92% des grossesses avec une valeur inférieure à 468 ne présentaient pas d'IMFD dans les cinq premiers jours. Dans la sous population au terme inférieur à 34 SA, l'aire sous la courbe était de 0,815, et un ratio supérieur à 293 était associé à une augmentation du risque de survenue d'une IMFD (HR 3,61 IC95% [2,13-6,10] $p < 0,001$). Avec une valeur inférieure à 293, aucune grossesse ne s'est compliquée d'une IMFD dans les cinq premiers jours.

En conclusion, le ratio sFlt-1/PIGF a un intérêt dans la prédiction des IMFD pour anticiper la survenue des formes graves et améliorer la prise en charge, en particulier avant 34 SA.

EVALUATION OF THE PROGNOSTIC VALUE OF THE sFlt-1/PIGF RATIO IN CASE OF PREECLAMPSIA

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : pré-éclampsie, sFlt-1/PIGF, issue materno-fœtale défavorable, valeur prédictive, grossesse, biomarqueurs

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Docteur Paul GUERBY