



HAL
open science

L'utilisation du rapport sFlt-1/PlGF au CHU de Caen

Romane Felix

► **To cite this version:**

Romane Felix. L'utilisation du rapport sFlt-1/PlGF au CHU de Caen. Gynécologie et obstétrique. 2023. dumas-04247971

HAL Id: dumas-04247971

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04247971>

Submitted on 18 Oct 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.

Ecole de sage-femme de Caen
Université de Caen

L'utilisation du rapport sFlt-1/PIGF au CHU de Caen

Sous la direction du Dr Quentin MEURDRA

Mémoire présenté et soutenu par :

Romane FELIX
Née le 07 Octobre 1999

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Année universitaire 2022-2023



CAEN · CAMPUS 5

BIBLIOTHÈQUE
UNIVERSITAIRE

SANTÉ

CHUCaen

ECOLE DE SAGES-FEMMES

AVERTISSEMENT

Afin de respecter le cadre légal, nous vous remercions de ne pas reproduire ni diffuser ce document et d'en faire un usage strictement personnel, dans le cadre de vos études.

En effet, ce mémoire est le fruit d'un long travail et demeure la propriété intellectuelle de son auteur, quels que soient les moyens de sa diffusion. Toute contrefaçon, plagiat ou reproduction illicite peut donc donner lieu à une poursuite pénale.

Enfin, nous vous rappelons que le respect du droit moral de l'auteur implique la rédaction d'une citation bibliographique pour toute utilisation du contenu intellectuel de ce mémoire.

Le respect du droit d'auteur est le garant de l'accessibilité du plus grand nombre aux travaux de chacun, au sein d'une communauté universitaire la plus élargie possible !

Pour en savoir plus :

Le Code de la Propriété Intellectuelle :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414>

Le site du Centre Français d'exploitation du droit de Copie :

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

Adresse Bibliothèque universitaire Santé :

Pôle des formations et de recherche en santé 2, rue des Rochambelles

CS 14032 14032 CAEN CEDEX 5

Tél : 02 31 56 82 06

Courriel : bibliotheque.sante@unicaen.fr

Internet : scd.unicaen.fr/

Table des matières

REMERCIEMENTS	
GLOSSAIRE	
INTRODUCTION	1
1.1. PRE-ECLAMPSIE : DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE.....	1
1.2. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	1
1.2.1. Embryologie.....	1
1.2.2. Fonction du placenta	3
1.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE-ECLAMPSIE.....	4
1.4. FACTEURS DE RISQUES MATERNELS DE PRE-ECLAMPSIE	6
1.5. METHODES DE PREDICTION.....	7
1.5.1. Dopplers utérins.....	7
1.5.2. Rapport sFlt-1/PIGF	8
MATERIEL ET METHODE	10
2.1. PROBLEMATIQUE.....	10
2.2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	10
2.3. HYPOTHESES.....	10
2.4. TYPE D'ETUDE.....	10
2.5. POPULATION CONCERNEE.....	11
2.6. CRITERES DE SELECTION	11
2.6.1. Critères d'inclusion.....	11
2.6.2. Critères d'exclusion	11
2.7. LES CRITERES D'EVALUATION	12
RESULTATS	13
3.1. ANALYSE DESCRIPTIVE GENERALE	13
3.2. TEST DE COMPARAISON DE MOYENNE ET CHI-2 SUR LA POPULATION TOTALE	14
3.3. TEST DE COMPARAISON DE MOYENNE ET DE CHI-2 SUR LES PATIENTES AYANT REALISE UN RATIO AVANT 34SA.....	16
DISCUSSION	18
4.1. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	18
4.1.1. Points forts.....	18
4.1.2. Limites.....	18
4.2. ANALYSE DES RESULTATS	19
4.2.1. Description de la population.....	19
4.2.2. Rapport sFlt-1/PIGF dans la population totale	19
4.2.3. Rapport sFlt-1/PIGF avant 34 SA	21
4.3. PROPOSITION DE LIEN AVEC LA PRATIQUE PROFESSIONNELLE.....	22
4.3.1. Utilisation du rapport jusqu'à 34 SA.....	23
4.3.2 Utilisation du rapport au-delà de 34 SA.....	23
4.3.3 Suggestion d'analyse ultérieure.....	24
CONCLUSION	25
ANNEXES	
BIBLIOGRAPHIE	

Remerciements

- Tout particulièrement à Quentin MEURDRA, gynécologue obstétricien, d'avoir accepté de reprendre la direction de ce mémoire, pour ses conseils, sa disponibilité et sa gentillesse.
- A Charlotte BURON FOUQUE, gynécologue obstétricienne, pour son temps, sa bienveillance et ses conseils avisés.
- A Charlotte BELLAIS, sage-femme enseignante, pour ses encouragements et son accompagnement durant la réalisation de ce mémoire, ainsi que pour son soutien au cours de ces deux dernières années.
- A l'équipe pédagogique de l'école de sage-femme de Caen pour leur disponibilité au cours de ces quatre années.
- A mes parents, pour leur amour et leur soutien inconditionnel.
- A Charlotte et Margaux, mes sœurs, pour votre présence attentionnée.
- A Marine et Mélodie, pour votre présence depuis nos plus jeunes années et votre soutien lors de ces dernières années.
- A Servane, Gabrielle, Clara, Mathis, Manon.C, Mathilde, Lou, Elise, Estelle, Manon.N, Adèle, Nolwenn et Jean, pour nos aventures, nos rires et tous ces moments inoubliables.
- A ma promotion, pour leur bonne humeur et leur soutien au cours de ces quatre années.
- Au Docteur Anne-Sophie LAFITTE présidente du jury, ainsi que Madame GOUPILLE et Madame LACOMBE pour l'intérêt porté à ce travail.

Glossaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLERS : Comité Local d'Éthique de la Recherche en Santé

COS : Consultation Obstétricale Spécialisée

hCG : Human Chorionic Gonadotropin

hPL : Human Placental Lactogen

HRP : Hématome Rétro Placentaire

HTA : HyperTension Artérielle

HTAC : HyperTension Artérielle Chronique

IMC : Indice de Masse Corporel

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IR : Index de Résistance

MFIU : Mort Fœtale In Utero

PAG : Petit Poids pour l'Age Gestationnel

PE : Pré-Eclampsie

PEC : Prise En Charge

PIGF : Placenta Growth Factor

RCIU : Retard de Croissance In Utero

RR : Risque Relatif

SA : Semaine d'Aménorrhée

SAPL : Syndrome des AntiPhosphoLipides

sFlt-1 : soluble Fms-like tyrosine kynase -1

SIG : Suivi Intensif de Grossesse

VGEF : Vascular Growth Endothelial Factor

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

Introduction

1.1. Pré-éclampsie : définition et épidémiologie

La pré-éclampsie (PE) est une pathologie d'origine placentaire, qui touche 3 à 5% des grossesses en Europe [1]. Elle se définit par la présence d'une hypertension artérielle, avec une systole ≥ 140 mmHg et/ou une diastole ≥ 90 mmHg, une protéinurie $\geq 0,3$ g/L et un rapport protéinurie/créatininurie ≥ 30 mg/mmol/L [2,3].

Les conséquences de la pré-éclampsie sur le fœtus et/ou sur la mère peuvent être importantes. En effet, parmi les risques principaux, on peut noter un risque de retard de croissance in utero (RCIU), de prématurité ou de mort fœtale in utero (MFIU). Sur le plan maternel, les risques sont l'augmentation des césariennes en urgence, d'hématome retro placentaire (HRP), d'éclampsie, de décès maternel.

En France, la mortalité maternelle due aux pathologies hypertensives gravidiques a diminué de presque 50%, atteignant un ratio de 0,5/100 000 naissances vivantes en 2010-2012 contre 0,9/100 000 en 2007-2009. Cette baisse peut probablement s'expliquer par la modification des pratiques cliniques suite à la publication de recommandations communes sur la prise en charge de la pré-éclampsie sévère par le collège national de gynécologie obstétrique français, la société française des anesthésistes réanimateurs, la société française de médecine périnatale et la société française de néonatalogie en 2009. [2]

L'accouchement est le seul traitement curatif de la PE. En effet, les traitements antihypertenseurs mis en place pendant la grossesse sont des traitements symptomatiques, utilisés pour réduire l'hypertension artérielle (HTA) et ses signes fonctionnels tels que les céphalées, les acouphènes et les phosphènes. [4]

1.2. Rappels physiologiques

1.2.1. Embryologie

Après la fécondation, le zygote va migrer de l'ampoule de la trompe utérine vers la cavité utérine. Durant cette courte période, le zygote composé d'une cellule va enchaîner les

divisions cellulaires jusqu'à atteindre le stade de morula à J4. A J5, l'amas de cellules que forme la morula va se réorganiser et arriver au stade de blastocyste. Cette structure est alors composée du blastocyste qui donnera les futurs feuillets embryonnaires, du blastocèle qui est une cavité remplie de liquide, le tout est entouré d'une couche de cellules appelées trophoblastes et de la zone pellucide. Une fois arrivé dans la cavité utérine et après avoir perdu la zone pellucide, l'embryon va s'accoler à l'endomètre et effectuer la nidation. C'est à ce moment, huit jours après la fécondation, que le trophoblaste va commencer à remplir ses fonctions (rôle de barrière, échanges de gaz et de nutriment, glande endocrine). [5]

Le trophoblaste devient cytotrophoblaste et donne deux lignées de cellules différentes :

- Le cytotrophoblaste vilieux :

Ces cellules vont permettre d'assurer les échanges materno-fœtaux. On les retrouve au niveau des villosités choriales. Elles sont composées de mésenchyme, de vaisseaux fœtaux et de cellules du système immunitaire.

Les cellules du cytotrophoblaste vont fusionner pour donner le syncytiotrophoblaste. Il est au contact direct du sang maternel car il borde les chambres intervillieuses. Le syncytiotrophoblaste sera renouvelé en permanence pendant la grossesse. C'est la première couche de la barrière placentaire. Il occupe différentes fonctions, telles que les échanges gazeux et de nutriments, ainsi que la sécrétion endocrine. En effet, le syncytiotrophoblaste est l'unité sécrétrice du placenta. Il sécrète des hormones stéroïdes (progestérone, œstrogène), des hormones peptidiques (human Chorionic Gonadotropin (hCG), human Placental Lactogen (hPL)), ainsi que des facteurs de croissance. [5]

- Le cytotrophoblaste extra vilieux :

Le rôle de ces cellules est primordial. En effet, ce sont elles qui vont permettre l'implantation trophoblastique et le remodelage des artères spiralées utérines au cours du premier trimestre de gestation. [5]

Le cytotrophoblaste extra vilieux va pénétrer en profondeur l'endomètre, et aller jusqu'au premier tiers du myomètre. Ces cellules ont un tropisme pour les artères. Elles vont envahir ces artères de manière endo et péri vasculaire. Cette invasion des artères spiralées utérines par le cytotrophoblaste extra vilieux permet de faire disparaître la couche musculaire lisse des

artères. De cette façon, les artères n'ont plus qu'une paroi atone qui ne répond pas aux stimuli des substances vasoactives. De plus la perte du tissu musculaire lisse permet d'augmenter la taille des artères spiralées. Ce changement de taille influe sur la vitesse de circulation du sang maternel car le débit lui reste le même. Cette diminution de la vitesse au niveau des chambres intervilleuses permet d'allonger le temps de contact entre le sang maternel et le syncytiotrophoblaste et ainsi de favoriser les échanges. [5,6]

En parallèle, se forment des bouchons trophoblastiques à l'intérieur des artères qui vont permettre de bloquer l'accès des éléments maternels durant les huit premières semaines. De cette façon, un environnement pauvre en oxygène est créé autour de l'embryon favorisant l'angiogenèse nécessaire à son développement. Ils disparaissent progressivement à partir de dix semaines d'aménorrhée, le sang maternel arrive alors dans les chambres intervilleuses, au contact direct du syncytiotrophoblaste. On parle alors de placenta hémochorial. [7]

Les phénomènes d'invasion trophoblastique et de remodelage des artères sont essentiels pour le déroulement de la grossesse. En effet, lors d'événement fortuit dans le déroulement de ces étapes, il y a des risques potentiels pour la parturiente et son fœtus (PE, RCIU, MFIU). [5,7]

1.2.2. Fonction du placenta

Tout d'abord le placenta a un rôle dans les échanges gazeux, d'eau, d'urée et de nutriments permettant la croissance fœtale. Cette fonction évolue au cours de la gestation afin de répondre aux besoins croissants du fœtus. [7]

Certaines molécules, tel que le dioxygène, le dioxyde de carbone, l'azote, l'eau, l'urée ou encore l'éthanol peuvent diffuser librement à travers les membranes du syncytiotrophoblaste. Les échanges sont régis par le gradient de concentration entre les deux systèmes, ainsi que le gradient de perméabilité du placenta. Néanmoins pour le dioxygène (O₂), l'échange est facilité grâce à la présence de l'hémoglobine fœtale qui est plus affine pour l'O₂ que l'hémoglobine adulte. [7]

Pour les molécules qui ne peuvent pas diffuser passivement, le syncytiotrophoblaste est doté de différents transporteurs. Ils vont notamment permettre d'acheminer du glucose, nutriment essentiel au développement du fœtus, des acides aminés, du cholestérol. Le

syncytiotrophoblaste est également doté de différentes enzymes, certaines permettant de transformer les triglycérides en acides gras, qui eux, peuvent être pris en charge par des transporteurs. [7]

Enfin, le transport des immunoglobulines maternelles, qui permettront au nouveau-né d'être protégé lors de ses premiers mois de vie, est assuré par transcytose.

Le placenta a également un rôle endocrine très important. Les différentes hormones sont sécrétées par le syncytiotrophoblaste, ainsi elles peuvent rejoindre la circulation maternelle et fœtale. La progestérone va avoir un rôle myorelaxant sur le myomètre et ainsi permettre un bon déroulement de la gestation. L'œstrogène va influencer sur la croissance de l'endomètre. Des hormones peptidiques sont également secrétées tel que l'hCG ou l'hPL. L'hCG va permettre le maintien de la grossesse, mais également stimuler l'invasion trophoblastique. L'hPL, elle, va permettre à l'organisme de préparer la lactation en favorisant le développement des glandes mammaires. [7]

Enfin le placenta permet de protéger l'embryon et le fœtus de certains agents pathogènes, de certaines hormones maternelles et de certains médicaments. On parle alors de barrière placentaire. [7]

1.3. Physiopathologie de la pré-éclampsie

La pré-éclampsie est une maladie complexe qui résulte de dysfonctions de plusieurs stades. Il est possible de diviser la physiopathologie de la PE en deux grandes étapes : un défaut de placentation et une production anormale de facteurs antiangiogéniques créant des lésions endothéliales maternelles. [4]

Comme nous l'avons expliqué précédemment, l'invasion trophoblastique est essentielle au bon déroulement de la grossesse. Ainsi, lors d'un défaut d'invasion trophoblastique, il y a une diminution de l'afflux sanguin maternel et donc une diminution de la vascularisation du placenta. Cette diminution des apports sanguins peut être à l'origine d'un retard de croissance in utero. Pour les cellules du placenta, ce défaut d'apport sanguin va causer un stress oxydant et une hypoxie placentaire. Le syncytiotrophoblaste se met alors à dysfonctionner et à larguer des substances inflammatoires, oxydantes, agrégantes et antiangiogéniques dans la circulation sanguine maternelle, comme la soluble fms-like tyrosine kinase -1 (sFlt-1). [4 ; 8]

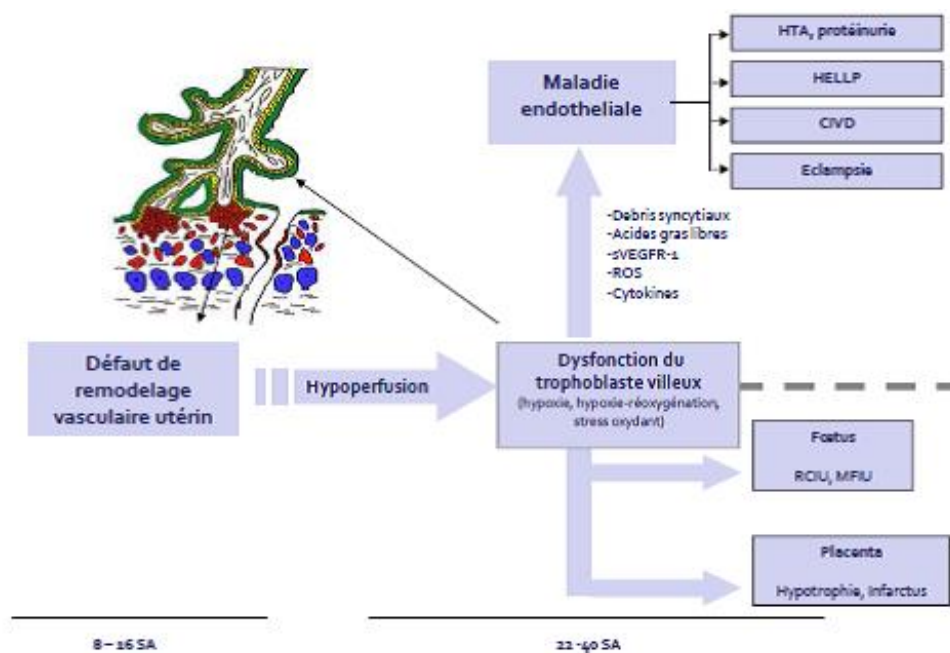


Figure 1 : Conséquences d'un défaut d'invasion trophoblastiques (1)

Cette sécrétion anarchique de sFlt-1 bloque ainsi l'action du placentar growth factor (PlGF) et du vascular endothelial growth factor (VEGF). Le PlGF et le VEGF sont des facteurs angiogéniques nécessaires au maintien de la fonction des cellules endothéliales notamment au niveau du cerveau, du foie et des glomérules, principaux organes touchés par la pré-éclampsie. [4]

La présence d'une quantité importante de sFlt-1 dans la circulation maternelle est à l'origine du dysfonctionnement de l'endothélium de l'organisme provoquant l'apparition d'hypertension artérielle et de protéinurie. Des études ont montré que la gravité des lésions histologiques rénales au niveau des glomérules est corrélée aux taux de sFlt-1 circulant. Sa fabrication est favorisée par la présence d'un milieu pauvre en oxygène. [9]

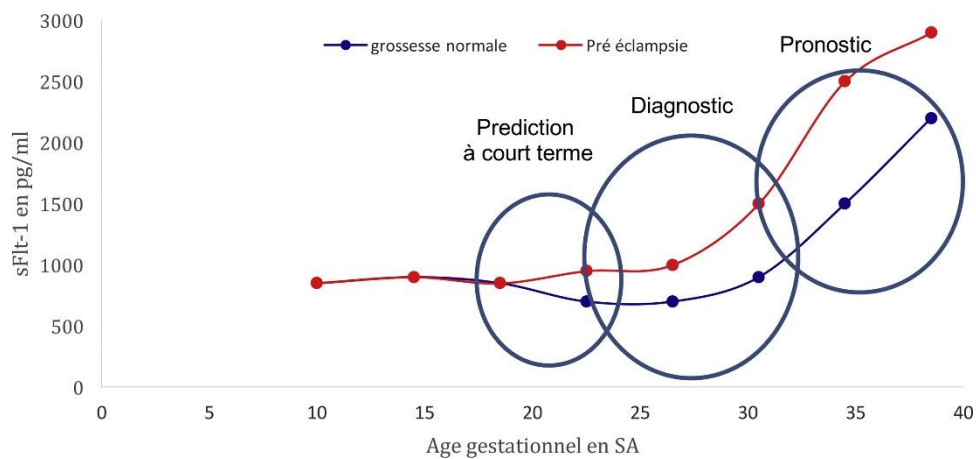


Figure 2 : Evolution du taux de sFlt-1 dans la circulation maternel au cours de la grossesse ; grossesse simple versus grossesse compliquée d'une pré-éclampsie (2)

Ce graphique met en évidence la différence de sécrétion de sFlt-1 qui existe entre les 2 groupes à partir de 20 semaines d'aménorrhée (SA). (Figure 2)

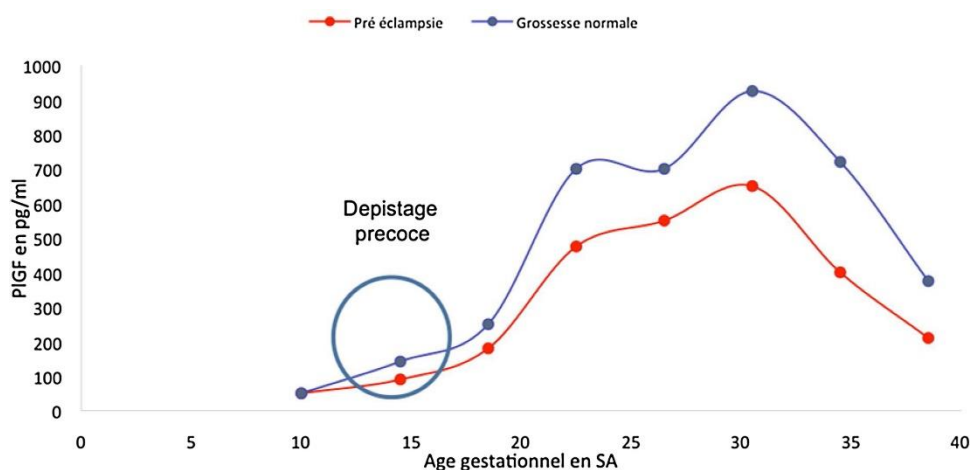


Figure 3 : Evolution du taux de PlGF circulant dans la circulation sanguine maternel au cours de la grossesse ; grossesse simple versus grossesse compliquée d'une pré-éclampsie (2)

Le taux de PlGF augmente de manière moins importante dès la fin du premier trimestre chez les femmes qui développeront une pré-éclampsie par rapport aux femmes avec une grossesse de déroulement physiologique. (Figure 3)

1.4. Facteurs de risques maternels de pré-éclampsie

La méta-analyse de *Bartsch E et al.* a mis en évidence des caractéristiques maternelles présentes au début de la grossesse augmentant le risque de développer une pré-éclampsie.

L'identification de cette population à haut risque permet d'orienter ces femmes dès le début de la grossesse vers un suivi plus adapté. [10]

Parmi ces caractéristiques, on retrouve l'antécédent de pré-éclampsie (Risque Relatif (RR) = 8,4), l'hypertension artérielle chronique (RR = 5,1), la présence d'un diabète pré-gestationnel (RR = 3,7), les grossesses multiples (RR = 2,9), le syndrome des antiphospholipides (SAPL) (RR = 2,8), l'indice de masse corporel IMC>30 avant le début de la grossesse (RR = 2,8), la nulliparité (RR = 2,1) et un âge maternel > 40 ans (RR = 1,5). [4 ; 10]

1.5. Méthodes de prédiction

A partir de la physiopathologie de la pré-éclampsie, des méthodes ont été développées afin d'essayer de prédire le risque d'apparition de pré-éclampsie au cours de la grossesse.

1.5.1. Dopplers utérins

Le doppler utérin est un examen indiqué chez les populations à risque de développer une pré-éclampsie. Il se pratique grâce à un échographe et se base sur la vélocimétrie des artères utérines. Le but de cet examen est de mesurer un index de résistance. Cette mesure est réalisée lors du deuxième trimestre.

L'invasion trophoblastique qui a lieu lors des premières semaines de gestation doit permettre de faire diminuer les résistances au niveau des artères utérines spiralées, notamment grâce à la perte de la paroi musculaire lisse. L'index de résistance (IR) se calcule grâce à la formule suivante $IR = \frac{\text{Vélocité systolique} - \text{vélocité diastolique}}{\text{Vélocité diastolique}}$, il est considéré comme anormal s'il est >0,65 entre 22 et 24 SA. Son calcul trouve un intérêt lorsqu'un suivi rapproché est mis en place mais il n'a pas de valeur pronostic intéressante. De plus, il est trop tard pour mettre en place un traitement par aspirine, aucun bénéfice n'étant démontré lorsque le traitement est débuté après 20 SA. [11 ; 12]

La persistance d'un reflux sanguin en protodiastolique peut également être visualisé sur le spectre du doppler des artères utérines. Ce reflux est appelé : notch. Il doit physiologiquement disparaître entre 10 et 24 SA. Sa persistance au-delà de 24 SA suggère un potentiel défaut d'invasion trophoblastique, qui pourrait avoir des conséquences maternofoetales. La situation la plus péjorative est la présence d'un notch bilatéral. [11]

1.5.2. Rapport sFlt-1/PIGF

Des recherches menées durant les dernières décennies ont permis de mettre en lumière le rôle de certains facteurs angiogéniques dans la physiopathologie de la PE. Ainsi grâce à différents dosages, deux facteurs ont été choisis pour le développement d'une méthode de prédiction de la PE. L'un est un facteur proangiogénique et vasodilatateur, le Placental Growth Factor (PIGF), l'autre est un facteur antiangiogénique et vasoconstricteur, le Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1). [9]

En mesurant au cours de la grossesse ces facteurs, il serait possible de prédire la PE avant l'apparition de signes (HTA, protéinurie). Cependant, l'utilisation du ratio sFlt-1/PIGF démontre une meilleure performance dans la prédiction à court terme de la pré-éclampsie, par rapport à l'utilisation de ces facteurs indépendamment. [9]

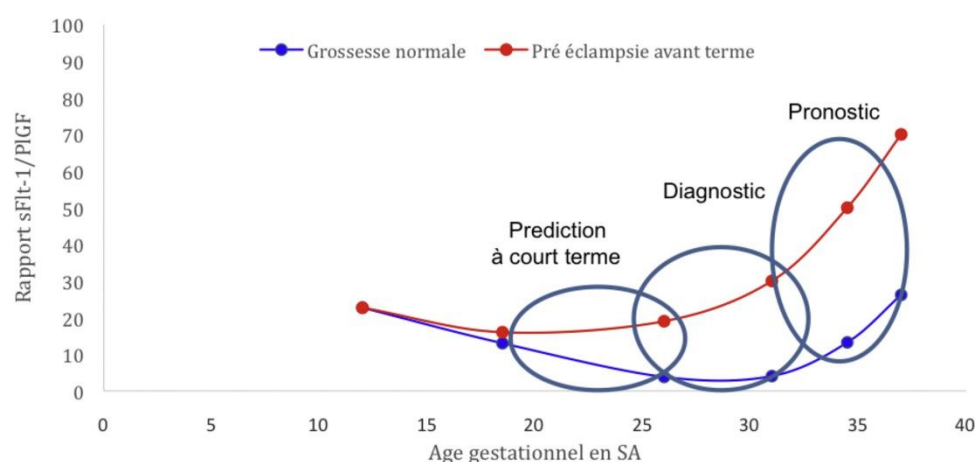


Figure 4 : Evolution du taux du rapport sFlt-1/PIGF en fonction de l'âge gestationnel (2)

L'étude PROGNOSIS, publiée en 2016, a été conçue pour étudier l'intérêt de l'utilisation du ratio dans la prédiction de la survenue ou non de pré-éclampsie à court terme. Elle a été réalisée dans 14 pays différents. Les résultats montrent qu'un ratio sFlt-1/PIGF < 38 a une valeur prédictive négative (VPN) de 99,3% concernant le développement d'une PE la semaine suivant le test. En revanche, la valeur prédictive positive (VPP) du ratio est de 36,7% sur les quatre semaines suivant le test. [13]

De nouvelles données montrent que l'utilisation du ratio sFlt-1/PIGF en dessous de 34 SA avec un seuil à 85 permet de prédire l'apparition d'une PE dans les deux semaines suivant le test

avec une sensibilité de 88%. De plus, si le rapport ≥ 85 , il permettrait de prédire un accouchement dans les deux semaines suivant le test. [14 ; 15]

Néanmoins le rapport sFlt-1/PIGF ne peut pas être appliqué à toutes les patientes. Les seuils utilisés actuellement ont été déduits à partir d'étude sur des grossesses singletons. [16] Pour les patientes ayant une HTA chronique, les taux de sFlt-1 et de PIGF semblent différer des grossesses sans pathologie vasculaire dès le début de la grossesse. [17] La dérégulation des facteurs angiogéniques dans la PE diffère donc en fonction de l'état de santé et/ou de pathologies vasculaires sous-jacentes. Malheureusement, pour ces deux cas de figure, il y a un manque de littérature et de données.

Après une prise de sang, le dosage du ratio sFlt-1/PIGF se fait de manière automatisée sur immuno-analyseurs et est validé sur sérum ou EDTA. L'unité utilisée pour doser chacun des facteurs est pg/mL. Le temps de réalisation du test est d'environ 40 minutes, ainsi il est possible d'évaluer en temps réel les cas cliniques. Ce test coûte environ 110€. [18]

Ce test pourrait être indiqué chez la femme enceinte à partir de 20 SA, présentant l'apparition récente d'au moins un de ces signes cliniques ou symptômes, qui font suspecter le possible développement d'une PE : [19]

- Apparition d'une HTA $\geq 140/90$ mmHg
- Apparition récente ou aggravation d'une protéinurie, sans HTA
- Apparition d'œdèmes importants, avec prise de poids >1 kg par semaine
- Céphalées et phosphènes
- Douleurs du cadran supérieur de l'abdomen et nausées
- Modification du bilan d'HTA (thrombopénie ou élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH) sans autre cause retrouvée)
- Retard de croissance in utero du fœtus avec suspicion d'insuffisance placentaire
- Doppler des artères utérines pathologique (notch bilatéral)

La pré-éclampsie est une pathologie présente quotidiennement dans notre pratique. Le développement d'aide au dépistage et/ou au diagnostic est nécessaire pour améliorer notre prise en charge des patientes.

Matériel et méthode

2.1. Problématique

Le rapport sFlt-1/PIGF est utilisé depuis peu de temps dans la pratique courante au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Caen, nous pouvons alors nous interroger sur le bénéfice de son utilisation. Nous nous sommes alors posés la question suivante : *quelle est la corrélation entre le résultat du rapport sFlt-1/PIGF et l'issue de grossesse ?*

2.2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'étudier la corrélation entre le résultat du rapport sFlt-1/PIGF et l'issue de grossesse, c'est-à-dire s'il y a développement de pré-éclampsie ou non.

En objectifs secondaires, nous avons étudié l'issue de grossesse et le terme d'accouchement des femmes ayant réalisé un rapport avant 34 SA avec un seuil de 85. Puis nous nous sommes intéressés à la corrélation entre le résultat du rapport sFlt-1/PIGF et les issues néonatales, notamment sur le terme de naissance et le poids de naissance.

2.3. Hypothèses

Les hypothèses de départ étaient :

- Avoir un rapport sFlt-1/PIGF < 38 permet d'envisager un suivi ambulatoire des patientes car la probabilité de développer une PE est faible.
- Avoir un rapport sFlt-1/PIGF ≥ 85 avant 34 SA permet de prédire une pré-éclampsie et prédire un accouchement prématuré.

2.4. Type d'étude

Pour répondre à cette problématique, nous avons choisi de réaliser une étude descriptive rétrospective monocentrique au CHU de Caen.

L'étude a été validée par le Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé (CLERS) du CHU de Caen le 25 Août 2022. (Annexe 1) Nous avons également demandé l'accord de la cadre supérieure de la maternité Mme A. LETARDIF et du chef de service de gynécologie-obstétrique Pr M. DREYFUS, pour débiter le recueil de données.

Pour le recueil de données et les patientes à inclure, nous avons demandé au laboratoire de biochimie du CHU la liste des patientes ayant bénéficié d'un rapport sFlt-1/PIGF pendant la grossesse. La mise en place du dosage dans la pratique courante ayant commencé en Avril 2021 au CHU de Caen, notre population a été sélectionnée entre le 1er Mai 2021 et le 30 Avril 2022.

Nous avons ensuite pu recueillir des données dans les dossiers numériques d'obstétrique.

2.5. Population concernée

L'étude concerne les patientes enceintes ayant réalisé un rapport sFlt-1/PIGF au CHU de Caen entre le 1^{er} Mai 2021 et le 30 Avril 2022. Durant cette période 154 dosages ont été réalisés. Nous avons par la suite retiré les dossiers concernant des grossesses multiples car le rapport n'est pas valide pour cette population, ainsi que 2 patientes qui avait une HTA chronique (HTAC). Au final, nous avons réalisé l'étude sur 143 dossiers.

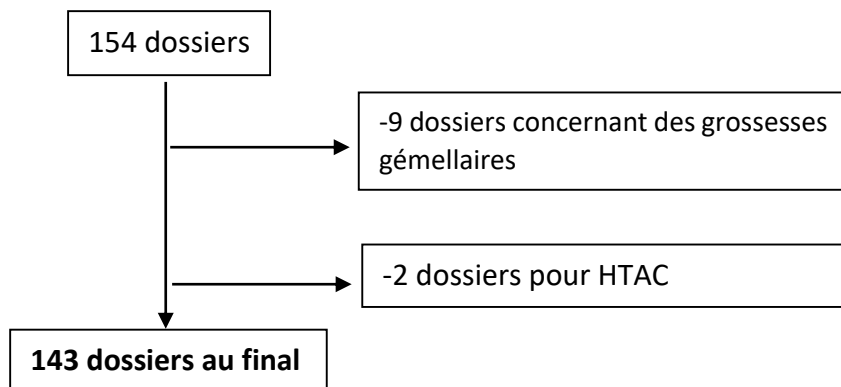
2.6. Critères de sélection

2.6.1. Critères d'inclusion

- Patiente ayant bénéficié du rapport sFlt-1/PIGF entre le 1^{er} Mai 2021 et le 30 Avril 2022
- Terme \geq 22 SA

2.6.2. Critères d'exclusion

- Patientes avec HTA + protéinurie
- Patientes avec HTA chronique
- Grossesses multiples



2.7. Les critères d'évaluation

Le recueil de données a été réalisé sur Microsoft Excel, avec anonymisation des dossiers.

Les différents critères étudiés étaient : l'âge, l'IMC, la gestité et la parité avant cette grossesse, la consommation de tabac, l'origine ethnique, l'antécédent de pré-éclampsie, les dopplers utérins, l'indication du dosage sFlt-1/PIGF, le taux et le terme du dosage, les motifs de consultation aux consultations obstétricales spécialisées (COS), les motifs d'hospitalisation au suivi intensif de grossesse (SIG) et le terme, le développement d'une pré-éclampsie pendant la grossesse, le terme et le poids de naissance, le développement d'une pré-éclampsie dans le post-partum.

Nous avons réalisé des statistiques descriptives afin d'analyser la population sélectionnée pour cette étude. Nous avons calculé les moyennes et écarts types ainsi que les médianes et les quartiles pour les données quantitatives sur Jasp. Pour les données qualitatives nous avons calculé les fréquences et les pourcentages.

Dans un second temps, nous avons réalisé une comparaison de moyenne grâce au test de Student. Quand les conditions de validité n'étaient pas respectées, nous avons choisi le test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney. Pour les comparaisons de répartition nous avons eu recours au test de Chi-deux. Les calculs statistiques ont été réalisés grâce au logiciel Jasp. Pour les comparaisons de répartition avec plus de deux variables nous avons utilisé un *compiler* en ligne.

Nous avons utilisé $p < 0,05$ pour la significativité de nos tests statistiques.

Résultats

3.1. Analyse descriptive générale

Tableau I : Description de la population

N = 143	
Age, moyenne (écart type)	30,25 (5,7)
IMC avant grossesse, médiane (quartiles)	27,10 (22,3 – 32,4)
Origine ethnique, n (%)	
Caucasienne	110 (76,9)
Africaine	30 (21)
Amérique du sud	1 (0,7)
Asiatique	1 (0,7)
Antillaise	1 (0,7)
Tabac, n (%)	
Pas de consommation	115 (80,4)
Consommation avant grossesse	9 (6,3)
Consommation avant et pendant la grossesse	19 (13,3)
Gestité sans compter grossesse actuelle, n (%)	
0	42 (29,4)
1	49 (34,3)
2	18 (12,6)
3	11 (7,7)
4 et +	23 (16,1)
Parité sans compter l'accouchement actuel, n (%)	
0	66 (46,2)
1	44 (30,4)
2	17 (11,9)
3	9 (6,3)
4 et +	7 (4,9)
Antécédent de PE, n (%)	21 (14,7)
Indication à faire le rapport sFlt-1/PIGF, n (%)	
HTA	65 (45,5)
Protéinurie isolée	55 (38,5)
RCIU	13 (9,1)
Antécédent de PE	4 (2,8)
Bilan HTA perturbé	6 (4,2)
Rapport sFlt-1/PIGF négatif < 38, n (%)	67 (46,9)
Terme du ratio en SA, médiane (quartiles)	35 (31 – 37)
Pré-éclampsie pendant la grossesse, N=140 n (%)	
Oui	44 (30,8)
Non	96 (67,1)
Donnée manquante	3 (2,1)
Terme accouchement en SA, N=140 médiane (quartiles)	38 (36 – 39)
Poids de naissance en grammes, N=140 médiane (quartiles)	3000 (2248 – 3445)
Pré-éclampsie en post-partum, N=140 n (%)	3 (2,1)

3.2. Test de comparaison de moyenne et Chi-2 sur la population totale

Tableau II : Comparaison de moyenne entre le groupe ayant un ratio négatif < 38 et le groupe ayant eu un ratio positif ≥ 38

	N = 143		
	Rapport <38 (n=67)	Rapport ≥38 (n=76)	p-value
Age , moyenne (écart type)	30,1 (5,6)	30,4 (5,9)	0,797
IMC , moyenne (écart type)	28,9 (8,1)	27,4 (6,7)	0,229
Terme de réalisation du ratio en SA , moyenne (écart type)	33,3 (4,6)	33,7 (5,1)	0,665
Terme d'hospitalisation au SIG en SA , moyenne (écart type)	34 (5,0)	32,4 (5,4)	0,148
Terme accouchement en SA N=140 , moyenne (écart type)	38,1 (2,4)	35,3 (4,5)	<0,001
Poids de naissance N=140 , moyenne (écart type)	3121 (778,2)	2385 (1043,4)	<0,001

Tableau III : Comparaison de répartition entre le groupe ayant eu un rapport négatif <38 et le groupe ayant eu un rapport positif ≥ 38

N = 143			
	Rapport <38 (n=67)	Rapport ≥38 (n=76)	p-value
Origine ethnique, n (%)			0,559
Caucasienne	50 (74,6)	60 (78,9)	
Africaine	16 (23,9)	14 (18,5)	
Amérique du sud	1 (1,5)	0 (0)	
Asiatique	0 (0)	1 (1,3)	
Antillaise	0 (0)	1 (1,3)	
Consommation de tabac, n (%)			0,409
Non	51 (76,1)	64 (84,2)	
Avant la grossesse	6 (9,0)	3 (3,9)	
Avant et pendant la grossesse	10 (14,9)	9 (11,9)	
Parité sans compter l'accouchement actuel, n (%)			0,073
0	23 (34,3)	43 (56,6)	
1	24 (35,8)	20 (26,3)	
2	11 (16,4)	6 (7,9)	
3	6 (9,0)	3 (3,9)	
4+	3 (4,5)	4 (5,2)	
Indication du rapport, n (%)			0,237
HTA	29 (43,3)	36 (47,4)	
Protéinurie isolée	27 (40,4)	28 (36,8)	
RCIU	5 (7,5)	8 (10,5)	
Antécédent de PE	4 (5,9)	0 (0)	
Bilan HTA perturbé	2 (2,9)	4 (5,3)	
Antécédent de pré-éclampsie, n (%)	12 (17,9)	9 (11,8)	0,306
Suivi au COS pendant la grossesse (pour HTA, protéinurie isolé, PAG ou antécédent de PE), n (%)	37 (55,3)	31 (40,8)	0,094
Hospitalisation au SIG (pour HTA, protéinurie isolé, RCIU ou PE), n (%)	17 (25,8)	39 (51,2)	<0,05
Pré-éclampsie pendant la grossesse, n (%)	4 (6,0)	40 (52,6)	<0,001
Données manquantes	1 (1,5)	2 (2,6)	

3.3. Test de comparaison de moyenne et de Chi-2 sur les patientes ayant réalisé un ratio avant 34SA

Tableau IV : Comparaison de moyenne entre les patientes ayant eu un ratio réalisé avant 34 SA, avec un seuil à 85

	N = 49		
	Rapport < 85 (n=30)	Rapport ≥ 85 (n=19)	p-value
Age , moyenne (écart type)	30,9 (5,4)	29,1 (5,2)	0,253
IMC , moyenne (écart type)	27,9 (7,3)	28,1 (8,3)	0,918
Terme de réalisation du ratio en SA , moyenne (écart type)	29,2 (3,4)	27,3 (3,6)	0,071
Terme d'hospitalisation au SIG en SA , moyenne (écart type)	32,3 (5,8)	26,6 (3,4)	<0,05
Terme accouchement en SA , moyenne (écart type)	37,1 (3,3)	29,2 (3,6)	<0,001
Poids de naissance en g , moyenne (écart type)	2684 (944)	1027 (599)	<0,001

Tableau V : comparaison de répartition chez les patientes ayant réalisé le ratio avant 34 SA, avec un seuil à 85

N = 49			
	Rapport < 85 (n=30)	Rapport ≥ 85 (n=19)	p-value
Origine ethnique, n (%)			0,584
Caucasienne	20 (66,7)	15 (78,9)	
Africaine	8 (26,7)	3 (15,8)	
Amérique du sud	1 (3,3)	0 (0)	
Asiatique	1 (3,3)	0 (0)	
Antillaise	0 (0)	1 (5,3)	
Consommation de tabac, n (%)			0,161
Non	20 (66,7)	17 (89,4)	
Avant la grossesse	3 (10,0)	1 (5,3)	
Avant et pendant la grossesse	7 (23,3)	1 (5,3)	
Parité sans compter l'accouchement actuel, n (%)			0,476
0	14 (46,7)	12 (63,2)	
1	7 (23,3)	3 (15,7)	
2	5 (16,7)	2 (10,5)	
3	4 (13,3)	1 (5,3)	
4+	0 (0)	1 (5,3)	
Indication du rapport, n (%)			0,163
HTA	12 (40,0)	9 (47,4)	
Protéinurie isolée	13 (43,3)	4 (21,1)	
RCIU	5 (16,7)	4 (21,1)	
Bilan HTA perturbé	0 (0)	2 (10,4)	
Antécédent de pré-éclampsie, n (%)	4 (13,3)	1 (5,3)	0,363
Suivi au COS pendant la grossesse (pour HTA, protéinurie isolé, PAG ou antécédent de PE), n (%)	20 (66,7)	5 (26,3)	<0,05
Hospitalisation au SIG (pour HTA, protéinurie isolé, RCIU ou PE), n (%)	11 (37,8)	15 (79,0)	<0,05
Pré-éclampsie pendant la grossesse, n (%)	3 (10,0)	14 (73,7)	<0,001

Discussion

4.1. Forces et limites de l'étude

4.1.1. Points forts

L'étude a permis de faire un état des lieux de l'utilisation du rapport sFlt-1/PIGF au CHU de Caen et de le confronter aux issues de grossesse. Ce travail pourrait permettre de mieux comprendre les enjeux autour de son utilisation. Elle avait donc un intérêt **local**.

Notre étude était **novatrice**. Le rapport sFlt-1/PIGF est utilisé au CHU de Caen seulement depuis 2021. Il y a peu de mémoires d'étudiants sages-femmes à ce sujet en France. En revanche plusieurs thèses ont étudié le ratio, à Nantes notamment. Enfin, c'est un ratio qui est encore au cœur du débat scientifique actuellement. En effet, le Collège National de Gynécologie et d'Obstétrique Français ne recommanderait pas son utilisation dans les suspicions de PE modéré dans les Recommandations de Pratique Clinique de 2023.

Nous avons réalisé un recueil exhaustif de l'ensemble des rapports réalisés sur un an. Nous n'avons pas détecté de différences significatives sur les critères descriptifs tel que l'âge, l'IMC, l'origine ethnique. La population de chaque groupe comparé était homogène.

4.1.2. Limites

Avec 143 dossiers au total, notre **échantillon était faible**. Il nous a tout de même permis d'obtenir des résultats significatifs. Néanmoins, un plus grand nombre de sujet augmenterait la puissance de l'étude.

L'étude réalisée est rétrospective, ainsi le recueil des données a été fait sur les dossiers obstétricaux informatisés du CHU de Caen. Ceci peut induire un **biais d'information**. En effet, malgré une grande attention de notre part lors du relevé des informations, il existe un risque d'erreur. Par ailleurs, notre étude portant sur les données des dossiers obstétricaux, il y a également un risque d'erreur de la part des équipes lors du remplissage de ces dossiers. De plus, il y existe un possible **biais de sélection**, l'étude a été menée dans une maternité de niveau 3 où sont adressés les RCIU, PE et autres pathologies pour prise en charge avant 34SA.

4.2. Analyse des résultats

4.2.1. Description de la population

La médiane de l'IMC de notre population était de 27,1 ce qui correspond à un surpoids (Tableau I). Cette donnée était supérieure à celle de la population générale des femmes enceintes. En effet, si l'on reprend le rapport de périnatalité 2022 de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), les femmes avec un IMC normal (18,5 à 24,9) représentaient 56,8%. Celles avec un IMC les classant en surpoids (25 à 29,9) représentaient 23%. [20] Nous pouvons souligner que le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque vasculaire. [21]

Les nullipares ayant bénéficié du rapport représentaient 46,2% de notre population (Tableau I), selon le rapport de périnatalité 2022 de l'INSERM, les nullipares représentaient 41,3% en 2016 dans la population générale. [20] Il n'y avait donc pas de surreprésentation des nullipares dans notre étude.

4.2.2. Rapport sFlt-1/PIGF dans la population totale

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les deux groupes par rapport à l'âge, l'IMC, la consommation de tabac ou l'origine ethnique. Les indications à faire le rapport étaient semblables entre les deux groupes également. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les deux groupes en fonction de l'antécédent de pré-éclampsie. Cependant nous n'avons pas testé toutes les patientes du CHU de Caen ayant eu un antécédent de PE sur un an (Tableau II). L'étude PROGNOSIS n'avait pas trouvé de différence sur ces critères entre les deux groupes. [13]

L'étude portait sur 143 tests sFlt-1/PIGF, 76 (53,1%) d'entre eux sont revenus positifs, c'est-à-dire ≥ 38 (Tableau I).

Il y a eu 44 (30,8%) pré-éclampsies avérées pendant la grossesse, avec trois « perdues de vue » dont nous ne connaissons pas l'issue de grossesse puisqu'elles ont réalisé le rapport au CHU mais ont accouché ailleurs (Tableau I). La prévalence de PE dans notre étude est supérieure à

celle de la population générale (<5%). [13] La population chez qui le rapport sFlt-1/PIGF a été effectué était donc plutôt bien ciblée.

Notre **objectif principal** portait sur la corrélation entre le rapport sFlt-1/PIGF et le développement ou non d'une PE. Dans notre étude les femmes ayant eu un rapport <38 et une absence de développement de PE représentaient 93,9%. A l'inverse les femmes ayant eu un rapport ≥38 et une PE représentaient 54,1% (Tableau III). La *p-value* est <0,001, la différence entre les 2 groupes était donc significative. Dans l'étude de *Zeisler et al*, les valeurs prédictives ont été calculées, la VPN à une semaine était de 99,3% et la VPP était de 36,7% dans les 4 semaines suivant la réalisation du rapport. [13] Les patientes ayant un rapport <38 sont donc moins susceptibles de développer une PE.

En ce qui concerne le suivi en ambulatoire, la différence pour la surveillance au COS n'était pas significative entre le groupe avec un rapport <38 et des facteurs de risque de PE et celui avec un rapport >38 et des facteurs de risque de PE (Tableau III). En revanche, pour les hospitalisations au SIG la *p-value* était <0,05. Les femmes ayant eu un rapport <38 et n'ayant pas été hospitalisées pour HTA, protéinurie isolée, RCIU ou PE représentaient 74,2%. A l'inverse les femmes avec un rapport ≥38 et une hospitalisation représentaient 51,3% (Tableau III). L'étude PreOS de *E.Klein* avait pour but d'étudier l'impact du résultat du rapport sur la prise de décision des cliniciens. Parmi les patientes incluses, 83,1% ont eu une prise en charge inchangée, 11,0% étaient passées de « patiente hospitalisée » à « absence d'hospitalisation » et 5,9% étaient passées « d'absence d'hospitalisation » à « patiente hospitalisée ». [22] Ainsi les femmes ayant des facteurs de risque de PE mais un rapport <38 sont moins susceptibles d'être hospitalisées.

Nous avons ensuite étudié les issues néonatales telles que le terme d'accouchement et le poids de naissance. Pour la comparaison de moyenne du terme d'accouchement entre nos deux groupes, la *p-value* était <0,001. En effet, pour le groupe avec un rapport <38 le terme d'accouchement moyen était de 38,1 SA contre 35,3 SA pour le groupe avec un rapport ≥38 (Tableau II). L'étude PROGNOSIS Asia montrait des résultats concordant, puisque chez les patientes ayant un ratio ≥38 62,1% accouchaient avant 37 SA contre 15,2% lorsque le rapport était inférieur à 38. [23] Nous pouvons donc conclure qu'un rapport ≥38 est corrélé à plus de risque de naissance prématurée. Par ailleurs, le poids de naissance différait également entre les 2 groupes. Le poids moyen était de 3121 grammes dans le groupe avec un rapport <38

contre 2385 grammes dans le groupe avec un rapport ≥ 38 (Tableau II). La *p-value* était $< 0,001$. Cependant il aurait été intéressant d'étudier les percentiles afin de pouvoir apporter une réelle conclusion sur cette différence de poids en dehors de la différence de terme, afin de savoir si la proportion de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) était plus importante.

4.2.3. Rapport sFlt-1/PIGF avant 34 SA

Pour la moyenne de terme de réalisation du rapport, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (Tableau IV). Ainsi, nous pouvons dire que les groupes étaient homogènes.

Notre **second objectif** était : « avoir un rapport sFlt-1/PIGF ≥ 85 avant 34 SA permet de prédire un risque de pré-éclampsie et un accouchement prématuré ». Le terme moyen d'accouchement différait significativement entre les deux groupes. Chez les patientes, ayant un rapport < 85 , le terme d'accouchement était de 37,1 SA en moyenne contre 29,2 SA chez le groupe avec un rapport ≥ 85 , la *p-value* est $< 0,001$ (Tableau IV). L'étude de *S.Rana* réalisée en Allemagne étudiaient les femmes ayant eu un rapport sFlt-1/PIGF réalisé < 34 SA, 86% de celles avec un rapport ≥ 85 ont accouché dans les deux semaines suivantes contre 15,8% lorsque le rapport < 85 . [15] Dans notre étude, il existait un délai de deux semaines en moyenne chez les patientes ayant un rapport ≥ 85 entre le terme moyen de réalisation du test (27,3 SA) et le terme moyen d'accouchement (29,2 SA). Ce qui semble correspondre à nos résultats.

Pour le suivi de la grossesse en fonction du rapport, nous avons pu mettre en avant des différences sur le suivi en ambulatoire et les hospitalisations. Les patientes ayant eu un rapport < 85 et qui sont suivies au COS pour protéinurie ou HTA isolée ou PAG représentaient 66,6% (Tableau V). Les patientes ayant eu un rapport ≥ 85 et ayant été hospitalisées représentent 79%. A l'inverse, les patientes ayant eu un rapport < 85 et n'ayant pas été hospitalisées représentaient 62,2% (Tableau V). Les patientes ayant un rapport ≥ 85 semblent donc plus à risque de développer une PE.

Par ailleurs, comme pour l'utilisation du ratio dans la population totale dans l'étude, nous avons relevé une différence significative avec une *p-value* $< 0,001$ entre les deux groupes par rapport au développement de PE. Ainsi les patientes ayant un rapport < 85 et ne développant

pas de PE représentaient 90% et les patientes avec un rapport ≥ 85 et développant une PE représentaient 73,3% (Tableau V). Dans l'étude de *S.Rana*, le seuil de 85 utilisé <34 SA avait une sensibilité de 72,9% et une spécificité de 94%, la VPN était de 87,3% et la VPP de 86,0%. La VPP du seuil de 85 semblait donc en corrélation avec nos résultats [15]

Pour les issues néonatales, nous pouvons tirer les mêmes conclusions que précédemment. Un ratio ≥ 85 était relié à un plus haut risque de prématurité. Nous avons un terme moyen d'accouchement de 37,1 SA lorsque le rapport était <85 contre 29,2 SA lorsque le rapport était ≥ 85 (Tableau IV). [15]

Pour le poids de naissance, la différence était significative entre les deux groupes avec une *p-value* <0,001. Dans le groupe avec un ratio <85, le poids moyen de naissance était de 2684 grammes contre 1027 grammes dans le groupe ≥ 85 (Tableau IV). Ici aussi, il aurait été intéressant de recueillir les percentiles de naissance pour voir si un rapport ≥ 85 est corrélé à plus de PAG.

4.3. Proposition de lien avec la pratique professionnelle

Dans des cas de suspicion de pré-éclampsie, l'utilisation du rapport sFlt-1/PIGF permettrait donc d'adapter la prise en charge en éliminant soit l'idée d'une survenue d'une PE, soit en alertant les professionnels de santé sur la conduite à tenir. En effet, à travers notre étude et les apports de la littérature, nous avons pu voir que le ratio avait une VPN intéressante puisqu'elle est >99%. [13] Ainsi utiliser le rapport permettrait d'adapter la prise en charge et le suivi de la grossesse. De plus, ce rapport semble permettre de rassurer les cliniciens sur la prise en charge des patientes, et ainsi assurer un suivi en ambulatoire quand cela est possible. [22]

Par ailleurs, utiliser le ratio avec différents seuils de positivité en fonction du terme de grossesse permettrait de mieux prédire la suite de la grossesse et d'adapter au mieux la prise en charge.

Ci-dessous ce trouve un tableau qui regroupe les recommandations des scientifiques ayant travaillé sur le rapport sFlt-1/PIGF, qui pourrait servir de base pour des protocoles au niveau local.

sFlt-1/PlGF result (EP/LP)	Interpretation	Time to delivery (EP)	What should be done?
Low: <38	Rule out PE: 1 week: NPV ≈99% 4 weeks: NPV ≈95%	Unmodified	Reassuring the patient No further determinations are needed unless new suspicion arises
Intermediate: 38–85/38–110	Rule in PE: 4 weeks: PPV ≈40%	20% remain pregnant after 1 month	Follow-up visit and retest in 1–2 weeks Maternal education about signs and symptoms of PE
High: >85/>110	Diagnosis of PE (or PD-related disorder) is highly likely	15% remain pregnant after 2 weeks	Follow-up visit and retest in 2–4 days EP: consider referral to higher-level center LP: consider lowering the threshold for labor induction
Very high: >655/>201	Short-term complications and need to deliver are highly likely	30% remain pregnant after 2 days	Close surveillance EP: corticoids to the mother for fetal maturation

NPV, negative predictive value; PD, placental dysfunction; PE, preeclampsia; PlGF, placental growth factor; PPV, positive predictive value; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; EP, early phase (<34 weeks of gestation); LP, late phase (≥34⁺⁰ weeks of gestation).

Figure 5 : Résumé des recommandations pour l'utilisation du rapport sFlt-1/PlGF chez les femmes présentant des signes et symptômes d'EP basé sur l'opinion d'experts dans l'utilisation de marqueurs angiogéniques (3)

4.3.1. Utilisation du rapport jusqu'à 34 SA

La littérature et nos résultats montraient qu'en utilisant un seuil à 85 lors des résultats du rapport, il était possible de s'attendre à un accouchement imminent. Ainsi, cela permet de mettre en place une hospitalisation avec une surveillance intensive et des traitements pour augmenter les chances de survie du nouveau-né prématuré comme la corticothérapie pour diminuer le risque de maladie des membranes hyalines jusqu'à 34SA. [24]

4.3.2 Utilisation du rapport au-delà de 34 SA

Au-delà de 34 SA, le seuil de 38 est recommandé pour éliminer la survenue d'une PE à une semaine. Il semble pertinent de continuer d'utiliser le ratio jusqu'à 37 SA car le nouveau-né est toujours considéré comme prématuré. Cependant, il n'a pas la même valeur prédictive positive, en effet avoir un ratio ≥ 38 ne permet pas de conclure sur la durée moyenne de gestation restante. Selon une étude de *S.Verlohren et al*, un autre seuil semble tout de même se détacher chez les patientes au-delà de 34 SA, celui de 110 avec une sensibilité de 58,2% et une spécificité de 95,5% [14]. Une patiente avec un rapport >110 serait alors à considérer comme patiente avec un dysfonctionnement placentaire imminent. Ainsi, l'éducation thérapeutique sur les signes cliniques de la PE peut accompagner un suivi ambulatoire

hebdomadaire au COS ou par une sage-femme libéral (prise de la tension artérielle et réalisation d'une protéinurie). [24]

4.3.3 Suggestion d'analyse ultérieure

Nous espérons que ce travail pourra servir de base pour des travaux de recherche ultérieurs. Il semble important de continuer d'étudier le rapport sFlt-1/PlGF et ses bénéfices ainsi que d'affiner les recommandations de pratique clinique en fonction des valeurs seuils.

Il serait intéressant d'étudier la corrélation entre le fait d'avoir un rapport positif (≥ 38 ou ≥ 85) et avoir un PAG. De plus, étudier le rapport sFlt-1/PlGF et les grossesses multiples semble être également une piste importante à développer puisque ces patientes sont plus à risque de développer une PE, ainsi que pour les patientes présentant une HTA chronique, afin de mieux adapter la prise en charge de ses patientes.

Conclusion

La PE est une pathologie que nous rencontrons fréquemment dans l'exercice du métier de sage-femme et qui, parfois, peut avoir des conséquences dramatiques. Le rapport sFlt-1/PIGF est désormais un outil utilisé dans la pratique courante afin d'accompagner les soignants dans la PEC de ces patientes.

Dans notre étude, l'objectif principal était d'étudier la corrélation entre avoir un rapport <38 et l'issue de grossesse (développement de PE ou non) afin d'assurer un suivi en ambulatoire. Par la suite, nous avons étudié les patientes ayant été testées avant 34 SA dans le but d'étudier si un rapport ≥ 85 était corrélé à l'apparition d'une PE et un accouchement dans les deux semaines suivant la réalisation du rapport. Enfin, nous avons comparé les issues néonatales telles que le terme de naissance et le poids de naissance.

Nous concluons que les patientes ayant un rapport <38 , quel que soit le terme, développent significativement moins de PE. Ces mêmes patientes sont également moins hospitalisées.

De plus, nous avons pu mettre en évidence une différence de deux semaines en moyenne entre le terme moyen de réalisation du test et le terme moyen d'accouchement lorsque le rapport est réalisé <34 SA et est ≥ 85 .

D'un point de vue néonatal, le terme d'accouchement différait significativement entre les patientes ayant un rapport <38 et celles avec un rapport ≥ 38 . Nous concluons la même chose avec le seuil de 85. Nous avons également détecté une différence significative concernant les poids de naissance. Cependant nous ne pouvons pas réellement conclure car nous n'avons pas pris en compte les percentiles.

Il semble cependant important de rappeler que le rapport est actuellement un outil de dépistage et non pas un outil de diagnostic, ainsi l'appréciation du clinicien reste primordiale dans la PEC de ces patientes.

L'âge et les l'IMC des patientes augmentant de façon non négligeable et représentant des facteurs de risque important de développer une PE, il paraît nécessaire de mettre en place une stratégie de dépistage efficace.

Annexes



C.L.E.R.S

Comité Local d'Éthique de la Recherche en Santé

CHU de CAEN Normandie – Université de CAEN Normandie

Adresse pour toute
correspondance :

clers@unicaen.fr

Président :

Pr Grégoire Moutel

Membres

Fanny Rogue
Pr Philippe Ravasse
Nathalie Brielle
Dr Sonia Guillouet,
Guillaume Grandazzi
Claude Françoise
François Girault
Véronique Gauthier
Dr Bertille Suzat
Dr Xavier Humbert
Pr Achille Aouba
Dr Remy Morello

A : Romane FELIX

Objet : avis favorable projet de recherche N° 3580

Cher(e) collègue,

Nous avons analysé au sein du comité d'éthique de la recherche (CLERS) votre étude : L'utilisation du rapport SFLT-1/PIGF au CHU de Caen et la prise en charge des patientes à risque de développer une prééclampsie

Projet soumis pour validation éthique.

Notre comité, après en avoir fait l'analyse, a émis l'avis suivant :

Avis Favorable

Cette étude apparaît conforme aux règles et standards éthiques requis. Nous avons bien pris note et vous rappelons que vous vous engagez dans le projet soumis et validé par notre comité à :

- Une démarche qui n'implique aucune visite ou soin ou acte invasif supplémentaire à ce qui est prévu dans le cadre de leurs soins courants.
- Une analyse des données respectant le caractère totalement anonyme de celles-ci et le secret médical, avec un traitement des données de santé conforme au règlement Européen du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel.
- **Respecter le principe d'information des participants, information adossée au principe de non opposition (voie d'affichage, livret d'accueil...)**

Cordialement

Pr G Moutel

Président du CLERS

25/08/2022

Bibliographie

- [1] Verbeurgt L, Chantraine F, Marchin JD. L'UTILISATION DU RATIO SFLT-1/PLGF DANS LA PRÉ-ÉCLAMPSIE : Rev Med Liege. 2017 ; 72(9) :393-98.
- [2] Deneux-Tharoux C, Saucedo M, Beaumont E, Moreau E, Duclouy JC, Le Roux S. Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 5e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM). 2010-2012
- [3] 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. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2021 Oct;40(5).
- [4] Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-112.
- [5] Fournier T, Tsatsaris V. Développement du placenta humain et physiopathologie de la pré-éclampsie – Human placental development and pathophysiology of preeclampsia. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*. 2008:160-7.
- [6] Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Mar 5;370(1663):1-8.
- [7] Saint-Dizier M, Chastant-Maillard S. La reproduction animale et humaine. Editions Quae; 2014.
- [8] Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008;37(1):16-23.
- [9] Boulanger H, Lefèvre G, Ahriz Saksi S, Achiche J, Bailleul S, Ekoukou D, et al. Intérêts potentiels des facteurs angiogéniques placentaires comme biomarqueurs dans la pré-éclampsie pour le clinicien. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2019;15(6):413-29
- [10] Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr;353:1-10.
- [11] Carbillon L, Uzan M, Kettaneh A, Letellier E, Stirnemann J, Perrot N, et al. Pré-éclampsie et syndrome des antiphospholipides. Intérêt du Doppler utéroplacentaire. *La Revue de Médecine Interne*. 2006;27(2):111-6.
- [12] Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*. 2017 Nov 1;77(17):1819-31.
- [13] Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Pre-eclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):13-22.

- [14] Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014 Feb;63(2):346-52.
- [15] Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. *Circulation*. 2012 Feb 21;125(7):911-9.
- [16] Dröge L, Herraiz I, Zeisler H, Schlembach D, Stepan H, Küssel L, et al. Maternal serum sFlt-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;45(3):286-93.
- [17] DWYER BK, KRIEG S, BALISE R, CARROLL IR, CHUEH J. et al. Variable expression of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in patients at high risk for preeclampsia. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. 2010 Jul;23(7):705-11.
- [18] Eurofins Biomnis. Pré-éclampsie – Sflt-1 et PIGF – Test prédictif – Ratio sFlt-1/PIGF – serum. [En ligne] [cité le 03 Février 2022]. Disponible sur : <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/TPREE/>
- [19] Hund M, Schmid M. Study protocol : PROGNOSIS. A multicenter, prospective, double blind, non interventional study evaluating the short-term prediction of preeclampsia/eclampsia/HELLP in pregnant women with suspected preeclampsia. [Internet]. 2010 [cited 2023 Apr 2]. Available from: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1414838/suppl_file/nejmoa1414838_protocol.pdf
- [20] Institut national de recherche en santé. Enquête nationale périnatale [En ligne]. 2022 [cité 8 mars 2023] Disponible sur: <https://enp.inserm.fr/wp-content/uploads/2022/10/rapport-2022-v5.pdf>
- [21] Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal Outcomes in Pregnancies Complicated by Obesity. *Obstetrics & Gynecology*. 2005 Dec;106(6):1357.
- [22] Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLOS ONE*. 2016 May 31;11(5)
- [23] Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TKT, Masuyama H, et al. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension*. 2019 Jul;74(1):164-72.
- [24] Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar;45(3):241-6.

Bibliographie figure :

(1) Eurofins Biomnis. Pre-eclampsia: sFlt-1/PlGF ratio [En ligne] 2018 [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://preprod21.eurofins-biomnis.com/en/biomnis-live/light-on/pre-eclampsia-sflt-1-plgf-ratio/>

(2) MOUADIL M. Dosage des facteurs angiogéniques placentaires sFlt-1/PlGF dans la pré-éclampsie : intérêts pour le clinicien et rapport coût-efficacité. Caen;2019.

(3) Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, Preeclampsia on behalf of the SG for the S of AM in. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. FDT. 2018;43(2):81-9.

Résumé - Abstract

Objectif : Le rapport sFlt-1/PIGF est utilisé chez les femmes à risque de développer une pré-éclampsie. L'objectif de ce travail a été d'analyser le dosage du rapport sFlt-1/PIGF et l'issue de grossesse au CHU de Caen.

Méthode : Etude rétrospective monocentrique réalisée dans une maternité de niveau trois, incluant les patientes ayant bénéficié du rapport sFlt-1/PIGF entre le 1^{er} Mai 2021 et le 30 Avril 2022, avec fœtus singleton.

Résultats : Sur les 143 patientes incluses, 53,1% avait un rapport positif ≥ 38 et il y a eu 30,1% pré-éclampsie. Chez les patientes ayant eu un rapport <38 , les patientes n'ayant pas eu de pré-éclampsie représentent 93,9%. A l'inverse, les patientes avec un rapport ≥ 38 et ayant développé une pré-éclampsie représentent 54,1%. Nous avons également fait des tests chez les patientes ayant eu un rapport fait < 34 SA, nous avons trouvé un délai de 2 semaines entre le terme moyen de réalisation du test et le terme d'accouchement lorsque le rapport est ≥ 85 . Les patientes avec un rapport <85 et sans PE représentent 90% contre 73,7% pour les patientes ayant un rapport ≥ 85 et ayant développé une PE.

Conclusion : Les patientes avec un rapport sFlt-1/PIGF négatif ne développent pas en majorité de PE. Chez les patientes < 34 SA, un rapport ≥ 85 permet de s'attendre à une PE et à un accouchement dans les deux semaines suivant la réalisation du test.

Mots clés : Rapport sFlt-1/PIGF, pré-éclampsie.

Objective : The sFlt-1/PIGF ratio is used in women at risk of developing pre-eclampsia. The aim of this study was to analyze the sFlt-1/PIGF ratio and pregnancy outcome at the University Hospital of Caen.

Method : Monocentric retrospective study carried out in a level three maternity hospital, including patients who had the sFlt-1/PIGF ratio between May 1, 2021 and April 30, 2022, with singleton fetus.

Results : Of the 143 patients included, 53.1% had a positive report ≥ 38 and there was 30.1% preeclampsia. Among patients with a report <38 , patients without preeclampsia accounted for 93.9%. Conversely, patients with a report ≥ 38 and who developed preeclampsia represent 54.1%. We also tested patients who had intercourse done <34 SA, we found a delay of 2 weeks between the mean term of testing and the term of delivery when the intercourse was ≥ 85 . Patients with a report <85 and no EP accounted for 90% versus 73.7% for patients with a report ≥ 85 who developed EP.

Conclusion : Patients with a negative sFlt-1/PIGF ratio do not develop a majority of EP. In patients < 34 SA, a ratio ≥ 85 allows one to expect EP and delivery within 2 weeks of testing.

Key words : sFlt-1/PIGF ratio, preeclampsia.

L'utilisation du rapport sFlt-1/PIGF au CHU de Caen, FELIX Romane, Diplôme d'état de Sage-Femme, Ecole de sage-femme de Caen, promotion 2019-2023