



HAL
open science

**Association entre le ratio sFlt1/PlGF supérieur à 500 et
le pronostic de la dysfonction placentaire: étude
rétrospective monocentrique de 2014 à 2021 dans une
maternité de niveau III**

Garance Devarenne

► **To cite this version:**

Garance Devarenne. Association entre le ratio sFlt1/PlGF supérieur à 500 et le pronostic de la dysfonction placentaire: étude rétrospective monocentrique de 2014 à 2021 dans une maternité de niveau III. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04137687

HAL Id: dumas-04137687

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04137687>

Submitted on 22 Jun 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 : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Gynécologie-Obstétrique

par Garance DEVARENNE

Née le 2 juillet 1995

Présentée et soutenue publiquement le 18 avril 2023

**Association entre le ratio sFlt1/PIGF supérieur à 500 et le pronostic
de la dysfonction placentaire**

**Etude rétrospective monocentrique de 2014 à 2021 dans une
maternité de niveau III**

Président : Monsieur le Professeur Thibault THUBERT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Norbert WINER

Membres du jury : Docteur Emilie MISBERT, Professeur Damien MASSON

REMERCIEMENTS

Au Pr Norbert WINER : pour votre soutien assidu de ces dernières années, pour vos encouragements, et pour me montrer la voie dans mes projets de recherche.

Au Pr Thibault THUBERT : merci de nous avoir poussés dès le début d'internat à donner chacun le meilleur de soi-même.

Au Pr Damien MASSON : pour votre investissement auprès de la maternité. Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Au Dr Emilie MISBERT : pour ta rigueur et la clarté de tes enseignements.

A tous les chefs et praticiens du CHU, du CHD Vendée et de l'ICO qui m'ont tant appris au cours de mon internat, et continueront à m'apprendre encore.

À ma grand-mère, Marie-France Devarenne, première gynécologue-obstétricienne de la famille dont j'espère prendre une digne relève maintenant qu'elle n'est plus là.

A mes grands-parents, Philippe et Elisabeth, dont j'aurais aussi aimé qu'ils soient là aujourd'hui, pour continuer à partager leur ouverture d'esprit, leur franc parler, et leur vision littéraire dans cette famille de scientifiques.

A mes grands-parents, Nicole et Denis. Je chéris chaque moment passé à vos côtés, et vous suis infiniment reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis toujours.

A ma mère, pour s'être investie sans compter pour moi, pour mon éducation, et car je sais que tu seras toujours là pour moi.

A mon père, pour ton soutien et ta bienveillance indéfectibles, pour m'avoir transmis l'amour du Metal, et pour me comprendre sans que je n'aie à dire quoi que ce soit.

À mes jumeaux préférés, Victoire et Enguerrand.

A Anna, pour (mais pas que) cette année 2018 de travail intense partagé dans le cocon Lefrançois de Colombes, choyées par Veronika et Damien qui ont rendu cette année douce et m'ont aidée à pouvoir faire le métier dont je rêvais.

A Sonia, pour ton audace qui m'inspire depuis bien longtemps !

A Françoise, Nicolas, Flavie et Florian.

A Tiphaine & Marie, mes acolytes du bac à sable, merci d'être restées jusqu'ici et je l'espère pour encore longtemps !

A ma promo d'externat, les Parisiennes (d'adoption, on ne va pas se mentir) Violette et Hélène, pour ces belles années à se soutenir et ces quelques semaines en pré-ECN que je n'oublierai pas. A Alexis, le Parisien parti opérer les enfants aux 4 coins de la France, pour ton soutien pendant l'externat et après.

A Lorraine, pour cette trop courte et inoubliable année de coloc à 4 qui est arrivée au meilleur moment. Pour ta motivation sans limite, ton envie d'apprendre et ta soif de nature !

A Lisou, facilement une des plus belles rencontres de cet internat. Tu es atteinte d'une joie de vivre extrêmement contagieuse qui donne envie de te garder tout près de nous.

A Zoé, merci d'avoir pris bon soin de ton coloc, il a très bien tourné. Tu es très probablement la plus belle rencontre que l'on puisse imaginer faire à l'UGO et on espère t'avoir longtemps à nos côtés.

A Fannou, Ouss, Adeline et toute la bande : que de bons moments passés avec vous !

A Camdho, pour ta belle spontanéité et ta personnalité unique.

A ma promo 2018 : Anaïs MilleProjets Sevestre, pour m'avoir accompagnée pendant 1 an et demi et vue être un chat noir absolu dans nos stages en terres inconnues (qui peut se vanter d'être allée opérer 2 fois la nuit de son anniversaire ?). Romane «IDG Percy», de gentille interne à chirurgienne aguerrie, toujours prête à dire ce que tu penses, Laura pour ton humeur toujours égale et ces bons moments des derniers mois. À Ylan avec qui l'internat avait bien commencé et avec qui il se terminera encore mieux.

Aux jeunes : Sum pour ton ingénuité rafraîchissante qui ne trompe personne, Moumoune pour ta vision féministe et tes virées intergalactiques, Carlito pour cet apéro dînatoire au Château où nous avons fait connaissance.

Aux Pottoks, avec qui on sait qu'on va toujours passer un bon moment entre intellectuels.

A Anaïs : merci pour tout ce que tu as fait pour les internes, et merci à Carine, Popi et toi d'avoir été à l'origine d'une des plus belles choses que cette Terre ait portée : Ours.

A mes co-internes de médecine générale du semestre d'été 2019 à La Roche : Philippe, Emilie, Julie, Sophie, Hugo... Pour certaines recroisées à la maternité cette année, dans un autre contexte !

A tous mes co-internes du septemestre d'hiver 2020, pour cette ambiance de franche camaraderie hors du temps : Carl, Camille, Sophie, Emma, Mounia, Romane, Sum, Anthony, Lisou, Carlito... On n'a jamais retrouvé mieux que le Derrick Défi (pour lequel j'attends toujours ma médaille).

À l'équipe du 3^{ème} Est : Hortense, avec qui j'espère, en plus de notre (presque) date de naissance et notre (presque) prénom, partager des patientes et mini-patients plus tard. À Jules l'omnispécialiste qui a illuminé mon semestre en dig, et à Max pour ces deux semestres passés à entendre tes blagues si douteuses... et prévisibles car j'avais les mêmes en tête.

A Sophie : merci, c'était un bonheur de travailler à tes côtés pour défendre les intérêts des internes.

A Véronique et toute l'équipe de PhAN, pour cette riche année de pause d'internat où j'ai appris à entrevoir une autre façon d'appréhender la recherche.

A la team TENS : Noémie et Caroline, pour ces déjeuners stimulants entre deux Western Blot.

A la Faluche de Bichat et à ses membres toujours présents auprès de moi à ce jour.

A M. Kervoelen, pour avoir cru en moi dès le début.

Et enfin à celui qui, il y a quelques années, a chamboulé mes certitudes ; du Macadam à l'inter-CHU en passant par le M2 et l'Amazonie, le chemin est si doux à tes côtés !
Merci pour ton grain de folie.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	7
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	8
I. INTRODUCTION	9
II. MATERIELS ET METHODES	12
CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE	12
POPULATION DE L'ETUDE ET METHODOLOGIE	12
RECUEIL DES DONNEES DE L'ETUDE	13
METHODES STATISTIQUES	14
<i>Description</i>	14
<i>Comparaison</i>	15
III. RESULTATS	16
ANALYSE DESCRIPTIVE	17
<i>Issues maternelles</i>	19
<i>Issues foetales</i>	19
ANALYSE DE SURVIE	20
ANALYSE COMPARATIVE UNIVARIEE	21
ANALYSE MULTIVARIEE	26
ISOLATION D'UNE POPULATION PARTICULIERE : LES RATIOS > 500 SANS PRE-ECLAMPSIE.	27
DEUX EXEMPLES ISSUS DE NOTRE COHORTE	28
ANATOMO-PATHOLOGIE	28
VERS UN MODELE PREDICTIF ?	29
IV. DISCUSSION	30
INTERPRETATION DES RESULTATS	30
FORCES ET LIMITES	32
PERSPECTIVES	33
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	36
ANNEXES	39

LISTE DES ABREVIATIONS

AMP : Aide Médicale à la Procréation
ASAT : aspartate aminotransférase
ALAT : alanine aminotransférase
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CFEF : Collège Français d'Echographie Fœtale
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HELLP Syndrome : Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet syndrome
HR : Hazard Ratio
HRP : Hématome Rétro-Placentaire
HTA : Hypertension Artérielle
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMG : Interruption Médicale de Grossesse
LDH : Lactates DésHydrogénases
mmHg : millimètres de Mercure
MFIU : Mort Fœtale In Utero
OAP : Œdème Aigu du Poumon
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAPP-A : Pregnancy-Associated Plasma Protein A
PAS : Pression Artérielle Systolique
PE : pré-éclampsie
PIGF : Placenta Growth Factor
PN : poids de naissance
NN : nouveau-né
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
ROT : Réflexe Ostéo-Tendineux
SA : Semaines d'aménorrhée
SAPL : Syndrome des anticorps anti-phospholipide
sFlt1 : Soluble fms-like tyrosine kinase-1
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Flow-chart de l'étude

Tableau I : Caractéristiques de la population incluse, réparties selon les caractéristiques maternelles, la situation obstétricale au dosage du ratio, puis à l'accouchement

Figure 2 : Délai en jours à l'accouchement depuis l'obtention d'un ratio sFlt1/PIGF > 500

Tableau II : Médiane de « survie » selon les critères obstétricaux et néonataux

Figure 3 : Délai en jours à l'accouchement selon l'existence ou non d'un traitement anti-hypertenseur lors du prélèvement du ratio

Figure 4 : Délai en jours à l'accouchement, selon le diagnostic de pré-éclampsie ou son absence, lors du prélèvement du ratio sFlt1/PIGF

Figure 5 : Délai en jours à l'accouchement, selon l'âge gestationnel au moment du prélèvement du ratio

Tableau III : Facteurs liés au délai en jours à l'accouchement (modèle de Cox)

Tableau IV : Caractéristiques et issues des grossesses avec ratio sFlt1/PIGF supérieurs à 500, n'ayant pas développé de pré-éclampsie

ANNEXES

Tableau V : caractéristiques des IMG et MFIU, classés en ordre croissant des termes au ratio

Figure 6 : Âge gestationnel (en semaines d'aménorrhée) au ratio, selon la valeur du ratio

Figure 7 : Délai en jours à l'accouchement, selon la valeur du ratio sFlt1/PIGF

I. INTRODUCTION

La pré-éclampsie reste à ce jour une pathologie spécifique de la grossesse, imprévisible et grave. Elle est la première cause de décès maternels dans le cadre des maladies cardiovasculaires et est à l'origine d'un tiers des naissances de grands prématurés en France (1). Dans dix pour cent des cas, le pronostic vital de la mère et du fœtus est mis en jeu (2). Lorsqu'elle survient avant 37SA, sa prise en charge implique une évaluation constante de la balance bénéfice/risque entre l'attitude d'expectative et la mise en œuvre du seul traitement efficace connu : la naissance.

Ainsi, les efforts se concentrent actuellement sur le dépistage, pour optimiser l'organisation de la prise en charge de la dyade mère-enfant. La dysfonction placentaire à l'origine de la pré-éclampsie débute au premier trimestre de grossesse lors de l'invasion trophoblastique (3). Certaines équipes ont cherché à identifier des marqueurs biologiques plasmatiques placentaires qui pourraient, dès le début de grossesse, permettre de prédire le risque d'apparition d'une pré-éclampsie. Dès 2004 la sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) a été identifiée comme augmentée dans le plasma maternel jusqu'à plusieurs semaines avant la survenue d'une pré-éclampsie (4). Il s'agit d'une protéine anti-angiogénique qui se lie au VEGF, empêchant l'activité de signalisation de celui-ci censée aboutir à une vasodilatation par l'intermédiaire des cellules endothéliales (5). D'autre part, le PIGF (placental growth factor), facteur pro-angiogénique, s'est lui révélé diminué dès la fin du premier trimestre dans les grossesses ultérieurement compliquées d'une pré-éclampsie, avec une diminution maximale les semaines précédant le diagnostic (4).

La mise au point du marqueur biologique identifié comme le rapport des valeurs sériques maternelles de sFlt1 sur PIGF a permis d'améliorer la capacité d'identifier le dysfonctionnement placentaire et ainsi d'aider dans des situations cliniques incertaines, principalement en permettant d'exclure la probabilité de pré-éclampsie à 4 semaines, avec une bonne valeur prédictive négative en cas de valeur inférieure à 38, validée sur le vaste essai PROGNOSIS (6), donnée que nous avons pu confirmer sur la population de notre centre (7).

L'inversion du rapport sFlt1/PIGF pouvant survenir plusieurs semaines avant le début de la pré-éclampsie (8), sa détermination précoce au cours de la grossesse permettrait de mieux prévoir le risque et d'instaurer des stratégies de surveillance plus

adéquates (4). L'essai SPREE (Screening Program for Pre Eclampsia), mené sur une très large cohorte prospective de plus de 16 000 femmes au Royaume-Uni, a ainsi pu mettre à l'épreuve un autre dépistage dès le premier trimestre du risque de développer une pré-éclampsie, en combinant les données cliniques et paracliniques maternelles, le dosage plasmatique du PIGF et de la PAPP-A, et des données échographiques. Le taux de détection des femmes à risque de pré-éclampsie, et notamment de pré-éclampsie précoces inductrices de prématurité, était meilleur, plus sensible que le dépistage auparavant en place reposant sur les seules données cliniques (9). La pertinence d'un dépistage dès le premier trimestre serait de promouvoir un traitement en prévention primaire sans attendre l'antécédent de PE pour uniquement prévenir le risque de récurrence. L'essai multi-centrique contrôlé randomisé en double aveugle s'appuyant sur cette méthode de dépistage a ainsi donné des résultats prometteurs en faveur de l'administration d'aspirine en prévention primaire chez les patientes identifiées à haut risque, en permettant de réduire l'incidence des pré-éclampsies précoces chez les patientes traitées (10).

Toutes les sociétés savantes ne sont pas unanimes vis à vis de ces marqueurs. Au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommande l'utilisation du ratio sFlt1/PIGF en dépistage dans une population de femmes présentant des facteurs de risque (11), principalement pour rassurer dans certaines situations cliniques atypiques. Il a été estimé dans différents pays qu'il permettait des économies de l'ordre au minimum de plusieurs centaines d'euros par patiente (12) (13), en diminuant les dépenses de santé visant à surveiller des femmes qui ne développeront finalement pas de pré-éclampsie et d'éviter des naissances prématurées inutiles. Bien que son utilisation large ne soit pour l'instant pas recommandée en France, ce marqueur est toutefois utilisé dans certains centres comme le nôtre, comme aide diagnostique et pronostique en complément des paramètres cliniques. Un essai espagnol prospectif comparant différents niveaux de valeurs prises par le ratio a permis d'identifier une bonne corrélation entre le ratio et la survenue ou non d'une pré-éclampsie, en corrigeant notamment des erreurs de diagnostic par rapport aux données cliniques seules, et avec des délais à l'accouchement corrélés aux valeurs du ratio (14). En revanche, le dosage du ratio seul ne permet pas une bonne prédiction du risque de RCIU, et doit être évité au

premier trimestre de grossesse (15), les valeurs de sFlt1 et PIGF se modifiant notablement entre le début et la fin de grossesse.

Nous remarquons en utilisant largement ce ratio qu'il peut prendre des valeurs parfois extrêmement élevées, dont la signification précise n'est à ce jour pas clairement identifiée. En reprenant les situations cliniques associées à ces valeurs de ratios, nous cherchons cette fois non pas l'apport diagnostique mais plutôt la place de ce marqueur dans la prédiction du pronostic maternel et fœtal, celui-ci résidant principalement dans le délai d'expectative possible avant la naissance, la pré-éclampsie sévère et précoce étant source de prématurité induite avec une morbidité néonatale importante prévisible au décours.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le délai en jours entre le moment où le ratio ≥ 500 est prélevé, et l'accouchement.

Les objectifs secondaires sont de décrire l'échantillon de population chez qui ces ratios extrêmes ont été obtenus, d'analyser les facteurs influençant le délai de naissance, et de décrire l'état de santé des mères et des enfants dans ce groupe considéré comme particulièrement à risque.

II. MATERIELS ET METHODES

Caractéristiques de l'étude

Ce projet de recherche a reçu l'approbation du Comité d'Ethique pour la Recherche en Obstétrique et Gynécologie (CEROG), et est enregistré sous le numéro #2022-OBS-1203 (16).

Il s'agissait d'une étude rétrospective unicentrique au CHU de Nantes.

Population de l'étude et méthodologie

Nous avons repris l'ensemble des ratio sFlt1/PIGF dosés au laboratoire de biochimie du CHU de Nantes entre 2014 et fin 2021 dont la valeur était supérieure ou égale à 500.

Les dosages de sFlt1 et PIGF sur sang maternel étaient analysés à l'aide d'une technique d'électroluminescence sur module e602 Cobas 8000 (Roche Diagnostics) au laboratoire de biochimie du CHU de Nantes, avant calcul du rapport de sFlt1 sur PIGF. Le dosage était réalisé au cours d'un prélèvement de routine, pour une indication laissée à l'appréciation du clinicien, généralement devant une suspicion clinique et/ou biologique de pré-éclampsie, de RCIU ou de PE avérée, ou devant des signes d'appel maternels ou fœtaux qui seront détaillés ci-après.

Ont été exclus de l'analyse les prélèvements réalisés au cours des grossesses multiples, les doublons de ratios prélevés pour une même patiente, ou ceux réalisés pour des patientes prises en charge par d'autres centres et pour lesquelles nous n'avons pas accès aux dossiers cliniques. A l'issue de ce tri, 54 dossiers étaient retenus avec des ratios sFlt1/PIGF supérieurs ou égaux à 500, dont 10 supérieurs à 1000.

Les patientes étaient prises en charge selon les recommandations françaises en vigueur au moment de leur grossesse. Les indications de naissance pouvaient être maternelles : l'aggravation d'une pré-éclampsie existante, avec l'apparition de critères de gravité soit cliniques (barre épigastrique, céphalées intenses et rebelles, hypertension résistant à une bithérapie anti-hypertensive, éclampsie), soit biologiques (apparition d'une défaillance d'organe rentrant dans le cadre du HELLP syndrome, insuffisance rénale aiguë,) ; ou fœtales, avec apparition de critères de gravité fœtaux

basés principalement sur la constatation d'anomalies du rythme cardiaque fœtal au cours de la surveillance.

Recueil des données de l'étude

Les données cliniques et biologiques ont été extraites à l'aide des logiciels de soins Périnatal et Powerchart, et regroupées dans un tableur Excel auquel seuls les investigateurs avaient accès. Les données ont ensuite été anonymisées pour les analyses statistiques.

Sur le versant maternel ont été recueillies les données suivantes : l'âge des femmes, leur gestité, parité, l'obtention spontanée ou médicalement assistée de la grossesse, leur IMC, l'existence d'un tabagisme actif, d'un antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse, d'un SAPL, d'un lupus, d'une néphropathie, d'un diabète pré-existant ou d'une hypertension artérielle chronique, d'un antécédent de pré-éclampsie (et le cas échéant, d'une forme sévère de pré-éclampsie, du terme de survenue et de l'existence de complications), la prise d'aspirine à dose anti-agrégante, d'HBPM, le diagnostic d'un diabète gestationnel, d'une hypertension artérielle gravidique (traitée ou non), une protéinurie pré-existante.

Pour les issues obstétricales, nous avons colligé les motifs de prélèvement du ratio sFlt1/PlGF (classés en : pré-éclampsie avérée / grossesse à risque vasculaire / suspicion de pré-éclampsie / RCIU isolé / suspicion de pré-éclampsie associée à un RCIU), le terme du prélèvement, le taux du ratio, l'existence d'une hypertension artérielle à ce moment, traitée ou non, d'une protéinurie significative, sa valeur en g/g sur un rapport protéinurie sur créatininurie, le diagnostic ou non d'une pré-éclampsie. Le diagnostic de pré-éclampsie sévère à cette date était noté et reposait sur l'apparition d'un ou plusieurs critères de sévérité :

- l'apparition d'une anomalie biologique rentrant dans le HELLP syndrome : hémolyse avec LDH > 600 UI/L, cytolysé hépatique (ASAT/ALAT > 2N), insuffisance rénale aiguë définie par un doublement de la valeur de la créatininémie ou une valeur $\geq 96 \mu\text{mol/L}$, thrombopénie < 100 000 G/L (17)
- une PAS $\geq 180 \text{ mmHg}$ et/ou PAD $\geq 120 \text{ mmHg}$
- l'apparition d'un ou de plusieurs signes ou situations cliniques parmi les suivants : douleur épigastrique intense « en barre », céphalées intenses et

rebelles, troubles visuels ou sensoriels, troubles de la conscience, ROT vifs ou polycinétiques, éclampsie, œdème aigu du poumon, hématome rétro-placentaire suspecté cliniquement.

Pour chaque dossier, nous notions le diagnostic d'un RCIU (estimation de poids fœtal inférieure au 5^{ème} percentile, calculé avec la formule d'Hadlock (18)) avec ou sans anomalie des Doppler fœtaux à la date du prélèvement du ratio. L'ensemble de ces données, hormis la valeur du ratio sFlt1/PIGF qui n'était pas redosé, étaient recueillies une seconde fois à la date de l'accouchement, ainsi que le délai exprimé en jours, entre le premier ratio sFlt1/PIGF et la date d'accouchement.

L'éventuelle apparition en péri-partum d'une éclampsie était notée, ainsi que la survenue d'un décès maternel jusqu'à 18 mois après l'accouchement, pour les femmes incluses avant 2021.

Nous avons enfin collecté les issues néonatales : l'âge gestationnel à la naissance, la voie d'accouchement, le motif de l'accouchement (sauvetage maternel, indication fœtale, typiquement anomalie du rythme cardiaque fœtal, ou une association de critères relevant de ces deux catégories), le sexe fœtal, l'état vivant à la naissance, le poids de naissance, classant le nouveau-né en RCIU ou non, l'adaptation à la vie extra-utérine (score d'Apgar à 1 et 5 minutes), l'existence de lésions à l'examen anatomo-pathologique du placenta et leur nature, la réalisation d'une interruption médicale de grossesse (IMG), la survenue de décès dans la période néonatale.

Les courbes de croissance utilisées au cours de la grossesse étaient les courbes d'estimation de poids fœtal du Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF) 2014 (19) Les courbes de croissance utilisées pour situer les poids de naissance étaient les courbes de l'OMS (20), et le cas échant, les courbes de Fenton plus spécifiquement adaptées aux nouveau-nés prématurés (21).

Méthodes statistiques

Description

Les variables qualitatives sont décrites avec des pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites avec des moyennes et un écart-type ainsi que médiane avec minimum et maximum, 25^{ème} et 75^{ème} percentile.

Comparaison

Pour la comparaison, les tests ont été effectués avec un seuil de décision de $p < 0,05$. Les pourcentages ont été comparés avec la méthode du χ^2 ou le test de Fisher en cas de petits effectifs.

Nous avons comparé les moyennes par le test t de Student ou le test de Mann-Whitney pour deux moyennes, ou une ANOVA ou le test de Kruskal-Wallis pour comparer plus de deux moyennes. Pour comparer deux variables quantitatives, le coefficient de corrélation de Pearson avec sa signification avec $p < 0,05$. Le logiciel SPSS 22.0 a été utilisé.

Une étude exploratoire a été réalisée pour analyser les liens entre toutes les variables avec une analyse en correspondances multiples du logiciel SPSS 22.0. La proximité des réponses sur un plan à deux axes permettait de penser que ces réponses étaient liées.

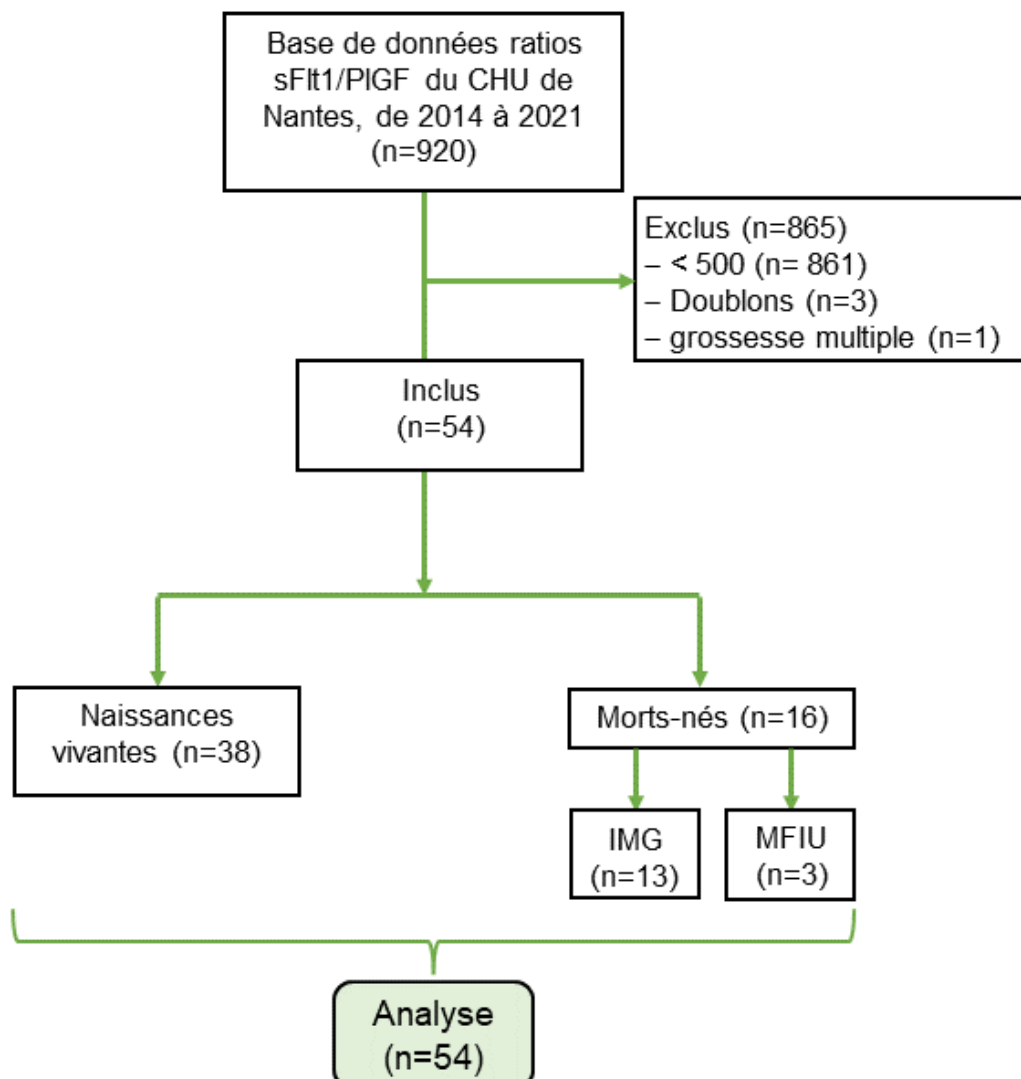
Une méthode dite « de survie » a été employée avec la méthode de Kaplan-Meier. L'événement concernait la survenue de l'accouchement, et le délai d'accouchement était exprimé en jours entre la date du 1^{er} ratio et la date d'accouchement. Le test de comparaison était le logrank au seuil de $p < 0,05$. Pour l'analyse multivariée, un modèle de Cox a été utilisé avec SPSS 22.0. Un "Hazard ratio" (HR) a été calculé avec son intervalle de confiance à 95 %.

Nous avons tenté de réaliser une analyse par régression linéaire multiple pour les facteurs liés au délai d'accouchement en jours. Les facteurs introduits dans un modèle descendant pas-à-pas ont été les variables significatives à $p < 0,20$ en analyse univariée, plus l'âge des mères. Les résultats sont montrés avec le coefficient standardisé et la signification. Le logiciel SPSS 22.0 a été utilisé.

III. RESULTATS

Nous avons extrait 920 valeurs du ratio sFlt1/PIGF analysées par le laboratoire de biochimie du CHU de Nantes, entre janvier 2014 et décembre 2021. Ont été exclues les valeurs hors de la zone d'intérêt (<500). Parmi les valeurs > 500, nous avons également exclu une grossesse multiple et les dosages répétés du ratio chez une même patiente, en ne conservant que la première valeur obtenue. A l'issue de ce tri nous avons retenu 54 dossiers.

Figure 1 : Flow-chart de l'étude



Analyse descriptive

Tableau I : Caractéristiques de la population incluse

Caractéristiques maternelles	Ensemble N = 54	Ratio 500 – 999 N = 44	Ratio ≥ 1000 N = 10	p
Age femme (ans)	29,9 ± 6,2 (20 – 44)	30,0 ± 6,5	29,5 ± 5,3	0,81
Gestité	1,92 ± 1,31 (1 – 7)	1,98 ± 1,40	1,70 ± 0,82	0,55
Parité	0,63 ± 1,05 (0 – 4)	0,66 ± 1,09	0,50 ± 0,84	0,67
IMC (kg/m ²)	25,3 ± 4,6 (18,3 – 41,4)	24,6 ± 4,5	28,2 ± 4,2	0,027
AMP (%)	4 (7,4)	2 (4,5)	2 (20,0)	0,15
Tabac (%)	9 (16,7)	9 (20,5)	0	0,13
Maladie thrombo-embolique veineuse (%)	1 (1,9)	1 (2,3)	0	0,81
SAPL (%)	2 (3,7)	2 (4,5)	0	1
Thrombophilie (%)	1 (1,9)	1 (2,3)	0	1
Néphropathie (%)	1 (1,9)	1 (2,3)	0	1
HTA chronique (%)	4 (7,4)	3 (6,8)	1 (10,0)	0,57
Antécédent de pré-éclampsie (%)	8 (14,8)	7 (15,9)	1 (10,0)	1
Dont sévère	4 (7,4)	3 (6,8)	1 (10,0)	0,57
Grossesse sous Aspegic® (%)	5 (9,4)	5 (11,6)	0	0,57
Grossesse sous HBPM (%)	3 (5,7)	3 (7,0)	0	1
Diabète gestationnel (%)	9 (17,0)	7 (16,3)	2 (20,0)	1
HTA gravidique (%)	9 (16,7)	8 (18,2)	1 (10,0)	1
HTA gravidique traitée (%)	5 (10,2)	5 (12,8)	0	0,57

Tableau I (suite)

Au dosage du ratio	Ensemble N = 54	Ratio 500-999 N = 44	Ratio ≥ 1000 N = 10	p
AG au ratio (SA)	27,8 ± 3,6 (20,6- 35,4)	28,2 ± 3,8	25,6 ± 1,7	0,046
HTA (%)	44 (84,6)	36 (83,7)	8 (88,9)	1
HTA traitée (%)	19 (37,3)	14 (33,3)	5 (55,6)	0,27
Protéinurie (%)	31 (57,4)	25 (56,8)	6 (60,0)	1
Pré-éclampsie (%)	34 (77,3)	34 (77,3)	8 (80,0)	1
RCIU (%)	45 (86,5)	37 (88,1)	8 (80,0)	0,61

À l'accouchement	Ensemble N = 54	Ratio 500-999 N = 44	Ratio ≥ 1000 N = 10	p
Terme (SA)	28,6 ± 3,4 (22,7 – 36,2)	29,2 ± 3,5	25,9 ± 1,6	0,005
Délai depuis le ratio (jours)	6,6 ± 7,8 (0 – 33)	7,0 ± 7,9	4,2 ± 6,9	0,3
Césarienne (%)	36 (66,7)	32 (72,7)	4 (40,0)	0,07
Sexe ♀ nouveau-nés (%)	33 (61,1)	26 (59,1)	7 (0,0)	0,72
Poids de naissance (g)		956 ± 449	583 ± 197	0,014
PE à la naissance (%)	48 (88,9)	40 (90,9)	8 (80,0)	0,31
Dont sévère*	37 (68,5)	29 (65,9)	8 (80,0)	0,48
Indication naissance (%)				
Mère	4 (7,5)	4 (9,3)	0	
Nouveau-né	16 (30,2)	14 (32,6)	2 (20,0)	NC
Les deux	33 (60,3)	25 (58,1)	8 (80,0)	
Insuffisance rénale aiguë (%)**	5 (9,4)	5 (11,6)	0	0,57
IMG (%)	13 (24,5)	9 (20,9)	4 (40,0)	
MFIU (%)	3 (5,7)	1 (2,3)	2 (20,0)	0,02 (NC)***
Naissance vivante (%)	38 (70,4)	34 (77,3)	4 (40,0)	
RCIU à la naissance (%)	47 (90,4)	39 (92,9)	8 (80,0)	0,24

*HELLP syndrome, insuffisance rénale aiguë, HTA résistante, céphalées intenses et rebelles, barre épigastrique, HRP, éclampsie, OAP

**définie par un doublement de la créatininémie ou une valeur > 96 µmol/L

***NC : Non calculable individuellement en raison de faibles effectifs

Les groupes de notre population sont comparables, excepté l'indice de masse corporelle (IMC) qui était plus élevé en cas de ratio ≥ 1000 , avec une médiane à 28,2 kg/m², pour les ratios supérieurs à 1000. La majorité des situations survenaient en l'absence d'HTA gravidique pré-existante, mais l'on peut noter que 15% de ces femmes avaient déjà un antécédent de pré-éclampsie et que 10% de notre cohorte menait déjà la grossesse actuelle sous Aspégic® à dose anti-agrégante.

Au moment du prélèvement du ratio, la prévalence de la pré-éclampsie tous groupes confondus était très élevée, à 77,3%, de même que celle du retard de croissance intra-utérin qui était présent dans 86,5% des grossesses. Bien que l'ensemble de la cohorte ait été incluse à un âge gestationnel globalement précoce, autour de 28 SA, les ratios très au-delà de 1000 étaient découverts à des âges gestationnels encore inférieurs, entre 25 et 26 SA, comparativement à ceux entre 500 et 999. Cette différence restait significative lors de l'accouchement, qui avait lieu autour de 26 SA pour le groupe de ratios supérieurs à 1000, et vers 29 SA pour le groupe 500-999.

Issues maternelles

Nous avons confirmé la population à très haut risque vasculaire et retrouvé l'apparition presque invariable à l'accouchement d'une pré-éclampsie, dont 70% de formes sévères et notamment 2 crises d'éclampsie, l'une ayant conduit à la naissance et l'autre dans les suites immédiates de l'accouchement.

En outre, bien que nous n'ayons pas identifié de décès maternel périnatal, 2 femmes de la cohorte sont décédées dans les 18 mois ayant suivi leur accouchement, des suites de pathologies malignes déclarées au cours de la grossesse en cours lors de l'étude (un adénocarcinome colique découvert en per-césarienne d'emblée métastatique, et une hémopathie maligne).

Issues fœtales

Il existe dans notre cohorte une mortalité fœtale périnatale majeure de près de 30%, MFIU et IMG confondues, atteignant même 60% dans le groupe des ratios supérieurs à 1000, nettement plus que pour le groupe 500-999 ($p = 0,02$). Nous notons en post-natal 2 décès supplémentaires au cours de la prise en charge en unité de

réanimation néonatale (naissance entre 25 et 26 SA et poids de naissance entre 500 et 600g). La morbidité néonatale était majeure également, avec des poids de naissance faibles sur l'ensemble de la cohorte, et plus de 90% de RCIU à la naissance au total.

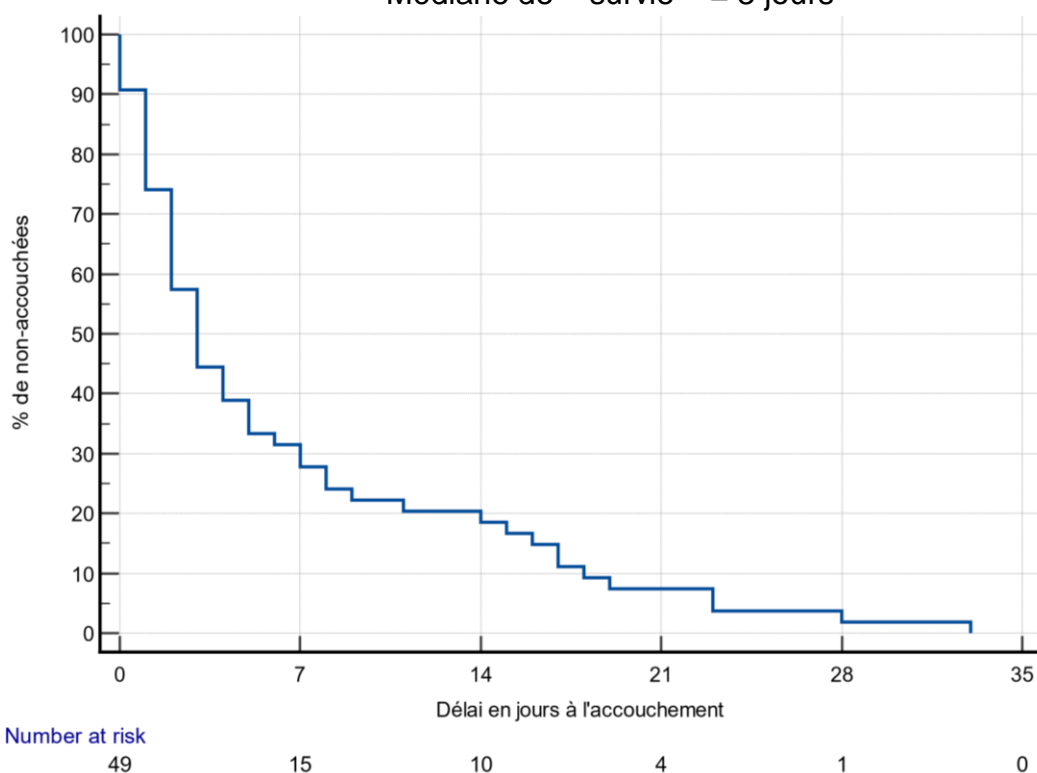
On remarque que, dans plus de la moitié des cas, l'indication de naissance ne reposait pas sur un critère maternel ou fœtal isolé mais plutôt sur l'association des deux.

Les enfants issus de grossesses avec ratio ≥ 1000 avaient tendance à être nés préférentiellement par les voies naturelles, à l'inverse de ceux du groupe de ratio compris entre 500 et 999 qui naissaient plutôt par césarienne.

Analyse de survie

Le délai médian entre l'obtention du ratio sFlt1/PIGF supérieur ou égal à 500 et l'accouchement était de 3 jours. L'analyse de survie de ce délai au sein de notre cohorte est représentée à la Figure 2.

Figure 2 : Délai en jours à l'accouchement depuis l'obtention d'un ratio sFlt1/PIGF > 500
Médiane de « survie » = 3 jours



Analyse comparative univariée

Nous avons ensuite cherché à étudier l'influence des paramètres cliniques recueillis sur notre critère de jugement principal, mis sous la forme d'une courbe de survie entre le moment du ratio et la date de l'accouchement. Les résultats de l'analyse par comparaison de survie pour chaque facteur sont donnés au Tableau II.

Tableau II : Médiane de « survie » selon les critères obstétricaux

Caractéristiques de la population	Médianes de « survie » (jours)	p (logrank)
Age mère		
< 30 ans	3	0,65
≥ 30 ans	3	
AG (SA) au moment ratio		
Selon deux classes :		
20-28 SA	3	NC*
29-35 SA	3	
Selon trois classes :		
20-24 SA	3	NC*
25-28 SA	4	
29-35 SA	3	
Primigeste	5	0,23
Multigeste	2	
Nullipare	3	0,44
Multipare	2	
IMC (kg/m ²)		
< 25	3	0,49
25 – 29	3	
≥ 30	2	

Tableau II (suite) : Médiane de « survie » selon les critères obstétricaux et néonataux

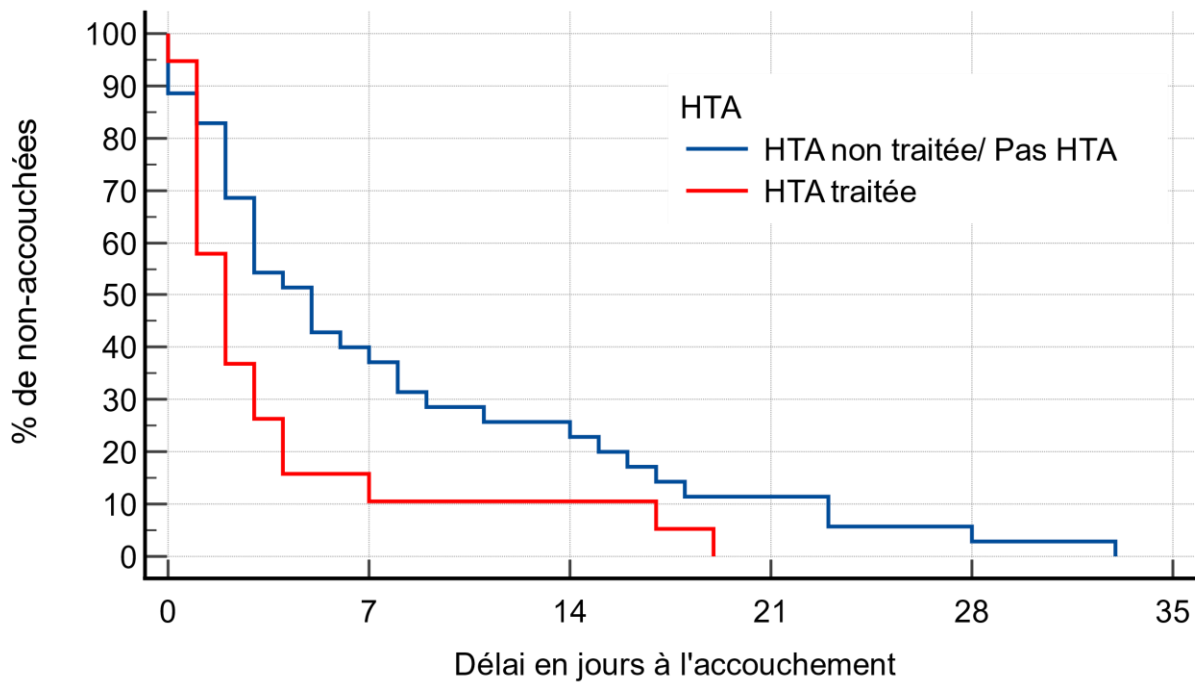
Ratio	Médianes de « survie » (jours)	p (logrank)
500 – 999	3	0,2
≥ 1000	1	
PE au ratio		0,0009
Oui	2	
Non	8	
HTA au ratio		0,009
Oui	3	
Non	8	
HTA traitée au ratio		0,027
Oui	2	
Non	5	
RCIU au ratio		0,14
Oui	2	
Non	3	

Accouchement	Médianes de « survie » (jours)	p (logrank)
Terme accouchement		NC*
20-28 SA	3	
29-35	3	
RCIU à la naissance		0,27
Oui	3	
Non	3	
PE à la naissance		0,0033
Oui	3	
Non	9	
Sexe		0,95
Garçon	4	
Fille	3	
Catégorie de naissance		0,28
IMG	2	
MFIU	8	
Vivante	3	

* NC : non calculable en raison du chevauchement des courbes de survie

La présence d'une hypertension artérielle chez la patiente au moment de l'obtention d'un ratio sFlt1/PIGF supérieur à 500, mais également la nécessité du recours à un traitement anti-hypertenseur, étaient corrélés à une réduction du délai à l'accouchement, comme illustré Figure 3.

Figure 3 : Délai en jours à l'accouchement selon l'existence ou non d'un traitement anti-hypertenseur lors du prélèvement du ratio
Médianes de survie : 2 et 5 jours ; P (logrank) = 0,03.



Number at risk

Group: HTA non traitée/ Pas HTA

31	13	8	4	1	0
----	----	---	---	---	---

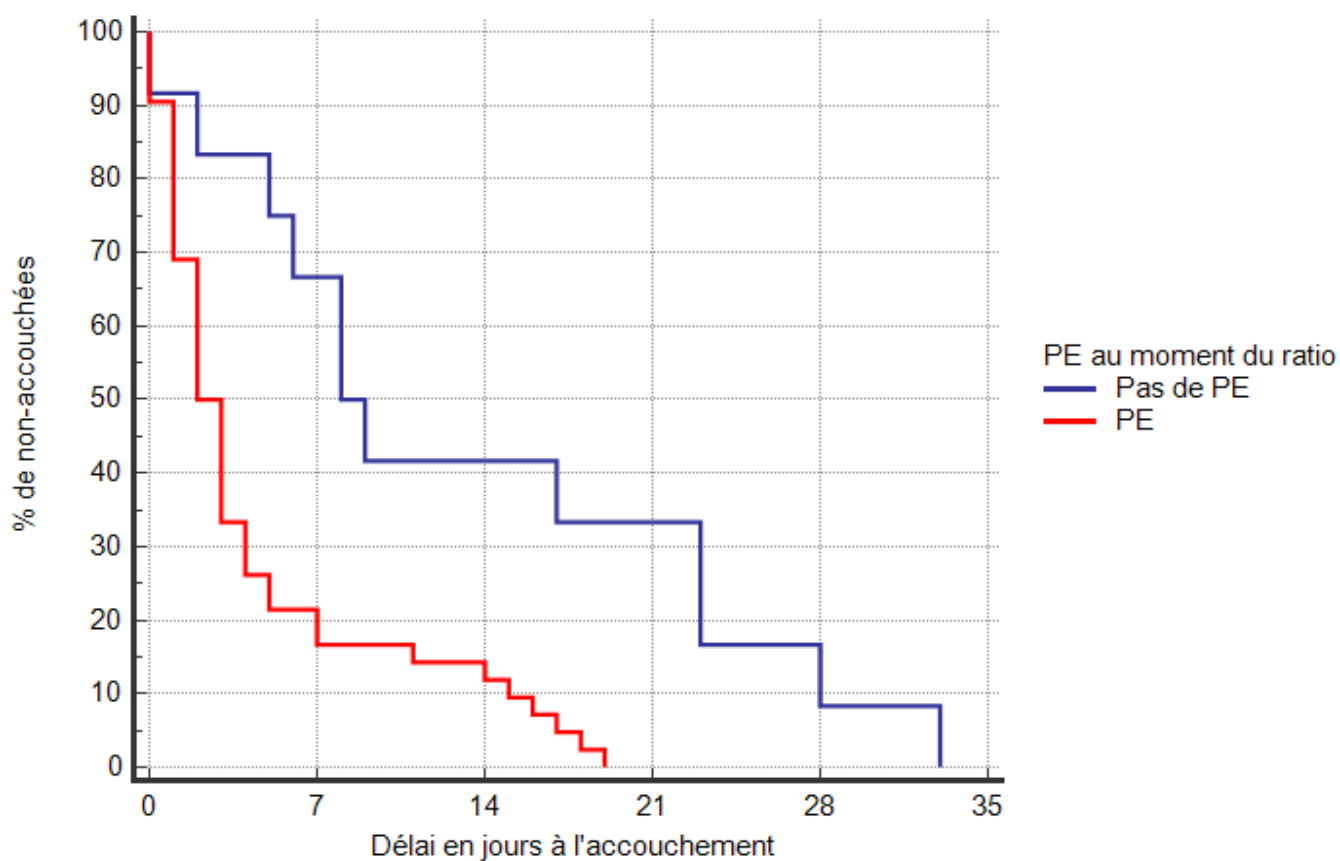
Group: HTA traitée

18	2	2	0	0	0
----	---	---	---	---	---

A fortiori, le diagnostic d'une pré-éclampsie lors du prélèvement du ratio était associé de manière très significative à une réduction du délai à l'accouchement (Figure 4).

Figure 4 : Délai en jours à l'accouchement, selon le diagnostic de pré-éclampsie ou son absence, lors du prélèvement du ratio sFlt1/PIGF

Médiane de « survie » = 2 jours et 8 jours ; p (logrank) = 0,0009

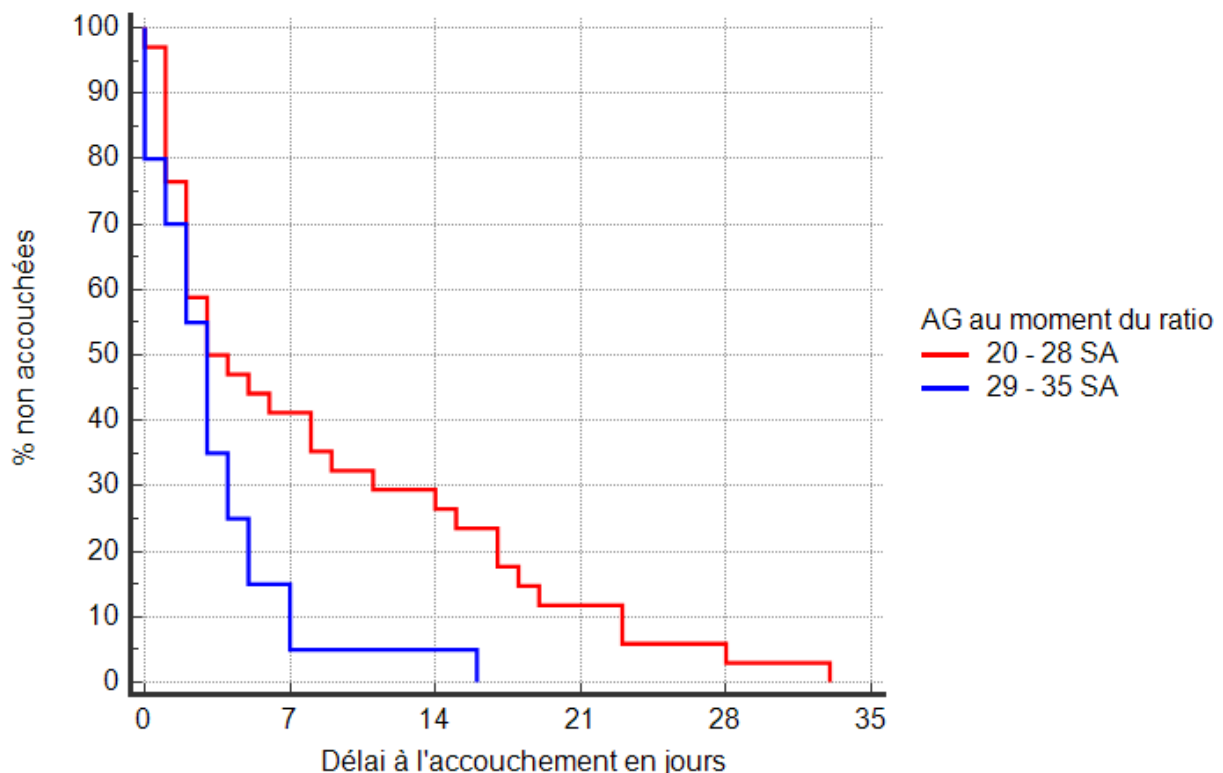


Number at risk					
Group: Pas de PE					
11	8	5	4	1	0
Group: PE					
38	7	5	0	0	0

Enfin, nous avons souhaité déterminer si l'âge gestationnel auquel était prélevé le ratio modifiait le délai à l'accouchement. Nous avons divisé en 3 classes selon les différents stades de prématurité (de 20 à 24 SA (non-viabilité), de 25 à 28 SA (extrême prématurité), puis de 29 à 35SA), modifiait le délai à l'accouchement. Nos effectifs ne nous ont pas permis de mettre en évidence de différence significative liée au terme, cependant la Figure 5 permet, lorsque les termes sont regroupés en seulement 2 classes, d'observer une survie semblant plus longue pour les termes plus précoces (20 à 28 SA), une fois franchi un seuil de 3 jours.

Figure 5 : Délai en jours à l'accouchement, selon l'âge gestationnel au moment du prélèvement du ratio

Médianes de « survie » = 3 jours pour les deux classes ; p non calculable (chevauchement des courbes)



Number at risk

Group: 20 - 28 SA

33	14	9	4	1	0
----	----	---	---	---	---

Group: 29 - 35 SA

16	1	1	0	0	0
----	---	---	---	---	---

Analyse multivariée

Dans un second temps, nous avons entrepris de vérifier la robustesse de ces facteurs identifiés lors de l'analyse par comparaison, afin de s'affranchir d'éventuels biais de confusion. A ces fins, l'analyse multivariée du délai d'accouchement tient compte des différents facteurs cliniques pris ensemble, et ajustés entre eux.

Elle est résumée au Tableau III avec présentation d'un Hazard Ratio (facteur de risque lorsqu'il est supérieur à 1 avec $p < 0,05$) : il permet de dire que c'est essentiellement l'existence d'une pré-éclampsie au moment du ratio (qui est corrélée à la nécessité de traitement d'une HTA, non introduite dans le modèle), ainsi que le chiffre du ratio en deux classes, entre 500 et 999, et supérieur ou égal à 1000, qui pouvaient expliquer le délai à l'accouchement.

Tableau III : Facteurs liés au délai en jours à l'accouchement (modèle de Cox)

Variables	Hazard ratio		
	HR	IC 95 %	p
Multigeste	1,34	0,73 – 2,45	0,34
IMC (par kg/m ²)	1,005	0,94 – 1,07	0,88
Âge (par année)	0,95	0,90 – 1,006	0,08
AG au ratio (par SA)	1,07	0,97 – 1,19	0,19
Ratio (≥ 1000 / 500-999)	2,39	1,04 – 5,47	0,037
Traitement anti-HTA au ratio	1,12	0,59 – 2,14	0,71
Existence d'une PE lors du ratio	3,45	1,276 – 9,33	0,016

L'âge gestationnel au moment du ratio était d'interprétation difficile en raison des croisements des courbes, et car le délai d'accouchement est très hétérogène en fonction du terme, l'attitude du clinicien n'étant pas la même pour poser l'indication de naissance à 25 qu'à 32SA.

Le délai en jours a été aussi analysé en quantitatif ainsi que les facteurs liés à sa durée. On retrouve les mêmes résultats en univarié et en multivarié (régression

multiple), bien que l'on ne puisse pas utiliser ces résultats en l'absence du respect des conditions de validité de la méthode de régression multiple.

Isolation d'une population particulière : les ratios > 500 sans pré-éclampsie

Au sein des grossesses avec un ratio supérieur à 500, certaines patientes n'avaient pas de diagnostic établi de pré-éclampsie à l'inclusion, le ratio ayant pu être prélevé dans une indication d'aide diagnostique. Parmi ces patientes (au nombre de 12), la moitié d'entre elles (n=6) n'a pas non plus développé de pré-éclampsie par la suite, ni d'hypertension artérielle. L'analyse de ce groupe très particulier de patientes visible au Tableau IV permet de les regrouper sous un profil relativement similaire : la précocité du terme auquel le prélèvement a été réalisé, la confirmation à la naissance d'un retard de croissance intra-utérin sévère, et l'issue fœtale systématiquement défavorable avec aucune naissance vivante (4 IMG et 2 MFIU).

Concernant les 2 MFIU, il s'agissait de RCIU extrêmement sévères avec des EPF < 500g ne permettant pas d'envisager la naissance à la période de leur survenue.

Tableau IV : Caractéristiques et issues des grossesses avec ratio sFlt1/PIGF supérieurs à 500, n'ayant pas développé de pré-éclampsie

Âge maternel (ans)	IMC (kg/m ²)	Terme ratio (SA)	Valeur ratio sFlt1/PIGF	Anomalie Doppler ombilical	Terme de naissance (SA)	Délai ratio-naissance (jours)	Poids de naissance (g)	Issue fœtale
30	21,5	20,57	841	Reverse flow	25,57	33	290	IMG
27	23,9	23,14	550	Reverse flow	24,43	9	290	IMG
22	18,3	23,16	517	Diastole nulle	26,43	23	230	MFIU
29	30,1	23,57	575	Diastole nulle	24,71	8	400	IMG
32	25	23,86	1828	Diastole nulle	26,56	23	420	IMG
22	27	25,71	1170	Reverse flow	26,86	8	625	MFIU

Deux exemples issus de notre cohorte

La connaissance d'un tel chiffre de ratio sFlt1/PIGF peut-elle aider au raisonnement dans les situations douteuses ? Nous citerons l'exemple de cette femme de 23 ans sans antécédent notable, primigeste nullipare, IMC 24, qui a eu un dosage de ratio à 766,3 à 31SA, sur une protéinurie majeure isolée à 10g/g, et un RCIU non sévère sans anomalie Doppler. Sa surveillance en hospitalisation a permis de détecter une augmentation brutale de sa protéinurie jusqu'à 24,5g/g concomitante de l'apparition d'une hypertension artérielle, puis d'un OAP posant l'indication de naissance en urgence à 31 SA et 3 jours, d'une petite fille finalement eutrophe de 1315g. Ces événements se sont déroulés en 3 jours, ce qui correspond au délai médian identifié dans notre cohorte.

Nous pouvons citer à l'inverse un cas de ratio à 517 avec délai d'accouchement étonnamment long de 23 jours. Il s'agissait d'une femme de 22 ans, primigeste nullipare, IMC à 18, fumeuse, avec un RCIU très précoce et sévère avec diastole ombilicale nulle au Doppler à 23 SA. L'attitude expectative avait été retenue en l'absence de pré-éclampsie (donc sans risque maternel) et car l'estimation de poids fœtal était inférieure à 500g. Une MFIU a été constatée 23 jours après le dosage du ratio, avec la naissance à 26 SA et 3 jours d'un fœtus féminin de 230g, dont le placenta était hypotrophique avec des lésions d'infarctus représentant 70% de sa surface.

Anatomo-pathologie

Cent pour cent des placentas ont été analysés au laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU de Nantes, comme cela est fait en routine en cas de retard de croissance intra-utérin ou de pré-éclampsie précoce ou sévère. Tous présentaient des lésions d'hypoxie chronique et des infarctus plus ou moins étendus.

On rapporte un cas de trisomie 16 confinée au placenta, dont on sait qu'elle augmente les risques vasculaires obstétricaux.

Il n'existait qu'un seul cas d'intervillite de haut grade surajoutée aux lésions d'hypoxie, pour laquelle on pouvait noter que le retard de croissance intra-utérin était particulièrement sévère avec un poids de 880g à la naissance à 31 SA et 6 jours.

Vers un modèle prédictif ?

Il serait intéressant d'avoir un modèle statistique pouvant servir de méthode de prévision du délai d'accouchement au moment du ratio : la recherche d'une prédiction de la date de l'accouchement se révèle cependant difficile à obtenir avec précision avec des erreurs de prévision (intervalle de la différence entre le délai calculé et le délai observé entre - 17 jours à + 11 jours).

Néanmoins la perspective prédictive reste pertinente dans certaines formes cliniques (RCIU très sévère avec bonne tolérance maternelle), les tableaux atypiques (barre épigastrique intermittente, protéinurie majeure, greffées rénales, SAPL...), situations dans lesquelles cet outil biologique permet de guider la décision du clinicien concernant la surveillance ou la naissance, en nous apportant des informations sur la dysfonction placentaire lorsque les signes cliniques manquent ou ne sont pas interprétables comme habituellement.

IV. DISCUSSION

Cette étude montre que l'obtention d'un ratio sFlt1/PIGF plasmatique supérieur ou égal à 500 est à haut risque d'accouchement imminent, avec un délai médian de 3 jours, et qu'il s'associe à des tableaux cliniques particulièrement sévères, sur le plan maternel quasiment systématiquement, mais aussi sur le plan fœtal, car cette situation survient en période de grande prématurité.

Interprétation des résultats

On note une différence dans les délais « ratio-naissance » selon l'existence ou non d'une PE et selon le chiffre du ratio (500-999 ou ≥ 1000) .

L'influence de la sévérité de l'HTA, reflétée par l'instauration d'un traitement anti-hypertenseur (conformément aux recommandations françaises sur la période de l'étude, ne sont traitées que les femmes ayant une pression artérielle supérieure ou égale à 160/110 mmHg ou des signes fonctionnels d'HTA), disparaît après l'analyse multivariée car trop étroitement liée au diagnostic de pré-éclampsie. Ces facteurs identifiés concordent avec ceux décrits dans la première étude de ce type, menée en Espagne et publiée en 2020 (22).

De la même manière, l'âge gestationnel, bien que non significatif dans notre étude, paraît tout de même pouvoir jouer un rôle sur ce délai (tendance) : comme illustré en Figure 5, passé un cap de 3 jours, le délai à l'accouchement semble s'allonger dans le groupe des termes plus précoces, entre 20 et 28 SA, avec une très nette séparation des courbes de survie. Le recrutement d'un effectif plus important pourrait permettre de confirmer cette hypothèse basée sur un rapport bénéfice/risque à l'accouchement très défavorable à ces termes extrêmes et un avantage évident à l'expectative, hors urgence indiquant formellement la naissance.

Notre population de femmes avec ratio sFlt1/PIGF supérieur à 1000 accouchait en effet plus tôt que lorsque le ratio était compris entre 500 et 999. Ces cas présentaient des issues fœtales plus sévères, ce qui avait déjà pu être évoqué dans un essai antérieur (23) avec significativement moins de naissances vivantes, mais également de césariennes, ces deux données étant liées car les risques maternels à

la réalisation d'une césarienne ne sont pas entendables comparés à l'accouchement par les voies naturelles pour un enfant mort-né.

L'absence de pré-éclampsie à l'inclusion est une donnée qui peut surprendre, étant données les valeurs extrêmes prises par le ratio sFlt1/PIGF dans notre cohorte, et la sévérité de la dysfonction placentaire qu'il est censé refléter. Ce type de patientes, chez qui le délai médian à l'accouchement est ici significativement allongé par rapport aux patientes pré-éclamptiques à l'inclusion (8 jours VS 2 jours), avait déjà pu être identifié, avec un délai médian à l'accouchement de 7 jours (22), comparable à notre résultat. Il faut aussi noter le terme particulièrement précoce à l'inclusion chez ces patientes, et notamment de celles qui n'ont pas non plus développé de pré-éclampsie à l'accouchement, dont le terme médian d'inclusion était autour de 23 SA (Tableau IV), ce qui participe à expliquer le délai relatif plus long de l'accouchement, ne serait-ce que pour espérer atteindre le seuil de viabilité fœtale.

L'existence au sein de ces patientes non pré-éclamptiques, du profil particulier de femmes avec ratio sFlt1/PIGF très élevé sans développement de pré-éclampsie jusqu'à l'accouchement, nous fait remarquer chez elles une expression essentiellement fœtale de la dysfonction placentaire avec des issues fœtales défavorables car il n'y a pas eu de naissance vivante pour les 6 femmes concernées, laissant penser que la sévérité de la dysfonction placentaire avec expression uniquement fœtale a conduit à une fin de grossesse par IMG ou MFIU avant que cette pathologie n'ait éventuellement le temps de s'exprimer sur son versant maternel. Une revue systématique de la littérature cherchant un marqueur biologique capable de prévoir la MFIU avait identifié le PIGF (avec un OR à 49) comme le meilleur candidat (24) mais nous n'avons pas pu dans notre étude établir des critères prédictifs de cette issue sur la seule base de la valeur du ratio sFlt1/PIGF.

Les terrains classiquement décrits à haut risque de pré-éclampsie, soit les lupus systémiques à expression rénale, thrombophilies, SAPL, insuffisance rénale chronique, diabète ou HTA chronique semblent peu importants individuellement dans notre cohorte comme dans celle de Villalain & al. (22), mais représentent tout de même collectivement environ 16,7% de l'effectif. Cela signifie cependant que la grande majorité de ces situations extrêmes reste d'origine inexpiquée, ou du moins survient sur un terrain ne permettant pas de prévoir ces issues.

Forces et limites

Le caractère unicentrique de cette étude limite sa validité externe, les pratiques et la population pouvant différer d'un centre ou d'un pays à l'autre. Cependant il s'agit à notre connaissance de la première étude de ce type menée en France, l'essentiel des données publiées sur les valeurs extrêmes de ratios sFlt1/PIGF ayant été étudiées dans d'autres pays européens comme l'Espagne ou l'Autriche. Le caractère rétrospectif de la cohorte peut aussi constituer une source de biais mais nous pensons qu'il est nettement compensé par l'existence dans notre centre d'une filière bien tracée avec une consultation spécialisée à 3 mois post partum, au cours de laquelle une synthèse de la situation obstétricale et un bilan étiologique exhaustif est réalisé pour toute femme ayant eu une pré-éclampsie précoce sévère, ou un accouchement prématuré dans un contexte de dysfonction placentaire, avec des propositions thérapeutiques et/ou de surveillance pour une grossesse ultérieure.

La rareté de l'apparition, même en maternité de niveau III, de situations d'une telle sévérité, implique nécessairement des effectifs réduits à analyser, donc une diminution des possibilités statistiques par manque de puissance : nous n'avons pas pu conduire d'analyse comparative par stratification selon le terme de grossesse au prélèvement du ratio, comme cela avait pu être fait par une équipe espagnole sur 237 grossesses, réparties sur 9 centres (22) ce qui avait abouti à établir des termes seuils : celui de 29 SA après lequel chutait drastiquement la mortalité et la morbidité périnatale foetale sévère, et 34 SA après lequel le rapport bénéfice/risque était fortement en faveur d'une naissance dès le ratio obtenu, au vu d'une morbidité néonatale très diminuée à ce terme alors que la morbidité maternelle augmentait.

Une force majeure de notre étude est sa réalisation en aveugle : le début de notre période de recueil coïncide avec l'arrivée de la technique de réalisation du ratio au CHU de Nantes, les cliniciens n'étaient alors pas formés à la lecture et à l'interprétation du ratio sFlt1/PIGF. Ce résultat n'était d'ailleurs pas nécessairement rendu aux personnels les ayant prescrits, au moins au cours des premières années, celui-ci étant alors prélevé uniquement à des fins de recherche. Nous pouvons donc dire que la prise en charge des patientes n'a pas été notablement impactée par la valeur du ratio sFlt1/PIGF, les médecins n'ayant pas nécessairement eu connaissance de ces valeurs extrêmes.

De plus, les caractéristiques de notre population et nos résultats sont tout à fait cohérents avec les quelques études menées sur ce sujet ces dernières années : l'équipe de Villalain et al., sur leur vaste cohorte, avaient trouvé des délais médians à l'accouchement de 4 jours en cas de ratio sFlt1/PIGF supérieur à 655. Ce seuil avait été choisi d'après une étude antérieure où cette valeur correspondait au 3^{ème} quartile des ratios obtenus chez des femmes pré-éclampsiques avant 34 SA, situations qui avaient été identifiées à haut risque d'accouchement imminent (25). Il est intéressant de noter que nous trouvons des résultats similaires sur notre cohorte malgré notre choix d'un seuil de 500. Ce choix, pouvant être considéré comme arbitraire, a été déterminé au sein d'un groupe de travail national afin d'harmoniser les pratiques de recherches entre centres Français. Par ailleurs, ce seuil de 655 avait déjà pu être remis en question dans une étude cas-témoins comparant deux groupes de grossesses avec pré-éclampsie et ratios supérieurs ou inférieurs à 655, sans que soit trouvée de différence sur le critère de survenue d'issues néonatales défavorables (23). A l'issue d'une analyse en sous-groupe, cette équipe proposait le choix d'un seuil de 1000 qui semblait mieux prédire la morbi-mortalité périnatale, cette population de grossesses présentant entre autres la prévalence la plus élevée de RCIU sur leur cohorte, ce que nous retrouvons bien dans notre sous-groupe de ratio supérieurs à 1000, avec en outre moins de naissances vivantes.

Perspectives

Nous utilisons aujourd'hui en pratique courante le ratio sFlt1/PIGF dans notre centre, en particulier lors de la découverte d'un RCIU précoce et/ou sévère. A l'heure du développement des techniques non invasives de diagnostic prénatal, ce marqueur biologique permet de guider le recours au geste invasif en cas de valeur négative du ratio et constitue un outil supplémentaire dans la démarche diagnostique de possible recherche génétique (ACPA, exome). A l'inverse, bien qu'un ratio fortement positif ne puisse nous permettre d'affirmer le caractère vasculaire exclusif du retard de croissance, il permet d'introduire une surveillance rapprochée précocement dans la grossesse (corticothérapie de maturation fœtale éventuelle, surveillance tensionnelle maternelle et sensibilisation aux signes fonctionnels de pré-éclampsie devant faire consulter en urgence).

L'intégration du ratio à la pratique de routine, non seulement pour éliminer le diagnostic de pré-éclampsie mais aussi comme outil de prédiction d'événements graves semble intéressante, surtout quand on sait qu'il est plus performant que la pression artérielle ou la protéinurie pris seuls (26).

Pour améliorer notre puissance et notre validité externe, il faudrait envisager la constitution d'une cohorte française plus large, multicentrique. Cela pourrait nous permettre d'élaborer dans un second temps, à l'instar du travail effectué par Peguero et al., un algorithme intégrant les marqueurs angiogéniques placentaires pour aider à la planification de la naissance (27), ce qui avait semblé prometteur pour les pré-éclampsies non sévères entre 34 et 36 SA, en réduisant la morbidité maternelle sans augmenter les complications néonatales fœtales.

Enfin, la perspective majeure consiste à remonter antérieurement à la situation pathologique « cliniquement déclarée », au screening de ces femmes à risques d'évènements sévères : en cela les résultats de l'essai RANSPREE, transposition française du protocole ASPREE (10) faisant intervenir d'autres marqueurs plus précoces que le ratio sflt1/PLGF, seront attendus avec impatience dans l'espoir de proposer à ces femmes un traitement sans attendre la survenue d'un évènement grave.

Conclusion

Le profil type de notre cohorte est une femme de 30 ans, deuxième geste nullipare, en surpoids, son fœtus présente un RCIU et un diagnostic de PE est posé à l'inclusion. Elle développe rapidement une PE sévère avec un accouchement par césarienne dans les 3 jours suivant l'inclusion, dont l'indication aura été posée sur des critères de sévérité à la fois maternels et fœtaux, autour de 28 SA et demi. Ces situations surviennent le plus souvent sans terrain prédisposant.

Cette étude pilote appelle à un projet multicentrique pour obtenir une puissance satisfaisante avant d'envisager un éventuel projet randomisé dont l'objectif principal peut être soit médico économique, soit de mieux positionner ce marqueur dans la décision clinique (hospitalisation, orientation, intensification de la surveillance et selon le terme une éventuelle naissance). Ce marqueur biologique est encore l'objet de controverses quant à une généralisation éventuelle pour la pratique clinique, même si

certaines pays se sont déjà prononcés favorablement en rajoutant un bras nouveau dans la stratégie décisionnelle de suivi des femmes pré-éclamptiques, ou plus globalement de dépistage de la dysfonction placentaire.

Ce que nous apprend cette étude

- L'obtention d'un **ratio > 500** doit faire référer sans tarder la patiente à une maternité de niveau III pour évaluation et prise en charge adaptée.
- **Ratio > 500 précoces sans PE** : risque majeur de mortalité périnatale à court terme. Argument supplémentaire dans l'information au couple, mise en balance de la possibilité d'IMG.
- **Ratio > 500 avec PE** : accouchement imminent, médiane de 2 jours post ratio. Information à la patiente, corticoïdes à visée fœtale immédiats et donnée à transmettre aux pédiatres pour organisation très rapide de l'entretien obstétrico-pédiatrique avec les parents.
- **Ratio > 500 sans PE** : médiane à l'accouchement de 8 jours. Si terme de viabilité, proposer une surveillance en hospitalisation.
- L'obtention d'un dosage **> 1000** du ratio sFlt1/PIGF est rare, constitue un facteur de gravité indépendant d'accouchement imminent et semble prédire un risque majeur de mortalité fœtale à très court terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* mars 2015;169(3):230-8.
2. Bonnet MP, Garnier M, Keita H, Compère V, Arthuis C, Raia-Barjat T, et al. Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* oct 2021;40(5):100901.
3. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet Lond Engl.* 7 oct 2000;356(9237):1260-5.
4. Levine RJ, Lim KH, Schisterman EF, Sachs BP, Sibai BM, Karumanchi SA. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;
5. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *The Lancet.* juill 2021;398(10297):341-54.
6. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 7 janv 2016;374(1):13-22.
7. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PIGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Ann Lab Med.* mars 2018;38(2):95-101.
8. Tardif C, Dumontet E, Caillon H, Misbert E, Dochez V, Masson D, et al. Angiogenic factors sFlt-1 and PIGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* janv 2018;47(1):17-21.
9. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* juin 2018;51(6):743-50.
10. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 17 août 2017;377(7):613-22.
11. 1 Recommendations | PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia | Guidance | NICE [Internet]. NICE. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg49/chapter/1-Recommendations>

12. 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 Serv Res.* 6 août 2018;18(1):603.
13. Khosla K, Espinoza J, Perlaza L, Gencay M, Mueller AL, Harris JM, et al. 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.* déc 2021;26:121-6.
14. Leañós-Miranda A, Graciela Nolasco-Leañós A, Ismael Carrillo-Juárez R, José Molina-Pérez C, Janet Sillas-Pardo L, Manuel Jiménez-Trejo L, et al. Usefulness of the sFlt-1/PIGF (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor) Ratio in Diagnosis or Misdiagnosis in Women With Clinical Diagnosis of Preeclampsia. *Hypertension.* sept 2020;76(3):892-900.
15. Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2018;218(2S):S725-37.
16. Dabi Y, Thubert T, Fuchs F, Barjat T, Belaisch–Allart J, Ceccaldi PF. How is functioning the Ethical Review Board « Comité d’Ethique Pour La Recherche En Obstétrique Et Gynécologie » (CEROG) ? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 1 avr 2022;51(4):102352.
17. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* janv 2019;133(1):1.
18. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* févr 1984;150(2):535-40.
19. Massoud M, Duyme M, Fontanges M, French College of Fetal Sonography (CFEF), Combourieu D. [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* janv 2016;45(1):80-5.
20. WHO Multicentre Growth Reference Study (MGRS) [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/who-multicentre-growth-reference-study>
21. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 20 avr 2013;13(1):59.
22. Villalaín C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 4 avr 2020;9(7):e015548.

23. Stolz M, Zeisler H, Heinzl F, Binder J, Farr A. An sFlt-1:PIGF ratio of 655 is not a reliable cut-off value for predicting perinatal outcomes in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* janv 2018;11:54-60.
24. Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, Takwoingi Y, Bayliss SE, Davenport C. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 mai 2019;2019(5):CD012245.
25. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1 janv 2012;206(1):58.e1-58.e8.
26. Cerdeira A, Agrawal S, Staff A, Redman C, Vatish M. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(11):1389-95.
27. Peguero A, Herraiz I, Perales A, Melchor JC, Melchor I, Marcos B, et al. Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2021;225(3):308.e1-308.e14.

ANNEXES

Tableau V : caractéristiques des IMG et MFIU, classés en ordre croissant des termes au ratio

Age (ans)	Gestité	Parité	IMC (kg/m ²)	Terme au ratio (SA)	HTA traitée au ratio	PE au ratio	RCIU au ratio	Terme d'accouchement (SA)	Délai ratio-accouchement (jours)	PN (g)	RCIU à la naissance
Interruptions Médicales de Grossesse											
34	1	0	19,3	23	--	Oui	Oui	23,29	2	375	Oui
27	2	1	19,6	23,14	--	--	Oui	27	28	650	Oui
27	1	0	23,9	23,14	--	--	Oui	24,43	9	290	Oui
23	2	1	22,5	25,29	--	Oui	oui	25,41	1	610	Oui
38	6	4	29	22,43	--	Oui	Oui	22,71	2	270	Oui
30	1	0	21,5	20,57	--	--	Oui	25,57	33	290	Oui
30	3	0	20,3	23,57	--	Oui	Oui	23,71	2	480	Oui
29	1	0	30,1	23,57	--	--	Oui	24,71	8	400	Oui
38	1	0	36,9	23,57	Oui	Oui	Oui	23,71	2	305	Oui
33	2	0	33,5	24,71	Oui	Oui	Oui	24,86	1	460	Oui
28	2	0	24	23,86	--	Oui	Oui	24	1	460	Oui
32	2	1	25	23,86	--	--	Oui	26,56	23	420	Oui

Tableau V (suite)

Age (ans)	Gestité	Parité	IMC (kg/m ²)	Terme au ratio (SA)	HTA traitée au ratio	PE au ratio	RCIU au ratio	Terme d'accouchement (SA)	Délai ratio-accouchement (jours)	PN (g)	RCIU à la naissance
Morts Fœtales In Utero											
22	1	0	18,3	23,16	--	--	Oui	26,43	23	230	Oui
23	1	0	26,3	24,57	--	Oui	Oui	25,14	3	515	Oui
22	1	0	27	25,71	--	--	Oui	26,86	8	625	Oui

Figure 6 : Âge gestationnel (en SA) au ratio, selon la valeur du ratio

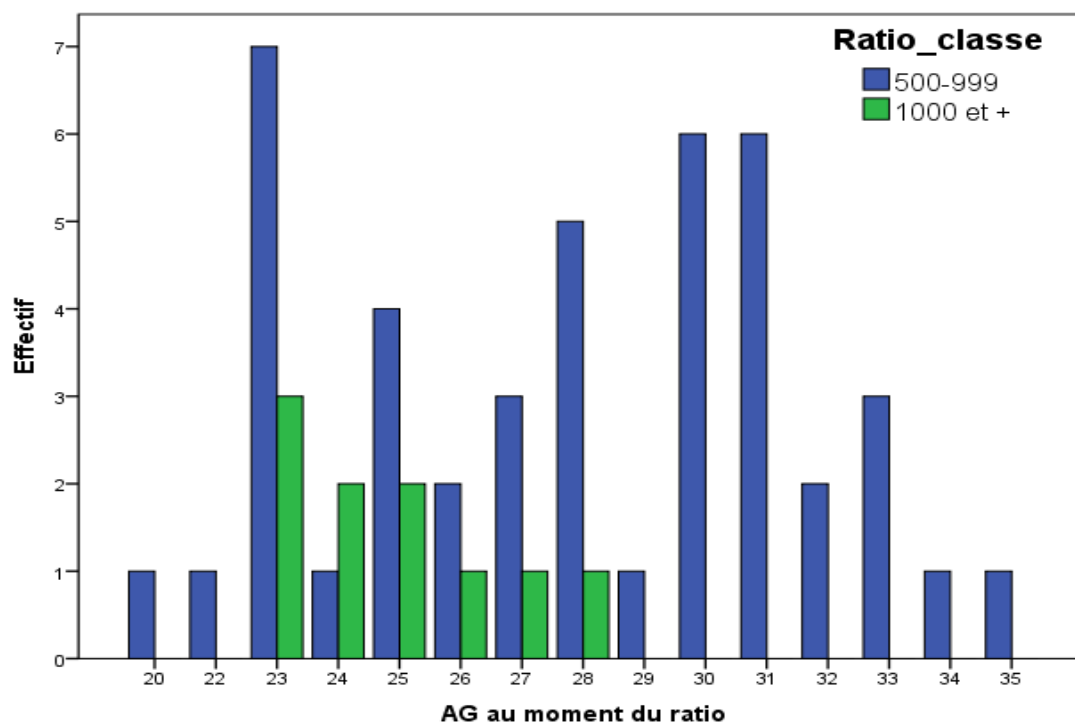
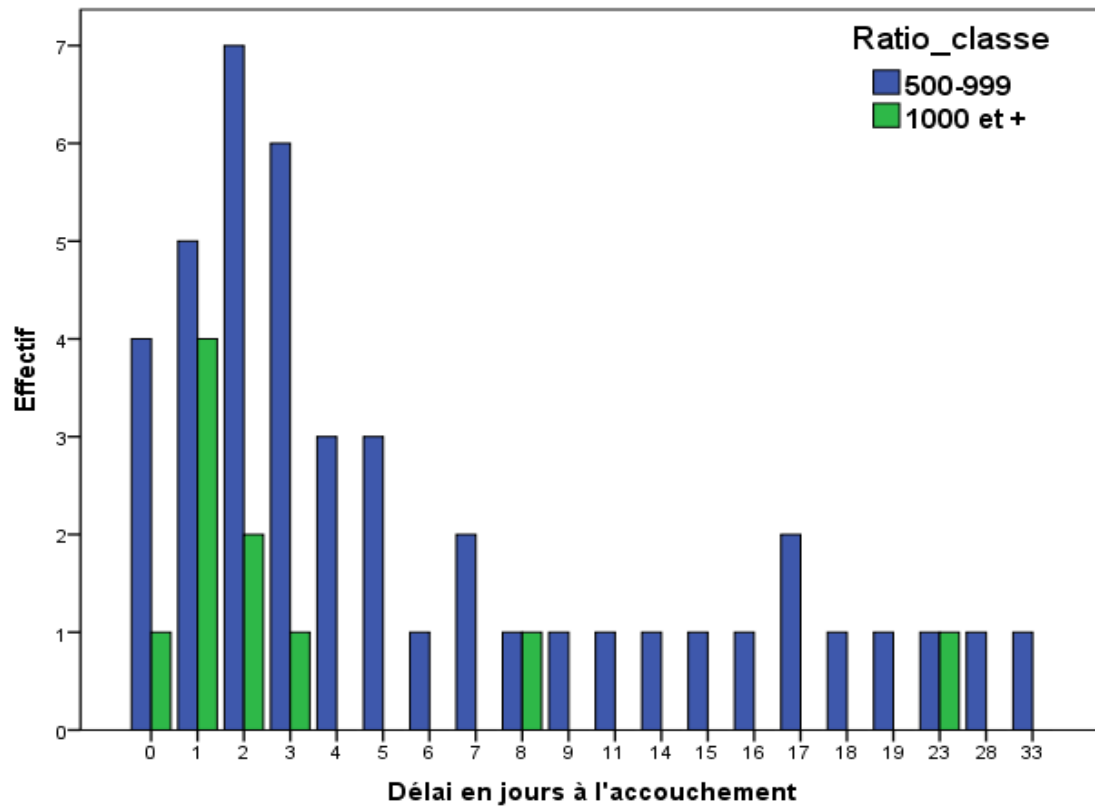
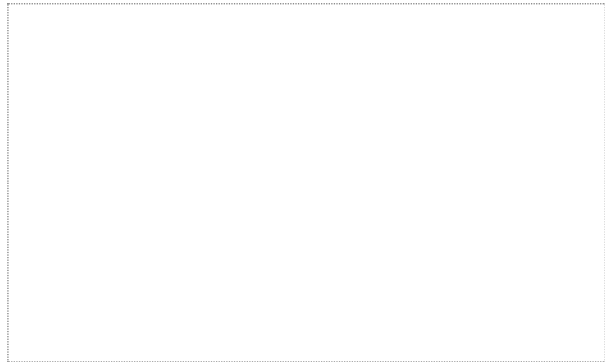


Figure 7 : Délai en jours à l'accouchement, selon la valeur du ratio sFlt1/PIGF

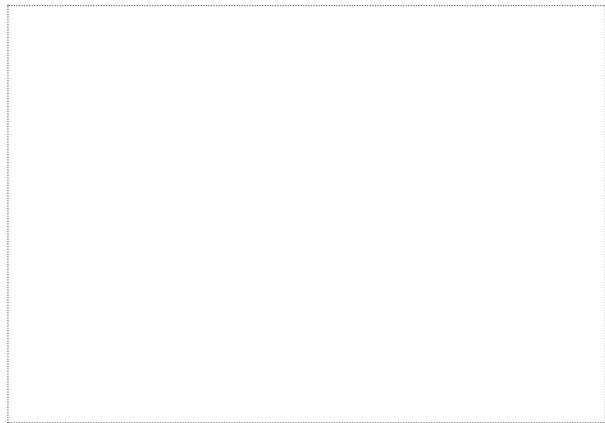


Vu, le Président du Jury,



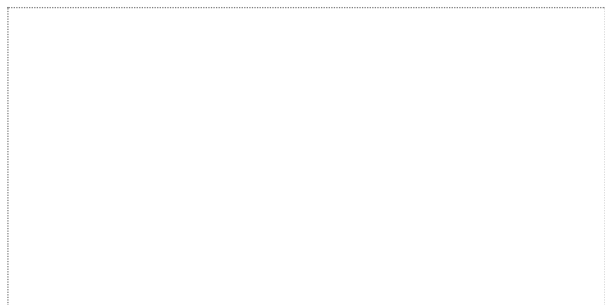
Professeur Thibault THUBERT

Vu, le Directeur de Thèse,



Professeur Norbert WINER

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : DEVARENNE

PRENOM : Garance

Titre de Thèse :

Association entre le ratio sFlt1/PIGF supérieur à 500 et le pronostic de la dysfonction placentaire

Etude rétrospective monocentrique de 2014 à 2021 dans une maternité de niveau III

RESUME

La pré-éclampsie reste une cause majeure de prématurité induite. Le marqueur biologique sFlt1/PIGF, capable de prédire sa survenue ou d'écarter ce diagnostic s'il est négatif, peut parfois prendre des valeurs extrêmement élevées dont la signification précise n'est pas clairement connue.

Nous avons recueilli l'ensemble des ratios sFlt1/PIGF ≥ 500 du CHU de Nantes entre 2014 et 2021, avec pour objectif principal de déterminer le délai médian entre le prélèvement d'un ratio ≥ 500 et la date de l'accouchement.

Parmi les 54 grossesses mono-fœtales analysées, le délai médian entre le ratio et l'accouchement était de 3 jours. En analyse multivariée, les facteurs influençant ce délai étaient l'existence d'une pré-éclampsie au moment du prélèvement du ratio et une valeur sFlt1/PIGF ≥ 1000 . Ces situations étaient associées à une morbi-mortalité substantielle avec des termes de naissance autour de 28 SA, des tableaux maternels sévères et 30% de mortalité fœtale périnatale.

L'obtention d'un ratio sFlt1/PIGF ≥ 500 reflète une situation obstétricale extrême à haut risque d'accouchement imminent et doit faire référer la patiente dans une maternité de niveau 3 sans délai.

MOTS-CLES

Pré-éclampsie, sFlt1/PIGF, valeurs extrêmes, dysfonction placentaire

Pre eclampsia, sFlt1/PIGF, extreme, placental dysfunction