

## ARTICLE ORIGINAL

**BIOMARQUEURS PREDICTIFS DU PRONOSTIC MATERNO-FŒTAL AU COURS DE LA PREECLAMPSIE****PREDICTIVE BIOMARKERS OF MATERNAL-FETAL PROGNOSIS IN PREECLAMPSIA**

GOURI Adel 1, AOURAS Hayet 2, DEKAKEN Aoulia 3, BENHARKAT Sadek 1

1Service de Biochimie Clinique, CHU Annaba, Faculté de Médecine Annaba. Email : [gouriadefacmed@gmail.com](mailto:gouriadefacmed@gmail.com)

2Service de de Gynécologie-Obstétrique, EHS EL BOUNI, Annaba, Faculté de Médecine Annaba.

3Service de Médecine interne, EPH EL OKBI, Guelma

**Introduction :** La prééclampsie (PE) est un trouble hypertensif spécifique de la grossesse associée à de graves complications maternelles et fœtales. Les modèles pronostiques basés uniquement sur les facteurs de risque classiques (hypertension artérielle et protéinurie) ont montré des valeurs prédictives faibles. L'objectif de cette étude est d'évaluer les valeurs prédictives des marqueurs angiogéniques *Placental Growth Factor (PIGF)* et *soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)* et des marqueurs clinico-biologiques conventionnels dans l'estimation du pronostic *materno-fœtal* au cours de la prééclampsie. **Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de 405 gestantes recrutées au niveau des services de Gynécologie-Obstétrique de la wilaya d'Annaba et de Guelma. Les marqueurs angiogéniques (PIGF sFlt-1) et les paramètres biochimiques sanguins et urinaires d'intérêt dans la PE ont été dosés au deuxième trimestre de la grossesse ( $\geq 20$  Semaines d'aménorrhée). **Résultats :** Les prééclamptiques ayant eu des issues materno-fœtales défavorables (IMFD) ont présenté des taux moyens de sFlt-1 et du ratio sFlt-1/PIGF significativement plus élevés comparés aux prééclamptiques sans complications ( $8562,94 \pm 1138,00$  versus  $5526,61 \pm 959,02$  pg/ml et  $226,03 \pm 120,25$  versus  $70,45 \pm 33,37$ , respectivement). L'analyse de régression logistique bivariée a révélé l'existence d'une association statistiquement significative entre le risque de survenue d'une IMFD chez les gestantes prééclamptiques et des taux de sFlt-1 et du ratio sFlt-1/PIGF supérieurs aux 95<sup>ème</sup> percentiles (OR= 5,78 et OR=12,31 respectivement). **Conclusion :** Les paramètres actuels de diagnostic et de dépistage de la PE ne sont pas suffisamment sensibles ni spécifiques pour évaluer la sévérité et prédire les complications d'une prééclampsie avérée. Les marqueurs angiogéniques pourraient présenter un intérêt pronostique dans la survenue des IMFD. **Mots clés :** *prééclampsie, ratio sFlt-1/PIGF, issues materno-fœtales défavorables, pronostic.*

**Introduction:** Preeclampsia is a specific hypertensive disorder of pregnancy associated with severe maternal and fetal complications. Prognostic models based only on classical clinic-biological risk factors (hypertension and proteinuria) have shown low predictive values. The aim of this study was to evaluate the predictive values of the angiogenic markers *Placental Growth Factor (PIGF)* and *soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)* in predicting maternal-fetal prognosis during preeclampsia. The objective of this study is to evaluate the predictive values of the angiogenic markers *Placental Growth Factor (PIGF)*, *soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)* and conventional clinical biological markers in assessing maternal-fetal prognosis during preeclampsia. **Material and Methods :** This is a nested case-control study in a cohort of 405 pregnant women recruited in the Gynaecology-Obstetrics departments of Annaba and Guelma regions. The determination of angiogenic markers (PIGF sFlt-1) and biochemical blood and urine parameters of interest in EP was performed in the second trimester of pregnancy (20 weeks of amenorrhea). **Results:** Preeclamptics with adverse maternal-fetal outcomes (AMFO) had significantly higher mean sFlt-1 level and a significantly higher sFlt-1/PIGF ratio compared with preeclamptics without complications ( $8562.94 \pm 1138.00$  versus  $5526.61 \pm 959.02$  pg/ml and  $226.03 \pm 120.25$  versus  $70.45 \pm 33.37$ , respectively). Bivariate logistic regression analysis revealed a statistically significant association between the risk of developing AFMO in preeclamptic pregnancies and sFlt-1 levels and sFlt-1/PIGF ratio above the 95th percentiles (OR= 5.78 and OR=12.31, respectively). **Conclusion:** Current diagnostic and screening parameters for EP are not sufficiently sensitive or specific to assess the severity and predict the complications of established preeclampsia. Angiogenic biomarkers may have prognostic value in the occurrence of AMFO. **Key words:** *preeclampsia, sFlt-1/PIGF ratio, adverse maternal-fetal outcomes, prognosis*

**Introduction :**

La prééclampsie (PE), un trouble multi-systémique de la grossesse, qui affecte 2 à 8 % des grossesses, et elle est responsable de plus de 70 000 décès maternels et 500 000 morts périnatales chaque année dans le monde (1,2).

Classiquement, la PE est défini comme l'apparition d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie après 20 semaines de gestation. Mais cette définition n'est pas en mesure de fournir une prédiction suffisante des complications fœtales et/ou maternelles liées à la PE (3,4). La nouvelle définition de l'ISSHP exclut la protéinurie comme critère obligatoire pour le

diagnostic de la PE (5). Cette nouvelle définition a permis de reclasser près de 21 % de gestantes comme prééclamptiques, mais sans diminuer la gravité des issues maternelles (6). Au cours des 2 dernières décades, de nombreuses études cliniques ont proposé de modèles prédictifs basés sur l'évaluation de paramètres cliniques et biologiques, destinés à identifier les gestantes prééclamptiques à risque d'issues maternelles ou périnatales défavorables (7,8).

Ces modèles de prédiction des risques ont un large éventail de sensibilité (42 à 81 %) et de spécificité (87 à 92 %) (9).

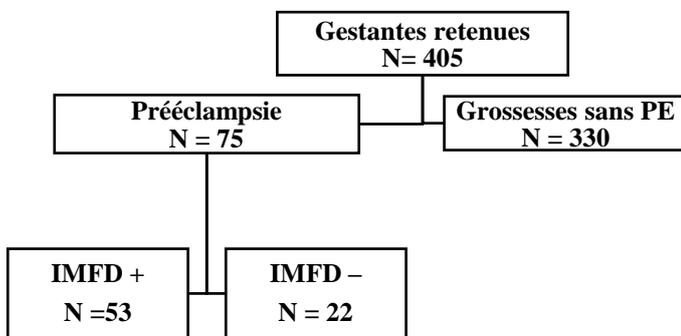
Dans ce cadre, l'utilisation de biomarqueurs angiogéniques *sFlt-1* et *PlGF* semblent la plus prometteuse. En fait, plusieurs études prospectives multicentriques, ainsi que des méta-analyses ont été publiées sur les performances pronostiques de ces marqueurs (10–13). Cependant, leur utilisation en pratique courante reste peu développée.

Tenant compte de l'absence de données sur la population algérienne et de la disparité des résultats de la littérature, nous avons mené cette étude qui a pour objectif principal d'évaluer les valeurs prédictives des marqueurs angiogéniques *PlGF* et *sFlt-1* et des marqueurs clinico-biologiques conventionnels dans l'estimation du pronostic *materno-fœtal* au cours de la prééclampsie.

#### Matériel et Méthodes :

**Population et schéma d'étude :** Il s'agit d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de 405 gestantes à risque de prééclampsie ayant un âge gestationnel supérieur ou égale à 20 semaines d'aménorrhée ( $\geq 20$  SA). En fonction de la survenue ou non de PE, les gestantes ont été réparties en deux groupes : un groupe PE composé de 75 gestantes ayant développée une prééclampsie et un groupe témoin sans PE composé de 330 gestantes.

Pour évaluer la place des marqueurs angiogéniques *PlGF* et *sFlt-1* et des marqueurs clinico-biologiques conventionnels dans la prédiction des issues *materno-fœtal défavorables* au cours de la prééclampsie nous avons partagé le groupe de prééclampsie de 75 gestantes en deux bras (**Figure 1**) :



**Figure 1. Diagramme de flux présentant la sélection des gestantes**

- Un bras de PE avec une issue materno-fœtales défavorable comprenant 52 gestantes
- Un bras de 23 PE sans issue materno-fœtales défavorable.

Le recrutement des gestantes a été réalisé dans les services de Gynécologie-Obstétrique des deux centres : Établissement Hospitalier Spécialisé Mère et Enfant, EL BOUNI, Annaba et l'établissement Public Hospitalier EL OKBI, Guelma.

La période d'inclusion des gestantes a duré 12 mois, du 23 Octobre 2017 au 24 Octobre 2018. Tandis que le recueil des données cliniques et le dosage des paramètres biologiques

se sont étalés du 23 Octobre 2017 jusqu'au 25 Mai 2020 (date de fin de suivi).

**Recueil des données et variables étudiées :** Les paramètres de l'étude sont classés en 3 catégories : les données sociodémographiques, les données cliniques et les examens biologiques incluant le dosage des marqueurs angiogéniques *PlGF*, *sFlt-1*, et les paramètres biochimiques sanguins et urinaires d'intérêt dans la PE.

Le recueil des données relatives à l'examen clinique et l'interrogatoire a été effectué par les médecins et les sage-femmes exerçant au niveau des services de recrutement en utilisant des méthodes standardisées pour minimiser les biais de mesure et les biais d'information.

Du point de vue analytique, le dosage du *PlGF* et *sFlt-1* a été réalisé sur sérum ou plasma EDTA par technique d'électro-chimiluminescence sur la plateforme Elecsys 411 Roche.

Les résultats des dosages sériques de *sFlt-1* et *PlGF* étaient interprétés par rapport aux valeurs de référence (5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles) et aux seuils du ratio *sFlt-1/PlGF* annoncés par le fournisseur Roche®.

**Critères de jugements :** Dans notre étude, le diagnostic de PE est retenu selon les critères de la (SFHTA 2015), la plus utilisée dans le système francophone et en Algérie, apparition dès la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée d'une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg associées à une protéinurie supérieure ou égale à 300 mg/24h (ou ratio protéines urinaires/créatinine urinaire > 30mg/mmol) (3).

Les définitions des issues materno-fœtales défavorables (IMFD) étaient en accord avec les critères choisis dans la majorité des études s'intéressant aux facteurs de gravité de la PE (14–16). Ainsi, nous avons considéré comme une issue maternelle défavorable la survenue : d'une hémorragie du post-partum ; une atteinte rénale sévère (insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 135  $\mu\text{mol/l}$  ou anurie) ; une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ; un œdème aigu du poumon (OAP) ; un Hématome Rétro Placentaire (HRP) ; un HELLP syndrome ; une éclampsie ; un œdème cérébral ou une hémorragie cérébrale avec des troubles visuels.

Chez le fœtus, nous avons considéré les issues défavorables comme la survenue : d'un retard de croissance intra-utérine (RCIU) ou un petit poids de naissance (poids inférieur à 2500 g) ; une prématurité (naissance survenue avant la 37<sup>ème</sup> SA) ; une détresse respiratoire, une asphyxie fœtale prénatale ; une mort périnatale.

**Considération éthique :** Conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions légales, un consentement libre et éclairé est recueilli pour toutes les gestantes ayant accepté de participer à l'étude, en lui

précisant les objectifs de l'étude, sa méthodologie, sa durée, ses contraintes et risques prévisibles.

**Méthodes statistiques :** Les variables qualitatives recueillies dans cette étude sont exprimées en fréquence et pourcentage (%). Alors que les variables quantitatives sont présentées en moyenne et écart type (moyenne  $\pm$  écart type). Les tests de *Kolmogorov-Smirnov* et de *Shapiro-Wilk* ont été utilisés pour vérifier la distribution normale des variables quantitatives continues. L'analyse de l'association entre les différents groupes étudiés et les différentes caractéristiques des patientes est effectuée à l'aide du test du *Khi-2* pour les variables qualitatives ou du test *exact de Fisher* dans le cas de petits effectifs, et par un test *t de Student* pour les variables quantitatives.

Le test de *Mann Whitney* a été utilisé quand les conditions d'application du test *t de Student* sont absentes (petits effectifs).

L'évaluation des performances pronostiques des marqueurs a été effectuée par les analyses de régression logistiques binaires et multiples.

Le seuil de significativité statistique (*p*) retenu est de 0,05 (seuil bilatéral) et l'intervalle de confiance (IC) à 95%.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel SPSS 22.0 (IBM Inc. Chicago, IL, USA).

**Résultats :** Dans notre cohorte, les femmes prééclamptiques âgées plus de 35 ans et ayant une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 160 mmHg étaient significativement plus représentées dans le groupe IMFD par rapport au groupe témoin sans IMFD ; 47,16% versus 13,63%, et 20,75% versus 4,54%, respectivement. Les prévalences du diabète prégestationnel et de la forme sévère de la prééclampsie étaient significativement plus élevées chez les prééclamptiques avec IMFD comparées aux prééclamptiques sans IMFD ; 28,30% versus 4,54% et 43,39% versus 4,54% respectivement.

Cependant, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant la gestité, la parité, le niveau socio-économique et le statut pondéral pré-gravidique représenté par l'indice de masse corporelle avant la grossesse (IMC pg). (**Tableau 1**)

**Tableau 1. Comparaison des données démographiques et cliniques des gestantes selon l'issue materno-fœtale.**

	Groupe sans IMFD (N= 22)	Groupe avec IMFD (N= 53)	p-value
Âge maternel (années) m $\pm$ et	32,59 $\pm$ 5,60	34,00 $\pm$ 4,65	0,303
Âge maternel >35 ans	3 (13,63%)	25 (47,16%)	<b>0,021*</b>
Gestité n (%)			
• Primigeste	4 (18,18%)	13 (24,52%)	0,522
• Paucigeste	11 (50,0%)	21 (39,62%)	0,078
• Multigeste	7 (31,81%)	19 (35,84%)	0,686
Parité n (%)			
• Nullipare	4 (18,18%)	19 (35,84%) NS	0,422
• Primipare	5 (22,72%)	12 (22,64%)	0,874
• Paucipare	10 (45,45 %)	15 (28,30 %)	0,069
• Multipare	3 (13,63 %)	7 (13,20 %)	0,922
Niveau socio-économique n (%)			
• Bas	7 (31,81%)	16 (30,18%)	0,853
• Moyen	15 (68,81%)	36 (67,92%)	0,717
• Élevé	0 (0%)	1 (1,88%)	0,958
IMC pré gravidique (Kg/m <sup>2</sup> ), m $\pm$ et	29,70 $\pm$ 5,30	32,44 $\pm$ 5,26	0,697
IMC pré gravidique > 30 Kg/m <sup>2</sup> , n (%)	16 (72,72%)	35 (66,03%)	0,171
PAS mmHg, m $\pm$ et	120,00 $\pm$ 18,70	130,38 $\pm$ 23,85	0,323
PAS $\geq$ 160 mmHg n (%)	1 (4,54%)	11 (20,75%)	<b>0,044*</b>
PAD mmHg, m $\pm$ et	82,35 $\pm$ 13,93	83,08 $\pm$ 15,92	0,759
PAD $\geq$ 110 mmHg n (%)	2 (9,09%)	8 (15,09%)	0,447
Forme sévère de PE	1 (4,54%)	23 (43,39%)	<b>0,023*</b>
Néphropathies n (%)	0 (0%)	2 (3,77%)	0,677
HTA chronique n (%)	9 (40,90%)	12(22,64%)	0,323
Diabète prégestationnel n (%)	1 (4,54%)	15 (28,30%)	<b>0,031*</b>

\* *p-value* < 0.05

**Tableau 2. Comparaison des examens biologiques des gestantes selon l'issue materno-fœtale.**

	Groupe sans IMFD (N= 22)	Groupe avec IMFD (N= 53)	p-value
Glycémie (mmol/l)	4,11 ± 1,34	5,19 ± 1,75	<b>0,025*</b>
Albumine (g/l)	31,15 ± 6,84	30,92 ± 5,03	0,340
Créatinine sérique (µmol/l)	59,11 ± 10,32	57,49 ± 16,84	0,311
Urée (mmol/l)	3,28 ± 1,10	3,51 ± 1,62	0,067
Acide urique (µmol/l)	341,00 ± 107,33	331,70 ± 89,36	0,089
Bilirubine Totale (µmol/l)	4,81 ± 1,91	5,48 ± 2,44	0,334
Bilirubine Directe (µmol/l)	2,11 ± 0,60	2,18 ± 1,13	0,854
ASAT (UI/l)	19,21 ± 7,13	22,81 ± 15,54	0,491
ALAT (UI/l)	13,35 ± 1,81	16,92 ± 2,55	0,456
LDH (UI/l)	280,13 ± 85,75	289,22 ± 130,72	0,058
CRP (mg/l)	35,47 ± 9,26	74,29 ± 9,94	<b>0,047*</b>
Protéinurie 24h (mg/24h)	1187,56 ± 397,32	1393,48 ± 282,87	0,066
Créatinine urinaire (mmol/l)	11,88 ± 5,11	10,69 ± 5,88	0,195
Spot P/C (mg/mmol)	113,53 ± 31,03	209,45 ± 54,20	<b>0,026*</b>
Microalbuminurie (mg/24h)	144,94 ± 14,61	325,64 ± 162,36	<b>0,034*</b>
Spot A/C (mg/mmol)	20,93 ± 7,21	64,70 ± 35,88	<b>0,025*</b>
Plaquettes (103/mm3)	221,17 ± 81,54	244,33 ± 111,57	0,265

\* p-value &lt; 0.05

La comparaison des examens biologiques, par le test de *Mann Whitney*, a révélé des taux significativement plus élevés chez les prééclampsiques ayant développé une IMFD comparées aux prééclampsiques sans IMFD pour les paramètres suivants : glycémie, CRP, spot urinaire protéinurie/créatininurie, microalbuminurie et le spot urinaire microalbuminurie/créatininurie. (Tableau 2)

Comme il est représenté dans le tableau 3, le taux moyen de PIGF n'a pas montré de différence significative entre les prééclampsiques avec IMFD et sans IMFD (81,50 ± 13,82 versus 97,27 ± 12,80 pg/ml), de même la proportion des prééclampsiques ayant un taux de PIGF inférieur au 5ème percentile était sans différence entre les deux groupes (15,09 versus 22,72%).

Quant au sFlt-1, il était significativement plus élevé chez les prééclampsiques avec IMFD comparées aux prééclampsiques sans IMFD : 8562,94 ± 1138,00 versus 5526,61 ± 959,02pg/ml. En plus, 69,81% des prééclampsiques du groupe IMFD avaient un taux de sFlt-1 supérieur au 95ème percentile avec une différence significative par rapport au groupe sans IMFD (27,27%).

De même, le ratio sFlt-1/PIGF moyen était significativement plus élevé chez les prééclampsiques avec IMFD comparées aux prééclampsiques sans IMFD : 226,03 ± 120,25 versus 70,45 ± 33,37. En plus, 66,03% des prééclampsiques du groupe IMFD avaient un ratio sFlt-1/PIGF supérieur au 95ème percentile avec une

différence significative par rapport au groupe sans IMFD (18,18%). (Tableau 3)

**Tableau 3. Comparaison des marqueurs angiogéniques PIGF et sFlt-1 des gestantes selon l'issue materno-fœtale.**

	Groupe sans IMFD (N= 22)	Groupe avec IMFD (N= 53)	p-value
PIGF (pg/ml), m± et	97,27 ± 12,80	81,50 ± 13,82	0,713
PIGF < 5 <sup>ème</sup> percentile, n(%)	5 (22,72%)	8 (15,09%)	0,207
sFlt-1 (pg/ml), m± et	5526,61 ± 959,02	8562,94 ± 1138,00	<b>0,006**</b>
sFlt-1 > 95 <sup>ème</sup> percentile, n(%)	6 (27,27%)	37 (69,81%)	<b>0,012*</b>
Ratio sFlt-1/ PIGF, m± et	70,45 ± 33,37	226,03 ± 120,25	<b>0,037*</b>
Ratio > 95 <sup>ème</sup> percentile, n(%)	4 (18,18%)	35 (66,03%)	<b>0,022*</b>

\* p-value &lt; 0,05, \*\* p-value &lt; 0,01

L'analyse de régression logistique bivariée a révélé qu'il existe bien une association statistiquement significative entre le risque de survenue d'une IMFD chez les gestantes prééclampsiques et certaines caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques de cette population.

Ils ressortent comme principaux facteurs de risque : le caractère sévère de la PE qui multiplie le risque des IMFD par 16 (OR=16,10), la PAS ≥ 160 mmHg (OR=9,62) et l'antécédent de diabète prégestationnel (typ1 ou 2) (OR=8,28), le spot urinaire protéinurie/créatininurie > 230 mg/mmol qui multiplie le risque des IMFD par 17 (OR=17,37) et le ratio sFlt-1/PIGF supérieur au 95ème percentile qui multiplie le risque des IMFD par 12 (OR=12,31). (Tableau 4)

**Tableau 4. Estimation de la valeur pronostique des facteurs sociodémographiques, cliniques et biologiques associés aux issues materno-fœtales défavorables (IMFD)**

	Groupe sans IMFD (N= 22)	Groupe avec IMFD (N= 53)	OR (IC à 95%)
Âge > 35 ans, n (%)	3 (13,63%)	25 (47,16%)	5,65 (1,49 – 21,41) <sup>AS</sup>
Diabète prégestationnel, n (%)	1 (4,54%)	15 (28,30%)	8,28 (1,02 – 67,23) AS
PE sévère, n (%)	1 (9,09%)	23 (41,50 %)	16,10 (2,07 – 128,66) <sup>AS</sup>
PAS ≥ 160 mmHg n (%)	1 (4,54%)	11 (20,75%)	9,62 (1,14 – 80,93) <sup>AS</sup>
CRP > 15 mg/l, n (%)	12 (54,54%)	43 (81,13%)	3,58 (1,21 – 10,60) <sup>AS</sup>
ASAT >70 UI/l, n (%)	1 (4,54%)	12 (22,64%)	6,14 (0,74 – 50,53) <sup>NS</sup>
Créatininémie >135 µmol/l, n (%)	1 (4,54%)	13 (24,52%)	6,82 (0,83 – 55,81) <sup>NS</sup>
Protéinurie 24h > 3 g/24, n (%)	1 (4,54%)	14 (26,41%)	7,53 (0,92 – 61,37) <sup>NS</sup>
Spot P/C > 230 mg/mmol, n (%)	1 (1,84%)	24 (45,28%)	17,37 (2,17 – 138,80) <sup>AS</sup>
Spot A/C > 27 mg/mmol, n (%)	3 (13,63 %)	20 (37,73%)	3,83 (1,01 – 14,63) <sup>AS</sup>
sFlt-1 > 95ème percentile, n(%)	6 (27,27%)	37 (69,81%)	5,78 (1,89 – 17,60) <sup>AS</sup>
Ratio > 95ème percentile, n(%)	4 (18,18%)	35 (66,03%)	12,31 (3,66 – 47,21) <sup>AS</sup>

AS : association significative, NS : association non significative. OR : Odds ratio, IC à 95% : intervalle de confiance à 95%

### Discussion

Le risque de survenue d'événements materno-fœtaux indésirables est classiquement conditionné par la sévérité clinique de la prééclampsie. Cependant, la gravité et la sévérité d'une prééclampsie reposent essentiellement sur des critères cliniques dont la valeur prédictive pour identifier la survenue d'effets indésirables est faible (17,18).

Notre étude a fait ressortir comme principaux facteurs cliniques de risque d'IMFD : le caractère sévère de la PE, la PAS ≥160 mm et l'antécédent de diabète prégestationnel (type 1 ou 2).

Ces résultats rejoignent ceux de *Xan Li et al*, qui ont conclu que les antécédents d'hypertension gravidique, de diabète gestationnel et de lupus érythémateux systémique multiplient par deux à sept le risque d'issue maternelle et périnatale grave chez les femmes prééclamptiques (19).

Il est important de noter que le risque dépend de l'ancienneté de la maladie et de la présence de complications vasculaires (20,21).

Ces données suggèrent que les gestantes souffrant de diabète et/ou d'hypertension chronique présentent un risque accru d'avoir une anomalie de la placentation précoce, qui peut être due aux modifications chroniques de l'endothélium vasculaire maternel, y compris des niveaux d'inflammation et de stress oxydatif élevés (22).

Bien que de nombreuses études se soient concentrées sur la prédiction de la gravité de la PE pendant la grossesse, très peu de biomarqueurs ont été mis en œuvre avec succès dans la pratique clinique (23). Toutefois, les marqueurs biologiques semblent avoir les meilleures valeurs prédictives des IMFD chez les gestantes avec PE avérée.

Chan et al, ont prouvé par analyse logistique multivariée et pour des seuils de 500 et 900 mg/mmol, que le ratio protéinurie/créatininurie est directement corrélé à la sévérité de la PE et il est associé d'une façon indépendante à des IMFD (OR = 1.44, IC à 95% :1.08–1.92) (24).

De même, le ratio albuminurie/créatininurie (A/C) semble être un facteur pronostique indépendant des IMFD au cours de la PE. Elia et al ont démontré par analyse logistique multivariée qu'une augmentation d'une (1) unité du log A/C est associée à une augmentation du risque d'issue défavorable chez la mère (OR 1,60 ; IC à 95% : 1,45-1,80) et chez le nouveau-né (OR = 1,15 ; IC à 95% : 1,02-1,29) (25).

Dans notre cohorte, un spot urinaire protéinurie/créatininurie > 230 mg/mmol multiplie le risque des IMFD par 17. Tandis qu'un ratio albuminurie/créatininurie > 27 mg/mmol augmente le risque des IMFD chez les gestantes prééclamptiques à 4 fois.

Cependant, une méta-analyse qui a porté sur 20 études, totalisant 2978 gestantes, a conclu que les preuves existantes ne sont pas suffisantes pour déterminer comment les ratios protéinurie/créatininurie et albuminurie/créatininurie doivent être utilisés dans la pratique clinique, pour prédire l'issue défavorable de la grossesse à risque de PE (26).

La découverte des biomarqueurs angiogéniques et anti-angiogéniques a constitué une avancée majeure pour mieux identifier les femmes susceptibles de développer des événements défavorables liés à la PE (27). Le déséquilibre de la balance angiogéniques est responsable non seulement des signes cardinaux de la prééclampsie (HTA, et protéinurie) mais également des complications sévères associées touchant le rein ; le foie et le cerveau (28).

Plusieurs chercheurs ont étudié les biomarqueurs angiogéniques PlGF et sFlt-1 chez les gestantes ayant une suspicion de prééclampsie ou bien une prééclampsie avérée pour prédire la survenue d'une mauvaise issue maternelle ou périnatale (11,29–32).

L'analyse de la valeur pronostique des facteurs angiogéniques dans notre population a révélé

que des valeurs de sFlt-1 et du ratio sFlt-1/PlGF supérieures au 95ème percentile multiplient par 6 et 12 respectivement le risque de survenue d'une IMFD chez les femmes prééclampsiques.

En revanche, le PlGF n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes. Cela peut s'expliquer par le fait que l'augmentation des taux de sFlt-1 et du ratio sFlt-1/PlGF est directement corrélée à la sévérité de la prééclampsie (33).

Ces résultats concordent avec ceux rapportés dans plusieurs études de la littérature. *Turpin et al* dans une étude cohorte, ont trouvé que les taux médians de sFlt-1 et sFlt-1/PlGF étaient significativement plus élevés chez les gestantes atteints de PE compliquée par mort fœtale intra-utérine, hématome rétroplacentaire, placenta prævia, HELLP syndrome et retard de croissance intra-utérin par rapport aux prééclampsiques sans IMFD (34).

Récemment, *Lim et al* publié une large revue systématique et méta-analyse qui a porté sur 3194 études évaluant les performances du sFlt-1, du PlGF ou du ratio sFlt-1/PlGF dans la prédiction des issues défavorables chez les gestantes avec un PE suspecté ou confirmé. Le PlGF et le rapport sFlt-1/PlGF ont montré de meilleures performances dans la prédiction des issues maternelles et périnatales défavorables, de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin (35).

Plus récemment, les marqueurs angiogéniques ont été intégrés dans des modèles de prédiction multi-marqueurs. Les approches numériques, intégrant des outils d'aide à la décision basés sur des algorithmes associés des paramètres sociodémographiques, cliniques et biologiques, peuvent être la prochaine étape pour améliorer la précision prédictive et ainsi avoir le potentiel de réduire la morbidité et la mortalité maternelles et/ou fœtales et de réduire les coûts de prise en charge des complications (36,37).

#### **Conclusion :**

Notre étude a révélé un intérêt pronostique des marqueurs angiogéniques dans la survenue de complications materno-fœtales associées à la PE. Ainsi le ratio sFlt-1/PlGF semble être meilleur par rapport aux facteurs de risque conventionnels pour évaluer la sévérité et prédire l'évolution défavorable d'une PE avérée.

Néanmoins, ces nouveaux marqueurs cherchent toujours leur place dans la pratique clinique, à la fois sur le plan de la pertinence clinique et de l'âge gestationnel optimal de réalisation, tout en prenant en considération les contraintes médico-économiques actuelles.

#### **Conflits d'intérêt :**

Aucun

#### **Références bibliographiques :**

1. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 01 2020;318(6):F1315-26.

2. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* juin 2009;113(6):1299-306.
3. SFHTA. HTA et Grossesse. Consensus d'Experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) [Internet]. 2015 déc [consulté 15 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2017/03/Consensus-dexperts-HTA-et-Grossesse-de-la-SFHTA-D%C3%A9C-2015.pdf>
4. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* avr 2002;77(1):67-75.
5. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* juill 2018;72(1):24-43.
6. Khan N, Andrade W, De Castro H, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Impact of new definitions of pre-eclampsia on incidence and performance of first-trimester screening. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2020;55(1):50-7.
7. Mirkovic L, Tulic I, Stankovic S, Soldatovic I. Prediction of adverse maternal outcomes of early severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* oct 2020;22:144-50.
8. Payne BA, Hutcheon JA, Ansermino JM, Hall DR, Bhutta ZA, Bhutta SZ, et al. A Risk Prediction Model for the Assessment and Triage of Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy in Low-Resourced Settings: The miniPIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Multi-country Prospective Cohort Study. *PLOS Medicine.* 21 janv 2014;11(1):e1001589.
9. Ngwenya S, Jones B, Heazell AEP, Mwembe D. Statistical risk prediction models for adverse maternal and neonatal outcomes in severe preeclampsia in a low-resource setting: proposal for a single-centre cross-sectional study at Mpilo Central Hospital, Bulawayo, Zimbabwe. *BMC Research Notes.* 13 août 2019;12(1):500.
10. Wang J, Hu H, Liu X, Zhao S, Zheng Y, Jia Z, et al. Predictive values of various serum biomarkers in women with suspected preeclampsia: A prospective study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2021;35(5):e23740.
11. 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)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension.* juill 2019;74(1):164-72.
12. De Oliveira L, Peraçoli JC, Peraçoli MT, Korkes H, Zampieri G, Moron AF, et al. sFlt-1/PlGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* juill 2013;3(3):191-5.
13. Herraiz I, Llorba E, Verlohren S, Galindo A, Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 19 juill 2017;
14. JB, GK, VT, FG, Bm S, BH. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. nov 2011;205(5).
15. Un Nisa S, Shaikh AA, Kumar R. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancy-related Hypertensive Disorders in a Tertiary Care Hospital in Sukkur, Pakistan. *Cureus*. 28 août 2019;11(8):e5507.
  16. Belay Tolu L, Yigezu E, Urgie T, Feyissa GT. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia without severe feature among pregnant women managed at a tertiary referral hospital in urban Ethiopia. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230638.
  17. 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*. mars 2015;45(3):241-6.
  18. Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension*. avr 2007;49(4):818-24.
  19. Li X, Zhang W, Lin J, Liu H, Yang Z, Teng Y, et al. Risk factors for adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: analysis of 1396 cases. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. juin 2018;20(6):1049-57.
  20. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep*. mars 2015;15(3):9.
  21. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 15 avr 2014;348:g2301.
  22. Myers JE. What are the metabolic precursors which increase the risk of pre-eclampsia and how could these be investigated further. *Placenta*. déc 2017;60:110-4.
  23. Kasraeian M, Asadi N, Vafaei H, Zamanpour T, Shahraki HR, Bazrafshan K. Evaluation of serum biomarkers for detection of preeclampsia severity in pregnant women. *Pak J Med Sci*. 2018;34(4):869-73.
  24. Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112(3):280-5.
  25. Elia EG, Robb AO, Hemming K, Price MJ, Riley RD, French-Constant A, et al. Is the first urinary albumin/creatinine ratio (ACR) in women with suspected preeclampsia a prognostic factor for maternal and neonatal adverse outcome? A retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. mai 2017;96(5):580-8.
  26. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 9 juill 2012;345:e4342.
  27. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 12 févr 2004;350(7):672-83.
  28. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):71-8.
  29. Rana S, Salahuddin S, Mueller A, Berg AH, Thadhani RI, Karumanchi SA. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features. *Pregnancy Hypertension*. 1 juill 2018;13:100-6.
  30. Suresh S, Patel E, Mueller A, Morgan J, Lewandowski WL, Verlohren S, et al. The additive role of angiogenic markers for women with confirmed preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 7 nov 2022;
  31. Hodel M, Blank PR, Marty P, Lapaire O. sFlt-1/PIGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. *Dis Markers*. 2019;2019:4096847.
  32. Lou W zhen, Jiang F, Hu J, Chen X xu, Song Y na, Zhou X ya, et al. Maternal Serum Angiogenic Factor sFlt-1 to PIGF Ratio in Preeclampsia: A Useful Marker for Differential Diagnosis and Prognosis Evaluation in Chinese Women. *Dis Markers*. 16 juill 2019;2019.
  33. Gurnadi JI, Mose J, Handono B, Satari MH, Anwar AD, Fauziah PN, et al. Difference of concentration of placental soluble fms-like tyrosine kinase-1(sFlt-1), placental growth factor (PIGF), and sFlt-1/PIGF ratio in severe preeclampsia and normal pregnancy. *BMC Research Notes*. 4 oct 2015;8(1):534.
  34. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredo WK, Ephraim RKD, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 25 août 2015;15.
  35. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1 janv 2021;137(1):72-81.
  36. Zeng L, Liao C. Multivariate logistic regression analysis of preeclampsia in patients with pregnancy induced hypertension and the risk predictive value of monitoring platelet, coagulation function and thyroid hormone in pregnant women. *Am J Transl Res*. 15 sept 2022;14(9):6805-13.
  37. Ukah UV, Payne BA, Hutcheon JA, Chappell LC, Seed PT, Conti-Ramsden FI, et al. Placental growth factor for the prognosis of women with preeclampsia (fullPIERS model extension): context matters. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 5 nov 2020;20(1):668.