

L'UTILISATION DU RATIO sFLT-1/PLGF DANS LA PRÉÉCLAMPSIE : une analyse rétrospective monocentrique

L. VERBEURGT (1), F. CHANTRAINE (2), J. DE MARCHIN (3), J.-M. MINON (4), M. NISOLLE (5)

RÉSUMÉ : La Fms-like tyrosine kinase 1 soluble (sFlt-1) est un facteur anti-angiogénique libéré en quantité excessive dans la prééclampsie (PE) et impliqué dans la dysfonction endothéliale. Il est comparé au facteur de croissance placentaire pro-angiogénique (PlGF) qui diminue dans la PE. Le ratio sFlt-1/PlGF est présenté dans la littérature comme outil dans la prédiction de la prééclampsie. Un ratio < 38 confirme l'absence de prééclampsie à court terme. Un ratio ≥ 85 dans la PE précoce (avant 34 semaines d'aménorrhée (SA)) et ≥ 110 dans la PE tardive (après 34 SA) peut poser le diagnostic de prééclampsie. Dans cette étude rétrospective monocentrique, le ratio sFlt-1/PlGF a été dosé chez 183 patientes à risque de PE dont 67 ont présenté une prééclampsie. Le ratio sFlt-1/PlGF médian pour toutes les patientes évaluées est 100,3. Le ratio médian pour les patientes ayant déclaré une prééclampsie (N=67) est 212,7 alors que celui des femmes sans prééclampsie (N=116) est de 35,4. En accord avec ces analyses, un ratio sFlt-1/PlGF ≥ 38 possède une sensibilité égale à 95,5 % et une spécificité égale à 73,3 % dans la mise au point de la PE. Les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) sont, respectivement, 67,4 % et 96,6 %. Ces résultats suggèrent que le ratio sFlt-1/PlGF peut être une aide dans le diagnostic de la prééclampsie.

MOTS-CLÉS : Prééclampsie - Grossesse - Prédiction - Facteurs angiogéniques - ratio sFlt-1/PlGF

USE OF sFLT-1/PLGF RATIO IN PREECLAMPSIA : A MONOCENTRIC RETROSPECTIVE ANALYSIS

SUMMARY : Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) is an anti-angiogenic factor released in higher amounts in preeclampsia and implicated in endothelial dysfunction. sFlt-1/PlGF ratio is used in the prediction of preeclampsia. An sFlt-1/PlGF ratio < 38 predicts the short-term absence of preeclampsia. A ratio ≥ 85 (early-onset PE) or ≥ 110 (late-onset of PE) could diagnose preeclampsia. In this study, sFlt-1/PlGF ratio has been measured in 183 patients. Sixty-seven preeclampsia have been diagnosed preeclamptic at delivery. The median sFlt-1/PlGF ratio was 100.3. The median ratio among women with preeclampsia (N=67) versus no preeclampsia (N=116) was 212.7 versus 35.4. In accordance with this analysis, an sFlt-1/PlGF ratio ≥ 38 has a sensibility of 95.5 % and a specificity of 73.3 %. The positive predictive value and the negative predictive value were 67.4 % and 96.6 %, respectively. These results suggest that sFlt-1/PlGF ratio is helpful in the diagnosis of preeclampsia.

KEYWORDS : Preeclampsia - Pregnancy - Prediction - Angiogenic factors - sFlt-1/PlGF ratio

INTRODUCTION

La prééclampsie est une pathologie gravidique fréquente. Elle survient dans environ 3 à 5 % des grossesses en Europe et représente une cause majeure de morbi-mortalité tant maternelle que fœtale, comme mentionné dans l'étude de Stepan et coll. (1). Elle se définit par une hypertension artérielle gravidique, à partir de 20 semaines d'aménorrhée (SA), associée à une protéinurie supérieure à 300 mg/24h. Sa présentation clinique et son décours sont variables selon chaque patiente, ce qui rend son évolution difficile à prévoir. Le Tableau I résume les différentes formes de prééclampsie ainsi que leurs critères cliniques.

La physiopathologie de la prééclampsie repose sur une anomalie de l'invasion trophoblastique, provoquant un défaut dans le remodelage des artères spiralées. Elle a pour conséquence une hypoperfusion placentaire responsable d'une hypoxie et d'un stress oxydatif du placenta. Le placenta libère une quantité accrue de facteurs anti-angiogéniques tels que la Fms-like tyrosine kinase-1 soluble (sFlt-1) et Endogline soluble (sEng). Comme l'expliquent Foidart et coll. (2), le Flt-1 est un récepteur pour les facteurs pro-angiogéniques Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et Placental Growth Factor (PlGF). Leur activité biologique est donc antagonisée lors de leur liaison à la version soluble sFlt-1. Ceci provoque alors un déséquilibre entre les facteurs pro-angiogéniques et les facteurs anti-angiogéniques : le taux sanguin de sFlt-1 est augmenté et le taux sanguin de PlGF est diminué en cas de prééclampsie. D'après Stepan et coll. (1), ce déséquilibre a pour conséquence une augmentation du ratio sFlt-1/PlGF détectable à partir de la seconde moitié de la grossesse. L'hypothèse est que c'est cette libération de facteurs anti-angiogéniques qui est à l'origine de la dysfonction endothéliale maternelle, elle-même à l'origine des symptômes lors de la pré-éclampsie.

(1) Etudiante, Université de Liège.

(2) Chef de clinique, (5) Chef de Service, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(3) Biologiste, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(4) Chef de service, Département de Biologie clinique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

TABLEAU I. DIFFÉRENTES FORMES DE PRÉÉCLAMPSIE EN FONCTION DE LEURS CRITÈRES CLINIQUES

PE	PE sévère	HELLP Syndrome
HTAG : PAS \geq 140 et/ou PAD \geq 90 mmHg + 1 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Protéinurie significative <ul style="list-style-type: none"> Tigette urinaire 2X • Ratio protéines/créatinine urinaire > 0,3 mg/dl • Protéinurie de 24h > 0,3 g/24h o Thrombopénie < 100.000/mm³ o Insuffisance rénale : créatininémie > 1,4 mg/dl o Cytolyse hépatique : transaminases > 2DS o OAP o Symptômes neurologiques ou visuels 	Présence de minimum 1 critère de sévérité chez une patiente prééclamptique : <ul style="list-style-type: none"> o HTAG sévère : PAD \geq 110 et/ou PAS \geq 160 mmHg o Thrombopénie < 100.000/mm³ o Signes d'imminence d'éclampsie : <ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Troubles visuels persistants • Hyperréflexie ostéotendineuse o Signes de cytolysé hépatique : <ul style="list-style-type: none"> • Barre épigastrique persistante • Transaminases \geq 70 UI/l o Signes d'insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> • oligurie (<100 ml/4h) persistante malgré un remplissage vasculaire • créatininémie >1,4 mg/dl <i>de novo</i> o OAP o Oligoamnios sévère 	Concept biologique <ul style="list-style-type: none"> o Hémolyse <ul style="list-style-type: none"> • Chute de l'Hb ou Hct > 10 % • Bilirubine totale > 1 mg/dl • Haptoglobine < 50 mg/100 ml • LDH > 600 UI/l o Cytolyse hépatique : TGO, TGP > 70 UI/l o Thrombopénie < 100.000/mm³
PE : prééclampsie; HTAG : hypertension artérielle gravidique; PAS : pression artérielle systolique; PAD : pression artérielle diastolique; OAP : œdème aigu du poumon; Hb : hémoglobine; Hct : hématocrite; HELLP : hémolysis elevated liver enzymes and low platelets.		

TABLEAU II. VALEURS DISCRIMINANTES DU RATIO sFlt-1/PlGF SELON L'ÂGE GESTATIONNEL (D'APRÈS STEPAN ET COLL.) (1)

	20-34 SA	\geq 34 SA
Exclusion de PE	ratio < 38	ratio < 38
A risque de PE	$38 \leq$ ratio < 85	$38 \leq$ ratio < 110
Diagnostic de PE	ratio \geq 85	ratio \geq 110

PE : prééclampsie; SA : semaines d'aménorrhée.

TABLEAU III. SITUATIONS CLINIQUES DES PATIENTES CHEZ QUI LE RATIO sFlt-1/PlGF A ÉTÉ DOSÉ

Critères	N = 183 (%)
Présence d'un ou plusieurs symptômes de PE	133 (72,68 %)
Doppler de l'artère utérine pathologique	1 (0,55 %)
RCIU ou suspicion de RCIU	22 (12 %)
Croissance fœtale anormale	2 (1,09 %)
Hydramnios	1 (0,55 %)
Doppler cérébral ou ombilical pathologique	2 (1,09 %)
Hématome rétro-placentaire	1 (0,55 %)
Rupture prématurée des membranes	3 (1,64 %)
Menace d'accouchement prématuré	3 (1,64 %)
Suspicion de cholestase gravidique	1 (0,55 %)
Métrorragies	4 (2,19 %)
Crise de porphyrie aiguë	1 (0,55 %)
Antécédent de PE ou de HELLP	9 (4,92 %)

TABLEAU IV. RÉSULTATS DE L'ANALYSE RÉTROSPECTIVE

Ratio sFlt-1/PlGF	PE à début précoce (< 34 SA)	PE à début tardif (\geq 34 SA)	Mix
Sensibilité	93,3 %	100 %	95,5 %
Spécificité	79,2 %	63,6 %	73,3 %
VPP	73,4 %	57,9 %	67,4 %
VPN	95 %	100 %	96,6 %

TABLEAU V. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS POUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION ÉTUDIÉE ET, SÉPARÉMENT, POUR LES SOUS-GROUPES CORRESPONDANT AU PE «À DÉBUT PRÉCOCE» ET AU PE «À DÉBUT TARDIF»

	Ensemble de la population PE		
	NON	OUI	TOTAL
Ratio sFlt-1/PlGF			
Négatif (< 38)	85 (73,3 %)	3 (4,5 %)	88 (48,1 %)
Positif (> 38)	31 (26,7 %)	64 (95,5 %)	95 (51,9 %)
Total	116	67	183

	PE à début précoce		
	NON	OUI	TOTAL
Ratio sFlt-1/PlGF			
Négatif (< 38)	57	3	60
Positif (> 38)	15	42	57
Total	72	45	117

	PE à début tardif		
	NON	OUI	TOTAL
Ratio sFlt-1/PlGF			
Négatif (< 38)	28	0	28
Positif (> 38)	16	22	38
Total	44	22	66

PE : prééclampsie

Le ratio sFlt-1/PlGF a donc été comparé chez des patientes prééclamptiques *versus* des patientes non prééclamptiques et 2 valeurs seuils ont pu être mises en évidence : 85, avant 34 SA, et 110 à partir de 34 SA. Un ratio au-delà de ces valeurs serait fortement suggestif de prééclampsie. L'étude Prognosis (3) a analysé ce ratio chez des patientes à risque d'une PE et a conclu qu'un ratio inférieur à 38 prédisait une

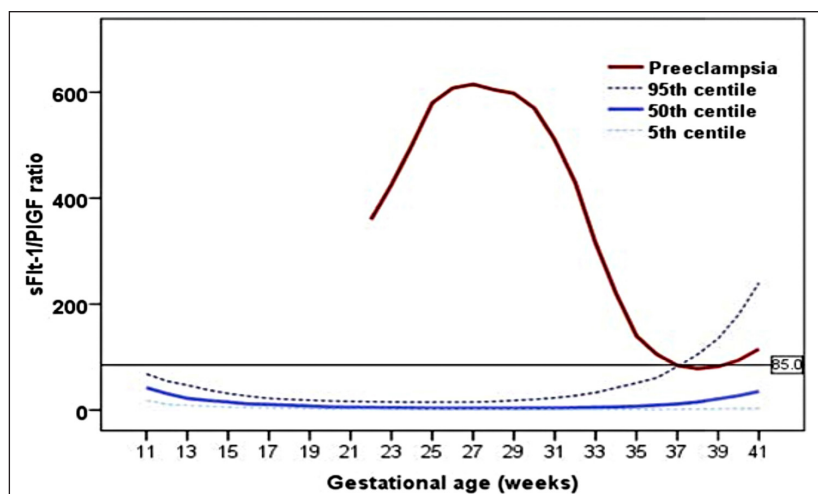


Figure 1. Concentrations sanguines maternelles du ratio sFlt-1/PIGF selon l'âge gestationnel. Les valeurs de références normales sont représentées en bleu (P5, P50, P95), celles durant une prééclampsie sont représentées en rouge. Le cut-off de 85 est représenté par la ligne noire horizontale (d'après Herraiz et coll.) (4).

absence de prééclampsie à court terme. A partir de ces différentes valeurs, Stepan et coll. (1) ont donc proposé une démarche clinique intégrant le ratio sFlt-1/PIGF comme outil prédictif lors d'une suspicion de prééclampsie.

Actuellement, le dosage du ratio sFlt-1/PIGF commence à être utilisé en pratique clinique afin de détecter les femmes à risque d'une prééclampsie. En effet, la valeur du ratio semble être corrélée à la sévérité de la maladie. De plus, il permettrait également d'identifier les femmes à haut risque de délivrance imminente.

COMMENT INTERPRÉTER CE RATIO sFLT-1/PLGF ? (Tableau II)

Comme l'expliquent Herraiz et coll. (4), la valeur du ratio sFlt-1/PIGF varie selon l'âge gestationnel. En effet, avec l'avancée de la gestation, les valeurs tendent à se rapprocher de celles d'une grossesse normale (Figure 1). Il faut donc interpréter le ratio selon l'âge gestationnel. De 24 SA à 34 SA (PE à début précoce), un ratio inférieur à 38 exclut une prééclampsie imminente (soit dans les 7 jours). Un ratio entre 38 et 85 augmente le risque de développer une PE dans les 4 semaines. Un ratio supérieur ou égal à 85 est hautement suggestif de prééclampsie. A partir de 34 SA (PE à début tardif), un ratio inférieur à 38 exclut quasi une prééclampsie imminente. Un ratio supérieur ou égal à 110 est hautement suggestif de prééclampsie.

Le service universitaire de Gynécologie-Obstétrique du CHR Citadelle de Liège dose le ratio sFlt-1/PIGF de ses patientes à risque de développer une PE. L'analyse de ces données a pour but d'évaluer rétrospectivement leur utilisation clinique et de valider le dosage du ratio

sFlt-1/PIGF comme outil dans le diagnostic et la mise au point de la prééclampsie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude s'étend du 1^{er} janvier 2013 au 23 septembre 2016. Elle comprend 260 dosages, incluant les patientes chez qui le ratio sFlt-1/PIGF a été dosé à plusieurs reprises. Le Tableau III reprend les différents symptômes et signes cliniques des patientes chez qui une prééclampsie a été suspectée ou a voulu être infirmée.

Cent quatre-vingt-trois données ont été analysées après avoir exclu les patientes pour lesquelles les données étaient manquantes ($n = 13$) et les patientes chez qui le ratio avait été dosé avant 20 semaines d'âge gestationnel ($n = 43$). Le nombre de patientes ayant fait une prééclampsie a été répertorié et corrélé à la valeur du ratio. A noter que, comme dans l'étude Prognosis (1), les anciens critères de prééclampsie ont été utilisés, à savoir : apparition d'une hypertension artérielle ($PAS \geq 140$ mmHg et/ou $PAD \geq 90$ mmHg) et d'une protéinurie (≥ 300 mg/24h) après 20 SA; ce choix a été fait afin d'être dans les mêmes conditions que celles retrouvées dans la littérature et, ainsi, de pouvoir réaliser la meilleure comparaison possible.

RÉSULTATS

Sur les 183 patientes, 67 (36,6 %) ont développé une prééclampsie. Le ratio sFlt-1/PIGF médian (P5 - P95) pour toutes les patientes confondues ($N = 183$) est 100,3 (10,0 - 190,6). Le ratio médian pour les patientes ayant déclaré une prééclampsie ($N = 67$) versus pas de prééclampsie ($N = 116$) est 212,7 (21,3 - 404,2)

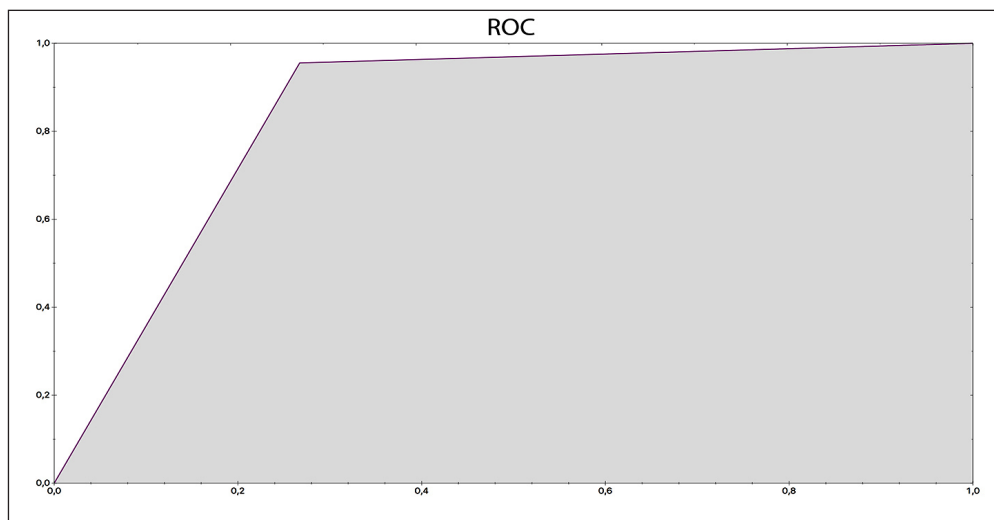


Figure 2. Courbe ROC pour l'utilisation du ratio sFlt-1/PIGF comme outil dans le diagnostic de prééclampsie. L'aire sous la courbe vaut 0,84399.

versus 35,4 (3,5 - 37,2). Le ratio médian pour les patientes prééclamptiques ayant eu une délivrance moins de 7 jours après le dosage (N = 35) versus une délivrance 7 jours ou plus après le dosage (N = 32) est égal à 291,4 (145,7 - 437,1) versus 115,8 (57,9 - 173,7).

Entre 20 et 34 SA, 60 patientes avaient un ratio inférieur à 38. Sur ces 60 patientes, 3 ont développé une prééclampsie dans les 7 jours. Dix des 14 patientes, dont le ratio laissait suspecter une prééclampsie dans les 4 semaines ($38 \leq \text{ratio} < 85$), en ont déclaré une. Dans les 43 patientes ayant un ratio ≥ 85 , 32 ont réellement développé une prééclampsie. Deux des 4 patientes ayant un ratio supérieur à 655 ont été induites dans les 2 jours. Parmi les 11 autres patientes non prééclamptiques, 2 ont manifesté uniquement de l'hypertension artérielle et 9 ont présenté un retard de croissance intra-utérin (RCIU).

A partir de 34 SA, 28 patientes avaient un ratio inférieur à 38. Aucune n'a développé de prééclampsie dans la semaine qui suivit. Vingt-cinq patientes avaient un ratio intermédiaire ($38 \leq \text{ratio} < 110$). Sur ces 25 patientes, 11 ont développé une prééclampsie dans les 4 semaines. Onze des 13 patientes ayant un ratio supérieur à 110 ont eu une prééclampsie diagnostiquée à l'accouchement. Trois patientes avaient un ratio supérieur à 201. Parmi elles, 2 ont été césarisées le jour même, la dernière a accouché suite à une induction 48 heures plus tard. Quant aux 2 patientes non prééclamptiques, l'une d'elle a bénéficié d'une césarienne en urgence pour altération des dopplers foetaux

ombilical et cérébral. La seconde a accouché à terme sans complication notable.

Comme en témoigne le Tableau IV, la sensibilité et la spécificité du ratio sFlt-1/PIGF sont, respectivement, 93,3 % et 79,2 % dans la PE «à début précoce - avant 34 SA» et 100 % et 63,6 % dans la PE «à début tardif - après 34 SA».

En accord avec ces analyses, un ratio sFlt-1/PIGF ≥ 38 possède une sensibilité égale à 95,5 % et une spécificité égale à 73,3 %. Les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) sont, respectivement, 67,4 % et 96,6 %, et ce, peu importe l'âge gestationnel. La courbe de ROC est représentée dans la Figure 2. L'efficacité du test s'élève à 84,4 % et équivaut à l'aire sous la courbe ROC.

Le Tableau V résume les résultats pour l'ensemble de la population étudiée (n = 183) et séparément pour les sous-groupes correspondant aux «PE à début précoce» (n = 117) et aux «PE à début tardif» (n = 66).

DISCUSSION

Sur la cohorte de 183 patientes, 67 prééclampsies ont été diagnostiquées, soit 36,6 %. Cette prévalence de 36,6 % est largement supérieure à celle observée dans la population générale. Cela traduit donc que les patientes de la cohorte étaient, en effet, à haut risque de prééclampsie.

Les valeurs obtenues en termes de sensibilité et spécificité de prédire ou d'infirmier une

prééclampsie, à savoir respectivement 95,5 % et 73,3 %, sont assez semblables à celles retrouvées dans la littérature. En effet, Stepan et coll. (1) ont conclu à une sensibilité du ratio à 95 %, une spécificité à 94 %, une VPP > 25 % et une VPN > 96 %. Liu et coll. (5) confirment, dans une méta-analyse basée sur 20 études, une sensibilité de 78 % et une spécificité de 84 %. Di Martino et coll. (6) ont répertorié une VPN et une VPP égales, respectivement, à 99,3 % et 36,7 %.

En comparaison avec ces différents résultats présents dans la littérature, la spécificité de l'analyse rétrospective est moindre. Cela s'explique par deux raisons principales. D'une part, les patientes de la cohorte avaient une suspicion de prééclampsie alors que, dans la littérature, la spécificité du ratio sFlt-1/PlGF est basée sur des patientes ayant une prééclampsie confirmée, hormis l'étude Prognosis, qui se base sur des patientes avec suspicion de prééclampsie (1). D'autre part, cette différence s'explique par les situations cliniques dans lesquelles se trouvaient certaines patientes au moment du dosage. Effectivement, comme en témoigne le Tableau III, le ratio sFlt-1/PlGF a été dosé chez certaines patientes qui ne se trouvaient pas dans un contexte à risque de prééclampsie, par exemple, les menaces d'accouchement prématuré ou encore les métrorragies. Ces patientes, ayant présenté un pic d'hypertension artérielle isolé en cours d'hospitalisation, avaient donc peu de chance d'avoir un ratio significatif de prééclampsie.

Une autre analyse intéressante concerne la différence de spécificité entre la PE à début précoce et la PE à début tardif. En effet, la spécificité est inférieure dans la PE à début tardif. Cela s'explique principalement par l'évolution du ratio au cours de la grossesse (Figure 1), comme mentionné par Herraiz et coll. (4). En réalité, la valeur du ratio dans la prééclampsie tend à se rapprocher, avec l'avancée de la grossesse, des valeurs d'une grossesse normale. Comme les différences maximales entre les 2 valeurs s'observent entre 24 et 28 SA, il sera plus difficile de distinguer une grossesse normale d'une prééclampsie après cette période. Cette distinction doit donc se faire avec plus de précaution dans la PE à début tardif.

Il est important de mentionner les limitations de cette étude. Premièrement, la cohorte n'est pas représentative de la population générale. En effet, la cohorte est composée, en majorité, de femmes à risque de prééclampsie. Deuxième-

ment, la cohorte est assez restreinte puisqu'elle comporte 183 patientes, ce qui est nettement inférieur aux cohortes retrouvées dans la littérature. Malgré ces limitations, et au vu des différents résultats analysés ci-dessus, cette étude rétrospective liégeoise confirme l'utilité du ratio sFlt-1/PlGF pour le dépistage et le diagnostic de prééclampsie.

Outre son utilité à détecter les patientes à risque de prééclampsie, le ratio sFlt-1/PlGF permet également de détecter les femmes à risque de délivrance imminente. En effet, comme mentionné dans l'étude de Herraiz et coll. (4), un ratio supérieur, respectivement, à 655 dans la prééclampsie à début précoce et à 201 dans la prééclampsie à début tardif, indique la nécessité d'une délivrance endéans les 48 heures. Cela implique donc une surveillance rapprochée dans un centre tertiaire spécialisé. Cependant, il est important de rappeler que la décision de procéder à un accouchement, soit par induction soit par césarienne, n'est jamais basée sur le seul ratio sFlt-1/PlGF seul, mais dépend évidemment du contexte clinique.

Etant donné que le ratio sFlt-1/PlGF n'a pas été reconnu comme un test de dépistage, il est évident qu'il ne remplace pas les techniques de surveillance des patientes à risque, mais qu'il constitue un outil supplémentaire dans la prise en charge. En effet, il permet de rassurer le clinicien suspectant une prééclampsie et, par conséquent, de rassurer les patientes. De plus, il doit également permettre d'éviter les hospitalisations inutiles pour surveillance et donc, favoriser le suivi ambulatoire des patientes considérées *a priori* comme à risque.

La prise en charge des patientes prééclamp-tiques constitue un réel enjeu. En effet, vu le risque de complications maternelles et fœtales, parfois létales, il est essentiel de maximiser les chances des patientes avec un suivi le plus adapté possible. Hormis l'algorithme proposé par Stepan et coll. (1), il n'existe pas encore de recommandations officielles concernant l'utilisation du ratio sFlt-1/PlGF.

CONCLUSION

Le ratio sFlt-1/PlGF est un outil prédictif en cas de suspicion de prééclampsie et constitue une aide dans la démarche diagnostique. Il est évident qu'il ne permet pas, à lui seul, de poser le diagnostic de prééclampsie et qu'il ne remplace pas les autres techniques de surveillance des patientes à risque. Cependant, l'utiliser de

manière rationnelle permet de favoriser le suivi ambulatoire des patientes et, par conséquent, de réduire le nombre et la durée des hospitalisations. Comme cette réduction des coûts relatifs aux hospitalisations constitue un nouvel enjeu en termes de soins de santé, il est donc essentiel pour les cliniciens d'avoir une approche globale plus performante de la prééclampsie.

BIBLIOGRAPHIE

- Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, et al.— Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of preeclampsia in singleton pregnancy : implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, **45**, 241-246.
- Foidart J.M, Schaaps J.P, Chantraine F, et al.— Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PlGF and sEndoglin) in preeclampsia – a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol*, 2009, **82**, 106-111.
- Zeisler H, Llurba 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.
- Herraiz I, Simon E, Gomez-Arriga PI, et al.— Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-A/PlGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction : an approach for clinical integration. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**, 19009-19026.
- Liu Y, Zhao Y, Yu A, et al.— Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia : a meta-analysis based on 20 studies. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, **292**, 507-518.
- Di Martino D, Cetin I, Frusca T, et al.— Italian Advisory Board : sFlt-1/PlGF ratio and preeclampsia, state of the art and developments in diagnostic, therapeutic and clinical management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, **206**, 70-73.
- De Oliveira O, Peraçoli JC, Peraçoli MT, et al.— sFlt-1/PlGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*, 2013, 191-195.
- Klein E, Schlembach D, Ramoni A, et al.— Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia. *PLoS ONE*, 2016, **11**, e0156013.
- Gurnadi J, Mose J, Handono B, et al.— Difference of concentration of placental sFlt-1, PlGF, and sFlt-1/PlGF ratio in severe preeclampsia and normal pregnancy. *BMC Res Notes*, 2015, **8**, 534.
- Poon CL, Nicolaides KH.— Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*, 2014;2014:297397. doi: 10.1155/2014/297397.
- Wright D, Syngelaki A, Akolerar R, et al.— Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, **213**, 62.e1-10.
- Gallo DM, Wright D, Casanova C, et al.— Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, **214**, 619 e1-17.
- Andrietti S, Silva M, Wright A, et al.— Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, **48**, 72-79.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr M. Nisolle, Service de Gynécologie-Obstétrique, Université de Liège, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.
Email : michelle.nisolle@chu.ulg.ac.be