

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-138

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gynécologie – Obstétrique

par

Mariette BRUAND

Née le 17 mars 1990 à Agen (47)

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2019

ANALYSE DU RATIO sFlt-1/PIGF DANS LA PREDICTION DU DELAI D'ACCOUCHEMENT DANS UNE POPULATION A RISQUE VASCULAIRE
--

Président du jury : Monsieur le Professeur Norbert WINER

Directrice de thèse : Madame le Docteur Émilie MISBERT

Membres du jury : Monsieur le Professeur Damien MASSON

Monsieur le Professeur Dominique DARMAUN

Madame le Docteur Chloé ARTHUIS

Remerciements

A Monsieur le Professeur Winer,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et je vous en remercie. J'ai eu la chance de bénéficier de vos enseignements, tant sur le plan médical qu'humain. Merci pour votre implication dans notre formation. Mon droit au remord pour la gynécologie obstétrique est en grande partie grâce à vous. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

A Madame le Docteur Misbert,

Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Merci pour ta disponibilité et ton investissement malgré un emploi du temps bien chargé, ta gentillesse et ton soutien tout au long de ce travail. Merci d'avoir été présente dans les moments de doutes et d'avoir permis de mener à bien ce travail.

A Monsieur le Professeur Masson,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, et je vous en remercie. Veuillez recevoir toute ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Darmaun,

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

A Madame le Docteur Arthuis,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Sois assurée de mon estime et profond respect.

A Madame Morgane Perré,

Pour la réalisation des analyses statistiques indispensables à ce travail, pour ta disponibilité et ta patience malgré mes nombreuses questions, merci. Ton aide a été précieuse.

A tous les praticiens qui m'ont guidé, orienté, épaulé durant toutes ces années, à Nantes, La Roche sur Yon, Cholet, Le Mans et Angers. Nommer chacun serait trop long, mais vous avez tous participé à mon enseignement et j'essaierais d'exercer mon métier de la meilleure des manières. Merci de m'avoir encouragée et soutenue tout au long de mes semestres.

A toute l'équipe de Cholet, qui m'honorent de leur confiance pour l'avenir.

Merci à toutes mes cointernes, Nantaises ou Angevines, pour ces 5 belles années. Vous avez rendu mon internat inoubliable : Audrey, Sara, Yasmine, Claire, Camille, Laetitia, Marie, Céline, Sofia, Pauline, Stéphanie, et tous les autres... Merci à la team gynéco-obstétrique de m'avoir accueillie dans cette belle famille « en cours de route ».

A mes parents, sans qui je n'aurais jamais pu réaliser tout ce chemin. Vous m'avez aidé à traverser toutes les épreuves. Votre amour et votre soutien sont mes piliers. Merci de m'épauler, me rassurer dans mes moments de doutes. Maman, papa, cette thèse est aussi la vôtre.

A Sylvain, Christelle, Manon et Théo. Merci d'être présents malgré la distance. Sylvain, tu m'as montré l'exemple de la rigueur dans le travail, et si j'ai réussi, c'est aussi grâce à toi. Mais souviens toi, je t'ai battu au brevet !

A Mamie Paul, merci d'être présente, merci pour ces vacances inoubliables « aux Landes ». Merci à toute la famille Bretonne et Gersoise.

A Mamie, Papi Vic et Papi Paul. Votre présence me manque. Je vous dédie ce travail.

A Nadine et Jean Christophe, merci de m'avoir aussi bien accueillie dans votre famille.

A mes amis de Bordeaux, Eric, Mathieu, Hugo, Jeremy, Miloud, Noham, Ge, Loiseau. A vous les copains, qui avez su me faire profiter de ces belles années étudiantes. Mes meilleures soirées sont avec vous ! Vous êtes ma deuxième famille. Vivement nos prochaines vacances ensemble.

A mes amis Angevins, merci de m'avoir aussi bien intégrée à Angers, « pour aller boire un coup en Anjou » : Hélène et Théo, Cécile et Bénin, Mathou et Ugo, Cécile et Louis, Caro et Max, Mag et Beubeu, Marie, Justine et Marie Cuicui. Merci. Sans oublier Faustine, Adam et Joseph. A Charlotte, Max et Oscar, pour les petites soirées au Mans mais vivement votre retour.

A Clément, merci pour ta présence depuis le lycée. Si j'ai fait médecine et eu le concours de P1, c'est grâce à toi. Merci pour ta bonne humeur et ta folie. Merci d'être toujours là quand j'ai besoin. Tu es unique. Je ne te remercierais jamais assez.

A Charlotte, ma confidente, merci pour ta joie de vivre, ta patience et ton soutien, depuis nos sous colles de D4 à maintenant. Tu es mon rayon de soleil.

A Charlyne, ma fabuleuse rencontre du début d'internat. Merci pour ces éclats de rire et cette énergie contagieuse ! Tu seras une super gynécologue.

A Quentin, mon amour. Merci pour ton soutien inconditionnel, ta patience, ta présence à chaque instant et tes précieux encouragements. Tu es ma force. Je t'aime.
L'avenir nous appartient.

Table des matières

Liste des tableaux et figures.....	5
Liste des abréviations.....	6
Introduction.....	7
Matériel et Méthode.....	8
Résultats	11
Discussion.....	22
Conclusion.....	26
Bibliographie.....	27

Liste des Tableaux et Figures

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques maternelles	12
Tableau 2 : Caractéristiques néonatales	13
Tableau 3 : Délai prélèvement – accouchement. Tous prélèvements	16
Tableau 4 : Délai prélèvement – accouchement. Prélèvements < 32 SA	17
Tableau 5 : Délai prélèvement – accouchement. Prélèvements entre 32 et 36 SA	17
Tableau 6 : Délai prélèvement – accouchement. Prélèvements > 36 SA	18
Tableau 7 : Analyse du ratio en classe en fonction du délai d'accouchement < 72h	19
Tableau 8 : Seuils prédictifs d'un accouchement < 72h. Prélèvements < 32 SA	21
Tableau 9 : Seuils prédictif d'un accouchement < 72. Prélèvements < 36 SA	21

Figures

Figure 1 : Flow chart	11
Figure 2 : Termes des prélèvements du ratio sFlt-1/PIGF (SA)	13
Figure 3 : Motifs de prélèvement	14
Figure 4 : Modes d'accouchement	14
Figure 5 : Issues de grossesse en fonction du terme d'accouchement	15
Figure 6 : Corrélation entre le taux du ratio et le délai d'accouchement (Corrélation de Spearman)	16
Figure 7 : Boxplot délai entre le prélèvement et l'accouchement, en fonction du taux du ratio sFlt-1/PIGF et du terme de prélèvement	18
Figure 8 : Boxplot ratio sFlt-1/PIGF en fonction du délai d'accouchement (72h). Prélèvements < 32SA	19
Figure 9 : Boxplot ratio sFlt-1/PIGF en fonction du délai d'accouchement (72h). Prélèvements < 36 SA	20

Liste des abréviations

CHU	Centre Hospitalier et Universitaire
HTA	Hypertension Artérielle
HTAc	Hypertension Artérielle Chronique
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
LED	Lupus Erythémateux Disséminé
MFIU	Mort Fœtale Intra Utérine
OR	Odds Ratio
PE	Pré Eclampsie
PlGF	Placental Growth Factor
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RCIU	Retard de Croissance Intra Utérin
SA	Semaine d'Aménorrhée
SAPL	Syndrome des Anti Phospholipides
Se	Sensibilité
sFlt-1	Soluble fms-like tyrosine kinase-1
Spe	Spécificité
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

INTRODUCTION

La commercialisation et la diffusion des facteurs biologiques angiogéniques PlGF (Placental Growth Factor) et sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1) est une avancée récente majeure dans la compréhension de la physiopathologie et surtout dans le dépistage des pathologies placentaires (1–3).

Le sFlt-1 et le PlGF sont principalement dérivés du placenta (1). Le sFlt-1 (récepteur soluble du PlGF) est un facteur anti-angiogénique se fixant au PlGF circulant, antagonisant alors son action. Le sFlt-1 est augmenté en cas de pathologie vasculaire placentaire. Le PlGF est un facteur pro-angiogénique jouant un rôle essentiel dans le développement vasculaire fœto-placentaire. Le PlGF est diminué en cas de pathologie placentaire. Cela entraîne alors une augmentation pathogène du ratio sFlt-1 / PlGF (1,4–6).

La dysfonction placentaire regroupe la pré éclampsie (PE) et le retard de croissance intra-utérin (RCIU) vasculaire (7). Ces pathologies sont les principales causes de morbi-mortalités maternelles et périnatales, avec un taux de prématurité induite important (8–12). La reconnaissance rapide et précise de ces pathologies est souvent patente mais aussi parfois difficile, les manifestations cliniques pouvant être hétérogènes et les symptômes non spécifiques (13). La prédiction et le pronostic sont des enjeux majeurs pour optimiser la prévention et adapter la prise en charge de la dyade mère-fœtus.

La décision d'extraction fœtale en cas de pathologie placentaire repose sur la balance bénéfice/risque en tenant compte du terme de grossesse. L'évolution obstétricale est difficilement prévisible avec l'apparition de complications pouvant mettre en jeu le pronostic maternel et/ou fœtal. Les enjeux sont à la fois d'améliorer le dépistage pour organiser la surveillance et l'accouchement dans des conditions optimales, et de repérer les formes potentiellement graves ou explosives à haut risque de morbi-mortalité.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la validité du ratio sFlt-1/PlGF dans la prédiction du délai jusqu'à l'accouchement dans une population à risque vasculaire.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective, observationnelle, réalisée au Centre Hospitalo - Universitaire (CHU) de Nantes, maternité de niveau III, entre le 1^{er} juin 2017 et le 31 juillet 2018.

Population

Nous avons inclus dans l'étude toutes les patientes majeures, enceintes d'une grossesse monofœtale évolutive $\geq$ à 20 SA, ayant eu un dosage biologique des facteurs sFlt-1 et PlGF (avec calcul du ratio sFlt-1/PlGF) effectués au CHU de Nantes.

Les critères d'exclusion étaient les grossesses multiples, les malformations congénitales ou maladie génétique à l'origine d'un RCIU fœtal, les pertues de vues, fausse couche tardive, et les prélèvements multiples d'une même patiente.

L'identité de la patiente était rendue anonyme par attribution d'un numéro d'identification.

Critères étudiés

Les données ont été recueillies rétrospectivement. Concernant le versant maternel, nous avons recueilli l'âge, le poids et la taille avec le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) en kg/m², la gestité et la parité, et un antécédent personnel de PE, sévère ou non.

Les antécédents maternels notables à risque vasculaire ont été relevés, tels qu'un diabète pré existant à la grossesse (de type 1 ou 2), une hypertension artérielle chronique (HTAc), un antécédent néphrologique (néphropathie en cours ou une greffe rénale), un Lupus Erythémateux Disséminé (LED), un Syndrome des Anti-Phospholipides (SAPL), une thrombophilie maternelle.

Concernant la grossesse en cours, il était noté le mode de survenue de la grossesse (spontanée ou recours à la procréation médicalement assistée (PMA)), un tabagisme au cours de la grossesse, la prise d'aspirine de façon préventive et les marqueurs sériques du 1^{er} (HCG et PAPP-A) ou 2^{ème} trimestre (HCG).

Le motif et le terme de grossesse au moment du prélèvement sanguin des marqueurs étaient renseignés. Le délai (en jours) entre la date de prélèvement et la date d'accouchement était calculé.

Les paramètres maternels et fœtaux étaient répertoriés, avec un recueil identique le jour du prélèvement et le jour de naissance. Il était indiqué la présence ou non d'une PE maternelle. Sur le plan fœtal, était noté la présence d'un RCIU vasculaire défini par une cassure de la courbe de croissance ou des biométries inférieures au 10^{ème} percentile, avec les anomalies Doppler éventuelles. La pré éclampsie était définie selon la définition classique : présence d'une HTA ($\geq 140 / 90$ mmHg) associée à une protéinurie significative (≥ 0.30 g/24h).

Le terme de naissance, la voie d'accouchement et le mode d'accouchement, avec le motif en cas de déclenchement étaient répertoriés.

Pour les données néonatales, nous avons recueilli pour chaque enfant, le sexe, le poids de naissance, l'Apgar à 1 et 5 minutes de vie et le pH artériel au cordon de l'enfant né vivant.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le ratio sFlt-1/PlGF dans la prédiction du délai d'accouchement, dans une population de grossesses à haut risque vasculaire en maternité de niveau III.

Le critère de jugement principal était le délai (en jours) entre le prélèvement sanguin et la naissance.

L'objectif secondaire était l'évaluation du ratio sFlt-1/PlGF dans la prédiction d'un accouchement à 72h avec détermination d'un seuil prédictif.

Collecte des données et statistiques

Le recueil de données s'est fait grâce au Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Les données ont été recueillies rétrospectivement, par un seul investigateur, à partir du dossier papier ou informatisé via Clinicom[®] et le logiciel Perinat[®].

Les analyses statistiques ont été réalisées au Département Promotion de la Direction de la Recherche sous le logiciel SAS version 9.4[®]. Les données ont été exprimées en moyenne et écart-type, ou médiane avec l'espace interquartile [Q1-Q3] pour les variables continues, et n (%) pour les variables qualitatives.

Méthodologie des dosages de sFlt-1 et PlGF

Les marqueurs ont été réalisés à l'aide d'une technique d'électrochimiluminescence sur module e602 Cobas 8 000 (Roche Diagnostics).

Le protocole d'étude a été validé par le Comité d'Éthique Régional.

RESULTATS

Sur la période des 13 mois étudiés, 342 patientes ont été incluses (Figure 1). Après exclusion de 38 patientes, seul le premier prélèvement a été étudié (N=304).

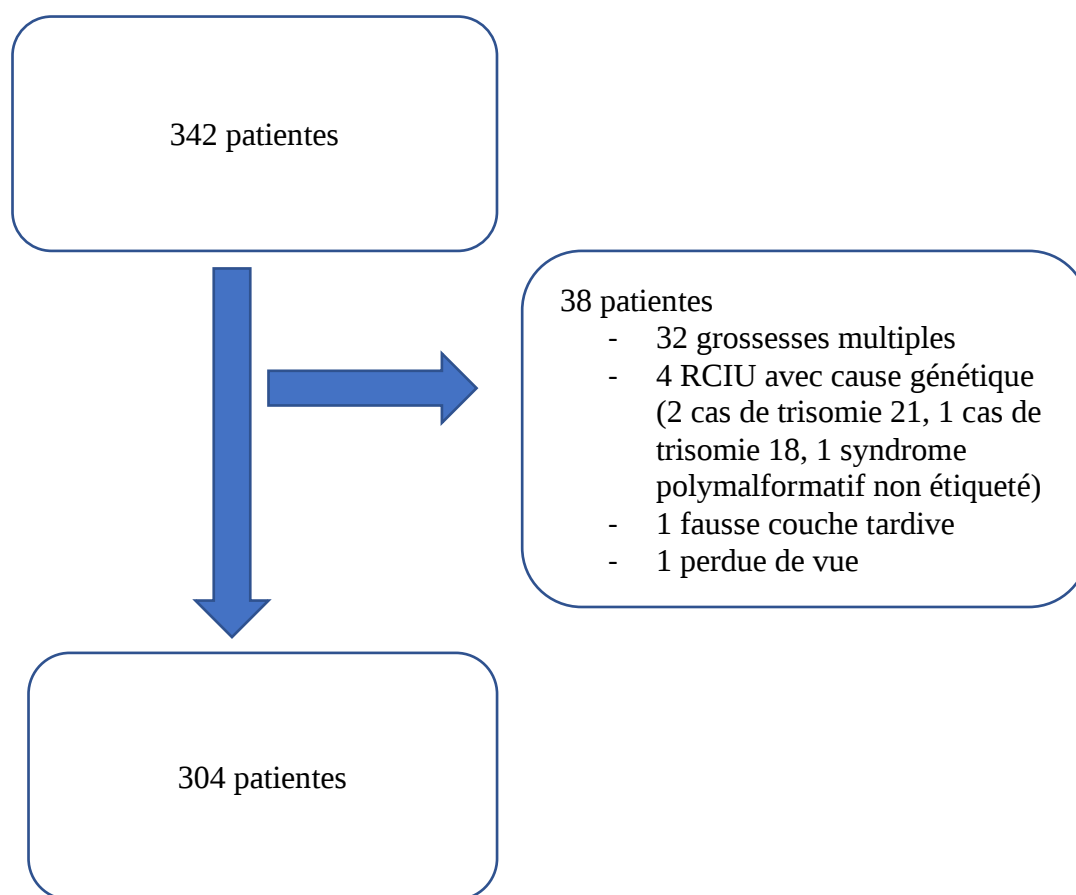


Figure 1: Flow chart
RCIU : Retard de Croissance intra utérin

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1. Les médianes ont été calculées et les valeurs extrêmes indiquées. Les données néonatales sont représentées dans le tableau 2.

Caractéristiques maternelles	n= 304
Age, ans (min-max)	31.5 (19 – 44)
Terme de prélèvement, SA (min-max)	34 (23+1 – 41+2)
Gestité (min-max)	2.7 (1.0 – 12.0)
Parité (min-max)	0.98 (0 – 6)
Primigeste	86 (28.3%)
Multipare	160 (52.6%)
IMC, kg/m ² (min-max)	25.8 (16 – 52)
Obésité ≥ 30 kg/m ²	67 (22%)
PMA	25 (8.2%)
Pas de tabagisme	237 (78%)
Tabagisme sevré	22 (7.2%)
Tabagisme actif	45 (14.8%)
HTA chronique	20 (6.6%)
Diabète pré existant (Type 1 ou 2)	12 (4%)
Néphropathie	15 (4.9%)
Lupus	7 (2.3%)
SAPL	6 (1.97%)
Thrombophilie	3 (1%)
Antécédent pré éclampsie	59 (19.4%)
Antécédent pré éclampsie sévère	34 (11%)
Aspirine en début de grossesse	40 (13.1%)
Diabète gestationnel	89 (29.3%)
HCG, MoM (min-max)	1,06 (0.17 – 44)
PAPP-A, MoM (min-max)	0,94 (0.18 – 7.25)

Tableau 1: Caractéristiques maternelles

SA : Semaine d'aménorrhée, PMA : Procréation Médicalement Assistée, HTA : Hypertension Artérielle, SAPL : Syndrome des Anti Phospholipides

Caractéristiques néonatales	n= 304
Naissances vivantes	292 (96%)
Terme de naissance, SA (min-max)	37 (23+3 – 42+1)
Naissance < 32 SA	50 (16%)
Naissance 32 – 35 +6j SA	41 (14%)
Naissance ≥ 36 SA	213 (70%)
Sexe Féminin	143 (47%)
Sexe Masculin	161 (53%)
Poids de Naissance, g (min-max)	2575 (300 – 4580)
Apgar < 7 à 1 min	50 (16%)
Apgar < 7 à 5 min	8 (3%)
pH (min-max)	7,24 (6,80 – 7,36)
pH < 7.20	100 (33%)
pH < 7.0	6 (2%)
RCIU Naissance	94 (30.9%)

Tableau 2: Caractéristiques néonatales

SA : Semaines d'aménorrhée, RCIU : Retard de croissance intra utérin

Nous avons relevé les motifs de prélèvement du ratio, réalisés entre 23 SA + 3 jours et 41 SA + 2 jours (Figures 2 et 3).

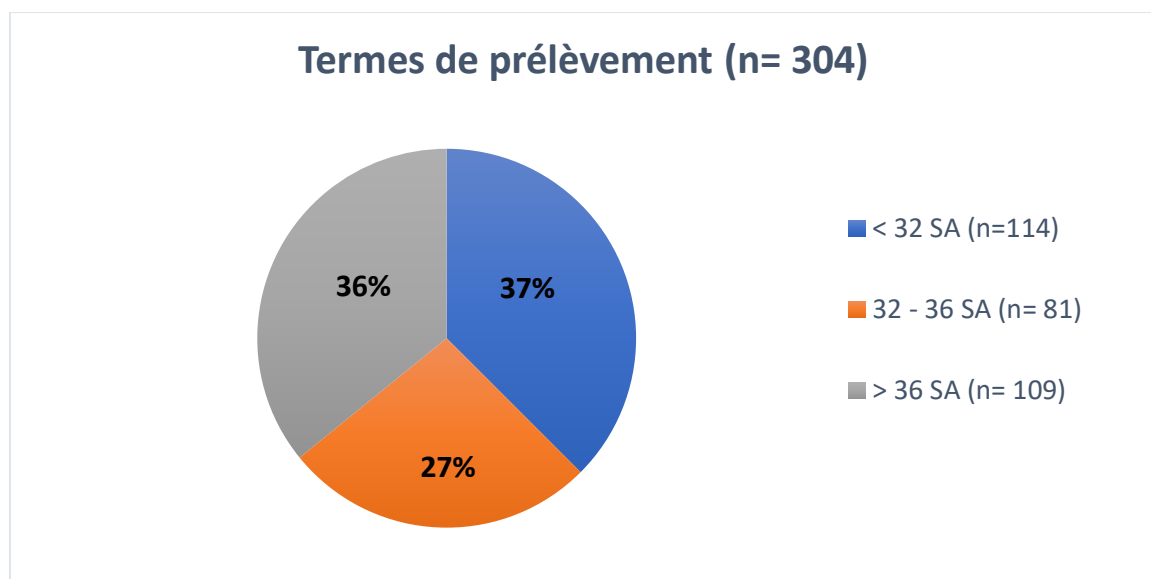


Figure 2 : Termes des prélèvements du ratio sFlt-1/PIGF (SA)

SA : Semaines d'aménorrhée

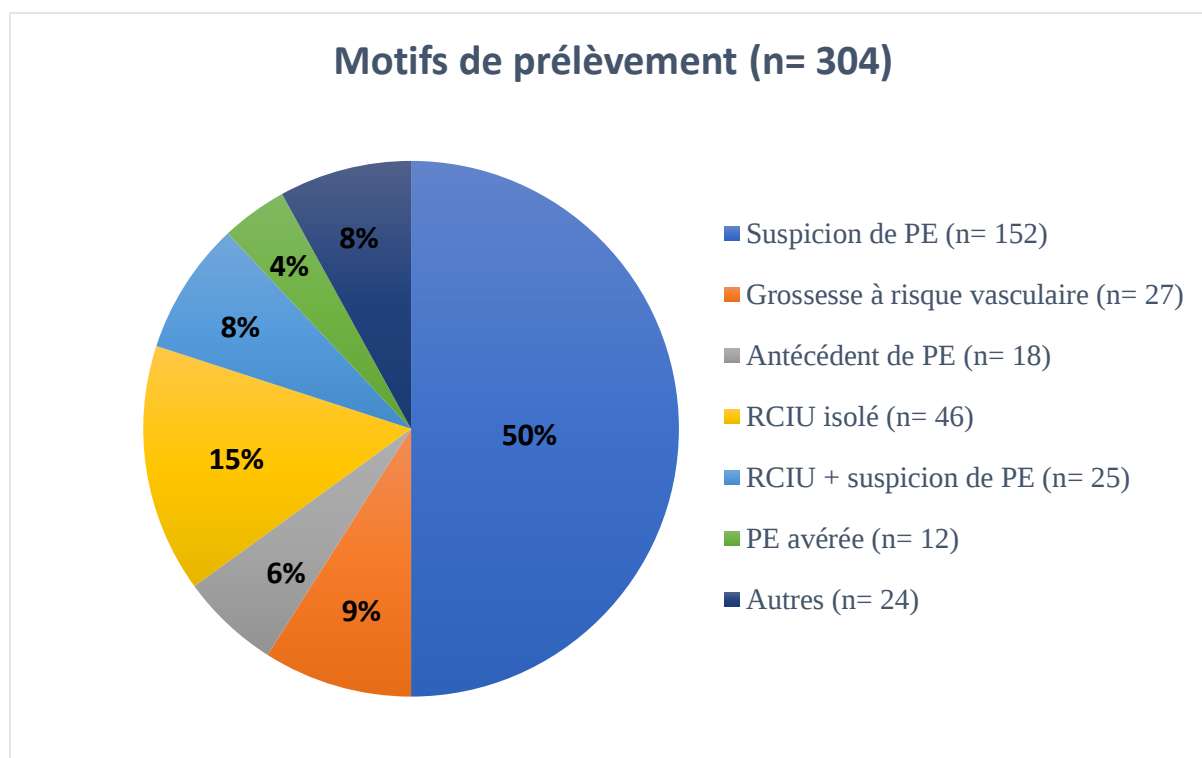


Figure 3 : Motifs de prélèvements

PE : Pré éclampsie ; RCIU : Retard de croissance intra utérin

La majorité des naissances étaient par voie naturelle (58.5%). Un travail spontané n'était retrouvé que dans 25.3% des cas. Dans la majorité des cas le travail était déclenché, en lien avec une PE (41% des cas). Figure 4.

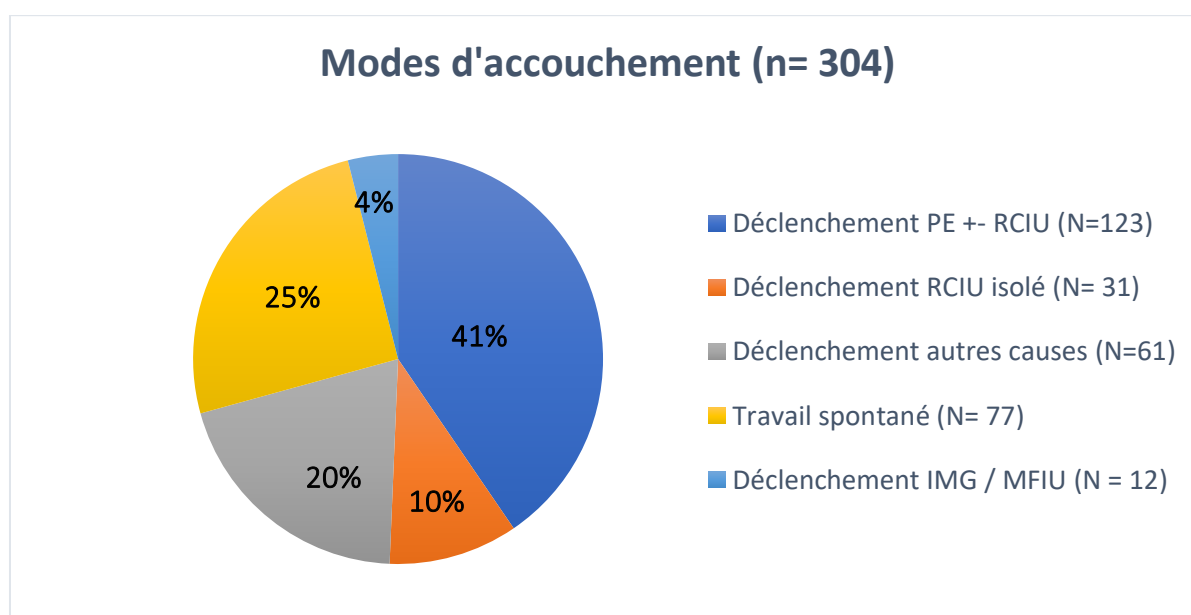


Figure 4 : Modes d'accouchement

PE : Pré éclampsie, RCIU : Retard de croissance intra utérin, IMG : Interruption médicale de grossesse, MFIU : Mort fœtale intra utérine

Concernant l'issue de grossesse, 41% des patientes (n=126) étaient pré éclamptiques (associé ou non à un RCIU fœtal), 17% des nouveaux-nés présentaient un RCIU vasculaire isolé (n=51) et 42% ne présentaient ni de PE ni de RCIU le jour de l'accouchement (n=127).

L'étiologie principale de prématurité induite (< 36 SA) était la pré éclampsie, représentant 60% des accouchements avant 32 SA (n=30/50) et 71% des accouchements entre 32 et 36 SA (n=29/41), représenté sur la figure 5.

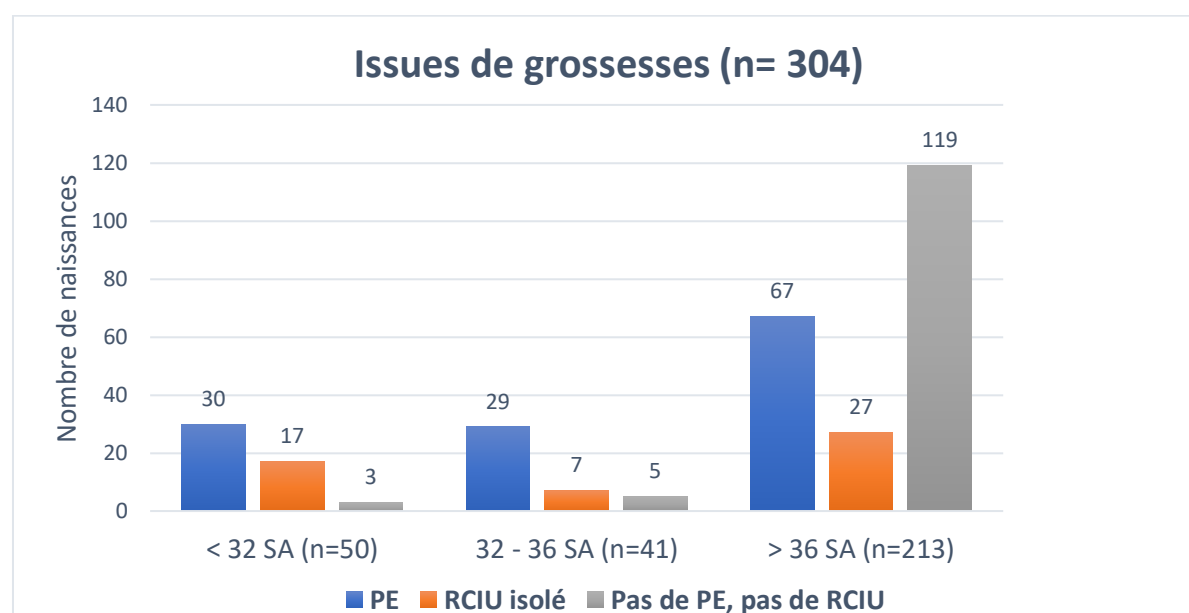


Figure 5: Issues de grossesses en fonction du terme d'accouchement

PE : Pré éclampsie ; RCIU : Retard de croissance intra utérin

Parmi les 304 ratios prélevés, la médiane des ratios était de 41.50, avec un minimum de 0.3, un maximum de 1267 et un espace interquartile [7 - 144]. Dans 48% des cas le ratio était < 38 (n=146), 15% étaient compris entre 38 et 85 (n=47) et 37% étaient > 85 (n=111).

Il existait une corrélation négative significative entre le taux du ratio et le nombre de jours restant avant l'accouchement (Corrélation de Spearman $r=-0.60$). Plus le ratio était élevé, plus le délai entre le prélèvement et l'accouchement était court ($p<0.0001$). Figure 6.

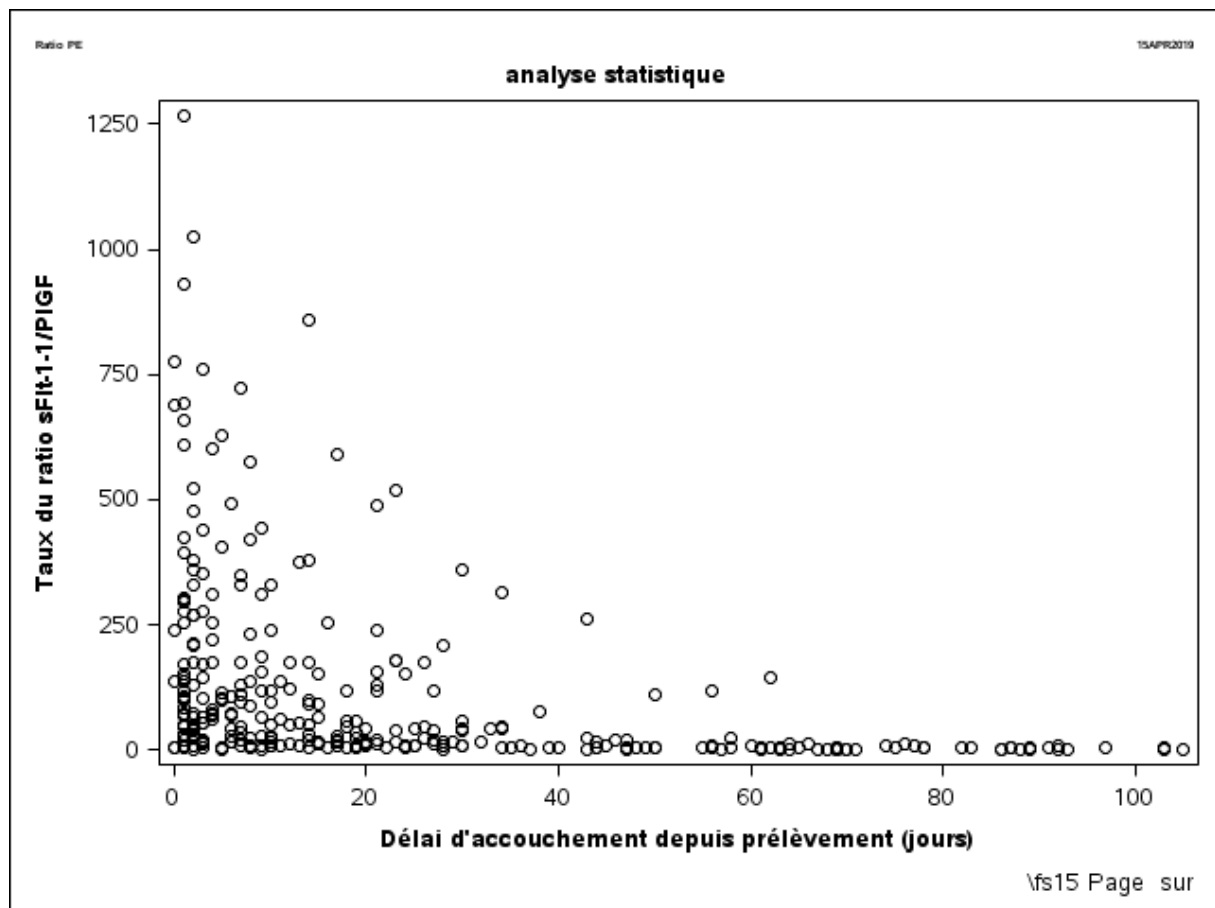


Figure 6 : Corrélation entre le taux du ratio et le délai d'accouchement. (Corrélation de Spearman)

Parmi les 304 prélèvements, la médiane du délai entre le prélèvement et l'accouchement était de 14 jours [3 – 34] avec des valeurs extrêmes de 0 à 105 jours.

Pour les ratios > 85 (n=111), la médiane d entre le prélèvement et l'accouchement était de 6 jours [2 – 14], de 6 jours [2–19] pour les ratios compris entre 38 et 85 (n=47), et de 30 jours [12 – 64] pour un ratio < 38 (n=146) ($p < 0.0001$). Tableau 3

	Délai prélèvement – accouchement (jours)			
	N	Minimum – Maximum	Moyenne (Écart-type)	Médiane [Q1-Q3]
Ratio < 38	146	0 – 105	38 (30)	30 [12 – 64]
Ratio 38 –85	47	1 – 38	11 (11)	6 [2 – 19]
Ratio > 85	111	0 – 62	10 (11)	6 [2 – 14]
Total	304	0 – 105	24 (26)	14 [3 – 34]

Tableau 3 : Délai prélèvement – accouchement (jours). Tous prélèvements

- **Prélèvements < 32 SA (n=114)**

Pour les prélèvements avant 32 SA, le délai entre le prélèvement et l'accouchement était plus court lorsque le ratio était > 85, avec une médiane de 8 jours [2 – 21] versus 69 jours pour un ratio < 38 [60 – 86] et 28 jours [18 – 33] pour un ratio compris entre 38 et 85. Tableau 4.

< 32 SA	Délai prélèvement – accouchement (jours)			
	N	Minimum - Maximum	Moyenne (Écart-type)	Médiane [Q1-Q3]
Ratio < 38	54	2 – 105	69 (22)	69 [60 - 86]
Ratio 38 – 85	6	6 – 38	25 (12)	28 [18 - 33]
Ratio > 85	54	0 – 62	13 (15)	8 [2 - 21]
Total	114	0 – 105	40 (33)	34 [8 - 69]

Tableau 4 : Délai prélèvement – accouchement (jours). Prélèvements < 32 SA.

- **Prélèvements entre 32 et 36 SA (n= 81)**

Pour les prélèvements entre 32 et 36 SA, l'accouchement était aussi plus précoce lorsque le ratio était > 85, avec une médiane de 7 jours [3 – 14], versus 30 jours [19 – 45] si le ratio était < 38 et de 21 jours [14 – 30] si le ratio était compris entre 38 et 85. Tableau 5.

32 – 36 SA	Délai prélèvement – accouchement (jours)			
	N	Minimum - Maximum	Moyenne (Écart-type)	Médiane [Q1-Q3]
Ratio < 38	40	1 – 64	32 (16)	30 [19 - 45]
Ratio 38 – 85	10	4 – 34	21 (10)	21 [14 - 30]
Ratio > 85	31	0 – 27	8 (7)	7 (3 ; 14)
Total	81	0 – 105	22 (17)	18 (8 ; 32)

Tableau 5 : Délai prélèvement – accouchement (jours). Prélèvements entre 32 et 36 SA.

- **Prélèvements > 36 SA (n= 109)**

Après 36 SA, l'accouchement avait lieu avec une médiane de 5 jours [2 – 12]. Tableau 6.

> 36 SA	Délai prélèvement – accouchement (jours)			
	N	Min-Max	Moyenne (Écart-type)	Médiane [Q1-Q3]
Ratio < 38	52	0 – 30	12 (9)	10 [4 - 18]
38 – 85	31	1 – 27	6 (6)	3 [2 - 7]
> 85	26	1 – 14	4 (4)	2 [1 - 7]
Total	109	0 – 30	8 (8)	5 [2 - 12]

Tableau 6 : Délai prélèvement - accouchement. Prélèvements > 36 SA.

Au total, l'accouchement avait lieu plus précocement lorsque le ratio était > 85. Les données sont représentées dans la figure 7.

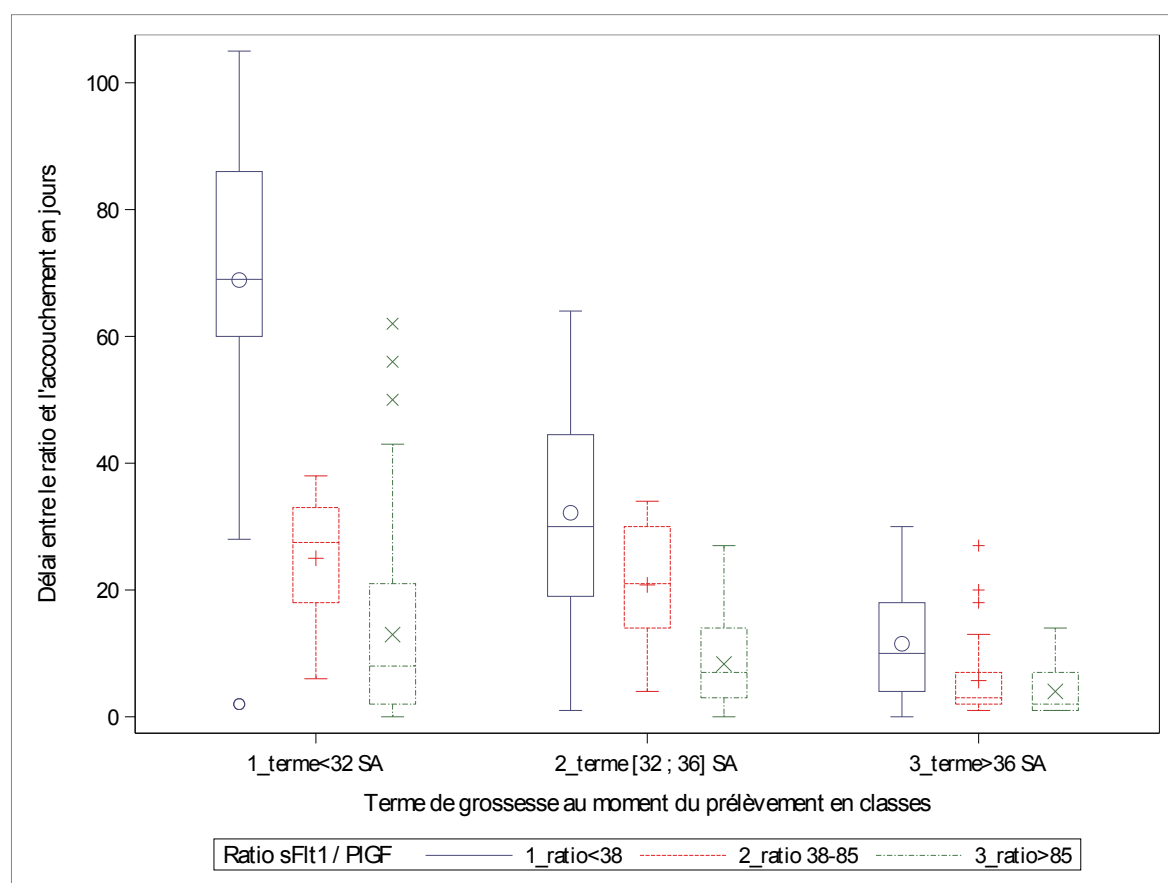


Figure 7 : Boxplot délai entre le prélèvement et l'accouchement (jours), en fonction du taux du ratio sFlt-1/PlGF et du terme de prélèvement.

Étude en fonction du délai d'accouchement < 72h du prélèvement

Dans notre population, 20% des patientes ont accouché à moins de 72h du prélèvement (n= 62/304), dont 6% avant 32 SA (n=18).

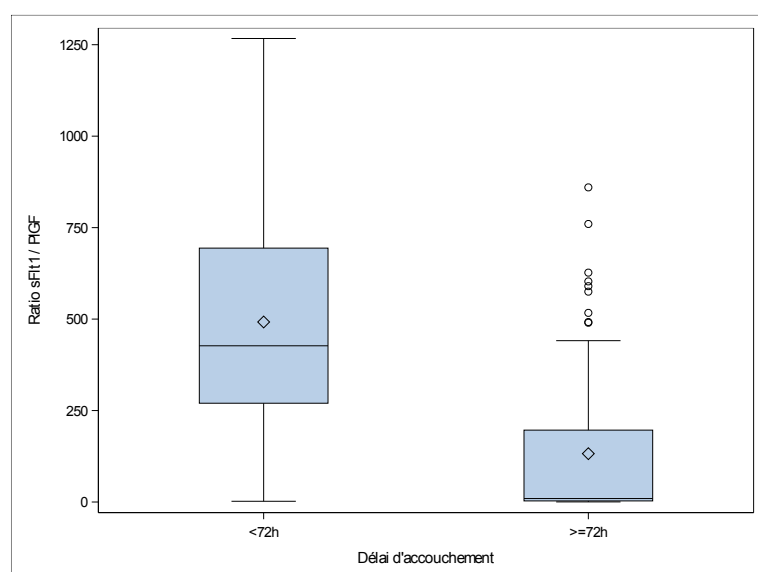
Les patientes avec un ratio > 38 avaient entre 5 et 6 fois plus de risque d'accoucher dans les 72h par rapport à un ratio < 38 p<0.0001, indépendamment du terme et de l'issue de grossesse. Tableau 7.

Variable	Effectif	OR (IC 95%)	p-value
Ratio <38, 38-85, >85	304		p<0.0001
Ratio >85 vs <38		6.14 (2.96 ; 12.74)	p<0.0001
Ratio 38-85 vs <38		5.21 (2.17 ; 12.51)	p=0.0002

*Tableau 7: Analyse du ratio en classe en fonction du délai d'accouchement < 72h.
OR : Odds Ratio, IC 95% : Intervalle de Confiance 95%*

- Prélèvements < 32 SA (n= 114) et accouchements < 72h

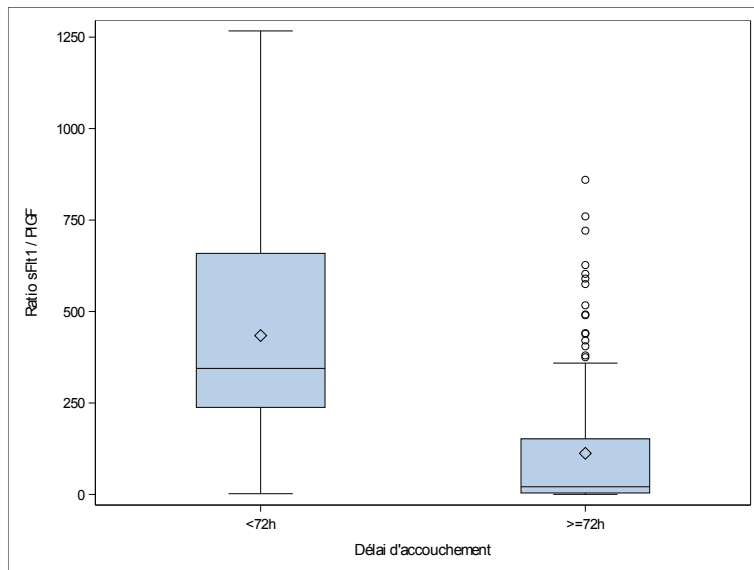
Avant 32 SA, le ratio était plus élevé lorsque l'accouchement avait lieu < 72h du prélèvement (n= 18), avec une médiane de ratio à 427 [270 – 694] , versus 10 [3 – 196] en cas d'accouchement ≥ 72h (n= 96), p<0.0001. Figure 8.



*Figure 8: Boxplot ratio sFlt-1/PlGF en fonction du délai d'accouchement (72h).
Prélèvements < 32 SA*

- **Prélèvements < 36 SA (n= 195) et accouchements < 72h**

Avant 36 SA, le ratio était significativement plus élevé lorsque l'accouchement était < 72h. La médiane des ratios était de 345 [238 – 659] lorsque l'accouchement était < 72h au prélèvement (n=26), versus 21 [4 – 154] en cas d'accouchement $\geq$ 72h (n=169), $p < 0.0001$.
Figure 9.



*Figure 9 : Boxplot ratio sFlt-1/PlGF en fonction du délai d'accouchement (72h).
Prélèvements < 36 SA*

Détermination d'un seuil prédictif d'accouchement < 72h

- Prélèvements < 32 SA (n= 114)

Dans notre population prélevée avant 32 SA, un seuil de 171 avait une excellente valeur prédictive négative (VPN), calculée à 97.1%, alors que le seuil de 775 était intéressant pour sa valeur prédictive positive (VPP), à 80%. Les données sont résumées dans le tableau 8.

Seuils	Prélèvements < 32 SA (n= 114)	
	171	775
Se	88.9% (IC95% 65.3 ; 98.6)	22.2% (IC95% 6.4 ; 47.6)
Spe	70.8% (IC95% 60.7 ; 79.7)	98.9% (IC95% 94.3 ; 99.8)
VPP	36.4% (IC95% 22.4 ; 52.2)	80.0% (IC95% 28.4 ; 99.5)
VPN	97.1% (IC95% 90.0 ; 99.7)	87.2% (IC95% 79.4 ; 92.8)

Tableau 8 : Seuils prédictif d'un accouchement < 72h. Prélèvements < 32 SA.

Se : Sensibilité, Spe : spécificité, VPP : Valeur prédictive positive, VPN : Valeur prédictive négative

- Prélèvement < 36 SA (n= 195)

Avant 36 SA, le seuil de 138 avait une excellente VPN, à 97.6%, alors que le seuil de 776 présentait une VPP à 80%. Les comparaisons sont représentées dans le tableau 9.

Seuils	Prélèvements < 36 SA (N= 195)	
	138	776
Se, %	88.5% (IC95% 69.9 ; 97.8)	15.4% (IC95% 4.4 ; 34.9)
Spe, %	73.2% (IC95% 65.9 ; 79.7)	99.4% (IC95% 96.7 ; 99.9)
VPP, %	33.8% (IC95% 22.8 ; 46.3)	80.0 (IC95% 28.4 ; 99.5)
VPN, %	97.6% (IC95% 93.2 ; 99.5)	88.4% (IC95% 82.9 ; 92.6)

Tableau 9 : Seuils prédictif d'un accouchement < 72h. Prélèvements < 36 SA.

Se : Sensibilité, Spe : spécificité, VPP : Valeur prédictive positive, VPN : Valeur prédictive négative

DISCUSSION

Dans notre cohorte de 304 patientes à risque vasculaire, les données ont montré une corrélation négative significative entre le taux du ratio et le délai d'accouchement ($p < 0.0001$). Un ratio sFlt-1/PlGF > 85 était associé à une imminence de l'accouchement, avec une médiane de 6 jours versus 30 jours en cas de ratio < 38 ($p < 0.0001$). Une patiente avec un ratio > 85 était 6 fois plus à risque d'accoucher à moins de 72h du prélèvement ($p < 0.0001$). Un ratio sFlt-1/PlGF élevé était lié à une nécessité de recours à une naissance plus rapide et par conséquent à une surveillance materno-fœtale étroite et adaptée. Nos résultats suggèrent que dans une population à risque vasculaire, le ratio sFlt-1/PlGF pourrait être un indicateur du temps restant avant l'accouchement.

Ces résultats étaient significatifs avant 32 SA, avec une médiane de 8 jours en cas de ratio > 85 versus 69 jours pour les ratios < 38 . Ce ratio sFlt-1/PlGF pourrait permettre au clinicien de prédire un risque de sévérité induisant l'indication de naissance pour des causes médicales maternelles et/ou fœtales. Les décisions d'extractions fœtales dans notre centre étaient établies selon les recommandations et les protocoles du service sans tenir compte du taux du ratio.

Le ratio est un indicateur sur le risque de prématurité induite (14). Un accouchement avant 32 SA est source de morbi-mortalité néonatale, majorée en cas d'urgence, d'acidose périnatale ou encore de RCIU vasculaire associé (15,16). Malgré une optimisation de la survie des enfants, la prématurité représente la 2^{ème} cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans (17), et est également à l'origine de séquelles neurologiques (16). Une prise en charge adaptée permettrait de réduire ces risques. Ainsi, en cas de ratio élevé, l'obstétricien pourrait organiser un transfert ou un suivi dans une maternité de niveau adapté, réaliser une corticothérapie anténatale mieux ciblée (18), laissant éventuellement le temps pour l'exposition à du Sulfate de Magnésium pour la neuroprotection (19). Ces mesures visent à améliorer le pronostic néonatal (18). L'identification, grâce à la biologie, d'un court délai jusqu'à l'accouchement permettrait d'adapter l'information anténatale aux futurs parents et d'exposer la stratégie de prise en charge obstétricale et pédiatrique (20). Dans notre étude, les valeurs

seuils de ratio fixées à 38 et 85 ont été retenues, afin d'homogénéiser les résultats avec la littérature actuellement disponible (14,21,22).

Des études ont également montré une corrélation négative entre le taux du ratio et le temps écoulé entre le prélèvement et la naissance, avec une association d'autant plus forte que l'âge gestationnel est précoce (< 34 SA) (23–25).

Nos données montrant qu'un ratio > 85 était prédictif d'un accouchement imminent avec une issue obstétricale défavorable sont en accord avec les données de la littérature. En effet, Rana et al. ont démontré qu'avant 34 SA, l'accouchement avait lieu dans 85% dans les 2 semaines en cas de ratio > 85 , versus 16% si ce ratio était < 85 (HR 15,2 IC95% (8,0 – 28,7) (23).

Aussi, dans une étude multicentrique européenne incluant 164 patientes pré éclamptiques, le ratio était significativement plus élevé en cas d'accouchement dans les 7 jours, et ceci, indépendamment du terme de la grossesse (24). Si notre étude retrouve des résultats comparables, l'originalité de notre travail réside dans le fait que notre population ne se limite pas aux patientes pré-éclamptiques. Nous avons pris en compte une population plus large, étiquetée à risque vasculaire, avec la présence notamment de RCIU vasculaire isolé. D'autres équipes avaient trouvé un lien entre le taux du ratio et l'imminence de l'accouchement indépendamment de l'issue de grossesse (14,26), confirmant que le ratio sFlt-1/PlGF serait bien un indicateur de dysfonctionnement placentaire. Parmi plus de 1000 patientes, le délai d'accouchement était significativement raccourci si le taux du ratio > 38 , et d'autant plus avant 34 SA, avec une corrélation négative ($r = -0.60$) similaire à notre étude.

Dans notre population de patientes à risque vasculaire prélevées avant 32 SA ($n=114$) il existait une différence significative du taux de ratio lorsque l'accouchement avait lieu < 72 h du prélèvement, avec une médiane de ratio à 427 versus 10 lorsque l'accouchement était ≥ 72 h, $p<0.0001$. Dans une autre étude s'intéressant à une population pré éclamptique avant 34 SA, la médiane des ratios était significativement très supérieure lorsque la naissance était inférieure à 48h comparée à un délai au-delà des 7 jours (616 versus 225) (24). Selon différents auteurs, il existe une association étroite entre le taux du ratio et un accouchement imminent, avec un seuil fixé à 655 avant 34 SA (23,24,27,28). Un ratio > 655 avant 34SA serait lié à un risque majeur d'accouchement dans les 48h (21,24).

Notre étude retrouvait, dans la population prélevée avant 32 SA, des médianes de ratio plus faibles, avec une médiane de 427 pour un accouchement < 72 h avant 32 SA. On peut

supposer que ce taux était plus faible du fait d'une population hétérogène, avec des patientes qui ne sont pas toutes pré-éclamptiques mais à risque vasculaire (sur les antécédents maternels et/ou obstétricaux).

Concernant la prédiction d'un accouchement <72h, dans notre population, lorsque le prélèvement était réalisé avant 32 SA, un ratio < 171 avait une forte VPN à 97.1%, (IC95% 90.0-99.7). Un ratio > 775 était prédictif à 80% d'un accouchement à moins de 72h (VPP 80%, (IC95% 28.4-99.5), avec une VPN élevée à 87.2%, (IC95% 79.4-92.8).

Ces seuils semblent cohérents avec le reste de la littérature, bien qu'aucun seuil ne soit clairement établi pour l'imminence de la naissance. Dans une étude rétrospective espagnole, un cut-off de 178 était prédictif de complications et d'accouchement imminent (dans la semaine), chez des patientes prélevées pour suspicion de PE, avec une Se de 70,6% et une Spe de 97,8%. Cette valeur seuil se rapproche de notre seuil fixé à 171 avant 32 SA (25). Ces valeurs sont à interpréter avec modération, du fait de l'effectif de notre population. Aussi, les valeurs seuils pour les prélèvements effectués entre 32 et 36 SA n'ont pas été calculé en raison d'un effectif trop faible et d'un manque de puissance.

En pratique clinique, le pronostic des RCIU vasculaires isolés est difficile à estimer. La sévérité des anomalies Doppler ou la sévérité du RCIU sont des facteurs pronostiques connus. Il existe un risque d'infarctus placentaire pouvant évoluer vers une MFIU. Le ratio sFlt-1/PlGF semble être corrélé à la gravité de la maladie placentaire et pourrait être une aide de décision d'extraction afin de diminuer la morbi-mortalité périnatale (29). La décision serait une balance bénéfice/risque en fonction du terme de grossesse. Selon l'équipe de Stepan et al, un ratio > 85 indiquerait la forte suspicion de dysfonction placentaire et une corticothérapie à visée anténatale devrait être envisagée selon le terme (21).

Dans notre étude nous n'avons pris en compte que le premier prélèvement afin de limiter les biais. En revanche, plusieurs études ont démontré l'intérêt de l'étude de la cinétique entre 2 prélèvements de ratio pour prédire une issue de grossesse défavorable (29–32), notamment en cas de facteurs de risque vasculaires sans indication d'extraction imminente.

De plus, le bénéfice médico-économique du ratio mérite d'être évoqué. En effet, l'introduction du ratio sFlt-1/PlGF pourrait permettre des économies, comme le démontre plusieurs études européennes (33–35). Ces économies résultent essentiellement de la

diminution d'hospitalisations inutiles. Les patientes avec un faible ratio auront par conséquent un faible risque de développer une PE ou autre anomalie placentaire, autorisant un suivi ambulatoire.

Cette étude comporte des limites. Premièrement, cette cohorte n'est pas représentative de la population générale mais bien d'une population à haut risque. Sur la cohorte de 304 patientes, 126 (41%) ont développé une PE et 17% un RCIU vasculaire isolé.

Deuxièmement, la puissance de notre étude est modérée car notre population est assez restreinte puisqu'elle ne comporte que 304 patientes, ce qui est inférieur aux cohortes retrouvées dans la littérature. De plus, il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Aussi, il faut noter que les ratios n'étaient pas en aveugle de l'équipe médicale. Cependant, aucune décision d'extraction ne reposait sur le ratio. Les décisions d'extraction étaient en fonction des recommandations classiques et des protocoles de service.

Mais malgré ces limites, et au vu des différents résultats analysés ci-dessus, cette étude confirme l'utilité en pratique clinique du ratio sFlt-1/PlGF dans une population à risque vasculaire, pour la prédiction de l'imminence de l'accouchement. Il pourrait également être une aide dans la prise en charge des RCIU isolés.

Cette étude, malgré les réserves explicitées, montrent que le ratio sFlt-1/PlGF pourrait être prédictif d'un accouchement imminent dans une population à risque vasculaire. Nos résultats justifient de considérer ces biomarqueurs angiogéniques comme des marqueurs de dysfonctionnement placentaire. Par conséquent, le ratio sFlt-1/PlGF pourrait être une aide pronostique dans une population à risque vasculaire afin d'optimiser la gestion clinique, le conseil et l'anticipation des risques. Il permettrait d'optimiser la prise en charge obstétricale et néonatale et adapter le suivi obstétrical au niveau de risque de la patiente.

De plus, affiner la prise en charge, pourrait permettre une limitation des coûts liés au soin soit en évitant des hospitalisations inutiles soit en diminuant des prématurités injustifiées en prolongeant des grossesses.

Les données présentées ici semblent être en faveur du rapport sFlt-1/PlGF en tant qu'aide pronostic et suggèrent bien que la biologie, par le ratio sFlt-1/PlGF, entre dans la panoplie diagnostique et pronostique de l'obstétricien.

CONCLUSION

Dans une population à risque vasculaire, le ratio sFlt-1/PlGF est une aide pronostique pour l'obstétricien. Il existe une corrélation négative significative entre le taux du ratio et le délai d'accouchement. Un ratio sFlt-1/PlGF supérieur à 85 est significativement associé à un délai plus court entre le prélèvement et l'accouchement, par rapport à un ratio < 38 . Un ratio > 775 avant 32 SA serait prédictif d'un accouchement imminent. Des essais randomisés prospectifs sont nécessaires pour confirmer ces données, affiner les seuils et analyser les périodes optimales des prélèvements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2004;350:672-83.
2. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31:33-46.
3. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga P, Martínez-Moratalla J, García-Burguillo A, Jiménez E, et al. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16:19009-26.
4. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;202:161.e1-161.e11.
5. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. *La Presse Médicale*. 2016;45:631-7.
6. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Frontiers in Physiology* [Internet]. [cité 21 jul 2018];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.00973/full>
7. Huppertz B. An updated view on the origin and use of angiogenic biomarkers for preeclampsia. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;1-9.
8. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75-84.
9. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376:631-44.
10. Tsatsaris. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005;34:513.
11. Story L, Chappell LC. Preterm pre-eclampsia: What every neonatologist should know. *Early Hum Dev*. 2017;114:26-30.
12. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365:785-99.
13. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387:999-1011.
14. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374:13-22.
15. Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F, Sibai BM, Haddad B. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:465.e1-6.
16. Torchin H, Ancel P-Y. [Epidemiology and risk factors of preterm birth]. *J Gynecol Obstet*

Biol Reprod (Paris). 2016;45:1213-30.

17. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379:2162-72.
18. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2006 [cité 14 avr 2019];(3). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub2/full>
19. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14:e1002398.
20. Gaucher N, Nadeau S, Barbier A, Payot A. Antenatal consultations for preterm labour: how are future mothers reassured? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F36-42.
21. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;45:241-6.
22. 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;63:346-52.
23. 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;125:911-9.
24. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;206:58.e1-58.e8.
25. Alvarez-Fernandez I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez FV. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [Internet]. 2014 [cité 18 août 2019];52(8). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2014.52.issue-8/cclm-2013-0901/cclm-2013-0901.xml>
26. Huhn EA, Kreienbühl A, Hoffmann I, Schoetza A, Lange S, Martinez de Tejada B, et al. Diagnostic Accuracy of Different Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Placental Growth Factor Cut-Off Values in the Assessment of Preterm and Term Preeclampsia: A Gestational Age Matched Case-Control Study. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:325.
27. Graupner O, Lobmaier SM, Ortiz JU, Karge A, Kuschel B. sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of the time of delivery. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018;298(3):567-77.
28. Gomez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia: Prognostic value of sFlt-1/PlGF and UtA Doppler. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014;43:525-32.
29. Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrich W, et al. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Journal of Perinatal Medicine* [Internet]. 1 janv 2014 [cité 7 avr 2019];42. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jpme.2014.42.issue-1/jpm-2013-0074/jpm-2013->

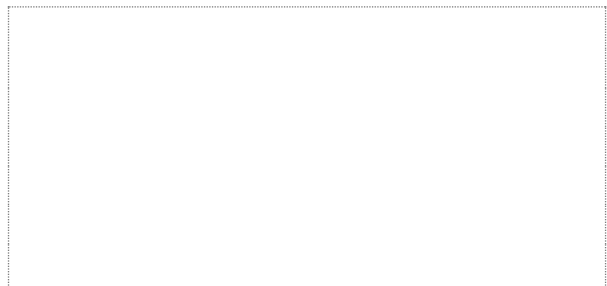
30. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197:244.e1-244.e8.
31. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, et al. Sequential Changes in Antiangiogenic Factors in Early Pregnancy and Risk of Developing Preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50:137-42.
32. Vatten LJ, Eskild A, Nilsen TIL, Jeansson S, Jenum PA, Staff AC. Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196:239.e1-239.e6.
33. Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smare C. sFlt-1/PlGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:765-71.
34. Frusca T, Gervasi M-T, Paolini D, Dionisi M, Ferre F, Cetin I. Budget impact analysis of sFlt-1/PlGF ratio as prediction test in Italian women with suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:2166-73.
35. Schlembach D, Hund M, Schroer A, Wolf C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:603.

Vu, le Président du Jury,
(Tampon et signature)



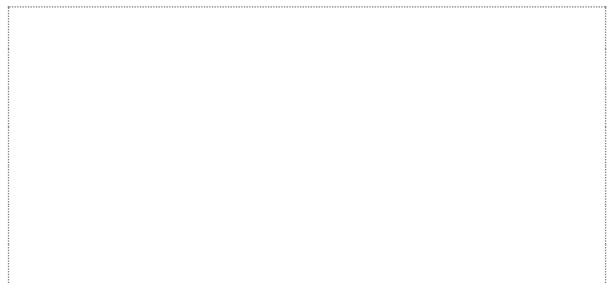
Pr Norbert WINER

Vu, le Directeur de Thèse,
(Tampon et signature)



Dr Émilie MISBERT

Vu, le Doyen de la Faculté,



Pr Pascale JOLLIET

Title : Analysis of the sFlt-1:PlGF ratio in the prediction of the time lapse before delivery among a population with vascular risk**ABSTRACT**

Background: The sFlt-1:PlGF ratio has been validated as a biological parameter helping predicting, confirming or refuting a preeclampsia risk. However, the usefulness of this ratio in the prediction of the time lapse before delivery is not established.

Methods: The sFlt-1:PlGF ratio was collected on 304 patients with a monofetal pregnancy with vascular risk. The time lapse between the collection of the ratio and the delivery was calculated.

Results: The higher the ratio was, the shorter the time lapse was between the collection and the delivery, with a Spearman correlation $r=-0,60$, $p<0.0001$. The median of time lapses before delivery was 6 days [2 - 14] for ratios > 85 , 6 days for ratios between 38 and 85 [2 - 19], and 30 days [12 - 64] for ratios < 38 , $p<0.0001$. A ratio > 85 was 6.14 times more likely to deliver within the following 72 hours after the collection, in comparison to a ratio < 38 , OR 6.14, (IC95% 2.96;12.74), $p<0.0001$. Before 32 SA, a ratio limit of 775 was predictive at 80% of a delivery $< 72h$, VPP 80%, (IC95% 28.4;99.5).

Conclusions: Among patients with vascular risk, a sFlt-1:PlGF ratio superior to 85 is linked to a shorter time lapse between the collection and the delivery. A ratio > 775 before 32 SA could be a prediction of imminent delivery.

KEYWORDS

Angiogenic factors, sFlt-1:PlGF ratio, preeclampsia, IUGR, predictive value, time lapse before delivery.

Titre de Thèse : Analyse du ratio sFlt-1/PlGF dans la prédiction du délai d'accouchement dans une population à risque vasculaire**RESUME**

Contexte : Le rapport sFlt-1/PlGF a été validé comme paramètre biologique aidant à prédire, affirmer ou infirmer un risque de pré éclampsie. En revanche, l'utilité de ce ratio dans la prédiction du délai d'accouchement n'est pas établie.

Méthode : Le ratio sFlt-1/PlGF a été prélevé chez 304 patientes avec grossesse monofœtale à risque vasculaire. Le délai entre le prélèvement du ratio et l'accouchement était calculé.

Résultats : Plus le ratio était élevé, plus le délai entre le prélèvement et l'accouchement était court, avec une corrélation de Spearman $r=-0,60$, $p<0.0001$. La médiane des délais d'accouchements était de 6 jours [2 – 14] pour les ratios > 85 , de 6 jours pour les ratios compris entre 38 et 85, [2–19], et de 30 jours [12 – 64] pour un ratio < 38 , $p<0.0001$. Un ratio > 85 étaient 6.14 fois plus à risque d'accoucher dans les 72 heures du prélèvement par rapport à un ratio < 38 , OR 6.14, (IC95% 2.96 ; 12.74), $p<0.0001$. Avant 32 SA, un seuil de ratio à 775 était prédictif à 80% d'un accouchement $< 72h$, VPP 80%, (IC95% 28.4 ; 99.5).

Conclusion : Chez les patientes à risque vasculaire, un ratio sFlt-1/PlGF supérieur à 85 est associé à un délai plus court entre le prélèvement et l'accouchement. Un ratio > 775 avant 32 SA serait prédictif d'un accouchement imminent.

MOTS-CLES

Facteurs angiogéniques, ratio sFlt-1/ PlGF, pré éclampsie, RCIU, valeur prédictive, délai d'accouchement

DIRECTRICE DE THESE : Docteur MISBERT Émilie