



**HAL**  
open science

# Valeur pronostique du ratio sFlt1/PlGF pour les pathologies placentaires vasculaires dans une population de grossesses gémellaires dans une maternité de niveau 3

Romane Precy

► **To cite this version:**

Romane Precy. Valeur pronostique du ratio sFlt1/PlGF pour les pathologies placentaires vasculaires dans une population de grossesses gémellaires dans une maternité de niveau 3. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03920734

**HAL Id: dumas-03920734**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03920734>**

Submitted on 3 Jan 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

De Gynécologie-Obstétrique

par

Romane PRECY

Née le 6 juin 1994

---

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2022

---

**Valeur pronostique du ratio sFlt1/PIGF pour les pathologies placentaires vasculaires dans une population de grossesses gémellaires dans une maternité de niveau 3**

Président : Monsieur le Professeur Thibault THUBERT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Norbert WINER

Membre du jury : Monsieur le Professeur Damien MASSON



## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Thubert,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie. Soyez assuré de ma grande estime.

A Monsieur le Professeur Winer,

Je vous remercie d'avoir encadré ce travail. Je me souviendrai de votre disponibilité et de votre bienveillance pendant les moments de doute de cet internat. Veuillez recevoir toute ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Masson,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse et je vous en remercie. Veuillez trouver toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Branger, je vous remercie sincèrement pour votre patience, votre enseignement et vos précieux conseils à la réalisation de cette thèse.



## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	3
1 TABLEAUX ET FIGURES .....	7
1.1 Tableaux.....	7
1.2 Figures .....	7
2 Table des annexes.....	7
3 LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
4 INTRODUCTION .....	11
5 MATERIELS ET METHODES.....	13
5.1 Caractéristiques de l'étude .....	13
5.2 Population.....	13
5.3 Définitions et analyse des données.....	13
5.3.1 Issues maternelles .....	14
5.3.2 Issues obstétricales et néonatales.....	15
5.4 Méthodologie dosage ratio sFlt1/PIGF.....	15
5.5 Critère de jugement principal .....	16
5.6 Critères de jugements secondaires .....	16
5.7 Méthodes statistiques.....	16
5.7.1 Description.....	16
5.7.2 Comparaison.....	16
5.7.3 Critères de décision.....	17
6 RESULTATS .....	18
6.1 Description de la population.....	18
6.2 Indications de prélèvement du ratio sFlt1/PIGF.....	26
6.3 Valeur prédictive du ratio sFlt1/PIGF .....	28
6.4 Evaluation de la répétition du ratio sFlt1/PIGF dans le temps .....	31

6.5	Analyse du lien entre la valeur du ratio sFlt1/PlGF et les variables étudiées .....	33
6.6	Analyse du délai ratio-naissance (en jour) .....	36
7	DISCUSSION .....	39
8	CONCLUSION.....	44
9	ANNEXES .....	45
10	REFERENCES.....	48
11	RESUME ET MOTS CLES.....	50

# 1 TABLEAUX ET FIGURES

## 1.1 Tableaux

<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques maternelles .....	19
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques néonatales .....	20
<b>Tableau 3</b> : Issues maternelles post-natales .....	21
<b>Tableau 4</b> : Caractéristiques maternelles associées à la pré-éclampsie .....	23
<b>Tableau 5</b> : Facteurs obstétricaux associés à la pré-éclampsie .....	24
<b>Tableau 6</b> : Facteurs post-partum associés à la pré-éclampsie .....	25
<b>Tableau 7</b> : Effectifs des PE en fonction du seuil de 25. Valeurs de décision .....	29
<b>Tableau 8</b> : Lien entre la valeur du ratio sFlt1/PIGF et les variables étudiées.....	34

## 1.2 Figures

<b>Figure 1</b> : Flow Chart - Arbre décisionnel d'inclusion/exclusion des patientes dans l'étude .....	18
<b>Figure 2</b> : Motifs de prélèvement des ratios R1, R2, R3 et R4.....	27
<b>Figure 3</b> : Courbe ROC du ratio R1 sFlt1/PIGF selon la présence ou l'absence de pré-éclampsie...	28
<b>Figure 4</b> : Dot plot de la répartition de R1 en fonction d'un seuil sFlt1/PIGF à 25 chez 71 patientes selon la présence d'une pré-éclampsie ou non.....	29
<b>Figure 5</b> : Evolution de la répétition du ratio dans le temps (sans la valeur extrême de R1 – unique – à 801.90 pour des raisons de clarté).....	31
<b>Figure 6</b> : Délai (en jours) entre le prélèvement du ratio R1 et la naissance .....	37
<b>Figure 7</b> : Logigramme selon les délais d'accouchement par rapport au jour de réalisation de R1 (moyenne et extrêmes (minimum-maximum)) .....	38

## 2 Table des annexes

<b>Annexe 1</b> : Valeurs associées à la courbe ROC du ratio R1 sFlt1/PIGF selon la présence ou l'absence de pré-éclampsie avec une aire sous la courbe de 0.81 avec un intervalle de confiance à 95 % de 0.70 à 0.89.....	45
--	----



### 3 LISTE DES ABREVIATIONS

**AVC**, Accident Vasculaire Cérébral

**CHU**, Centre Hospitalier Universitaire

**CNGOF**, Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France

**HBPM**, Héparine de Bas Poids Moléculaire

**HELLP syndrome**, Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet

**HTA**, Hypertension artérielle

**IMC**, Indice de Masse Corporelle

**IRA**, Insuffisance Rénale Aiguë

**J1**, jumeau 1

**J2**, jumeau 2

**MFIU**, Mort Foëtale In Utero

**MTEV**, Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

**PE**, pré-éclampsie

**PIGF**, placental growth factor

**PMA**, Procréation Médicale Assistée

**RCIU**, Retard de Croissance Intra-Utérin

**SA**, Semaines d'aménorrhée

**SAPL**, Syndrome des anti-phospholipides

**sFlt1**, soluble fms-like tyrosine kinase-1

**VEGF**, Vascular-Endothelial Growth Factor



## 4 INTRODUCTION

La pré-éclampsie est une pathologie spécifique de la grossesse affectant 2 à 8% des grossesses à travers le monde (1). Le risque de développer une pré-éclampsie lors d'une grossesse gémellaire est trois à quatre fois plus élevé que pour les singletons (2, 3, 11).

Bien que tous les mécanismes physiopathologiques de la pré-éclampsie ne soient pas connus, il est établi qu'elle est le reflet d'une dysfonction placentaire se traduisant par un déséquilibre de la balance angiogénique : soluble fms-like tyrosine-kinase-1 (sFlt1) / placental growth factor PIGF.

Le PIGF est un facteur de croissance placentaire de la famille des facteurs pro-angiogéniques VEGF. Il se lie au récepteur transmembranaire de type 1 du VEGF aussi appelé Flt1. Le sFlt1 est une forme tronquée circulante du récepteur transmembranaire Flt1 libéré par le placenta dans la circulation maternelle. Le sFlt1 est anti-angiogénique en se liant au PIGF circulant, diminue sa biodisponibilité et par conséquent bloque son activité pro-angiogénique. La concentration sérique de sFlt1 augmente ainsi lors de situations d'hypoxie trophoblastique (défaut d'invasion trophoblastique) relative telles que la pré-éclampsie ou le RCIU (5,7).

L'étude princeps PROGNOSIS de Zeisler en 2016 a mis en évidence qu'un ratio sFlt1/PIGF inférieur à 38 avait une valeur prédictive négative de 99,3% dans la survenue d'une pré-éclampsie à une semaine dans une cohorte prospective de 500 grossesses monofoetales quel que soit l'âge gestationnel (6). Cependant, très peu de travaux ont étudié la validité du ratio sFlt1/PIGF chez les grossesses gémellaires (13).

La pré-éclampsie, dont le tableau peut être évident mais aussi parfois être de présentation clinique atypique, peut être source d'un retard au diagnostic et causer des hospitalisations répétées.

La pré-éclampsie peut être à l'origine de complications graves maternelles (HELLP syndrome, insuffisance rénale aiguë, accident vasculaire cérébral, troubles de la coagulation, éclampsie jusqu'au décès maternel) et fœtales (large prématurité induite, retard de croissance intra-utérin et un risque de mort fœtale in utero) (12).

C'est pourquoi le diagnostic précoce de pré-éclampsie est un enjeu majeur dans la réduction de la morbi-mortalité maternelle et périnatale.

Les connaissances acquises sur les grossesses monofoetales et les valeurs prédictives du ratio sFlt1/PIGF sont-elles applicables aux grossesses gémellaires ? La littérature reste encore pauvre sur le sujet.

L'objectif principal de cette étude est l'analyse rétrospective descriptive de l'utilisation pragmatique du ratio sFlt1/PIGF dans une maternité de niveau III dans une population de grossesse gémellaire. Il s'agit de décrire les résultats et les facteurs maternels, obstétricaux et néonataux associés au ratio sFlt1/PIGF.



## **5 MATERIELS ET METHODES**

### **5.1 Caractéristiques de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et décembre 2021.

Le protocole d'étude a reçu un avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche en Gynécologie-Obstétrique (CEROG, N°2022-OBS-0604).

### **5.2 Population**

Ont été incluses les 71 grossesses gémellaires qui ont eu un dosage des facteurs sFlt1 et PIGF avec calcul du ratio sFlt1/PIGF réalisé au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

Ont été exclues les patientes enceintes d'une grossesse monofoetale ou triple, les patientes perdues de vue, les interruptions sélectives de grossesse, les syndromes transfuseurs-transfusés.

### **5.3 Définitions et analyse des données**

La pré-éclampsie (PE) est définie par l'apparition après 20 semaines d'aménorrhée d'une hypertension artérielle systo-diastolique  $\geq 140/90$ mmHg contrôlée à au moins deux reprises à quatre heures d'intervalle, associée à une protéinurie  $\geq 300$ mg/24h ou un rapport protéinurie/créatininurie  $\geq 30$ mg/mmol/L.

Cependant la protéinurie n'est plus obligatoire pour définir la PE. Selon les critères internationaux de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) en 2013 et l'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) en 2014, en l'absence d'une protéinurie, l'hypertension artérielle doit être associée à au moins un des critères suivants : une thrombopénie d'apparition récente ( $< 100$ G/L), ou une cytolyse hépatique supérieure à deux fois la normale, un œdème aigu du poumon, ou une insuffisance rénale aiguë définie par un doublement de la créatininémie en l'absence de néphropathie préexistante ou d'une créatininémie  $> 90$ μmol/dL. (4, 8, 9). C'est cette définition qui est utilisée dans l'étude.

La pré-éclampsie sévère est décrite comme la présence d'un des éléments suivants : une hypertension artérielle systolique sévère  $\geq 160$ mmHg ou diastolique  $\geq 110$ mmHg ou non contrôlée, une protéinurie  $\geq 3$ g/24h, une insuffisance rénale aiguë avec créatininémie  $\geq 90$ mmol/L, une oligurie

< 500ml/24h ou < 25ml/h, une cytolysse hépatique avec ASAT/ALAT supérieure à deux fois la normale, une douleur abdominale épigastrique ou une douleur de l'hypochondre droite « en barre » persistante ou intense, une douleur thoracique, une dyspnée, un œdème aigu pulmonaire, des signes neurologiques (9).

Les patientes enceintes de grossesse gémellaire présentant des antécédents de pré-éclampsie, des signes cliniques ou biologiques évoquant une pré-éclampsie, des signes échographiques à type de RCIU faisant suspecter une pathologie vasculaire placentaire ont eu un prélèvement sanguin pour dosage du ratio sFlt1/PIGF, qui a pu être répété en fonction de l'évolution clinique au maximum quatre fois dans cette étude.

Il n'existait pas dans le service de recommandation ou de protocole guidant le dosage de ratio. Celui-ci a donc été réalisé après évaluation clinique de la patiente en fonction du contexte et basé sur les connaissances du ratio utilisé dans les grossesses monofoetales (6).

Les prélèvements ont été effectués lors de la réalisation d'autres actes de soins nécessaires au cours de la grossesse. Après informations de chaque patiente concernée, un consentement éclairé écrit de biocollection a été signé.

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir de dossiers médicaux papiers archivés, des logiciels informatiques Perinat et Clinicom par un seul investigateur. Les données ont ensuite été anonymisées pour les analyses statistiques.

### **5.3.1 Issues maternelles**

Les données suivantes ont été colligées : l'âge, la chorionicité, la gestité et parité, la survenue spontanée d'une grossesse gémellaire ou le recours à une technique de procréation médicale assistée, l'origine géographique, l'habitus maternel de type tabagisme, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence d'un diabète, d'une HTA chronique traitée ou non préexistants à la grossesse, un lupus, une néphropathie associée ou non à une protéinurie, un antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse, un syndrome des antiphospholipides (SAPL), un antécédent de pré-éclampsie plus ou moins sévère. Il a été également recherché l'existence d'un traitement par anti-agrégant plaquettaire ou anticoagulant, d'un diabète gestationnel, d'une HTA gravidique pour la grossesse en cours.

Les motivations ayant conduit à la réalisation de chaque prélèvement au cours de la grossesse ont été détaillées, de même que l'âge gestationnel de la grossesse, la présence d'une HTA, d'une protéinurie, d'une pré-éclampsie, d'une cytolysse isolée, d'un HELLP syndrome, d'une thrombopénie isolée et d'une insuffisance rénale. Le recours à une hospitalisation et sa durée ont été mentionnés. Le délai (en jour) entre la réalisation du ratio sFlt1/PIGF et la naissance a été calculé pour chaque patiente : délai ratio-naissance.

A l'accouchement ont été notifiés le terme en SA, la voie d'accouchement (voie basse ou césarienne), l'indication de naissance, la survenue d'une hémorragie de la délivrance, la présence d'une pré-éclampsie associée ou non à des signes de gravité, un HRP, un HELLP syndrome, un AVC, une éclampsie ayant nécessité ou non une hospitalisation en réanimation ainsi que la durée d'hospitalisation et l'indication d'intubation maternelle, d'une dialyse.

L'étude anatomopathologique du placenta a été colligée en précisant la présence de signe de malperfusion vasculaire maternelle. La réalisation d'un bilan de SAPL et ses résultats ont été précisés.

### **5.3.2 Issues obstétricales et néonatales**

Sur le versant obstétrical, il a été précisé l'existence d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU), selon la définition du CNGOF de 2013, soit un poids fœtal estimé inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile accompagné d'anomalies Doppler fœtal ou d'une cassure de la courbe de croissance au cours de la grossesse (10). Il est reporté le terme de réalisation d'une corticothérapie anténatale. D'un point de vue néonatal, les poids de naissance, les sexes, le score d'Apgar < 7 à 5 minutes de vie, un pH < 7,10, la présence d'une MFIU ou d'un décès dans la première année de vie, une hypotrophie à la naissance, de même qu'une hospitalisation en unité de soins intensifs ou réanimation et sa durée ont été rapportés.

### **5.4 Méthodologie dosage ratio sFlt1/PIGF**

Le dosage était réalisé lors d'une hospitalisation ou une consultation mais toujours analysé à l'aide d'une technique d'électrochimiluminescence sur module e602 Cobas 8000 (Roche Diagnostics) au laboratoire de biochimie du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes dirigé par Pr Damien Masson.

## **5.5 Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal de cette étude est de déterminer la valeur prédictive du ratio sFlt1/PIGF dans l'apparition d'une pathologie vasculaire placentaire dans une population de grossesse gémellaire.

## **5.6 Critères de jugements secondaires**

D'une part, il a été étudié la pertinence de la répétition du dosage sFlt1/PIGF dans le temps en fonction du contexte clinique.

D'autre part, il a été analysé le délai (en jour) entre le dosage du ratio sFlt1/PIGF et l'accouchement en fonction de la survenue ou non d'une pré-éclampsie.

## **5.7 Méthodes statistiques**

### **5.7.1 Description**

Les variables qualitatives sont décrites avec des pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites avec des moyennes et un écart-type (étendue avec minimum et maximum). Des figures avec des dot-plots et des courbes en lignes sont présentées.

### **5.7.2 Comparaison**

Pour la comparaison, les tests sont effectués avec un seuil de décision de  $p < 0.05$ . Les pourcentages sont comparés avec la méthode du  $\chi^2$  ou le test de Fisher en cas de petits effectifs. Un risque relatif (RR) a été calculé avec un intervalle de confiance à 95 % pour l'incidence de la pré-éclampsie (PE).

Pour comparer les moyennes des ratios, deux catégories de tests ont été utilisées : (1) Dans la mesure où l'hypothèse de répartition normale ou d'égalité des variances n'était pas respectée, le test de Kruskal-Wallis a été utilisé ; (2) Une transformation logarithmique (Ln) des valeurs des ratios a permis de se rapprocher de l'hypothèse précédente, et les moyennes des logarithmes ont été comparées avec le test t de Student ou l'ANOVA. Les logiciels EPIDATA Analysis 2.0 et SPSS 22.0 ont été utilisés.

### 5.7.3 Critères de décision

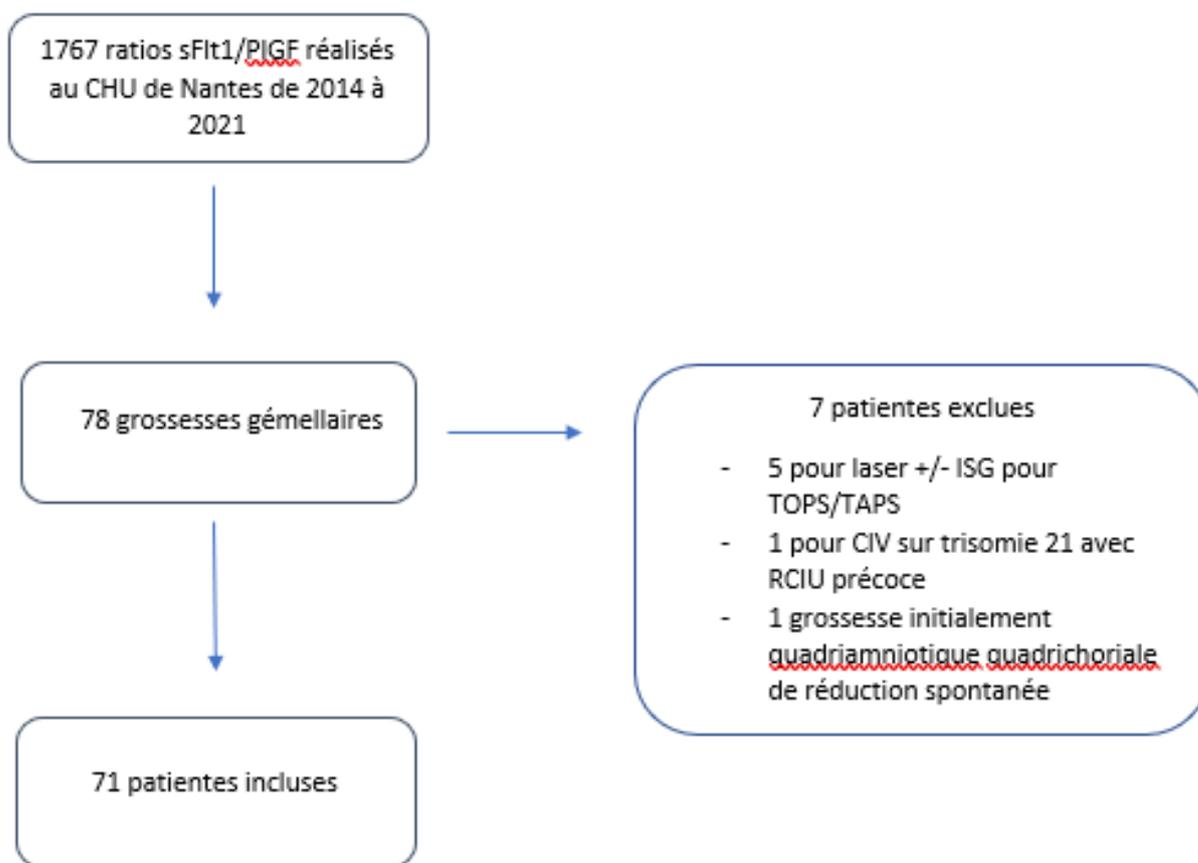
Des seuils de décision ont été calculés pour différentes valeurs du premier ratio (R1) avec sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) en fonction de la prévalence de la PE. Des courbes ROC sont présentées avec la dimension de l'aire sous la courbe et son intervalle de confiance à 95 % ; en cas de comparaison de courbes, un test de t a été calculé. Le choix d'un seuil a été dicté plutôt sur la VPN pour « rassurer » sur l'évolution de la grossesse. Le logiciel MEDCALC 20.114 a été utilisé.

## 6 RESULTATS

### 6.1 Description de la population

Toutes les données apparaissant dans ce chapitre sont issues des données collectées pour l'étude.

Le recueil de données sur 7 années a montré que 1767 ratios sFlt1/PIGF ont été réalisés au CHU de Nantes. Sur l'ensemble des ratios dosés, seulement 78 concernaient des grossesses gémellaires. Après exclusion de 7 patientes, 71 patientes ont finalement été incluses dans cette étude (Figure 1).



**Figure 1** : Flow Chart - Arbre décisionnel d'inclusion/exclusion des patientes dans l'étude

ISG : interruption sélective de grossesse, TOPS : Twin Oligo-polyhydramnios sequence, TAPS : Twin anemia polycythemia sequence, RCIU : retard de croissance intra-utérin

Les caractéristiques maternelles sont reportées dans le tableau 1.

<b>Caractéristiques maternelles</b>	<b>n = 71 → n (%) ou moyenne (minimum – maximum)</b>
Age, années	32 (21-52)
Gestité	2 (1-8)
Primigestes	28 (39,4)
Parité	0 (0-3)
Primipares	43 (60,6)
PMA	28 (39%)
Chorionicité	
Grossesse bichoriale biamniotique	53 (75%)
Grossesse monochoriale biamniotique	18 (25%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24 (17-44)
IMC < 25	46 (64,8)
IMC 25 – 29	11 (15,5)
IMC ≥ 30	14 (19,7)
Tabagisme actif	7 (9,9%)
Antécédent de MTEV	2 (2,8%)
Antécédent de SAPL	2 (2,8%)
Antécédent de lupus	0
Antécédent de néphropathie	3 (4,2%)
Antécédent de diabète pré-existant (type 1 ou 2)	3 (4,2%)
Antécédent de diabète gestationnel	15 (21%)
Antécédent d'HTA chronique	3 (4,2%)
Antécédent d'HTA gravidique	1 (1,4%)
Antécédent de protéinurie pré-existante	1 (1,4%)
Antécédent de pré-éclampsie	7 (9,9%)
Antécédent de pré-éclampsie sévère < 34 SA	4 (5,6%)
Aspirine début de grossesse	4 (5,6%)
HBPM début de grossesse	3 (4,2%)
Origines géographiques	
France / Europe du Nord	53 (75%)
Autres	18 (25%)

**Tableau 1** : Caractéristiques maternelles

Les caractéristiques néonatales sont indiquées dans le tableau 2.

<b>Caractéristiques néonatales</b>	<b>n= 141 → n (%) ou moyenne (minimum – maximum)</b>
Age gestationnel, semaines d'aménorrhée	35 (27-39)
20 – 25 SA	5 (7,0)
26 -29 SA	15 (21,1)
30-33 SA	31 (43,7)
≥34 SA	20 (28,2)
Indications de naissance	
Déclenchement pour PE +/-RCIU	26 (37%)
Déclenchement pour RCIU isolé	13 (18%)
Déclenchement autres causes	17 (24%)
Mise en travail spontanée	15 (21%)
Césarienne	45 (63%)
Poids foetal naissance J1, grammes	2 146 (960-3 850)
Poids foetal naissance J2, grammes	2 112 (765-3 710)
Hypotrophie foetale naissance J1	27 (38%)
Hypotrophie foetale naissance J2	27 (38%)
pH < 7,10	8 (12%)
Apgar < 7 à 5 minutes	2 (2,9%)
MFIU	1 (1,4%)
Décès néonatal	1 (1,4%)
Hospitalisation soins intensifs	41 (58%)
Durée hospitalisation, jours	28 (1-95)

**Tableau 2** : Caractéristiques néonatales

La voie d'accouchement a majoritairement été la césarienne dans 63% des cas avec un terme de naissance moyen à 35 SA (27-39).

Le travail spontané représentait 21% des naissances, le déclenchement pour une pré-éclampsie accompagnée ou non d'un RCIU représentait 37% des naissances et le déclenchement pour RCIU isolé 18% des naissances. La majorité des naissances a eu lieu entre 30 et 33 SA (43,7%) et après 34 SA pour 28,2% des cas.

L'unique MFIU de l'étude concernait une patiente de 36 ans, primipare, enceinte d'une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique spontanée sans antécédent particulier. A l'échographie du troisième trimestre il a été découvert une volumineuse hydrocéphalie sur l'un des jumeaux avec un hématome intra-parenchymateux aboutissant à une interruption sélective de grossesse à 34 SA devant le pronostic foetal sombre. Un premier ratio R1 a été dosé à 33 SA à 64,8 devant une pré-éclampsie clinique non sévère associant HTA et protéinurie. Le délai ratio-naissance était de 21 jours. La naissance a été déclenchée à 36 SA pour une pré-éclampsie sévère associée à un HELLP syndrome. Les suites maternelles ont été favorables.

Un cas de décès dans la première année de vie a été rapporté à 9 mois de vie dans les suites d'une chirurgie cardiaque dans un contexte de cardiopathie complexe à type de malposition des gros vaisseaux et hypoplasie de l'arche aortique sans lien avec une pathologie vasculaire placentaire.

<b>Issues maternelles</b>	<b>n=71 → n (%) ou moyenne (minimum – maximum)</b>
Hémorragie de la délivrance	13 (19%)
Etiologie vasculaire à l'analyse anatomopathologique du placenta	17 (38%), n=45
Hématome rétro-placentaire	0
Pré-éclampsie	29 (41%)
Pré-éclampsie sévère	19 (27%)
Signes de sévérité	
Insuffisance rénale aiguë	9 (12,7%)
Dialyse	0
Eclampsie	1 (1,8%)
AVC	0
HELLP syndrome	7 (9,9%)
Réanimation maternelle	5 (7%)
Intubation maternelle	0
Durée hospitalisation réanimation maternelle, jours	3.2 (1 – 6)
Bilan SAPL positif en post-partum	3 (4,2%)

**Tableau 3** : Issues maternelles post-natales

A l'accouchement, 29 patientes (41%) présentaient une pré-éclampsie dont 19 avec des signes de sévérité.

Un seul cas d'éclampsie a été décrit. Il s'agissait d'une patiente de 34 ans, primipare sans antécédent, enceinte d'une grossesse gémellaire bichoriale bimaniotique obtenue par PMA. Le premier ratio dosé à 67 a été réalisé à 32 SA pour une suspicion de pré-éclampsie devant la présence d'une HTA et d'une protéinurie. A l'échographie, un des jumeaux était estimé inférieur au 5<sup>ème</sup> percentile sans anomalie Doppler avec une discordance de poids de 38% entre les deux jumeaux. La patiente a été hospitalisée pour surveillance et réalisation d'une corticothérapie anténatale et le délai ratio-naissance était de 13 jours. Une césarienne a été réalisée à 33 SA+5 jours pour l'aggravation d'une pré-éclampsie sévère avec une protéinurie à 7g/24h et une discordance de poids de 35%. Le premier jumeau était hypotrophe à la naissance et les deux jumeaux ont été hospitalisés en unité de soins intensifs. L'état clinique maternel s'est rapidement dégradé en post-partum avec l'apparition d'une insuffisance rénale, de troubles neurologiques à type de flou visuel avec perte de contact sans crise tonico-clonique généralisée, une HTA non contrôlée malgré une tri-thérapie. La patiente a été hospitalisée deux jours en réanimation avec une évolution neurologique favorable.

L'analyse anatomopathologique du placenta n'était pas systématique et dépendait de l'indication posée par l'équipe obstétricale lors de la naissance. Elle a été réalisée pour 45 patientes (63%) dans cette étude mettant en évidence des signes de malperfusion vasculaire maternelle dans 38% des cas (tableau 3).

L'étude comportait 29 patientes présentant une pré-éclampsie au moment de la naissance.

Il n'a pas été trouvé dans cette analyse, d'association significative entre l'âge, la parité, l'IMC, le recours à la procréation médicale assistée, les antécédents de pré-éclampsie ou de néphropathie et la survenue d'une pré-éclampsie (tableau 4). Les facteurs prédictifs significativement associés à la pré-éclampsie sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

	<b>PE (%) 29 / 71 (40,8)</b>	<b>RR IC 95 %</b>	<b>p</b>
Age < 30 ans	9 (39,1)	0,94 (0,51 – 1,73)	0,84
Age ≥ 30 ans	20 (41,7)	1	
Primigeste	13 (46,4)	1,25 (0,72 – 2,18)	0,44
Multigeste	16 (37,2)	1	
Primipare	21 (48,8)	1,71 (0,88 – 3,31)	0,09
Multipare	8 (28,6)	1	
Chorionicité			
MCBA	7 (38,9)	0,94 (0,48 – 1,82)	0,84
BCBA	22 (41,5)	1	
Recours AMP	10 (35,7)	0,81 (0,44 – 1,47)	0,48
Grossesse spontanée	19 (44,2)	1	
IMC			
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	11 (44,0)	1,12 (0,64 – 1,99)	0,69
< 25 kg/m <sup>2</sup>	18 (39,1)	1	
Tabac			
Actif	3 (42,9)	1,05 (0,48 – 2,61)	0,90
Aucun	26 (40,6)	1	
ATCD MTEV	1 (50,0)	1,23 (0,30 – 5,07)	1
Absence MTEV	28 (40,6)	1	
ATCD SAPL	1 (50,0)	1,23 (0,30 – 5,07)	1
Absence SAPL	28 (36,2)	1	
Origine Europe	7 (38,9)	0,94 (0,48 – 1,82)	0,84
Autres origines	22 (41,5)	1	
ATCD néphropathie	1 (33,3)	0,81 (0,16 – 4,11)	1
Absence néphropathie	28 (41,2)	1	
Diabète pré-existant	2 (66,7)	1,68 (0,72 – 3,94)	0,56
Absence diabète	27 (39,1)	1	
Diabète gestationnel	5 (33,3)	0,78 (0,36 – 1,69)	0,51
Absence diabète	24 (42,9)	1	
ATCD HTA chronique	2 (66,7)	1,68 (0,72 – 3,94)	0,35
Absence HTA chronique	27 (39,7)	1	
HTA gravidique	0	--	1
Absence HTA gravidique	29 (41,4)		
ATCD PE	3 (42,9)	1,05 (0,43 – 2,61)	1
Absence ATCD PE	26 (40,6)	1	
ATCD PE sévère	3 (42,9)	1,05 (0,43 – 2,61)	1
Absence ATCD PE sévère	26 (40,6)	1	
Grossesse sous Aspegic	1 (25,0)	0,60 (0,11 – 3,34)	0,64
Absence Aspegic	28 (41,8)	1	
Grossesse sous HBPM	0	--	1
Absence HBPM	29 (42,6)		

**Tableau 4** : Caractéristiques maternelles associées à la pré-éclampsie

	<b>PE (%) 29 / 71 (40,8)</b>	<b>RR IC 95 %</b>	<b>p</b>
Motif R1 Suspicion PE (31) PE avérée (9) RCIU +/- PE (6) Autres (25)	15 (48,4) 9 (100) 5 (83,3) 0		0,25 (entre Suspicion de PE versus autres)
HTA R1 Présente Absente	24 (75,0) 5 (12,8)	5,85 (2,52 – 13,58) 1	< 10 <sup>-4</sup>
Protéinurie R1 Présente Absente	20 (69,0) 9 (21,4)	3,22 (1,72 – 6,03) 1	0,0001
PE R1 Présente Absente	18 (100) 11 (20,8)	4,82 (2,85 – 8,15) 1	<10 <sup>-4</sup>
HELLP R1 Présent Absent	1 (50,0) 28 (40,6)	1,23 (0,30 – 5,07) 1	1
Cytolyse hépatique R1 Présente Absente	6 (60,0) 23 (37,7)	1,59 (0,87 – 2,90) 1	0,30
Thrombopénie R1 Présente Absente	2 (66,7) 27 (39,7)	1,68 (0,72 – 3,94) 1	0,56
Insuffisance rénale R1 Présente Absente	3 (60,0) 26 (39,4)	1,52 (0,70 – 3,31) 1	0,33
Diastole ombilicale nulle R1 Présente Absente	2 (33,3) 27 (38,5)	0,80 (0,25 – 2,58) 1	1
Anomalie Doppler R1 Présente Absente	9 (45,0) 20 (39,2)	1,15 (0,63 – 2,08) 1	0,79
RCIU R1 Présent Absent	8 (40,0) 21 (41,2)	0,97 (0,52 – 1,82) 1	1
Hospitalisation R1 Oui Non	26 (49,1) 3 (16,7)	2,94 (1,01 – 8,57) 1	0,016

**Tableau 5** : Facteurs obstétricaux associés à la pré-éclampsie (R1 : premier ratio dosé).

	<b>PE (%) 29 / 71 (40,8)</b>	<b>RR IC 95 %</b>	<b>p</b>
Terme naissance			
26 – 27	1 (100)		
28 – 29	0		
30 – 31	0	--	--
32 – 33	10 (71,4)		
34 – 35	8 (53,3)		
36 – 37	9 (36,0)		
Avant 34 SA	11 (50,0)	1,36 (0,78 – 2,37)	0,29
34 SA et +	18 (36,7)	1	
Césarienne	7 (46,7)	1,52 (0,79 – 2,92)	
Voie basse	8 (30,8)	1	0,19
Motif naissance			
Motif PE ± RCIU	22 (84,6)	5,44 (2,70 – 10,96)	P < 10 <sup>-4</sup>
Autres	7 (15,6)	1	
Hypotrophie J1			
Présente	11 (40,7)	1,00 (0,56 – 1,77)	1
Absente	18 (40,9)	1	
Hypotrophie J2			
Présente	12 (44,4)	1,19 (0,67 – 2,12)	0,54
Absente	16 (37,2)	1	
RCIU J1 ou J2			
Présent	11 (40,7)	1,00 (0,56 – 1,77)	0,99
Absent	18 (40,9)	1	
pH < 7,10	3 (37,5)	0,88 (0,34 – 2,25)	
pH ≥ 7,10	26 (42,6)	1	1
Apgar < 7 à 5'	0		
Apgar > 7 à 5'	29 (42,6)	--	--
MFIU	1 (100)	2,50 (1,88 – 3,33)	
Absence MFIU	28 (40,0)	1	0,37
Mortalité infantile	1 (100)	2,46 (1,85 – 3,28)	
Absence décès	28 (40,6)	1	0,41
Hospitalisation néonatale			
Présente	21 (51,2)	1,92 (0,99 – 3,73)	0,037
Absente	8 (26,7)	1	
Hémorragie de la délivrance			
Présente	7 (53,8)	1,46 (0,80 – 2,68)	0,26
Absente	21 (36,8)	1	
Histologie placentaire			
Etiologie vasculaire	12 (70,6)	2,47 (1,28 – 4,79)	0,006
Autres étiologies	8 (28,6)	1	
Signes sévérité PE			
Présents	17 (89,5)	3,88 (1,53 – 3,72)	0,016
Absents	12 (23,1)	1	

HELLP syndrome			
Présent	6 (85,7)	2,39 (2,26 – 4,68)	0,0016
Absent	23 (35,9)	1	
Insuffisance rénale			
Présente	7 (77,8)	2,19 (1,35 – 3,56)	0,0266
Absente	22 (35,5)	1	
Réanimation maternelle			
Oui	5 (100)	2,75 (2,00 – 3,78)	0,009
Non	24 (36,4)	1	
R1			
≥ 25	27 (57,4)	6,89 (1,79 – 26,58)	0,0001
< 25	2 (8,3)	1	

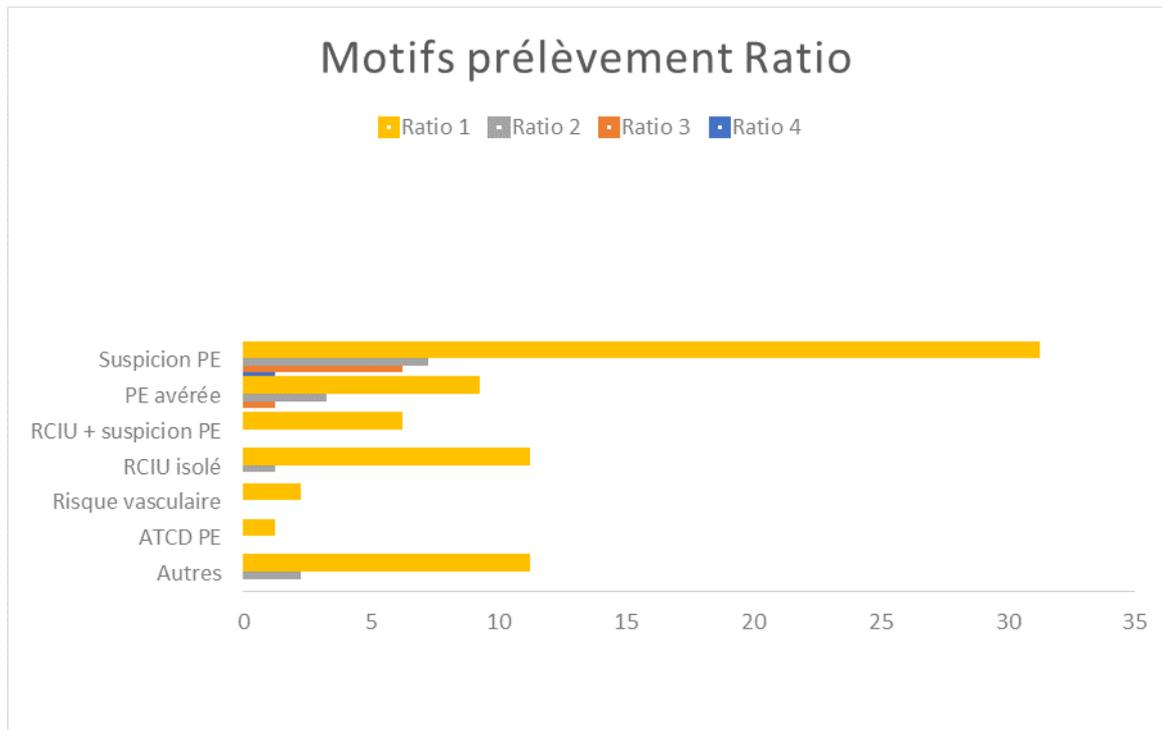
**Tableau 6** : Facteurs post-partum associés à la pré-éclampsie

## 6.2 Indications de prélèvement du ratio sFlt1/PIGF

Il a été réalisé chez toutes les patientes au moins un premier ratio R1. Il a ensuite été prélevé un deuxième ratio (R2) chez 13 patientes, un troisième ratio (R3) chez 7 patientes et un quatrième ratio (R4) chez 1 patiente.

La majorité des premiers ratios R1 était réalisée à 44% pour une suspicion de pré-éclampsie devant l'apparition soit d'une HTA soit d'une protéinurie en cours de grossesse. La présence d'un RCIU isolé représentait 15% des ratios prélevés et une pré-éclampsie avérée représentait 13% des ratios prélevés. Les autres raisons de prélèvements étaient majoritairement des ratios dosés en 2014 pour un autre protocole de recherche clinique sans signes cliniques ou biologiques évocateurs de pré-éclampsie (Figure2).

Les ratios ont en général été répétés sur les motifs de suspicion de pré-éclampsie ou devant une pré-éclampsie avérée pour rechercher des critères biologiques de gravité (Figure 3).



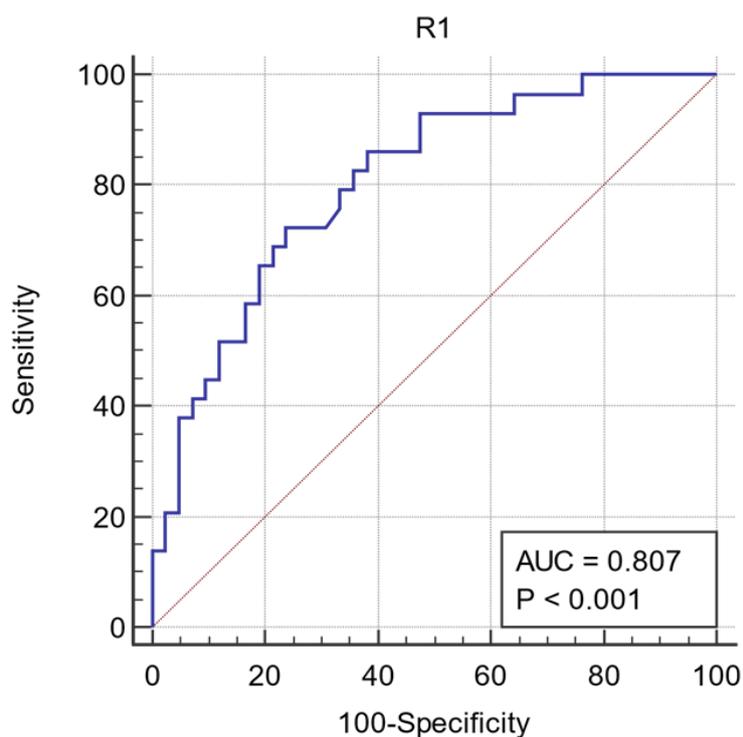
**Figure 2 :** Motifs de prélèvement des ratios R1, R2, R3 et R4

Un seul R4 a été réalisé.

Il s'agit d'une patiente de 30 ans, originaire de Russie, multipare, avec un IMC à 18kg/m<sup>2</sup>. La patiente (grossesse bichoriale bimaniotique spontanée) présentait comme principal antécédent une sténose bilatérale des artères rénales stentée avec HTA chronique pré-existante à la grossesse traitée par un inhibiteur calcique. Elle a développé une protéinurie au cours de la grossesse. Le R1 a été dosé à 31 SA à 12.1 devant des signes fonctionnels d'hypertension artérielle. Le bilan a mis en évidence une protéinurie significative supérieure à 300mg/24h stable pendant toute la grossesse et une bonne vitalité fœtale chez deux jumeaux eutrophes. Le délai R1-naissance était de 29 jours avec une hospitalisation de courte durée. La répétition des ratios dans le temps, R2 = 11.8 à 32 SA, R3 = 9.5 à 33 SA et R4 = 19.1 à 35 SA a montré une stabilité dans le temps avec un ratio peu élevé ayant permis une surveillance ambulatoire. La naissance a été programmée à 37 SA sans urgence pour une pré-éclampsie débutante non sévère et un infléchissement de la courbe de croissance avec une discordance de poids de 15%. Les jumeaux n'ont pas nécessité d'hospitalisation en unité de soins intensifs. Il s'agissait plus vraisemblablement d'une protéinurie associée à l'antécédent personnel de la patiente plutôt qu'une véritable insuffisance placentaire vasculaire.

L'exemple précédent illustre la stabilité du ratio dans le temps malgré la répétition des dosages. De plus, il montre le gain sur la prolongation de la grossesse malgré la présence d'une protéinurie qui aurait pu faire prendre, à tort, une décision de naissance.

### 6.3 Valeur prédictive du ratio sFlt1/PIGF



**Figure 3 :** Courbe ROC du ratio R1 sFlt1/PIGF selon la présence ou l'absence de pré-éclampsie

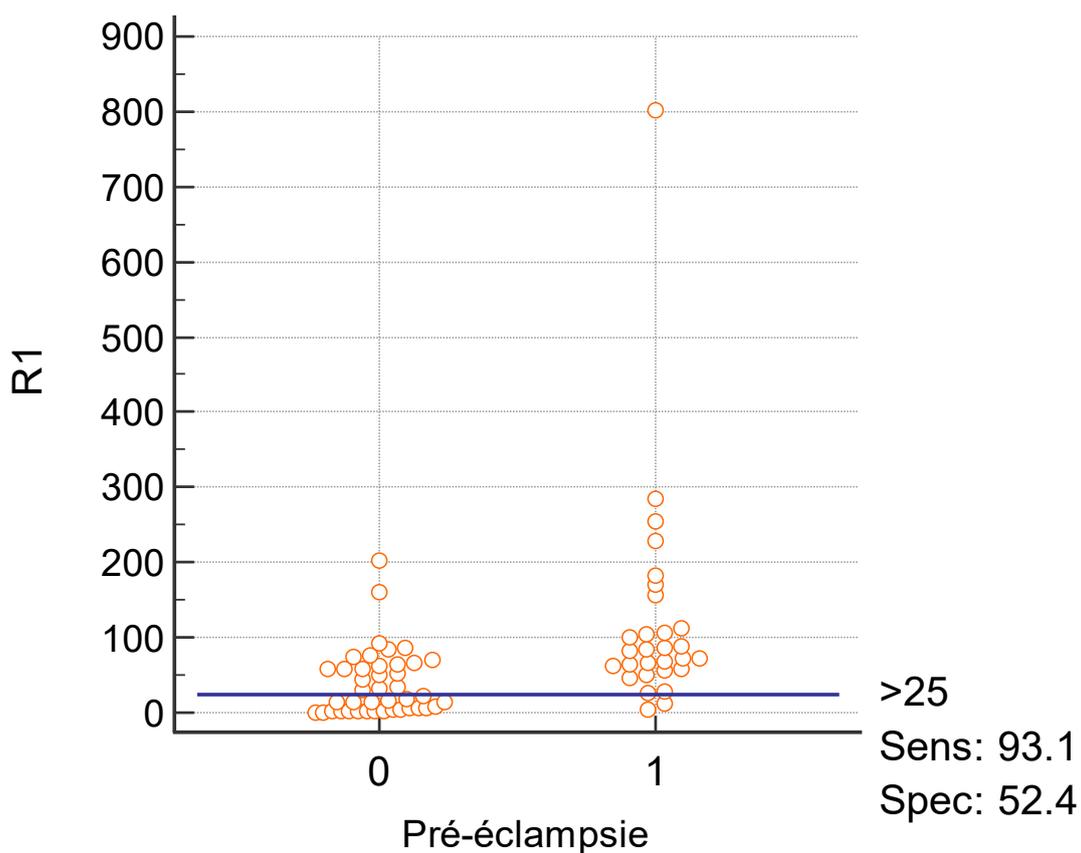
Une courbe ROC a été calculée pour les différentes valeurs de R1 en fonction de la prévalence de la pré-éclampsie avec une aire sous la courbe de 0.81 avec un intervalle de confiance à 95 % de 0.70 à 0.89 (écart-type de la courbe de 0.05) (figure 3).

Un seuil sFlt1/PIGF à 25 présente une sensibilité de 93,1% et une spécificité de 52,4%, une prédictive négative de 91,7% (95% CI, 73,7-97,7) et une valeur prédictive positive de 57,4% (95% CI, 49,2-65,3) pour identifier une pathologie placentaire vasculaire (tableau 7).

Il apparait que le seuil de 25 pour le ratio sFlt1/PIGF possède la meilleure sensibilité et une très bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic de pathologie vasculaire placentaire (Annexe 1).

	Pré-éclampsie	Absence de PE	Total
<b>Seuil ratio <math>\geq 25</math></b>	27 Sensibilité = 93,1	20	47
<b>Seuil ratio <math>&lt;25</math></b>	2 Faux négatifs	22 VPN = 91,7	24
<b>Total</b>	29	42	71

**Tableau 7** : Effectifs des PE en fonction du seuil de 25. Valeurs de décision



**Figure 4** : Dot plot de la répartition de R1 en fonction d'un seuil sFlt1/PIGF à 25 chez 71 patientes selon la présence d'une pré-éclampsie ou non

Il existe 2 faux négatifs : deux patientes avec une pré-éclampsie à terme et un seuil sFlt1/PIGF inférieur à 25 (Figure 4).

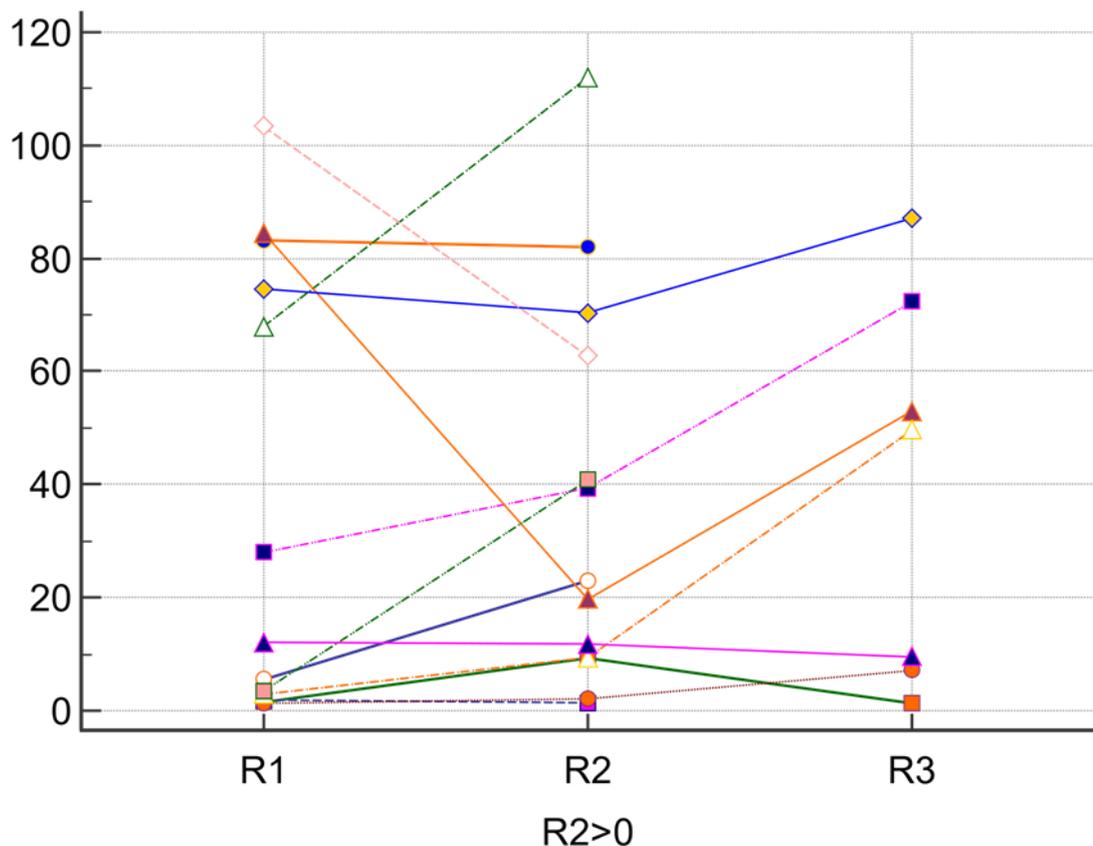
- Dans un premier cas, il s'agissait d'une patiente de 32 ans, primipare, IMC à 18kg/m<sup>2</sup>, enceinte d'une grossesse bichoriale biamniotique spontanée, ayant comme principal antécédent une polykystose rénale autosomique dominante avec une hypertension artérielle chronique traitée par inhibiteur calcique sans insuffisance rénale ni protéinurie avant la grossesse. Le R1 à 13.5 a été prélevé à 23 SA pour une suspicion de pré-éclampsie. Il n'existait pas de retard de croissance intra-utérin. La patiente a été hospitalisée à 22,3 SA pour une cytolyse hépatique à 10 N. Le bilan étiologique révélait des sels biliaires augmentés à 54µmol/L permettant le diagnostic de cholestase gravidique. Parallèlement une échographie abdominale a été réalisée pour des douleurs abdominales montre un rein droit polykystique d'aspect hétérogène en faveur d'une surinfection de kyste pouvant expliquer sans certitude l'apparition progressive d'une protéinurie. La patiente a été traitée par antibiotique pour la surinfection de kystes rénaux dans le contexte de polykystose et par acide ursodésoxycholique pour la cholestase gravidique. Devant l'amélioration clinique et biologique, l'absence d'HTA et de pré-éclampsie, la grossesse a été par la suite surveillée en ambulatoire de manière rapprochée. Le délai ratio-naissance était de 102 jours. Il est décidé de proposer un déclenchement à 34 SA + 4 jours pour une cholestase gravidique et une pré-éclampsie débutante sans signe de gravité. On peut raisonnablement penser dans ce cas que la protéinurie, comme l'hypertension artérielle, étaient d'avantage liée à la néphropathie qu'à une dysfonction placentaire vasculaire. Un ratio faible a permis de rassurer l'équipe obstétricale permettant une sortie d'hospitalisation et la poursuite d'une surveillance rapprochée en ambulatoire avec un délai ratio-naissance de 102 jours. Le terme de faux négatif est donc pour ce cas à utiliser avec prudence et nuance.

- Dans un second cas, il s'agissait d'une patiente de 33 ans, deuxième pare, IMC à 39kg/m<sup>2</sup>, grossesse bichoriale biamniotique spontanée. Les principaux antécédents étaient une pré-éclampsie non sévère avec utérus cicatriciel avec indication à la prise d'ASPEGIC, grossesse actuelle sous ASPEGIC et un diabète de type 2 pré-existant à la grossesse mis sous pompe à insuline. Il n'existait pas de retard de croissance intra-utérin. Un premier ratio à 3.5 a été prélevé à 30 SA pour une suspicion de pré-éclampsie avec HTA en consultation. Le bilan était finalement rassurant sans argument clinique ni biologique pour une pré-éclampsie permettant un retour à domicile sans hospitalisation (délai R1-naissance de 43 jours). Un deuxième ratio à 40.8 a été prélevé à 34 SA chez une patiente symptomatique qui se présentait aux urgences, avec une protéinurie significative et une HTA. La patiente a été hospitalisée pour la surveillance d'une pré-

éclampsie non sévère, délai naissance 17 jours. Il s'agissait aussi d'une grossesse à haut risque vasculaire qui a pu être largement suivie en ambulatoire par une sage-femme à domicile et au suivi intensif de grossesse. La naissance a été programmée sans urgence à 37 SA +1 jour pour une pré-éclampsie non sévère à terme. Les jumeaux étaient eutrophes à la naissance et n'ont pas nécessité pas de surveillance particulière. Là encore, le terme de faux négatif est discutable vu le terme de l'accouchement.

Il existait 20 patientes faux positifs : 20 patientes sans pré-éclampsie stricto-sensu à terme mais avec un R1 supérieur ou égal à 25. Malgré un ratio augmenté, sans autres arguments cliniques ou biologiques pour une pré-éclampsie, aucune patiente n'a été hospitalisée pour le motif seul de ratio augmenté.

#### 6.4 Evaluation de la répétition du ratio sFlt1/PIGF dans le temps



**Figure 5** : Evolution de la répétition du ratio dans le temps (sans la valeur extrême de R1 – unique – à 801.90 pour des raisons de clarté)

On remarque par ailleurs que lorsque le R1 était inférieur à 25 et que celui-ci était répété, ce qui concernait 7 patientes, le taux sFlt1/PIGF restait inférieur à 25 avec des termes de naissance au-delà de 35SA sans pré-éclampsie pour 5 des patientes (Figure 5).

Les deux patientes avec une répétition du ratio supérieur à 25 malgré un R1 inférieur à cette valeur avaient des profils différents mais le point commun était une naissance à terme sans hypotrophie et sans complication maternelle.

Dans un premier cas, il s'agissait d'une patiente de 37 ans, multipare présentant une grossesse bichoriale biamiotique obtenue par double don en Espagne et mise dans ce contexte sous traitement anticoagulant et anti-agrégant plaquettaire arrêtés en France dès 13 SA. Le R1 à 2,9 a été réalisé à 27 SA face à une protéinurie isolée (délai R1-naissance de 67 jours) puis répété à 31 SA à 9,4 et enfin à 36 SA à 49,6 toujours pour le même motif. La patiente s'est mise en travail spontanément à 36 SA + 4 jours sans pré-éclampsie à la naissance avec des fœtus eutrophes.

Dans le second cas, il s'agissait d'une patiente qui développait une pré-éclampsie à terme sans signe de de gravité pour laquelle le délai R1-naissance était de 43 jours.

Dans tous les cas, un seuil sFlt1/PIGF inférieur à 25 n'était pas associé à des complications maternelles ou fœtales graves.

On observait qu'il existait deux cas où la valeur du ratio diminuait significativement.

Pour la première patiente de 31 ans, primipare, enceinte d'une grossesse gémellaire bichoriale biamiotique obtenue par double don de gamètes, le premier ratio R1 à 103.1 a été réalisé à 31 SA pour suspicion de RCIU associé à une pré-éclampsie dans un contexte de vomissements de résolution spontanée sans étiologie trouvée. La patiente était hospitalisée 35 jours soit la durée ratio-naissance. Le R2 à 62.7 a été prélevé à 32 SA, il n'existait pas de pré-éclampsie, la patiente était surveillée pour un RCIU. Au total la grossesse a été marquée par deux RCIU au 4<sup>ème</sup> et 1<sup>er</sup> percentile sans anomalies Doppler. Une césarienne a été programmée à 37 SA, les jumeaux sont hospitalisés pour hypotrophie. L'anatomopathologie a révélé des placentas séparés reliés hypotrophiques avec quelques thromboses, infarctus et lésions de nécrose ischémique avec dépôts fibrinoïdes occupant environ 30% du territoire de J1 et 15% J2, valeur pathologique incertaine pour le terme sans signes de villite ni d'intervillite.

Concernant la seconde patiente de 38 ans, le premier ratio a été initialement dosé à 84,5 à 33 SA dans un contexte de menace d'accouchement prématuré. L'hospitalisation a été de 4 jours seulement avec un délai ratio-naissance 18 jours. Un R2 de contrôle à 19.7 a été dosé chez une patiente asymptomatique à 35 SA. Un R3 augmenté à 53 a été réalisé à 36 SA sur une HTA isolée. La patiente s'est mise en travail spontanément à 36 SA + 3 jours. L'anatomopathologie montrait des placentas reliés hypotrophiques avec discrètes lésions de nécrose ischémique avec dépôts de substance fibrinoïdes dans un des territoires placentaires et sans signe microscopique en faveur d'une malperfusion vasculaire maternelle.

Dans les deux cas, on observait un premier ratio élevé dosé dans un contexte aigu (vomissements inexpliqués et de menace d'accouchement prématuré) sans pré-éclampsie. Les seconds ratios prélevés à distance de ces épisodes aigus, sans pré-éclampsie, étaient moins élevés et les naissances ont eu lieu à terme sans urgence ni complications maternelles ou fœtales.

## **6.5 Analyse du lien entre la valeur du ratio sFlt1/PlGF et les variables étudiées**

L'analyse du lien entre le premier ratio R1 et les variables maternelles, obstétricales et fœtales montrait une association significative entre le seuil de R1 et la gestité et parité.

De plus il existait une association significative entre le ratio sFlt1/PlGF et l'antécédent de néphropathie ainsi que la présence d'une insuffisance rénale ou un HELLP syndrome compliquant une pré-éclampsie à la naissance.

Le lien entre l'hospitalisation et R1 était également significatif, tant pour la mère pendant la grossesse, que pour les nouveau-nés à la naissance et le recours à une unité de réanimation en post-partum pour les mères. Il ressortait une corrélation entre le ratio sFlt1/PlGF et le fait que la grossesse se déroule sous ASPEGIC ou HBPM, traitements introduits sur des indications d'antécédents vasculaires obstétricaux ou de maladie thrombo-embolique veineuse.

Enfin il semblait que le ratio sFlt1/PlGF soit significativement lié à une origine vasculaire de type malperfusion maternelle à l'analyse anatomopathologique du placenta (tableau 8).

	R1 N= 71	P sur R1		R1 N= 71	P sur R1
Age < 30 ans	75 ± 68	0.30	Motif R1		
Age ≥ 30 ans	71 ± 122		Suspicion PE	63 ± 51	0.51
Primigeste	90 ± 74	0.009	Autres	80 ± 136	
Multigeste	61 ± 124		Absence HTA	47 ± 58	0.0025
Primipare	102 ± 128	< 10 <sup>-4</sup>	Présence HTA	103 ± 142	
Multipare	27 ± 35		Absence protéinurie	50 ± 57	0.007
Chorionicité			Présence protéinurie	104 ± 149	
BCBA	59 ± 60	0.33	Absence pré-éclampsie	51 ± 52	0.0003
MCBA	111 ± 185		Pré-éclampsie	166 ± 207	
Recours AMP	76 ± 128	0.73	Absence HELLP	62 ± 63	0.082
Grossesse spontanée	67 ± 67		Présence HELLP	439 ± 513	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		0.38	Absence cytolyse	72 ± 113	0.36
< 25	83 ± 126		Cytolyse isolée	77 ± 38	
25 – 29	40 ± 35		Absence thrombopénie	71 ± 108	0.57
≥ 30	62 ± 65		Présence thrombopénie	111 ± 124	
Pas de tabac	64 ± 65	0.99	Absence IRA	68 ± 107	0.08
Tabagisme actif	150 ± 288		Présence IRA	136 ± 105	
Absence MTEV	63 ± 63	0.86	Absence anomalie Doppler	59 ± 61	0.25
ATCD MTEV	401 ± 565		Présence anomalie Doppler	106 ± 176	
Absence SAPL	63 ± 62	0.86	Absence RCIU	59 ± 64	0.15
ATCD SAPL	401 ± 565		Présence RCIU	107 ± 173	
Origine Europe	78 ± 120	0.65	Hospitalisation		0.0003
Autres origines	56 ± 54		Aucune	27 ± 25	
Absence néphropathie	75 ± 109	0.049	Présence	94 ± 123	
ATCD néphropathie	9 ± 7		Autres	15 ± 24)	
Absence ATCD diabète	75 ± 109	0.22	Voie basse	47 ± 35	0.49
Diabète pré-existant	26 ± 41		Césarienne	87 ± 131	
Absence diabète	73 ± 114	0.83	Motif naissance		0.017
Diabète gestationnel	71 ± 77		PE +/-RCIU	114 ± 159	
Absence HTA chronique	71 ± 106	0.99	RCIU isolé	69 ± 59	
ATCD HTA chronique	103 ± 156		Autres	32 ± 31	
Absence ATCD PE	77 ± 112	0.09	Travail spontané	48 ± 52	
ATCD PE	30 ± 36		Hypotrophie J1		0.65
Absence ATCD PE	75 ± 110	0.10	Absente	78 ± 125	
ATCD PE sévère	24 ± 42		Grossesse sous Aspegic	3 ± 1	0.009
Absence Aspegic	77 ± 110	0.009	Absence HBPM	75 ± 109	0.022
Grossesse sous Aspegic	3 ± 1		Grossesse sous HBPM	3 ± 2	

**Tableau 8** : Lien entre la valeur du ratio sFlt1/PIGF et les variables étudiées

	<b>R1 N= 71</b>	<b>P sur R1</b>
Hypotrophie J2 Absente Présente	47 ± 39 113 ± 161	0.09
RCIU J1 ou J2 Présent Absente	78 ± 125 64 ± 72	0.55
pH ≥ 7,10 pH < 7,10	66 ± 65 137 ± 271	0.86
Apgar ≥ 7 à 5' Apgar < 7 à 5'	75 ± 109 7 ± 9	0.064
Absence MFIU MFIU	72 ± 108 65	---
Absence décès Décès infantile	74 ± 109 73	--
Hospitalisation néonatale Absente Présente	44 ± 58 93 ± 129	0.006
Hémorragie de la délivrance Absente Présente	61 ± 67 68 ± 41	0.12
Histologie placentaire Autres étiologies Etiologie vasculaire	55 ± 55 147 ± 186	0.009
Pré-éclampsie post-natale Absente Présente	42 ± 44 126 ± 156	0.0001
Pré-éclampsie sévère Absente Présente	49 ± 50 142 ± 182	0.0014
HELLP post-natal Absent Présente	56 ± 56 251 ± 283	0.0087
Absence d'éclampsie Eclampsie	72 ± 108 67	--
IRA post-natale absente IRA post-natale présente	66 ± 110 113 ± 84	0.041
Réanimation maternelle Absente Présente	59 ± 61 254 ± 313	0.017

**Tableau 8** : Lien entre la valeur du ratio sFlt1/PlGF et les variables étudiées

## 6.6 Analyse du délai ratio-naissance (en jour)

Au total, 21 patientes ont accouché dans les 7 jours suivant le dosage du premier ratio R1. Aucune de ces patientes n'a eu de R2. La moyenne du R1 chez les patientes ayant accouché dans la semaine était élevée à 129 (0,8-802) et le ratio a été prélevé tardivement en moyenne à 33,7SA (27,0-38,3). Le délai moyen de naissance était de 34,1SA (27,3-38,7). Parmi les 21 patientes, seulement 4 ont eu un ratio inférieur à 25 et celles-ci n'avaient pas de pré-éclampsie à terme (Figure 7).

Pour une patiente, le R1 à 21,7 a été prélevé à 38 SA devant une protéinurie sans HTA, les fœtus étaient eutrophes ; le travail a été déclenché à terme pour protéinurie.

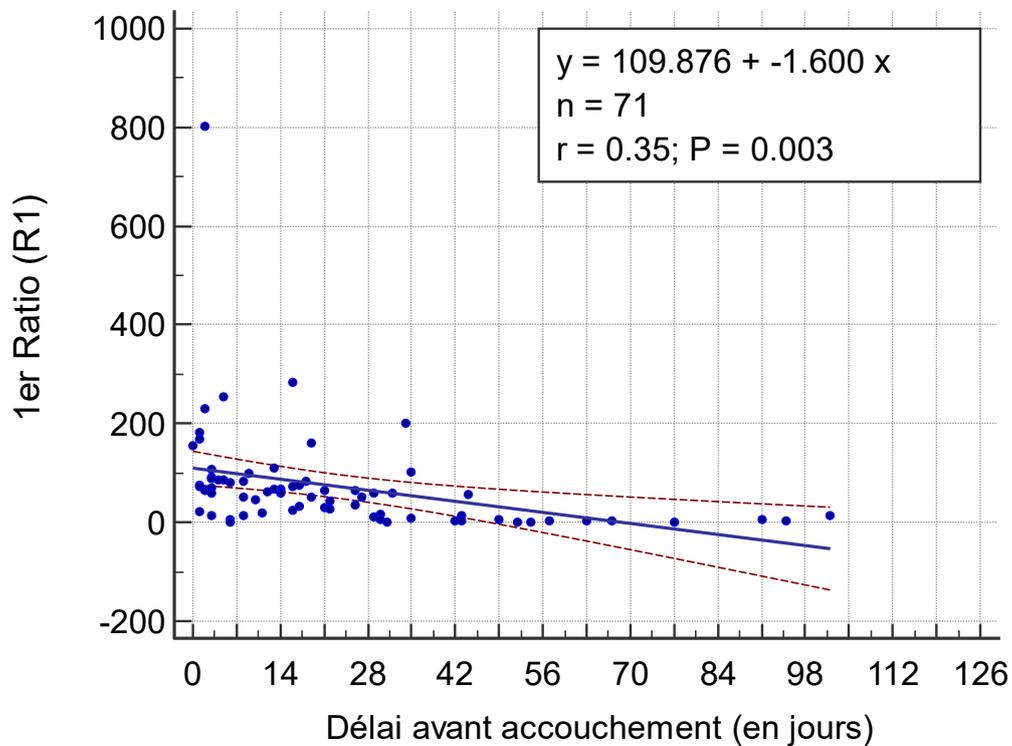
Pour une autre patiente de 37 ans, primipare, diabète gestationnel, le R1 à 14,2 a été prélevé à 36 SA pour une HTA sans protéinurie, J1 inférieur au 4<sup>ème</sup> percentile avec discordance de poids de 18%, conduisant à un déclenchement.

Pour ces deux dossiers, il n'existe pas de réel apport décisionnel à la réalisation du ratio pour une HTA à terme.

Puis il s'agissait d'une patiente de 46 ans, multipare sur double don avec un antécédent de césarienne à 26 SA pour pré-éclampsie sévère avec IRA et cytolyse hépatique, RCIU et décès à 4 jours de vie. Pour cette grossesse le R1 a été fait à 33 SA rassurant à 5,2 pour RCIU inférieur au 1<sup>er</sup> percentile avec anomalie Doppler sur l'un des jumeaux. Une césarienne a néanmoins été réalisée à 33 SA +6 jours pour RCIU avec diastole ombilicale nulle sans pré-éclampsie sans bénéfice du ratio.

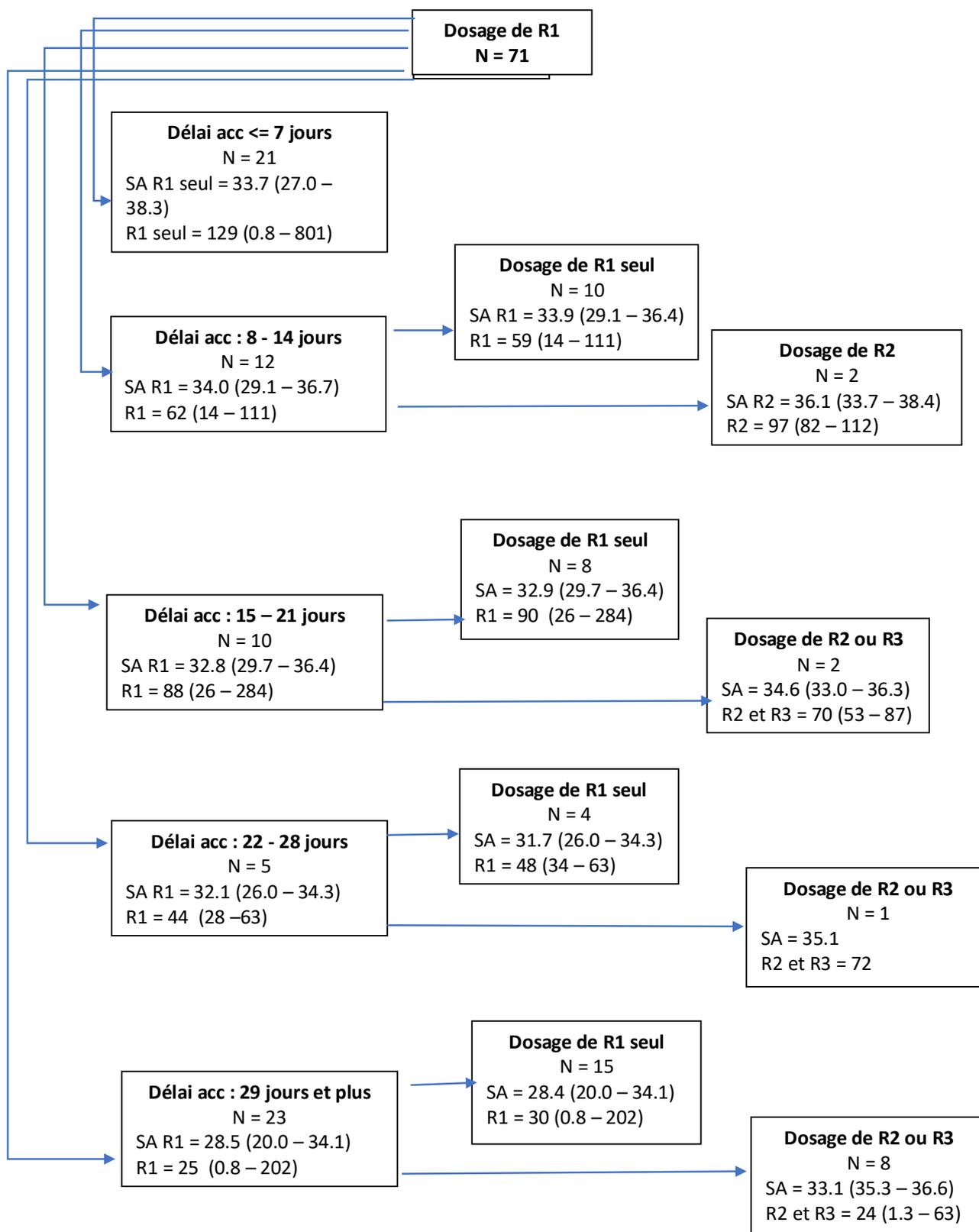
Enfin, il s'agit d'une patiente de 42 ans, grossesse obtenue par fécondation in vitro. R1 a été dosé à 29 SA pour menace d'accouchement prématuré, indication non classique, suivie d'une rupture prématurée des membranes et d'une mise en travail spontanée. Il a été réalisé une césarienne en cours de travail à pour présentations fœtales dystociques et anomalies du rythme cardiaque fœtal sans pré-éclampsie.

Il existe une association significative entre le ratio sFlt1/PIGF et le délai d'accouchement (Figure 6). En effet, plus le R1 était bas plus le délai d'accouchement était long et inversement.



**Figure 6 :** Délai (en jours) entre le prélèvement du ratio R1 et la naissance

On observe que les patientes qui ont eu un délai d'accouchement compris entre 8 et 14 jours avaient un terme moyen de naissance de 35,6SA (31,1-38,7), celles qui ont accouché entre 15 et 21 jours après la réalisation du ratio de 35,4SA (32,0-39,1), celles qui ont accouché entre 22 et 28 jours un terme moyen de 35,7SA (29,7-37,4) et celles après 28 jours avaient un terme moyen de naissance de 35,8SA (30,3-38,7).



**Figure 7 :** Logigramme selon les délais d'accouchement par rapport au jour de réalisation de R1 (moyenne et extrêmes (minimum-maximum))

## 7 DISCUSSION

Cette étude, malgré une certaine hétérogénéité des dosages sur les termes et les indications, apporte des renseignements néanmoins précieux avec une puissance comparable aux études déjà publiées (13, 14).

Elle montre que le dosage du ratio sFlt1/PIGF dans les grossesses gémellaires permet d'établir une prédiction vers l'évolution de pathologies vasculaires placentaires telles que la pré-éclampsie.

Plus précisément, cette étude montre que le seuil du ratio sFlt1/PIGF à 25 a une sensibilité de 93,1% et une spécificité de 52,4%, une valeur prédictive négative de 91,7% (95% CI, 73,7-97,7) et une valeur prédictive positive de 57,4% (95% CI, 49,2-65,3) pour identifier une pathologie placentaire vasculaire.

Cette forte sensibilité et cette très bonne valeur prédictive négative permettraient de proposer une attitude médicale rassurante tant sur le plan de la morbi-mortalité maternelle que néonatale.

Ce seuil autoriserait une surveillance ambulatoire, une prolongation de la grossesse et éviterait souvent une hospitalisation permettant de réduire l'anxiété maternelle.

Pour un seuil sFlt1/PIGF inférieur à 25, il n'existe que deux faux négatifs. Néanmoins, on remarque que dans les deux cas, il s'agissait de pré-éclampsie ayant permis une naissance à un terme raisonnable pour des grossesses gémellaires (34 et 37 SA) sans retard de diagnostic ou de prise en charge car des déjà suivie de manière très rapprochée sur les antécédents obstétricaux et maternels.

Au contraire, il existe dans cette étude des faux positifs, mais à l'examen de ces dossiers, il apparaît qu'il existe très souvent soit un antécédent maternel, soit une pathologie fœtale de type RCIU ou obstétricale comme une HTA gravidique isolée nécessitant un suivi clinique et échographique rapproché supérieur à celui recommandé.

La population de l'étude, comprenant 71 patientes ainsi que l'ensemble des variables collectées, est un apport de connaissances supplémentaires comparé à la littérature déjà existante.

Cette étude comporte certes des limites par son caractère monocentrique et rétrospectif premièrement.

Deuxièmement, l'équipe médicale n'était pas en aveugle des ratios réalisés et a pu être influencée par la connaissance de la validité du ratio sFlt1/PIGF dans la prise en charge des grossesses monofoetales.

Enfin, il n'existait pas de protocole de service orientant l'indication de la réalisation du ratio sFlt1/PIGF devant chaque situation clinique ou biologique laissant l'équipe obstétricale totalement

autonome pour chaque dossier. On peut donc légitimement penser que lors de situations de gravité avérée ou d'indication de naissance urgente pour des signes de pré-éclampsie sévère, HRP ou anomalie du rythme cardiaque fœtal chez des RCIU le ratio n'a pu, ni souhaité, être réalisé.

Une revue de la littérature parue en 2020 fait état des connaissances actuelles et ne révèle pas d'étude avec une puissance satisfaisante pour définir des valeurs seuils du ratio sFlt1/PIGF permettant de réfuter ou d'affirmer avec suffisamment de robustesse une pré-éclampsie dans une population de grossesses gémellaires (13).

Plusieurs études, avec des résultats discordants, se sont intéressées à la validité du ratio sFlt1/PIGF qui a une forte valeur prédictive négative pour exclure une pré-éclampsie à une semaine pour les grossesses monofoetales lorsqu'il est inférieur à 38 afin de savoir si ce seuil est transposable aux grossesses gémellaires (6). Par exemple, Binder et al. conclue qu'un ratio inférieur à 38 permet d'exclure une naissance induite par une pré-éclampsie avec une valeur prédictive négative de 98,8% à une semaine et de 96,4% à deux semaines avec des valeurs comparables à celles utilisées pour les grossesses monofoetales (19-20). Au contraire, Saleh et al. rejette l'hypothèse qu'un ratio inférieur ou égal à 38 puisse exclure à court terme la survenue d'une pré-éclampsie dans une population de grossesses gémellaires avec un risque de complications fœtales ou néonatales identiques pour un seuil supérieur ou inférieur à 38 (21). Une autre étude (Dröge et al.) propose un seuil plus élevé du ratio sFlt1/PIGF supérieur à 53 avec une sensibilité de 94,4% et une spécificité de 74,2% pour le diagnostic de pré-éclampsie chez les grossesses gémellaires (14).

A titre de comparaison, la courbe ROC de notre étude avec une aire sous la courbe de 0.807 met en évidence une sensibilité de 79.31% et une spécificité de 66.67% avec une valeur prédictive positive de 62.2% (95% IC, 68,9-90,8) pour un seuil sFlt1/PIGF à 53. Quant au seuil de 38 retenu pour les grossesses monofoetales, il présente une moindre sensibilité de 86,21% et une spécificité de 59,52% avec une valeur prédictive négative également inférieure de 86,2% (95% IC, 70,9-94,1). Ainsi, il est déjà pressenti que le seuil du ratio sFlt1/PIGF des grossesses gémellaires n'est pas exactement le même que celui des singletons.

Dröge, et al. ainsi que Faupel-Badger et al., dans deux publications différentes en 2015, ont montré que les taux de sFlt1 seul et du ratio sFlt1/PIGF étaient significativement augmentés chez les grossesses gémellaires avec une pré-éclampsie comparés aux grossesses gémellaires indemnes de pré-éclampsie et que taux de PIGF est quant à lui significativement diminué (14-15). Il semble que ce ne soit pas la masse placentaire importante qui en soit l'explication mais la dysfonction pathologique plus fréquente qui en soit responsable (15).

Notre étude met en évidence une association significative entre le ratio sFlt1/PIGF et la survenue d'une pré-éclampsie sévère à la naissance notamment compliquée d'une insuffisance rénale et d'un HELLP syndrome. De plus, il existe un lien significatif entre le ratio et une hospitalisation en unité de soins intensifs ou réanimation en post-partum tant pour la mère que pour les nouveau-nés.

Rana et al. dans une étude de cohorte prospective de patientes enceintes de grossesses gémellaires suspectées de pré-éclampsie au troisième trimestre confirme, comme pour les singletons, une association significative entre le taux du ratio sFlt1/PIGF et le sFlt1 seul et la fréquence de survenue d'effets indésirables graves maternels et obstétricaux de type HELLP syndrome, prématurité induite et petit poids pour l'âge gestationnel (16).

L'étude de Karge et al. ne retrouve pas d'association significative entre le taux du ratio et un syndrome de détresse respiratoire à la naissance, l'hospitalisation néonatale en unité de soins intensifs et l'intubation néonatale et un pH artériel au cordon  $< 7.10$  (17).

Notre étude confirme l'association significative entre le seuil du ratio sFlt1/PIGF et le délai de naissance. Plus le ratio sFlt1/PIGF est élevé, plus le délai de naissance est court.

Cette association est cohérente avec les données de la littérature comme l'ont souligné divers auteurs ayant mis en évidence une corrélation négative entre le taux du ratio et le délai entre le prélèvement et la naissance d'autant plus fort que la naissance à lieu avant 34 SA(16-17, 19).

Dans une population de grossesses gémellaires, Karge et al. met en évidence une corrélation significative entre le poids de naissance et le taux du ratio sFlt1/PIGF. Bien qu'un ratio sFlt1/PIGF élevé dans le sang maternel à terme puisse refléter à la fois une pré-éclampsie ou un retard de croissance intra-utérin, l'équipe de Gaccioli et al. suggère des mécanismes physiopathologiques différents inhérents à ces deux pathologies dans une étude récente chez des singletons. En effet, l'élévation du ratio pour le retard de croissance utérin est liée à une diminution de taux placentaire de PIGF à terme alors que pour la pré-éclampsie l'élévation du ratio est causée surtout par une augmentation du taux sFlt1 placentaire (18).

Notre étude ne permet pas de mettre en évidence une association significative entre la présence d'un RCIU ou le poids de naissance et le ratio sFlt1/PIGF. Cependant, notre étude montre que le ratio sFlt1/PIGF est significativement lié à une origine vasculaire de type malperfusion maternelle à l'analyse anatomopathologique du placenta.

De plus, l'étude menée au CHU de Nantes ne retrouve pas d'association entre la chorionicité et le ratio sFlt1/PIGF ce qui est cohérent avec la littérature préexistante.

En effet, d'après Binder et al., l'âge gestationnel et la chorionicité n'impactent pas le ratio sFlt1/PIGF. Des résultats similaires sont rapportés ne montrant pas de différence significative du ratio sFlt1/PIGF entre les grossesses gémellaires bichoriales ou monochoriales indépendamment de l'âge gestationnel (19).

Enfin, il n'existe pas d'association significative entre la survenue d'une pré-éclampsie et la chorionicité dans notre cohorte de 71 patientes ce qui corrobore les résultats d'une étude rétrospective de 1990 à 2010 portant sur 1747 grossesses gémellaires bichoriales et 554 grossesses gémellaires monochoriales ne montrant pas de différence significative du taux de pré-éclampsie ou d'hématome rétro-placentaire selon la chorionicité (19-20, 30).

C'est pourquoi, les grossesses monochoriales biamniotiques présentant des complications propres à leur chorionicité telles que le TAPS ou TOPS apparues précocement et ayant conduit à une interruption sélective de grossesse au premier trimestre ont été exclues de cette étude car relevant de mécanismes physiopathologiques différents avec une prise en charge spécifique (29).

De plus, cette étude montre que la répétition du dosage sFlt1/PIGF n'apporte que peu d'informations, varie globalement assez peu et ne modifie pas la prise en charge notamment la décision d'hospitalisation ou de naissance et n'a donc que peu d'intérêt en pratique clinique (Figure 3). La répétition du dosage du ratio est un aspect pratique qui n'a pas encore été étudié dans la littérature.

Par ailleurs, des études Européennes et Nord-Américaine convergent dans le sens d'une réduction des coûts médicaux du fait d'une diminution du nombre d'hospitalisation basée sur la valeur prédictive négative robuste du ratio chez les singletons permettant de surseoir à une surveillance hospitalière lorsque celui-ci est rassurant (31-34).

La littérature s'intéressant au ratio sFlt1/PIGF chez les grossesses gémellaires est encore insuffisante pour apporter des certitudes et concerne majoritairement des études de faible effectif.

Cependant, le dépistage des grossesses à risque vasculaire et le diagnostic précoce de la pré-éclampsie est un enjeu majeur de santé publique à travers le monde puisque les pathologies hypertensives de la grossesse sont à l'origine de 14% des décès maternels.

En effet, l'enjeu réside dans l'évaluation de la balance bénéfice/risque entre la prolongation d'une grossesse, le lieu de suivi et de naissance (niveau de soins, niveau II ou III) et le risque de morbi-mortalité maternelle et les conséquences d'une prématurité induite. Ainsi l'analyse du ratio

sFlt1/PIGF dans la prédiction du délai d'accouchement dans une population de grossesses gémellaires permet d'orienter la réalisation des traitements spécifiques de la prématurité (corticothérapie anténatale, sulfate de magnésium) et de prioriser plus objectivement les sites de naissance.

Il s'agit également de mieux adapter la surveillance en hospitalisation ou pas et d'adapter le discours obstétrico-pédiatrique aux parents sur la prise en charge de la possible prématurité en fonction du ratio sFlt1/PIGF (22-28).

## 8 CONCLUSION

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur 71 patientes enceintes de grossesse gémellaire au CHU de Nantes entre 2014 et 2021.

Cette étude renforce les données de la littérature en montrant que les valeurs étudiées chez les singletons sont reproductibles sur les grossesses gémellaires avec des seuils de pathologies un peu plus bas. En effet, le ratio sFlt1/PIGF à 25 a une sensibilité de 93,1% et une spécificité de 52,4%, une valeur prédictive négative de 91,7% (95% CI, 73,7-97,7) et une valeur prédictive positive de 57,4% (95% CI, 49,2-65,3) pour identifier la survenue d'une pathologie vasculaire placentaire.

De plus, l'augmentation du ratio sFlt1/PIGF est significativement lié raccourcissement du délai de naissance. On peut donc confirmer une attitude rassurante aux patientes suspectes de pré-éclampsie avec un ratio sFlt1/PIGF inférieur à 25. Notre étude à une puissance comparable aux données de la littérature.

D'autres études sont néanmoins nécessaires afin de mieux préciser les indications et l'âge gestationnel de la grossesse pour proposer le dosage du ratio sFlt1/PIGF, à la fois pour infirmer une pathologie vasculaire placentaire ou au contraire intensifier et adapter encore mieux la surveillance chez les grossesses gémellaires quelle que soit la chorionicité.

### **POUR LA PRATIQUE**

1. Un dosage du ratio sFlt1/PIGF doit être proposé aux patientes enceintes de grossesses gémellaires présentant un tableau atypique de pré-éclampsie en dehors d'un contexte d'urgence.
2. En cas de seuil élevé égal ou supérieur à 25, chez une patiente pré-éclamptique, une attitude avec une surveillance hospitalière clinique et biologique semble adaptée.
3. En cas de seuil inférieur à 25, une surveillance ambulatoire rapprochée et une attitude rassurante avec expectative peuvent-être proposées.
4. Ne pas répéter les dosages.

## 9 ANNEXES

Ratio	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI
≥0.8	100.00	88.1 - 100.0	0.00	0.0 - 8.4	1.00	1.00 - 1.00			40.8	40.8 - 40.8		
>0.8	100.00	88.1 - 100.0	4.76	0.6 - 16.2	1.05	0.98 - 1.12	0.00		42.0	40.4 - 43.7	<b>100.0</b>	
>1.2	100.00	88.1 - 100.0	7.14	1.5 - 19.5	1.08	0.99 - 1.17	0.00		42.6	40.6 - 44.7	<b>100.0</b>	
>1.3	100.00	88.1 - 100.0	9.52	2.7 - 22.6	1.11	1.00 - 1.22	0.00		43.3	40.9 - 45.7	<b>100.0</b>	
>1.5	100.00	88.1 - 100.0	11.90	4.0 - 25.6	1.14	1.02 - 1.27	0.00		43.9	41.2 - 46.7	<b>100.0</b>	
>1.9	100.00	88.1 - 100.0	14.29	5.4 - 28.5	1.17	1.03 - 1.32	0.00		44.6	41.6 - 47.7	<b>100.0</b>	
>2.4	100.00	88.1 - 100.0	16.67	7.0 - 31.4	1.20	1.05 - 1.37	0.00		45.3	42.0 - 48.7	<b>100.0</b>	
>2.8	100.00	88.1 - 100.0	19.05	8.6 - 34.1	1.24	1.07 - 1.43	0.00		46.0	42.4 - 49.7	<b>100.0</b>	
>2.9	100.00	88.1 - 100.0	21.43	10.3 - 36.8	1.27	1.09 - 1.49	0.00		46.8	42.9 - 50.7	<b>100.0</b>	
>3.4	100.00	88.1 - 100.0	23.81	12.1 - 39.5	1.31	1.11 - 1.55	0.00		47.5	43.4 - 51.8	<b>100.0</b>	
>3.5	96.55	82.2 - 99.9	23.81	12.1 - 39.5	1.27	1.06 - 1.52	0.14	0.020 - 1.07	46.7	42.2 - 51.2	<b>90.9</b>	57.5 - 98.7
>4.6	96.55	82.2 - 99.9	26.19	13.9 - 42.0	1.31	1.08 - 1.59	0.13	0.018 - 0.96	47.5	42.7 - 52.3	<b>91.7</b>	60.0 - 98.8
>5.2	96.55	82.2 - 99.9	28.57	15.7 - 44.6	1.35	1.10 - 1.66	0.12	0.017 - 0.88	48.3	43.2 - 53.4	<b>92.3</b>	62.3 - 98.9
>5.5	96.55	82.2 - 99.9	30.95	17.6 - 47.1	1.40	1.13 - 1.73	0.11	0.015 - 0.81	49.1	43.8 - 54.5	<b>92.9</b>	64.3 - 98.9
>6.5	96.55	82.2 - 99.9	33.33	19.6 - 49.5	1.45	1.16 - 1.81	0.10	0.014 - 0.74	50.0	44.4 - 55.6	<b>93.3</b>	66.1 - 99.0
>7.2	96.55	82.2 - 99.9	35.71	21.6 - 52.0	1.50	1.19 - 1.90	0.097	0.013 - 0.69	50.9	45.0 - 56.8	<b>93.8</b>	67.7 - 99.1
>12.1	93.10	77.2 - 99.2	35.71	21.6 - 52.0	1.45	1.13 - 1.85	0.19	0.048 - 0.78	50.0	43.9 - 56.1	<b>88.2</b>	65.0 - 96.8
>13.5	93.10	77.2 - 99.2	38.10	23.6 - 54.4	1.50	1.16 - 1.94	0.18	0.045 - 0.73	50.9	44.5 - 57.3	<b>88.9</b>	66.5 - 97.0
>13.9	93.10	77.2 - 99.2	40.48	25.6 - 56.7	1.56	1.20 - 2.05	0.17	0.043 - 0.68	51.9	45.2 - 58.5	<b>89.5</b>	68.0 - 97.1
>14.2	93.10	77.2 - 99.2	42.86	27.7 - 59.0	1.63	1.23 - 2.16	0.16	0.040 - 0.64	52.9	46.0 - 59.8	<b>90.0</b>	69.3 - 97.3
>14.3	93.10	77.2 - 99.2	45.24	29.8 - 61.3	1.70	1.27 - 2.28	0.15	0.038 - 0.60	54.0	46.7 - 61.1	<b>90.5</b>	70.5 - 97.4
>17	93.10	77.2 - 99.2	47.62	32.0 - 63.6	1.78	1.31 - 2.41	0.14	0.037 - 0.57	55.1	47.5 - 62.5	<b>90.9</b>	71.7 - 97.5
>18	93.10	77.2 - 99.2	50.00	34.2 - 65.8	1.86	1.35 - 2.56	0.14	0.035 - 0.54	56.2	48.3 - 63.9	<b>91.3</b>	72.7 - 97.6

>21.7	93.10	77.2 - 99.2	52.38	36.4 - 68.0	1.96	1.40 - 2.73	0.13	0.034 - 0.52	57.4	49.2 - 65.3	91.7	73.7 - 97.7
>25.8	89.66	72.6 - 97.8	52.38	36.4 - 68.0	1.88	1.34 - 2.65	0.20	0.065 - 0.60	56.5	48.0 - 64.6	88.0	70.7 - 95.7
>28	86.21	68.3 - 96.1	52.38	36.4 - 68.0	1.81	1.28 - 2.57	0.26	0.10 - 0.68	55.6	46.9 - 63.9	84.6	67.9 - 93.5
>29.5	86.21	68.3 - 96.1	54.76	38.7 - 70.2	1.91	1.33 - 2.74	0.25	0.097 - 0.65	56.8	47.8 - 65.4	85.2	69.0 - 93.7
>31.6	86.21	68.3 - 96.1	57.14	41.0 - 72.3	2.01	1.38 - 2.94	0.24	0.094 - 0.62	58.1	48.8 - 67.0	85.7	69.9 - 93.9
>33.9	86.21	68.3 - 96.1	59.52	43.3 - 74.4	2.13	1.44 - 3.16	0.23	0.090 - 0.60	59.5	49.8 - 68.6	86.2	70.9 - 94.1
>44.4	86.21	68.3 - 96.1	61.90	45.6 - 76.4	2.26	1.50 - 3.42	0.22	0.087 - 0.57	61.0	50.9 - 70.2	86.7	71.7 - 94.3
>46.8	82.76	64.2 - 94.2	61.90	45.6 - 76.4	2.17	1.43 - 3.31	0.28	0.12 - 0.64	60.0	49.6 - 69.5	83.9	69.4 - 92.3
>50.4	82.76	64.2 - 94.2	64.29	48.0 - 78.4	2.32	1.49 - 3.59	0.27	0.12 - 0.61	61.5	50.8 - 71.3	84.4	70.2 - 92.5
>50.7	79.31	60.3 - 92.0	64.29	48.0 - 78.4	2.22	1.42 - 3.47	0.32	0.15 - 0.68	60.5	49.5 - 70.6	81.8	68.1 - 90.5
>51.5	79.31	60.3 - 92.0	66.67	50.5 - 80.4	2.38	1.49 - 3.79	0.31	0.15 - 0.65	62.2	50.8 - 72.4	82.4	68.9 - 90.8
>55.8	75.86	56.5 - 89.7	66.67	50.5 - 80.4	2.28	1.42 - 3.66	0.36	0.18 - 0.71	61.1	49.4 - 71.6	80.0	67.0 - 88.8
>58.8	72.41	52.8 - 87.3	69.05	52.9 - 82.4	2.34	1.41 - 3.87	0.40	0.21 - 0.75	61.8	49.4 - 72.8	78.4	66.0 - 87.1
>58.9	72.41	52.8 - 87.3	71.43	55.4 - 84.3	2.53	1.49 - 4.30	0.39	0.21 - 0.72	63.6	50.8 - 74.8	78.9	66.9 - 87.5
>59	72.41	52.8 - 87.3	73.81	58.0 - 86.1	2.76	1.59 - 4.82	0.37	0.20 - 0.69	65.6	52.3 - 76.9	79.5	67.7 - 87.8
>62	72.41	52.8 - 87.3	76.19	60.5 - 87.9	3.04	1.69 - 5.46	0.36	0.20 - 0.67	67.7	53.9 - 79.0	80.0	68.4 - 88.1
>62.3	68.97	49.2 - 84.7	76.19	60.5 - 87.9	2.90	1.60 - 5.24	0.41	0.23 - 0.72	66.7	52.5 - 78.4	78.0	66.8 - 86.3
>63.3	68.97	49.2 - 84.7	78.57	63.2 - 89.7	3.22	1.72 - 6.03	0.39	0.22 - 0.70	69.0	54.2 - 80.6	78.6	67.6 - 86.6
>64.8	65.52	45.7 - 82.1	78.57	63.2 - 89.7	3.06	1.62 - 5.78	0.44	0.26 - 0.74	67.9	52.8 - 80.0	76.7	66.1 - 84.8
>65.7	65.52	45.7 - 82.1	80.95	65.9 - 91.4	3.44	1.75 - 6.77	0.43	0.25 - 0.72	70.4	54.7 - 82.4	77.3	66.8 - 85.2
>67	62.07	42.3 - 79.3	80.95	65.9 - 91.4	3.26	1.64 - 6.47	0.47	0.29 - 0.76	69.2	53.1 - 81.7	75.6	65.5 - 83.4
>68	58.62	38.9 - 76.5	80.95	65.9 - 91.4	3.08	1.54 - 6.16	0.51	0.32 - 0.81	68.0	51.5 - 81.0	73.9	64.2 - 81.7
>69.3	58.62	38.9 - 76.5	83.33	68.6 - 93.0	3.52	1.67 - 7.39	0.50	0.32 - 0.78	70.8	53.6 - 83.6	74.5	64.9 - 82.1
>72.9	55.17	35.7 - 73.6	83.33	68.6 - 93.0	3.31	1.56 - 7.02	0.54	0.35 - 0.82	69.6	51.9 - 82.9	72.9	63.8 - 80.5
>73	51.72	32.5 - 70.6	83.33	68.6 - 93.0	3.10	1.45 - 6.65	0.58	0.39 - 0.86	68.2	50.0 - 82.1	71.4	62.6 - 78.9
>74.6	51.72	32.5 - 70.6	85.71	71.5 - 94.6	3.62	1.59 - 8.22	0.56	0.38 - 0.84	71.4	52.4 - 85.0	72.0	63.4 - 79.3
>76.2	51.72	32.5 - 70.6	88.10	74.4 - 96.0	4.34	1.78 - 10.63	0.55	0.37 - 0.81	75.0	55.1 - 88.0	72.5	64.1 - 79.7
>81.5	48.28	29.4 - 67.5	88.10	74.4 - 96.0	4.06	1.64 - 10.02	0.59	0.41 - 0.85	73.7	53.1 - 87.4	71.2	63.0 - 78.1
>83.2	44.83	26.4 - 64.3	88.10	74.4 - 96.0	3.77	1.51 - 9.42	0.63	0.44 - 0.89	72.2	51.0 - 86.7	69.8	62.1 - 76.6
>84.5	44.83	26.4 - 64.3	90.48	77.4 - 97.3	4.71	1.70 - 13.00	0.61	0.43 - 0.86	76.5	54.1 - 90.0	70.4	62.8 - 77.0

>86.1	41.38	23.5 - 61.1	90.48	77.4 - 97.3	4.34	1.55 - 12.14	0.65	0.47 - 0.89	75.0	51.8 - 89.3	<b>69.1</b>	61.9 - 75.5
>86.5	41.38	23.5 - 61.1	92.86	80.5 - 98.5	5.79	1.79 - 18.73	0.63	0.46 - 0.87	80.0	55.3 - 92.8	<b>69.6</b>	62.6 - 75.9
>87.4	37.93	20.7 - 57.7	92.86	80.5 - 98.5	5.31	1.62 - 17.38	0.67	0.50 - 0.90	78.6	52.8 - 92.3	<b>68.4</b>	61.7 - 74.5
>91.4	37.93	20.7 - 57.7	95.24	83.8 - 99.4	7.97	1.91 - 33.30	0.65	0.49 - 0.87	84.6	56.8 - 95.8	<b>69.0</b>	62.4 - 74.9
>99.5	34.48	17.9 - 54.3	95.24	83.8 - 99.4	7.24	1.71 - 30.64	0.69	0.52 - 0.90	83.3	54.2 - 95.5	<b>67.8</b>	61.6 - 73.4
>103.3	31.03	15.3 - 50.8	95.24	83.8 - 99.4	6.52	1.52 - 27.99	0.72	0.56 - 0.93	81.8	51.2 - 95.1	<b>66.7</b>	60.8 - 72.0
>107.2	27.59	12.7 - 47.2	95.24	83.8 - 99.4	5.79	1.32 - 25.33	0.76	0.60 - 0.96	80.0	47.8 - 94.6	<b>65.6</b>	60.1 - 70.7
>111.3	24.14	10.3 - 43.5	95.24	83.8 - 99.4	5.07	1.13 - 22.68	0.80	0.64 - 0.99	77.8	43.9 - 94.0	<b>64.5</b>	59.4 - 69.3
>156.3	20.69	8.0 - 39.7	95.24	83.8 - 99.4	4.34	0.94 - 20.04	0.83	0.68 - 1.01	75.0	39.4 - 93.3	<b>63.5</b>	58.8 - 67.9
>160.4	20.69	8.0 - 39.7	97.62	87.4 - 99.9	8.69	1.10 - 68.42	0.81	0.67 - 0.98	85.7	43.2 - 97.9	<b>64.1</b>	59.5 - 68.3
>169.8	17.24	5.8 - 35.8	97.62	87.4 - 99.9	7.24	0.89 - 58.80	0.85	0.71 - 1.01	83.3	38.1 - 97.6	<b>63.1</b>	59.0 - 67.0
>183.3	13.79	3.9 - 31.7	97.62	87.4 - 99.9	5.79	0.68 - 49.22	0.88	0.76 - 1.03	80.0	32.0 - 97.1	<b>62.1</b>	58.5 - 65.7
>202.2	13.79	3.9 - 31.7	100.00	91.6 - 100.0			0.86	0.75 - 1.00	100.0		<b>62.7</b>	59.2 - 66.0
>229.1	10.34	2.2 - 27.4	100.00	91.6 - 100.0			0.90	0.79 - 1.01	100.0		<b>61.8</b>	58.8 - 64.6
>253.7	6.90	0.8 - 22.8	100.00	91.6 - 100.0			0.93	0.84 - 1.03	100.0		<b>60.9</b>	58.5 - 63.2
>284.4	3.45	0.09 - 17.8	100.00	91.6 - 100.0			0.97	0.90 - 1.03	100.0		<b>60.0</b>	58.3 - 61.6
>801.9	0.00	0.0 - 11.9	100.00	91.6 - 100.0			1.00	1.00 - 1.00			<b>59.2</b>	59.2 - 59.2

**Annexe 1:** Valeurs associées à la courbe ROC du ratio R1 sFit1/PIGF selon la présence ou l'absence de pré-éclampsie avec une aire sous la courbe de 0.81 avec un intervalle de confiance à 95 % de 0.70 à 0.89

MedCalc® Statistical Software version 20.114 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022)

## 10 REFERENCES

- (1) Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2016 ;387(10022) :99910-11.
- (2) Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 ;18(4) :5577-62.
- (3) Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000 ; 182 : 9389-42.
- (4) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : S1-S22.
- (5) E Lecarpentier, V Tsatsaris, Placental growth factor (PIGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016 1 ;74(3) :259-67.
- (6) Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff A C, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke S P, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlhoren S. Predictive Value of the sFlt-1: PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia, *The New England Journal of Medicine*, 2016: 374 (1) : 13-22.
- (7) Martínez-Varea A, Martínez-Sáez C, Domenech J, Desco-Blay J, Monfort-Pitarch S, Hueso M, Diago-Almela V. sFlt-1/PIGF ratio at 24 weeks gestation in twin pregnancies as a predictor of preeclampsia or fetal growth restriction: *Fetal Diagnosis and Therapy* 2022. DOI : 10.1159/000525169.
- (8) Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2013. DOI : 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
- (9) Severe pre-eclampsia : guidelines for clinical practice from the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) and the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021 Nov 9 ; S2468-7189(21)0024-64.
- (10) Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France. *Recommandations pour la bonne pratique clinique. Le retard de croissance intra-utérin*. 2013.
- (11) Laine K, Murzakanova G, Baker Sole K, Devold Pay A, Heradstveit S, Raisanen S. Prevalence and risk of pre-eclampsia and gestational hypertension in twin pregnancies : a population-based register study. *BMJ Open*. 2019 Jul 4 ;9(7) : e029908.
- (12) Mol B W J, Roberts C T, Thangaratinam S, Magee L A, De Groot C J M, Justus Hofmeyr G. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016 Mar 5 ; 387(10022) :99910-11.
- (13) Kosinska-Kaczynska K, Zgliczynska M, Kozlowski S, Wicherek L. Maternal Serum Placental Growth Factor, Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, and Soluble Endoglin in Twin Gestations and the Risk of Preeclampsia-A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Jan ;9(1) :183.
- (14) Dröge L, Herraiz, Zeisler H, Schlembach D, Stephan H, Kussel L, Henrich W, Galindo A, Verlohren S. Maternal serum sFlt1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 ; 45 : 2862-93.
- (15) Faupel-Badger J M, McElrath T F, Lauria M, Houghton L C, Lim K-H, Parry S, Cantonwine D, Lai G, Ananth Karumanchi S, Hoover R N, Troisi R. Maternal circulating angiogenic factors in twin and singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 2015 ; 212(5) : 636.e1-8.
- (16) Rana S, Hacker M.R, Merport Modest A, Salahuddin S, Lim K.H, Verlohren S, Perschel F.H, S. Ananth Karumanchi. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected pre-eclampsia. *Hypertension* 2012 ; 60 : 4514-58.
- (17) Karge A, Seiler A, Flechsenhar S, Haller B, Ortiz Javier U., Lobmaier Silvia M., Axt-Fliedner R, Enzensberger C, Abel K, Kuschel B, Graupner O. Prediction of adverse perinatal outcome and the mean time until delivery in twin pregnancies with suspected pre-eclampsia using sFlt1/PIGF ratio. *Pregnancy Hypertens*, 2021 ; 24 : 37-43.
- (18) Gaccioli F, Sovio U, Gong S, Cook E, D. Chamock-Jones S, Gordon C.S. Smith. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcome in twin pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertension*, 2022 ; 79 : 00-00.
- (19) De La Calle M, Delgado J.L, Verlohren S, Escudero A.I, Bartha J.L, Campillos J.M, Aguaron De La Cruz A, Chantraine F, Angel Garcia Hernandez J, Herraiz I, Llurba E, Kurka, H, Guo G, Sillman J, Hund M, Perales Marin A. Gestational age-specific reference ranges for the sFlt1/PIGF immunoassay ratio in twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther*, 2021 ; 48 : 2882-96.

- (20) Binder J, Palmrich P, Pateisky P, Kalafat E, Kuessel L, Zeisler H, Munkhbaatar M, Windsperger K, Thilaganathan B, Khalil A. The Prognostic Value of Angiogenic Markers in Twin Pregnancies to Predict Delivery Due to Maternal Complications of Preeclampsia. *Hypertension*, 2020 ; 76 : 00-00.
- (21) Saleh L, Tahitu Sarea I.M., Jan Danser A.H, Van Den Meiracker Anton H., Visser W. The predictive value of the sFlt1/PIGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies. *Pregnancy Hypertension*, 2018 ; 14 : 2222-27.
- (22) De Sonnavile C M W, Hukklehoven C W, Vlemmix F, Groen H, Schutte J M, Mol B W, Van Pampus M G. Impact of Hypertension and Preeclampsia Intervention Trial At Near Term-I (HYPITAT-I) on obstetric management and outcome in The Netherlands. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020 ; 55 (1) : 58-67.
- (23) Zwertbroek E F, Zwertbroek J, Broekhuijsen K, Franssen M T M, Ganzevoort W, Langenveld J, Mol B W J, Van Pampus M, Scherion S A, Van Baar A L, Groen H, HYPITAT-II Study Group. Neonatal developmental and behavioral outcomes of immediate delivery versus expectant monitoring in mild hypertensive disorders of pregnancy: 5-year outcomes of the HYPITAT II trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020 ; 244 : 1721-79.
- (24) Bernardes T P, Zwertbroek E F, Broekhuijsen K, Koopmans C, Boers K, Owens M, Thornton J, Van Pampus M G, Scherion S A, Wallace K, Langenveld J, van den Berg P P , Franssen M T M , Mol B W J, Groen H. Delivery or expectant management for prevention of adverse maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019 ; 53 (4) : 4434-53.
- (25) Say L, Chou D, Gemmil A, Tunçalp O, Moller A-B, Daniels J, Metin Gulmezoglu, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*, 2014 ; 2 (6) : e323-33.
- (26) Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*, 2012 ; 36(1) : 56-9.
- (27) Nhu Thi Nguyen Ngoc, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli Guillermo, Purwar Manorama, Zavaleta N, Campodonico L, Ali M M, Justus Hofmeyr G, Mathai M, Lincetto O, Villar J. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ*, 2006 ; 84(9) :6997-05.
- (28) Friedeman S A, Schiff E, Kao L, Sibai B M. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995 ; 172(6) : 178-58.
- (29) Atallah A, Bolze P-A, Buenerd A, Marino S, Massardier J, Gaucherand P, Massoud M. Macroscopic description of placental vascular anastomoses after dye injection for the comprehension of monochorionic pregnancy complications. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2017 ; 45(5)/2692-75.
- (30) Carter E B, Bishop K C, Goetzinger K R, Tuuli M G, Cahill A G. The impact of chorionicity on maternal pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2015 ; 213 (3) : 390.e1-7.
- (31) Khosla K, Espinoza J, Perlaza L, Gencay M, Mueller A L, Harris J M, Wolf C, Posnett J W, Woelkers D A, Rana S. Cost effectiveness of the sFlt1/PIGF ratio test as an adjunct to the current practice of evaluating suspected preeclampsia in the United States. *Pregnancy Hypertens*, 2021 ; 26 : 1211-26.
- (32) Schlembach D, Hund M, Schroer A, Wolf C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PIGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC Health Services Research*, 2018 ; 6 ; 18 (1) : 603.
- (33) Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smare C. sFlt-1/PIGF ratio test for preeclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016 ; 48 (6) :7657-71.
- (34) Frusca T, Gervasi M-T, Paolini D, Dionisi M, Ferre F, Cetin I . Budget impact analysis of sFlt-1/PIGF ratio as prediction test in Italian women with suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017 ; 30 (18) : 216621-73.

## 11 RESUME ET MOTS CLES

NOM : PRECY

PRENOM : Romane

**Titre de Thèse :** Valeur pronostique du ratio sFlt1/PIGF pour les pathologies placentaires vasculaires dans une population de grossesses gémellaires dans une maternité de niveau 3.

---

### RESUME (10 lignes)

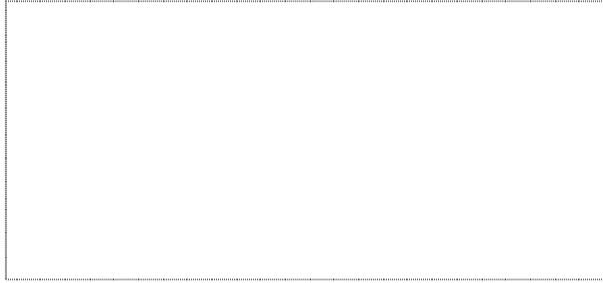
Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur 71 patientes enceintes de grossesse gémellaire et suivies au CHU de Nantes entre 2014 et 2021. Les objectifs de cette étude sont l'analyse de la pratique du ratio sFlt1/PIGF utilisé de façon pragmatique et la détermination d'une valeur pronostique du ratio sFlt1/PIGF pour les pathologies placentaires vasculaires dans une population de grossesses gémellaires. Un seuil sFlt1/PIGF inférieur à 25 a une sensibilité de 93,1% et une spécificité de 52,4%, une valeur prédictive négative de 91,7% (95% CI, 73,7-97,7) et une valeur prédictive positive de 57,4% (95% CI, 49,2-65,3) pour l'apparition d'une pathologie vasculaire placentaire. Il semble que la répétition du dosage du ratio dans le temps n'apporte aucune aide à la prise en charge des grossesses gémellaires et n'oriente pas les cliniciens sur le délai de naissance. Il existe une association significative entre le seuil sFlt1/PIGF et le délai de naissance, la gestité et la parité, l'antécédent de néphropathie ainsi que la présence d'une insuffisance rénale ou un HELLP syndrome compliquant une pré-éclampsie à la naissance. Le lien entre l'hospitalisation maternelle pendant la grossesse et en réanimation en post-partum et R1 était également significatif, de même que l'hospitalisation pour les nouveau-nés à la naissance. Enfin il semblait que le ratio sFlt1/PIGF soit significativement lié à une origine vasculaire de type malperfusion maternelle propre au remodelage utérin à l'analyse anatomopathologique du placenta.

---

### MOTS-CLES

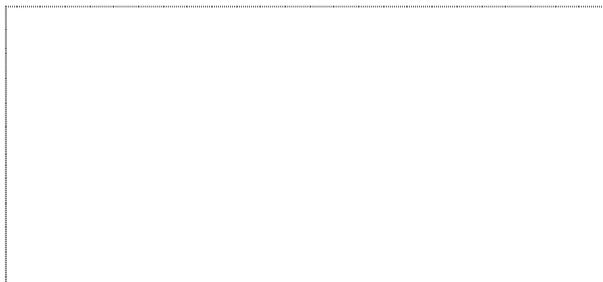
Pré-éclampsie / Grossesse gémellaire / sFlt1 / PIGF

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)



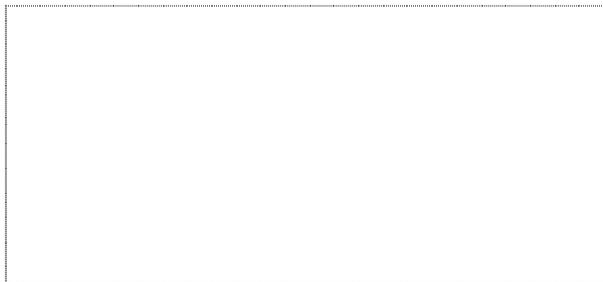
Titre Prénom NOM

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)



Titre Prénom NOM

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET