

# Intérêt du dosage des marqueurs angiogéniques et antiangiogéniques dans la prise en charge de la prééclampsie

Dre CATHERINE MCCAREY<sup>a,\*</sup>, Dr JONATHAN BAERT<sup>b,\*</sup>, Dre MARIE-PIERRE MATHEY<sup>a</sup>,  
Pre BEGOÑA MARTINEZ DE TEJADA<sup>c</sup>, Dr YVAN VIAL<sup>d</sup>, Dre NADIA BERKANE<sup>a</sup> et Dr WAWRZY RIEDER<sup>b</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 2031-6

La prééclampsie est une pathologie d'origine placentaire spécifique à la grossesse humaine. C'est l'une des principales causes de morbi-mortalité maternelle et périnatale. L'utilisation du dosage de marqueurs angiogéniques et antiangiogéniques qui reflètent la dysfonction placentaire, cause de la prééclampsie, représente une évolution majeure dans la prise en charge des femmes présentant une suspicion de prééclampsie. Le ratio sFlt1/PlGF, pris en charge par les caisses d'assurance depuis juillet 2019, permet d'assister la démarche diagnostique. Le rule out permet, lorsque le ratio est bas, d'exclure la pathologie avec une haute valeur prédictive négative et ainsi d'éviter une hospitalisation inutile ou une naissance prématurée. En revanche, le rule in a une moindre performance (faible valeur prédictive positive) pour confirmer la pathologie.

## Clinical value of angiogenic and anti-angiogenic marker assay in preeclampsia

*Preeclampsia is a disease which originates in the placenta and is specific to human pregnancy. It is one of the main causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. The introduction of assays for angiogenic and anti-angiogenic markers reflecting placental dysfunction, which lies at the root of preeclampsia, is a turning point in the management of women with suspected preeclampsia or with an atypical form of the disease. The sFlt1/PlGF ratio assay, which has been covered by health insurance since July 2019, is a valuable diagnostic aid: the disease can be ruled out, with a high negative predictive value, when the ratio is low, thus avoiding unnecessary hospital admission and premature delivery. A high ratio can help to confirm the diagnosis of preeclampsia, albeit with a lower positive predictive value.*

<sup>a</sup>Service d'obstétrique, Département Femme, Enfant, Adolescent, HUG, 1211 Genève 14, <sup>b</sup>Service d'obstétrique, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Service d'obstétrique, Département Femme, Enfant, Adolescent, HUG, 1211 Genève 14, et Faculté de médecine, Université de Genève (UNIGE), 1211 Genève 4, <sup>d</sup>Service d'obstétrique, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne, et Faculté de biologie et médecine, Université de Lausanne (UNIL), 1011 Lausanne  
catherine.mccarey@hcuge.ch | jonathan.baert@chuv.ch  
marie-pierre.mathey@hcuge.ch | begona.martinezdetejada@hcuge.ch  
yvan.vial@chuv.ch | nadia.berkane@hcuge.ch | wawrzy.rieder@chuv.ch  
\*Ces auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

## INTRODUCTION

### Prééclampsie: définition, épidémiologie

La prééclampsie (PE) est une maladie de la grossesse humaine et une des principales causes de morbidité et mortalité maternelle et périnatale; 16% des décès maternels dans le monde sont attribuables à une pathologie hypertensive.<sup>1</sup> En Suisse, l'incidence de la PE est de 2,5%.<sup>2</sup> Chez les femmes avec antécédent de PE, on note une augmentation du risque cardiovasculaire plus de 20 ans après l'accouchement ainsi qu'une diminution de l'espérance de vie.<sup>3</sup>

La forme classique de la PE est l'association d'une hypertension artérielle débutant après 20 semaines d'aménorrhée (SA) et d'une protéinurie (spot urinaire (protéinurie/créatininurie > 30)). Il s'agit cependant d'une pathologie plus polymorphe que ne le décrit cette définition et celle-ci a été élargie par les différentes sociétés médicales à une hypertension artérielle nouvelle après 20 SA associée à une atteinte d'organe cible (**tableau 1**).

### La prééclampsie, une pathologie placentaire

La PE est une pathologie d'origine placentaire liée à une ischémie ou inflammation placentaire<sup>4</sup> ainsi qu'à des phénomènes d'ischémie-reperfusion<sup>5</sup> placentaire. Les signes cliniques maternels surviennent plus tardivement que les anomalies placentaires. Longtemps étudiée de manière globale, il est apparu ces dernières années que l'on doit scinder les cas de PE en deux groupes selon l'âge gestationnel de survenue de la pathologie clinique: les formes précoces avant 34 SA, les formes tardives dès 34 SA. Les premières semblent liées à des défauts d'implantation et correspondent aux formes majoritairement les plus sévères, alors que les secondes sont plutôt à mettre en lien avec des étiologies maternelles comme le syndrome métabolique.

Le seul traitement curatif à disposition est le retrait du placenta, c'est-à-dire l'accouchement. Ce traitement peut conduire à une prématurité induite et donc à des complications chez le nouveau-né.

### Une pathologie sévère avec des difficultés de diagnostic

La PE représente une pathologie potentiellement lourde de conséquences pour la mère et l'enfant. Elle motive souvent une hospitalisation afin d'effectuer une surveillance rappo-

**TABLEAU 1 Critères diagnostiques de la prééclampsie**

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; AIT: accident ischémique transitoire; CIVD: coagulation intravasculaire disséminée; CNGOF: Collège national des gynécologues et obstétriciens français; GCS: Glasgow coma scale; HRP: hématome retro-placentaire; ISSHP: International Society for the Study of hypertension in pregnancy; LDH: lactate déshydrogénase; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; OAP: œdème aigu pulmonaire; PAS/PAD: pression artérielle systolique/diastolique; PE: prééclampsie; PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome; RCIU: retard de croissance intra-utérin; ROT: réflexes ostéo-tendineux; SA: semaines d'aménorrhée; SGOC: Société des gynécologues et obstétriciens du Canada; ↑: augmentation; ↓: diminution.

<sup>a</sup>Syndrome HELLP: association d'hémolyse, cytolysé hépatique et thrombopénie; <sup>b</sup>Critères de PE sévère.

<b>CNGOF (2010)</b>	<p><b>HTA gestationnelle:</b> PAS &gt; 140 mm Hg et/ou PAD &gt; 90 mm Hg, survenant après 20 SA et disparaissant avant la fin de la 6<sup>e</sup> semaine du post-partum</p> <p><b>PE:</b> association d'une HTA gestationnelle à une protéinurie (&gt; 0,3 g/24 h)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PE sévère:</b> PE avec au moins l'un des critères suivants: <ul style="list-style-type: none"> <li>– HTA sévère (PAS &gt; 160 mmHg et/ou PAD &gt; 110 mmHg)</li> <li>– Atteinte rénale avec oligurie (&lt; 500 ml/24 h) ou créatinine &gt; 135 µmol/l, ou protéinurie &gt; 5 g/j</li> <li>– OAP ou barre épigastrique persistante ou syndrome HELLP<sup>a</sup></li> <li>– Éclampsie ou troubles neurologiques (troubles visuels, ROT polycinétiques, céphalées), thrombopénie &lt; 100 G/l</li> <li>– HRP ou retentissement fœtal</li> </ul> </li> <li>• <b>PE précoce:</b> survenant avant 32 SA</li> </ul>
<b>SGOC (2014)</b>	<p>HTA gestationnelle (PAS &gt; 140 mmHg et/ou PAD &gt; 90 mmHg) avec un ou plusieurs des signes suivants:</p> <p><b>Protéinurie nouvelle</b>, ou 1 ou plus des atteintes/complications sévères:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Système nerveux central:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Atteintes:</b> céphalées, troubles visuels</li> <li>– <b>Complications sévères:</b> éclampsie, PRES, cécité corticale ou décollement de rétine, GCS &lt; 13, AVC, AIT</li> </ul> </li> <li>• <b>Cardio-respiratoire:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Atteintes:</b> dyspnée, douleurs thoraciques, saturation en oxygène &lt; 97%</li> <li>– <b>Complications sévères:</b> HTA sévère non contrôlée, saturation en oxygène &lt; 90%, nécessité de ≥ 50% d'oxygène plus d'une heure ou d'une intubation, OAP, nécessité d'inotropes cardiaques, ischémie ou infarctus cardiaque</li> </ul> </li> <li>• <b>Hématologie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Atteintes:</b> thrombopénie, troubles de la crase, leucocytose</li> <li>– <b>Complications sévères:</b> thrombopénie &lt; 50 G/l, transfusion de produits sanguins</li> </ul> </li> <li>• <b>Appareil rénal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Atteintes:</b> ↑ créatininémie, ↑ acide urique</li> <li>– <b>Complications sévères:</b> créatininémie &gt; 150 µmol/l sans pathologie rénale antérieure, nécessité de dialyse</li> </ul> </li> <li>• <b>Foie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Atteintes:</b> nausées, vomissements, douleur en hypochondre droit ou barre épigastrique, ↑ transaminases, LDH ou bilirubine, ↓ albuminémie</li> <li>– <b>Complications sévères:</b> dysfonction hépatique (INR × 2 en l'absence d'anti-vitamine K), hématome sous-capsulaire avec ou sans rupture</li> </ul> </li> <li>• <b>Atteinte fœtoplacentaire:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Atteintes:</b> anomalies du rythme cardiaque, RCIU, oligoamnios, diastole ombilicale nulle ou reverse flow</li> <li>– <b>Complications sévères:</b> HRP avec détresse maternelle ou fœtale, onde a négative (Doppler canal d'Arantius), mort in utero</li> </ul> </li> </ul> <p><b>PE sévère:</b> PE avec une ou des complications sévères</p>
<b>ISSHP (2018)<sup>32</sup></b>	<p>HTA <i>de novo</i> après 20 SA accompagnée d'un ou plusieurs des signes suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Protéinurie</b></li> <li>• <b>Dysfonction d'un autre organe maternel:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dysfonction rénale (créatininémie ≥ 90 µmol/l)</li> <li>– Dysfonction hépatique (transaminases élevées et/ou douleur en hypochondre droit ou barre épigastrique)</li> <li>– Dysfonction neurologique (éclampsie, altération mentale, cécité, AVC, ou plus souvent hyperréflexie avec clonies, céphalées sévères avec hyperréflexie, scotomes visuels persistants)</li> <li>– Complications hématologiques (thrombopénie, CIVD, hémolyse)</li> </ul> </li> <li>• <b>Dysfonction utéro-placentaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– RCIU</li> </ul> </li> </ul>
<b>NICE (2019)<sup>33</sup></b>	<p>HTA gestationnelle (PAS &gt; 140 mmHg ou PAD &gt; 90 mmHg) apparaissant après 20 SA accompagnée d'un ou plusieurs des signes suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéinurie (ratio protéine/créatinine ≥ 30 mg/mmol ou 2+ au stick)</li> <li>OU</li> <li>• Autre atteinte d'organe maternel</li> <li>• Hépatique</li> <li>• Rénale</li> <li>• Neurologique</li> <li>• Hématologique</li> <li>OU</li> <li>• Dysfonction utéro-placentaire (comprend RCIU, anomalie Doppler ombilicale ou mort in utero)</li> </ul>
<b>ACOG (2020)<sup>34</sup></b>	<p><b>HTA gestationnelle + protéinurie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS ≥ 140 mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg à 2 reprises et à 4 heures d'intervalle chez une patiente &gt; 20 SA et précédemment normotensive</li> <li>• PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg<sup>b</sup> mesurées au moins deux fois à quelques minutes d'intervalle</li> <li>• Protéinurie: un ratio protéinurie sur créatininurie ≥ 30</li> </ul> <p><b>Ou en absence de protéinurie, HTA nouvelle avec un des signes suivants:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie: &lt; 100 G/l<sup>b</sup></li> <li>• Insuffisance rénale: créatininémie &gt; 97 µmol/l ou une créatininémie doublée en l'absence de pathologie rénale<sup>b</sup></li> <li>• Altération de la fonction hépatique: tests de fonction hépatique supérieurs à &gt; 2x la norme,<sup>b</sup> importante douleur en hypochondre droit ou épigastrique persistante sans diagnostic alternatif<sup>b</sup></li> <li>• OAP<sup>b</sup></li> <li>• Symptômes visuels ou neurologiques:<sup>b</sup> céphalées d'apparition nouvelle ne répondant pas au paracétamol et sans diagnostic alternatif, ou troubles visuels</li> </ul>

(Adapté de réf. 6).

chée des paramètres cliniques et biologiques et indiquer le meilleur moment pour accoucher.

Si, dans certains cas, le tableau clinique est classique, la difficulté de prise en charge réside dans les tableaux cliniques incomplets, à des termes de grossesse précoces ou dans les cas de pathologies préexistantes pouvant mimer une PE (pathologie rénale, lupus). Ces cas complexes peuvent induire une sous-estimation de la situation ou de « fausses » suspicions de PE. Le développement, ces dernières années, de tests utilisant des marqueurs angiogéniques et antiangiogéniques qui reflètent la dysfonction placentaire à l'origine de la PE représente une évolution majeure dans la prise en charge de ces patientes.

## IMPLICATION DES FACTEURS ANGIOGÉNIQUES ET ANTIANGIOGÉNIQUES DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRÉÉCLAMPSIE

La physiopathologie de la PE est expliquée en partie par un statut antiangiogénique lié à un déséquilibre entre des facteurs pro (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Placental Growth Factor (PlGF)) et antiangiogéniques (Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 (sFlt1)).<sup>6</sup>

### Historique

Une étude de Maynard et coll. en 2003 a démontré une production placentaire excessive de sFlt1 chez les patientes prééclamptiques qui était, dans un modèle murin, à l'origine d'une dysfonction endothéliale et d'un syndrome comprenant protéinurie, hypertension et endothéliose glomérulaire.<sup>7</sup> Cet effet était en lien avec l'antagonisme du sFlt1 sur les effets physiologiques du VEGF et du PlGF, notamment la vasodilatation, contribuant ainsi à l'apparition d'une hypertension.<sup>7</sup> La diminution des taux de VEGF et de PlGF libres était proportionnelle à l'augmentation de la concentration sérique du sFlt1.<sup>7</sup> Ces auteurs ont démontré que l'excès du sFlt1 est à même d'entraîner à lui seul une dysfonction endothéliale généralisée et une partie du tableau clinique de la PE.<sup>7</sup> Il est cependant intéressant de noter que d'autres symptômes de la PE tels que la thrombopénie n'étaient pas reproductibles chez les animaux traités par sFlt1, suggérant l'implication d'autres facteurs.

### VEGF

Le VEGF est un facteur proangiogénique et vasodilatateur. Il induit aussi une perméabilité capillaire. Il est essentiel dans le maintien de l'intégrité de la barrière glomérulaire.<sup>7</sup> Le VEGF est produit entre autres par la paroi vasculaire<sup>8</sup> (cellules endothéliales et musculaires lisses) et le trophoblaste.<sup>9</sup> Sa production est stimulée par l'hypoxie. Il joue un rôle dans le tonus vasculaire et la régulation de la pression artérielle, favorisant la production de monoxyde d'azote et de prostacycline<sup>10,11</sup> qui sont des molécules vasodilatatrices.<sup>12</sup> Les inhibiteurs du VEGF entraînent ainsi une hypertension et une protéinurie.<sup>13</sup> La diminution de production du VEGF par les podocytes entraîne une protéinurie massive et une endothéliose glomérulaire.<sup>14</sup>

Au cours de la PE, le taux de VEGF total est élevé (peut-être induit par l'hypoxie) mais sa forme libre fonctionnelle est diminuée du fait de l'excès de sFlt1.<sup>7</sup> Le VEGF est présent

à des concentrations sanguines très faibles, qu'il s'agisse d'une grossesse compliquée de PE ou non, et est de ce fait peu accessible à un dosage par les méthodes courantes.

### PlGF

Le PlGF est un facteur de croissance protéique de la famille du VEGF qui stimule l'angiogenèse et la lymphangiogenèse.<sup>15</sup> Il agit principalement en déplaçant le VEGF du VEGF receptor 1 (VEGFR1) vers son récepteur d'activité, le VEGFR2.<sup>11</sup> Son taux augmente durant les deux premiers trimestres de la grossesse et diminue après 32 SA.<sup>16,17</sup> Il est produit par les cellules trophoblastiques et par d'autres tissus, particulièrement des tissus tumoraux.<sup>18</sup> Contrairement à ce qui survient dans les autres tissus, où la production basale augmente sous l'effet de l'hypoxie ou de l'inflammation, l'hypoxie au sein du placenta entraîne une baisse de la production du PlGF.<sup>19,20</sup> Cette diminution des taux de PlGF précède les manifestations cliniques de la PE et peut être présente dès le 1<sup>er</sup> trimestre.<sup>16</sup>

### Un récepteur soluble (sFlt1) et des récepteurs membranaires (VEGFR1 et VEGFR2)

Le sFlt1 est le récepteur soluble du VEGF de type 1 (sVEGFR1), il fixe aussi le PlGF produit par le trophoblaste et agit comme modulateur négatif.<sup>21</sup> Ses taux sont très bas avant 20 SA, puis sa production augmente au cours de la grossesse et de manière plus importante dès 29-30 SA. L'hypoxie placentaire est à l'origine d'une augmentation de la production de sFlt1.<sup>22</sup> Le taux sérique du sFlt1 est significativement plus élevé dans les grossesses avec PE et est pour certains auteurs corrélé à la sévérité de la maladie.<sup>7</sup> Le VEGF et le PlGF exercent leurs effets angiogéniques et vasorelaxants favorables au développement de la grossesse via une fixation à leurs récepteurs membranaires (VEGFR2 pour VEGF et VEGFR1 pour le PlGF). L'effet antiangiogénique et vasoconstricteur du sFlt1 s'exerce à travers la captation du VEGF et du PlGF,<sup>7</sup> induisant une baisse de fixation à leurs récepteurs membranaires.<sup>7</sup> La diminution du VEGF au niveau glomérulaire, telle que celle induite par un excès de sFlt1, entraîne une protéinurie.<sup>7</sup>

On peut noter que la baisse du PlGF circulant débute avant même l'augmentation du sFlt1,<sup>16</sup> car sous l'effet des phénomènes d'hypoxie placentaire, il existe aussi une diminution de sa synthèse.<sup>19,20</sup>

## APPLICATIONS CLINIQUES DES MARQUEURS ANGIOGÉNIQUES

Le ratio sFlt1/PlGF est plus performant que le dosage de l'un ou l'autre marqueur seul

### sFlt1

Le taux de sFlt1 augmente au moins 5 semaines avant les premiers signes de PE.<sup>16,23</sup> Un taux de sFlt1 dans le quartile le plus élevé entre 21 et 32 SA permet de prédire la survenue d'une PE précoce (odds ratio (OR) : 5,1; intervalle de confiance (IC) 95% : 2,0-13,0) et, entre 33 et 41 SA, une PE à terme (OR : 6,0; IC 95% : 2,9-12,5).<sup>16</sup>

PIGF

Les taux de PIGF sont plus bas chez les patientes qui ont développé par la suite une PE que chez les contrôles dès 13-16 SA. Ces différences étaient d'autant plus marquées à l'approche des symptômes cliniques.<sup>16</sup>

Ratio

Le ratio sFlt1/PIGF est un meilleur prédicteur de la PE précoce<sup>24</sup> que le sFlt1<sup>17</sup> ou le PIGF seul.<sup>25,26</sup>

Modèles de prédiction existants

En 2014, Verlhoren<sup>17</sup> a montré qu'un ratio > 85 avant 34 SA et > 110 après 34 SA permettait de confirmer une PE précoce avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 88 et 99,5% et une PE tardive avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 58,2 et 95,5% (figure 1). La variation du seuil de 85 avant 34 SA à 110 après 34 SA est liée à la baisse physiologique du PIGF en fin de grossesse qui augmente artificiellement le ratio quelle que soit l'issue de la grossesse.

En 2016, Zeisler et coll. ont mis en évidence que dans une population avec suspicion de PE entre 24 et 36+6 SA, un ratio sFlt1/PIGF ≤ 38 permettait de prédire l'absence de PE dans la semaine après le dosage avec une valeur prédictive négative de 99,3%.<sup>27</sup>

TESTS À DISPOSITION SUR LE MARCHÉ

Deux tests sont disponibles en Suisse: 1) Elecsys (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), dont le prix catalogue d'un lot de 100 tests pour sFlt1 et 100 tests pour PIGF est d'environ 3400 CHF × 2 soit 6800 CHF, et 2) BRAHMS Kryptor (Thermo Fisher Scientific, Hennigsdorf, Germany), dont le prix catalogue d'un lot de 75 tests pour sFlt1 et 75 tests pour PIGF est d'environ 6300 CHF. L'obtention du résultat est rapide (< 1 heure).

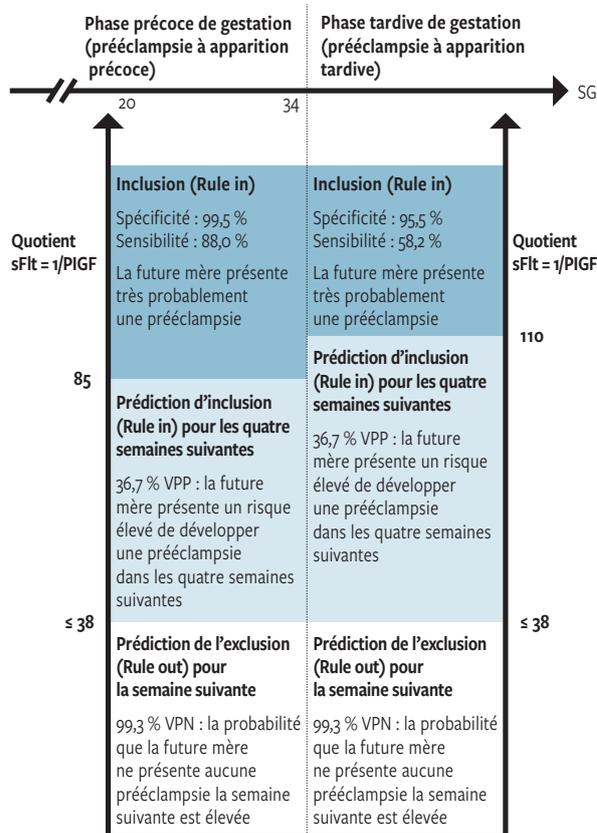
UTILISATION DU RATIO SFLT1/PLGF DANS LE DIAGNOSTIC DE LA PRÉÉCLAMPSIE

Le ratio doit être utilisé seulement en présence d'un tableau clinique faisant suspecter une PE. Il ne devrait pas être utilisé pour confirmer un diagnostic de PE si le tableau clinique est évident en raison du risque de faux négatifs (la sensibilité n'est que de 58% après 34 SA). L'interprétation du test n'est pas possible en présence d'une insuffisance rénale marquée car le PIGF est éliminé par voie rénale.<sup>6</sup>

Il faut signaler que les cut-offs mentionnés ci-dessous, validés pour Elecsys (figure 1) ne sont pas applicables à Kryptor.<sup>28</sup> Pour celui-ci, le fabricant fournit des normes sous forme de percentiles (figure 2). Des études de grande envergure ont été menées pour tester l'utilisation d'Elecsys, ce n'est pas encore le cas pour Kryptor, pour lequel les échantillons étudiés étaient plus modestes. D'autres études sont nécessaires afin de valider des seuils spécifiques pour ce dernier. Elecsys montrait une meilleure spécificité mais une sensibilité plus faible que Kryptor à tous les âges gestationnels, excepté le rule out des PE tardives, où la sensibilité était identique.

FIG 1 Valeurs de référence pour le ratio sFlt1/PIGF avec le test Elecsys

sFlt-1/PIGF: Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor; SG: semaine de grossesse; VPN: valeur prédictive négative; VPP: valeur prédictive positive.



© 2018 Roche – Roche Diagnostics (Suisse).

FIG 2 Valeurs de référence pour le ratio sFlt1/PIGF avec le test Kryptor

sFlt-1/PIGF: Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor.

sFlt-1/PIGF ratio				
Gestational age (completed weeks)	n	5 <sup>th</sup> percentile	Median	95 <sup>th</sup> percentile
14-19	21	5	14	26
20-24	60	1	4	17
25-28	66	1	3	9
29-33	44	1	3	35
34-36	39	2	17	158
37-delivery	117	2	29	131

(Thermo Scientific BRAHMS).

Rule out: ratio ≤ 38

La connaissance d'un ratio « normal » (≤ 38) est très utile, car en raison d'une excellente valeur prédictive négative d'environ 99,3%, cela permet d'infirmar une PE ou sa survenue dans les 7 jours suivant la réalisation des dosages.

Le test est donc performant pour exclure une pathologie.<sup>27</sup> Même si le médecin ne doit pas perdre de vue la situation clinique, un résultat  $\leq 38$  permet de rassurer la patiente et les cliniciens et d'éviter une surmédicalisation inutile (hospitalisation, maturation pulmonaire). Selon les situations cliniques, on pourra entièrement rassurer la patiente ou mettre en place un suivi ambulatoire.

Selon une étude suisse de 2019,<sup>29</sup> l'implémentation du dosage sFlt1/PlGF chez les patientes avec suspicion de PE permettrait des économies (environ 350.-/patiente, soit env. 2000000.-/année) à travers une diminution des coûts d'hospitalisation évitable.

### Rule in: ratio > 85 avant 34 SA ou > 110 après 34 SA

Dans ce cas, le ratio permet de conclure à un risque élevé de PE.

### Zone grise

Lorsque le résultat est compris entre 38 et 85/110, on se situe dans une «zone grise». La prise en charge doit être guidée par la clinique. On retiendra qu'un tiers de ces patientes va développer une PE dans les 4 semaines qui suivent (valeur prédictive positive (VPP): 36,7%).<sup>27</sup>

### Répétition du test selon l'évolution clinique

Après un premier test négatif lors d'une suspicion de PE, on pourra le répéter pour suivre l'évolution du ratio 1 à 3 semaines plus tard si la situation clinique le nécessite.

### Prééclampsie cliniquement établie

Certains auteurs proposent de répéter le ratio pour suivre l'évolution d'une PE confirmée,<sup>30</sup> mais à ce jour la Société suisse de gynécologie et d'obstétrique (SGGG) souligne que cette démarche ne devrait être réservée qu'aux études cliniques.<sup>31</sup>

### REMBOURSEMENT

En Suisse, le test sFlt1/PlGF fait partie de la liste des analyses depuis juillet 2019; son coût de 160 CHF est pris en charge par les caisses maladie<sup>31</sup> aux conditions suivantes:

- dès 20 SA;
- suspicion de PE;
- contrôle de suivi en cas de PE avérée;
- prescription du test par des médecins spécialistes en gynécologie-obstétrique.

Au cours d'une étude de qualité réalisée aux HUG entre mi-octobre et mi-décembre 2019 sur 34 patientes chez lesquelles 40 prélèvements avaient été effectués, 200 dosages avaient été nécessaires. Ce nombre élevé de mesures s'explique par l'utilisation de deux tests-contrôles par jour pour le calibrage des machines de mesure, indépendamment du nombre de dosages effectués.

Comme il s'effectue peu de mesures du ratio mensuellement au sein d'un laboratoire, si celui-ci automatise les contrôles de façon quotidienne, comme cela est généralement le cas pour les grands laboratoires, cela peut générer des charges pour ceux-ci ou la structure hospitalière, de l'ordre de 2000 CHF par mois (coût de la calibration: 68 CHF par jour). À l'échelle du système de santé, cette perte est contrebalancée par une économie de frais d'hospitalisation évitables.

### CONCLUSION

L'utilisation du ratio sFlt1/PlGF représente une avancée dans la prise en charge des patientes présentant une suspicion de PE, en particulier dans les formes atypiques ou à des termes de grossesse précoces. Le ratio est utile pour infirmer ou confirmer la maladie dans certaines présentations cliniques incertaines, mais il doit être employé avec précaution dans les cas de PE avérée. Le coût du test n'est pas négligeable en cas d'automatisation des contrôles, il est cependant contrebalancé par une économie associée à une diminution des hospitalisations et consultations évitables. De nombreux autres marqueurs sont en cours d'étude en vue d'une application clinique future dans le diagnostic de la PE.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'utilisation du ratio sFlt1/PlGF (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1/ Placental Growth Factor) est d'un intérêt majeur dans la démarche diagnostique des patientes avec une suspicion de prééclampsie (PE) précoce ou lors de présentations atypiques
- Le ratio sFlt1/PlGF doit être interprété avec prudence dans les PE avérées et en fin de grossesse
- Lorsqu'un diagnostic de PE peut être écarté, le bénéfice est maternel et périnatal (pas de surmédicalisation inutile de la grossesse, diminution du risque de prématurité induite) mais également pour le système de santé (diminution des hospitalisations évitables)

1 Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet Lond Engl* 2006;367:1066-74.

2 Purde M-T, Baumann M, Wiedemann U, et al. Incidence of preeclampsia in pregnant Swiss women. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14175.

3 Behrens I, Basit S, Melbye M, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in

women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ* 2017;358:j3078.

4 Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-4.

5 Hung T-H, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res* 2002;90:1274-81.

6 Nadia B. Stéroïdogénèse anormale et statut anti-angiogénique au cours de la prééclampsie : Utilisation potentielle comme biomarqueurs. Thèse de doctorat en Sciences de la vie et de la santé. 2019.

7 \*\*Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.

8 Pan P, Fu H, Zhang L, et al. Angiotensin II upregulates the expression of placental growth factor in human vascular endothelial cells and smooth muscle cells. *BMC Cell Biol* 2010;11:36.

9 Shore VH, Wang TH, Wang CL, et al. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta* 1997;18:657-65.

- 10 Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer* 2011;2:1097-105.
- 11 Cudmore MJ, Hewett PW, Ahmad S, et al. The role of heterodimerization between VEGFR-1 and VEGFR-2 in the regulation of endothelial cell homeostasis. *Nat Commun* 2012;3:972.
- 12 He H, Venema VJ, Gu X, et al. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. *J Biol Chem* 1999;274:5130-5.
- 13 Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-34.
- 14 Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003;111:707-16.
- 15 Li B, Sharpe EE, Maupin AB, et al. VEGF and PlGF promote adult vasculogenesis by enhancing EPC recruitment and vessel formation at the site of tumor neovascularization. *FASEB J* 2006;20:1495-7.
- 16 Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
- 17 Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, 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. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2014;63:346-52.
- 18 Yonekura H, Sakurai S, Liu X, et al. Placenta growth factor and vascular endothelial growth factor B and C expression in microvascular endothelial cells and pericytes. Implication in autocrine and paracrine regulation of angiogenesis. *J Biol Chem* 1999;274:35172-8.
- 19 Chen C-P, Chen C-Y, Yang Y-C, Su T-H, Chen H. Decreased placental GCM1 (glial cells missing) gene expression in pre-eclampsia. *Placenta* 2004;25:413-21.
- 20 Chiang M-H, Liang F-Y, Chen C-P, et al. Mechanism of hypoxia-induced GCM1 degradation: implications for the pathogenesis of preeclampsia. *J Biol Chem* 2009;284:17411-9.
- 21 Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:10705-9.
- 22 Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004;145:4838-45.
- 23 Hertig A, Berkane N, Lefevre G, et al. Maternal serum sFlt-1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem* 2004;50:1702-3.
- 24 Black C, Al-Amin A, Stolarek C, et al. Midpregnancy prediction of pre-eclampsia using serum biomarkers sFlt-1 and PlGF. *Pregnancy Hypertens* 2019;16:112-9.
- 25 Lim JH, Kim SY, Park SY, et al. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. *Obstet Gynecol* 2008;111:1403-9.
- 26 Stepan H, Hund M, Gencay M, et al. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PlGF ratio versus PlGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2016;35:295-305.
- 27 \*\*Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13-22.
- 28 Stepan H, Hund M, Dilba P, Sillman J, Schlembach D. Elecsys® and Kryptor immunoassays for the measurement of sFlt-1 and PlGF to aid preeclampsia diagnosis: are they comparable? *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1339-48.
- 29 Hodel M, Blank PR, Marty P, Lapaire O. sFlt-1/PlGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. *Dis Markers* 2019;2019:4096847.
- 30 \*Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:241-6.
- 31 Surbek D, Hodel M, Baumann M, Lapaire O. Utilisation du test Flt-1/PlGF dans le diagnostic de la pré-éclampsie. *Avis d'experts* 2019;67.
- 32 Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291-310.
- 33 Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC, Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019;366:l5119.
- 34 Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020;135:1492-5.

\* à lire

\*\* à lire absolument