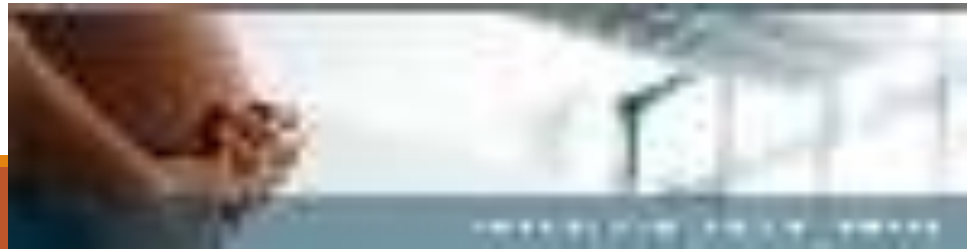
Pré éclampsie

Nouveaux marqueurs d'aide au diagnostic et à la prédiction

PERINATOLOGIE
MAYOTTE 2022

Dr T. ABOSSOLO

CHU Saint Denis La REUNION
Service : Dr Anca BIRSAN



Facteur de risque	Risque relatif
Antécédents familiaux	3,80
Nulliparité	3,91
Prééclampsie pharmacologique	1,19
Grossesse de jumeaux	3,91
Grossesses de triplés	8,29
Âge > 40 ans	1,90
Hypertension chronique	1,11
Diabète sucré	3,08
Surpoids (IMC > 30)	3,47
Anticorps antiphospholipides	8,71

Modifié d'après Duckitt K et al., BMJ 2005;330:565

Déficit d'invasion trophoblastique

sFlt-1 (fms-like tyrosine kinase 1)

PlGF (Placental Growth Factor)

Le facteur anti-angiogénique sFlt-1

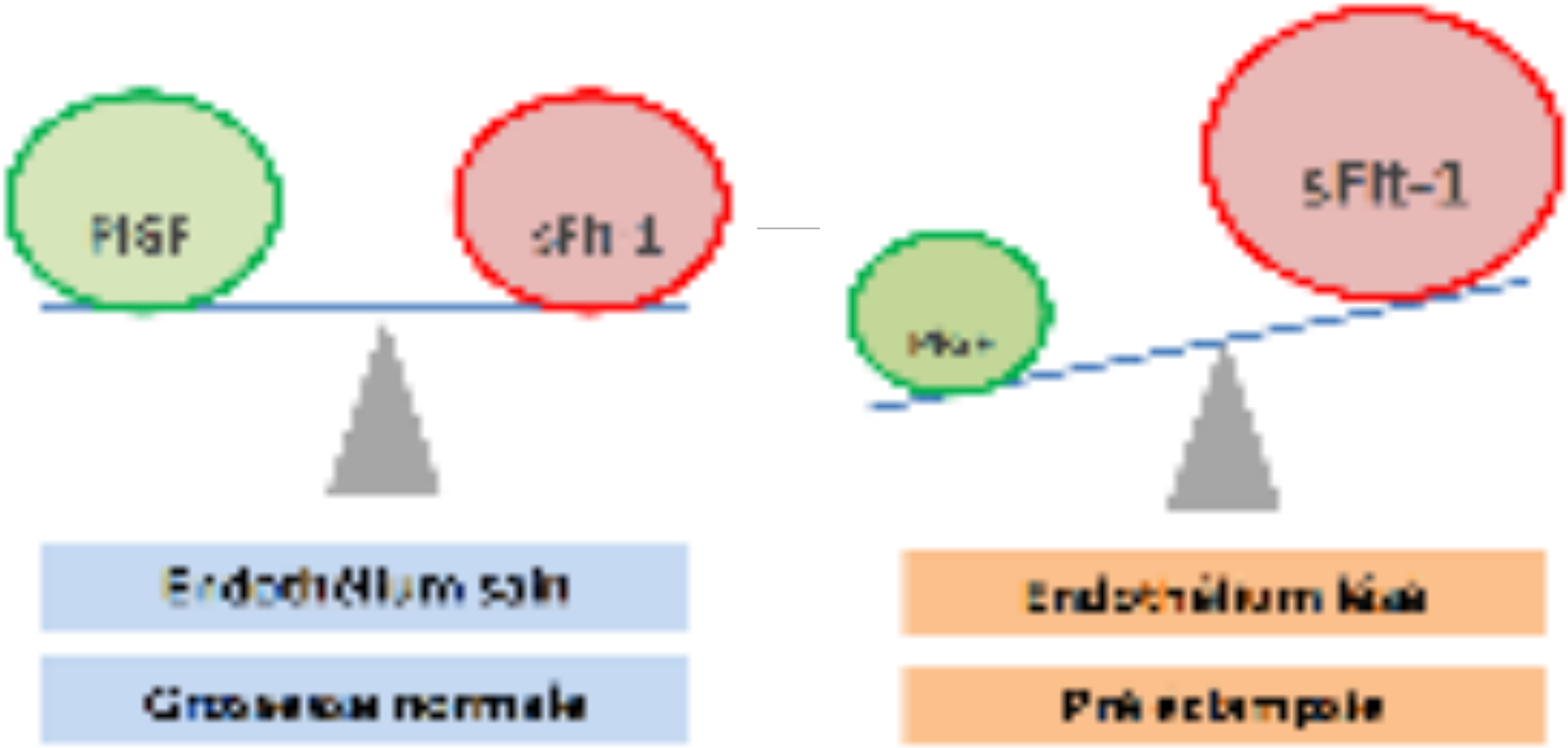
(Fraction soluble du récepteur au VGEF de type 1)

- Sa forte affinité de liaison au PlGF pro-angiogénique engendre une chute des concentrations en PlGF

Le facteur pro-angiogénique PlGF

(placental Growth Factor)

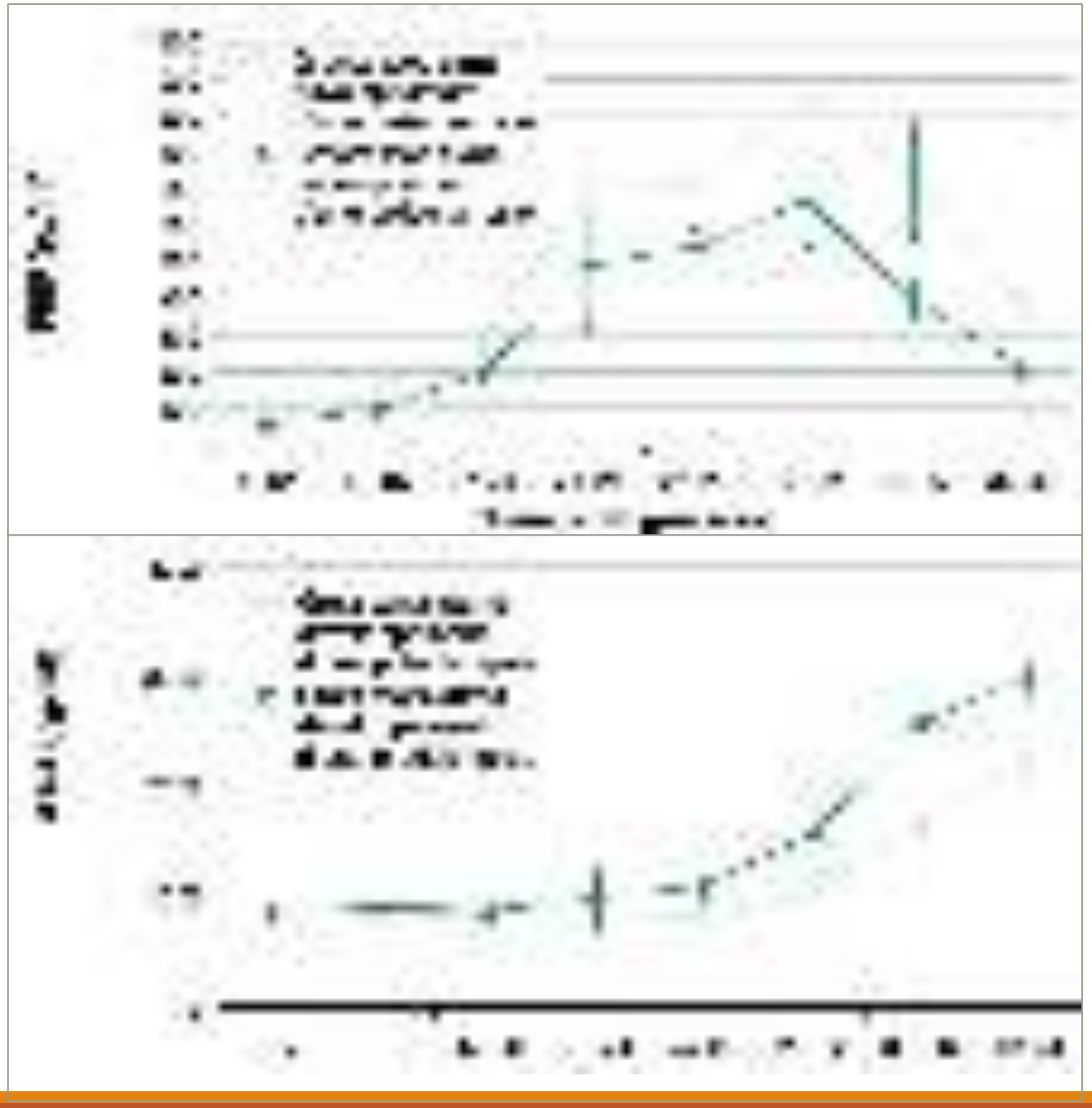
- stimule la formation des vaisseaux, en se liant à son récepteur membranaire VEGF-R1 ,
- augmente au cours des deux premiers trimestres (32SA) , puis diminue jusqu'à la fin de la grossesse

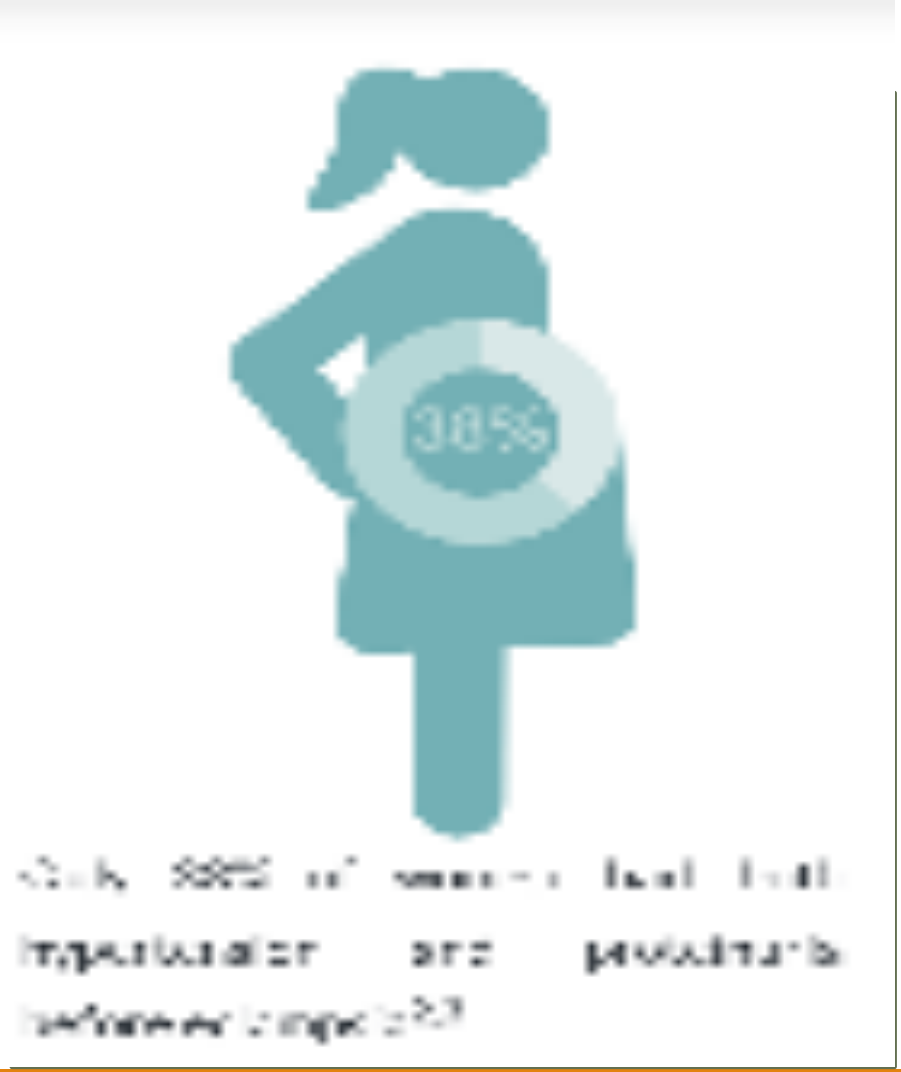


Prééclampsie : - renforcement de la liaison du PlGF et du VEGF à la sFlt-1
- déséquilibre consécutif des facteurs angiogéniques

Les femmes atteintes de prééclampsie présentent :

- des valeurs de PlGF faibles
- des concentrations de sFlt-1 élevées





RATIO sFlt-1/PlGF

1. Distinction des grossesses avec ou sans prééclampsie

2. Prédiction de conséquences négatives de la maladie.

DELFIA Xpress PLGF 1-2-3 5

DELFIA Xpress sFlt-1/Xpress PLGF1-2-3 ratio)

ELECSYS immunoassay sFlt-1/PLGF ratio

Triage PLGF Test

1er TRIMESTRE

Identifier les patientes à risque de pré éclampsie

Stratégie 1er trimestre apport du PIGF

Evaluation du risque de pré-éclampsie

- Renseignements concernant la patient
  Taille, poids Parité ,Tabac Origine géographique

- ATCD
  - de pré-éclampsie
  - HTA chronique pré existante
  - •Les femmes présentant un ou plusieurs facteurs de risque de PE

- Pression artérielle
- Echographie du 1er trimestre (LCC pour détermination de l'âge gestationnel)
- Doppler des artères utérines

- PAPP-A basse dosée dans le cadre du dépistage de la T21

+ PIGF

Mieux dépister les femmes à risques de PE
- mise en place d'un suivi adapté
- mise route précoce d'une prophylaxie (aspirine)

Distinction des grossesses avec ou sans prééclampsie : 1er trimestre

Algorithme :
Risque individuel

En cas de risque élevé
- Suivi orienté
- Proposition traitement par Aspirine.

Cette prise en charge est supportée par la FIGO

Etude ASPRE

Diminution de l'incidence de la pré-éclampsie chez les femmes à risque en introduisant avant 16 semaines d'aménorrhée un traitement par Aspirine (acide acétylsalicylique, 100-150mg/j)

Dépistage sur la base de l'algorithme de la FMF de Londres permet de détecter :
96 % des cas de PE précoce avant la 34e SG
(avec un taux de faux positifs (TFP) de 5 à 10 %).

L'administration d'acide acétylsalicylique (AAS) faiblement dosé,instaurée avant la 16e SG, permet de réduire significativement le risque de PE :

- plus de 90 % pour la PE «précoce» (avant 34ème SG)
- de 50 % pour la PE «tardive» (avant 37ème SG)

Contreverse

L'American Congress of Obstetrics and Gynecology (ACOG) s'est récemment prononcé contre l'utilisation de ces tests en prédiction de la prééclampsie au premier trimestre

Les performances des modèles prédictifs précoces basés uniquement sur le dosage des deux biomarqueurs PlGF et sFlt-1 restent médiocres en population à bas risque pour la survenue d'une prééclampsie précoce ou tardive.

Ces performances sont améliorées par l'utilisation d'algorithmes associant le dosage de plusieurs biomarqueurs dont le PlGF avec des éléments cliniques et échographiques mais restent insuffisantes pour envisager leur utilisation systématique en pratique clinique.

Le Collège américain des GO et la Société de Médecine Périnatale soutiennent ces recommandations pour la prévention de la prééclampsie.

Une prophylaxie à base d'aspirine à faible dose (81 mg / jour) est recommandée chez les femmes à haut risque de prééclampsie et doit être instaurée entre 12 et 28 semaines de gestation (de manière optimale avant 16 semaines) et poursuivie quotidiennement jusqu'à l'accouchement.

Cette prophylaxie doit être également envisagée chez les femmes présentant plusieurs facteurs de risque modérés de prééclampsie. Les facteurs de risque élevés sont : antécédents de prééclampsie, grossesse multifœtale, maladie rénale, maladie auto-immune, diabète de type 1 ou de type 2 et hypertension chronique. Les facteurs de risque modérés sont : première grossesse, âge maternel supérieur ou égal à 35 ans, indice de masse corporelle supérieur à 30, antécédents familiaux de prééclampsie, caractéristiques socio-démographiques et facteurs liés aux antécédents personnels.

En dehors de ces situations, les preuves actuelles ne suffisent pas pour proposer l'aspirine à faible dose pour la prévention de la perte de grossesse précoce, du RCIU, de la mortinatalité ou de la prématurité.

2ème et 3ème TRIMESTRE

- Prédire l'apparition d'une pré éclampsie
- Permettre un diagnostic différentiel
- Prédire une évolution défavorable

Aide au diagnostic ?
Modalités de surveillance ?
Aide à la décision d'extraction?

Pré éclampsie Stratégie 2nd trimestre sFlt1 –PlGF - ratio

Prédiction de survenue d'une pré-éclampsie

Prédictivité de survenue d'une PE (2 à 4 semaines):
PlGF - sFlt1 et % sFlt1/PlGF

En complément des critères cliniques et biophysiques,

- Stratification des patientes à risque permettant une prise en charge adaptée

- Orientation de la prise en charge des patientes en complément de la clinique
  - Hospitalisation (niveau adapté)
  - Retour à domicile

- Adaptation de la surveillance (suivi des dosages)

Pré éclampsie Stratégie 3ème trimestre sFlt1+PlGF+ratio

Aide au diagnostic et à la décision

Aide au diagnostic et à la décision thérapeutique

PlGF sFlt1 etsFlt1/PlGF

En complément des critères cliniques et biophysiques, et répétition éventuelle des dosages

Suivi de l'évolution par la répétition des dosages - aide à la décision

Aide au diagnostic

Aide au diagnostic différentiel (autres cause HTA) / PE surajoutée

Etude (PROGNOSIS), prospective, muiticentrique (14 pays), observtionnelle 1050 patientes

Objetif : définir puis valider une valeur seuil du ratio sFlt1/PlGF prédictive de la survenue d'une PE à court terme (1 et 4 semaines)

chez 2 cohortes de patientes avec « suspicion » de PE (entre 24 et 36+6 SA)

- Un ratio < 38 permet d'orienter vers un suivi ambulatoire avec une valeur prédictive négative (VPN) de 99,3 % à une semaine.

- Un ratio ≥ 38 permet d'anticiper la prise en charge et d'orienter les patientes à haut risque vers une hospitalisation avec une valeur prédictive positive (VPP) de 36,7 % à 4 semaines de développer une PE.

- En présence d'un signe d'appel, le ratio sFlt1/PlGF oriente le clinicien sur l'évolution possible vers une prééclampsie

Seuils du rapport sFlt-1/PlGF pour prédire les issues défavorables de la grossesse dans les FGR et SGA précoces :

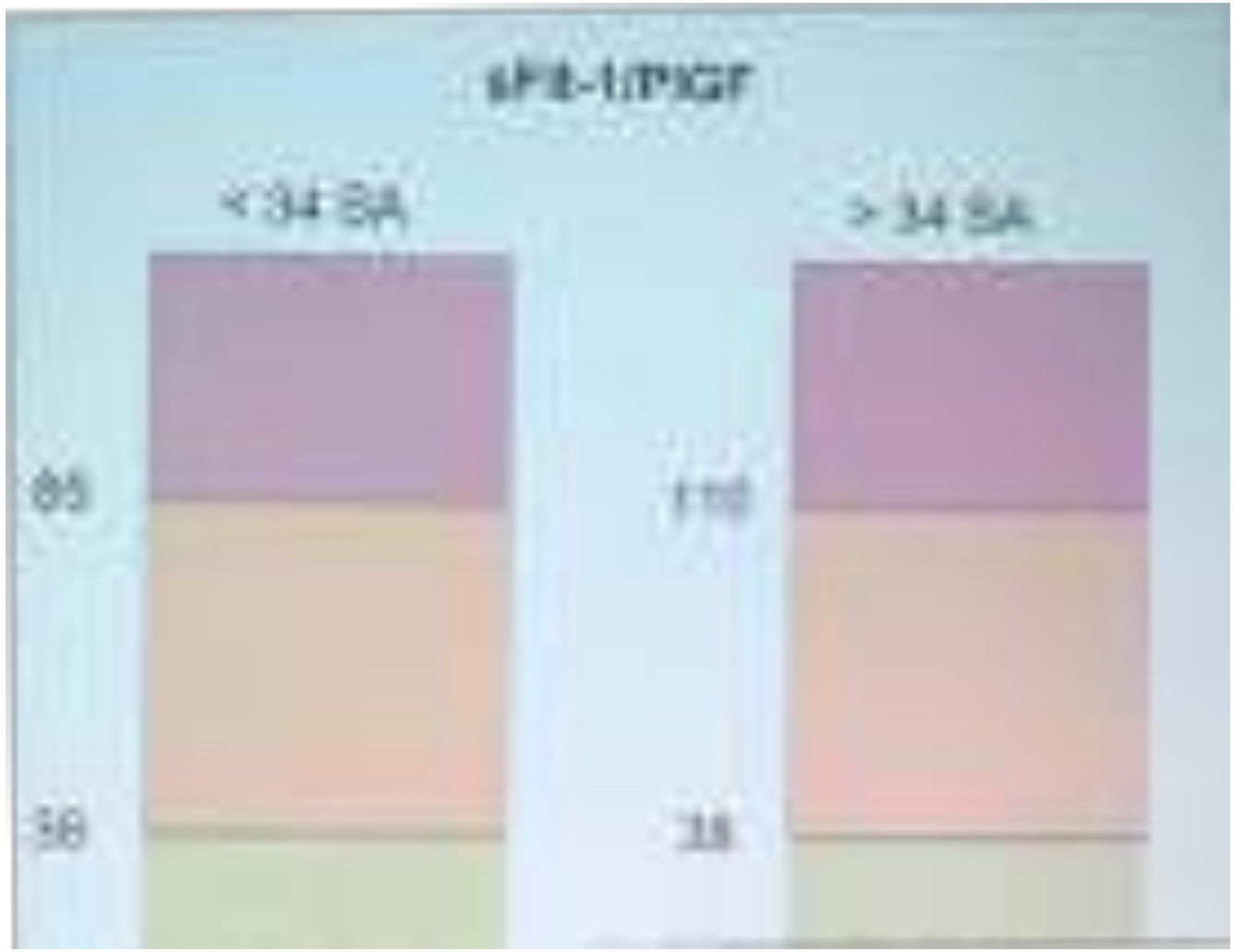
une étude observationnelle prospective
J Obstet Gynecol aout 2022

Erika Bonacina,Mirela Armengol-Alsina,Ivavan Hurtado,Pablo Garcia-Manau et al

Les points de coupure sFlt-1/PlGF de 38, 85 et 110 pourraient être utiles pour exclure la survenue

d'APO et la nécessité d'un accouchement électif à <30 et à <34 semaines à partir du moment du diagnostic dans le FGR précoce et SGA.

Ces seuils pourraient aider les études Doppler dans la distinction entre FGR et SGA.,

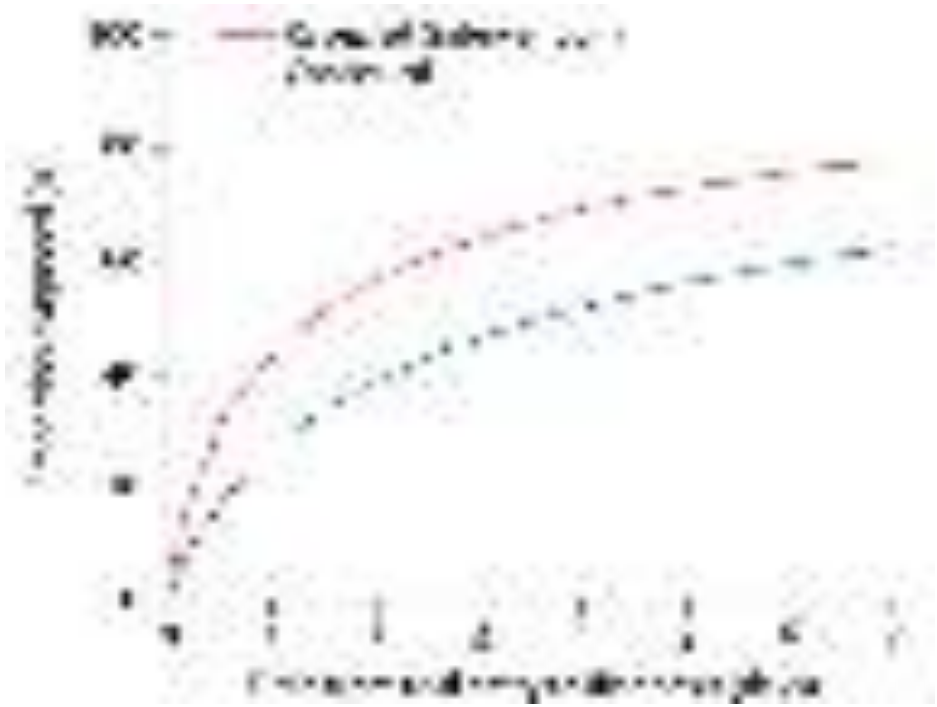


Zeisler et al NEJM 2016 , Verlohren et al Hypertension 2014

Prédire l'apparition d'une pré éclampsie PlGF

(PARROT UK Lancet 2019)

Suspicion de PE entre 20 et 37 SA PlGF (Triage test)



Avec le PlGF , les cliniciens posent un diagnostic plus rapide de la PE et il y a une réduction potentielle des évènements indésirables maternels graves

Mais

- Globalement pas de différences significatives l'impact sur la santé des mères
- pas de différence significatives sur les données néonatales :

Prédire l'apparition d'une pré éclampsie PlGF

NHS 2022 PlGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia

The following placental growth factor (PLGF)-based tests, used with standard clinical assessment, are recommended to help decide on care(to help rule in or rule out pre-eclampsia) for women with suspected preterm (between 20 weeks and 36 weeks and 6 days of pregnancy) pre-eclampsia:

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)

Recommandation : réalisation de PlGF chez toutes les patientes suspectes de pouvoir devellopper une PE entre 20 et 37 SA

- Pour infirmer une prééclampsie (rule out)
- Ou pour confirmer le risque (rule in)

Recommandations : Ne pas utilisez pas les tests basés sur le PLGF pour indiquer un accouchement pré term planifié aux femmes atteintes de PE

Aide à la décision

PROGNOSIS : l'accouchement des femmes présentant des taux > 655 avait lieu dans 70 % des cas dans les 2 jours suivants

Etude monocentrique rétrospective sur13 mois a été réalisée sur une population à risque vasculaire

Corrélation entre la valeur du ratio et le délai d'accouchement.

Ratio > 500

Délai : 3 J

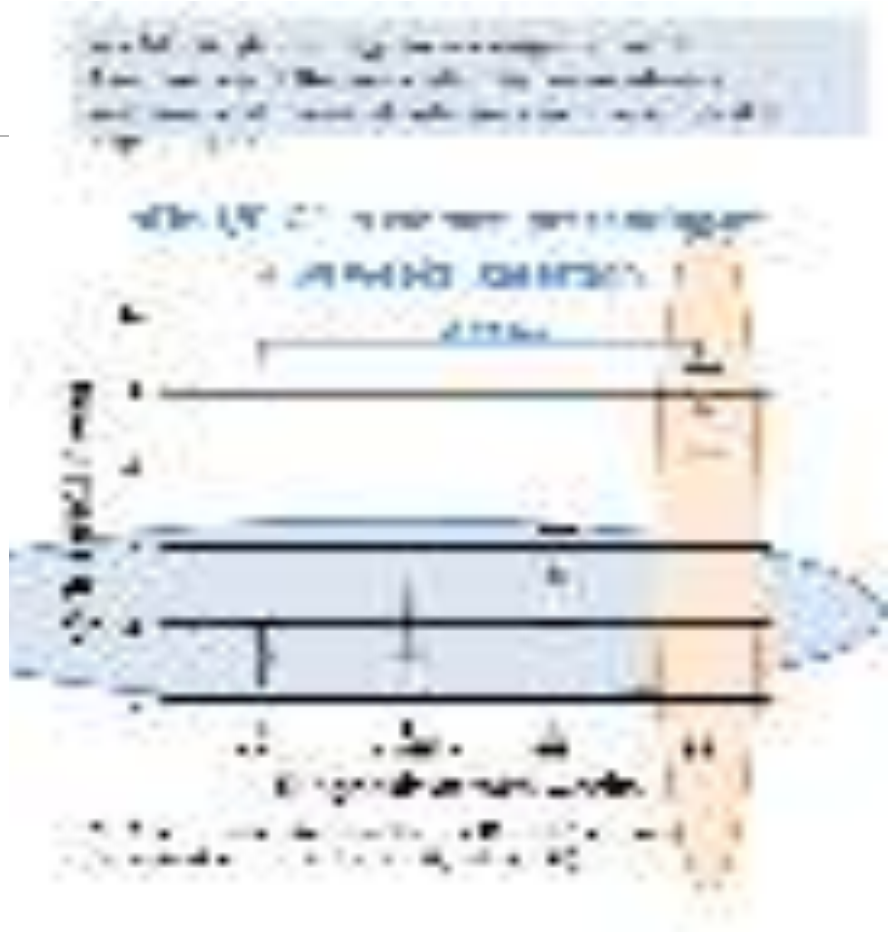
Ratio > 1000

Délai : 36 h

Permettre un diagnostic différentiel

Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia
Rana S, Powe CE, et al. (2012). Circulation 125(7), 911-9

Les femmes présentant une PE ont un ratio sFlt-1/PIGF plus élevé que les femmes atteintes d'autres causes d'HTA au cours de la grossesse



Intérêt économique

Chantraine et al
pregnancy Hypertens 2021

Objectif : Évaluer l'impact économique de l'introduction du test de rapport tyrosine kinase de type fms soluble (sFlt-1) au facteur de croissance placentaire (PlGF) dans la pratique clinique en Belgique pour la prédiction de la prééclampsie (PE)

Résultats :

- Sans sFlt – 1/ PlGF :
  - 36 % des femmes ont été hospitalisées dont 26,4% ont dévelloppé une PE
- Avec sFlt – 1/ PlGF
  - 19,8% des femmes ont été hospitalisées dont 36,8% ont dévelloppé une PE

Conclusion :

- Le ratio sFlt – 1/ PlGF peut conduire à une décision plus appropriée concernant la gestion des femmes ayant une suspicion de PE
- L'utilisation du ratio pet générer une économie de 712 euros par patient présentant une suspicion de PE

Contreverse

Les recommandations NICE apparaissent trop complexes pour la pratique clinique courante

- Seuils différents selon les fabriquants
- Les termes d'applicabilité différents selon les fabriquants

Faible disponibilité des tests

- Plateforme centralisée (Roche , Perkin Elmer , Thermo Fisher)
- POC (Quidel)

Pas de test simple rapide

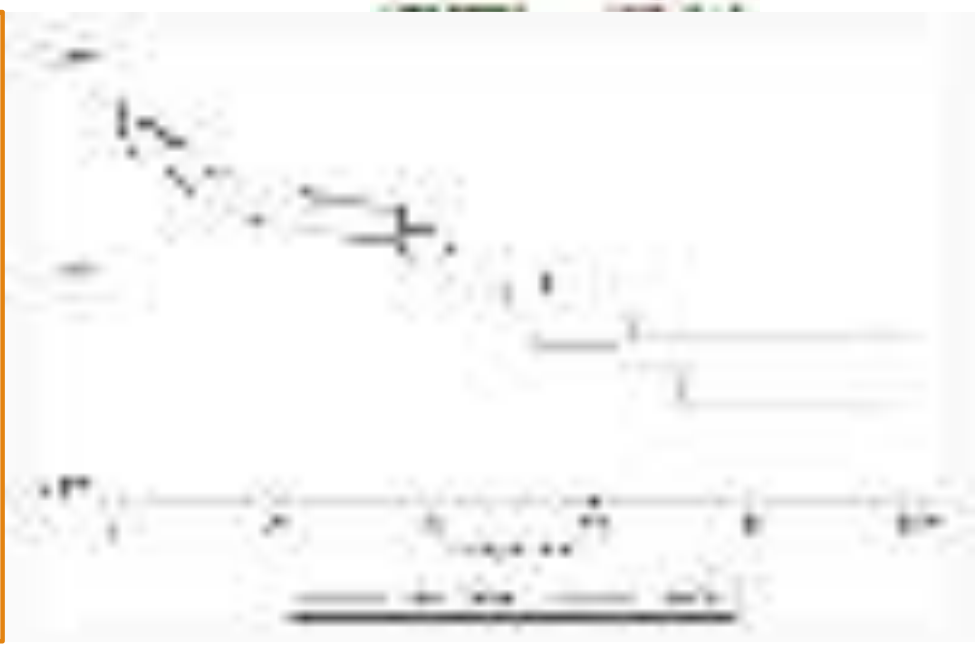
Risques d'intervention et de décision à l'accouchement trop précoce , augmenter le taux de prématurité et la morbidité néonatale

Prédire l'apparition d'une pré éclampsie (ratio)

Randomized Interventionnal Study on Prediction of preeclampsia /Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia . INSPIRE
AS Cerdeira , J O'Sullivanet al 2019 Am Heart Assoc

L'utilisation du ratio sFlt-1/PlGF

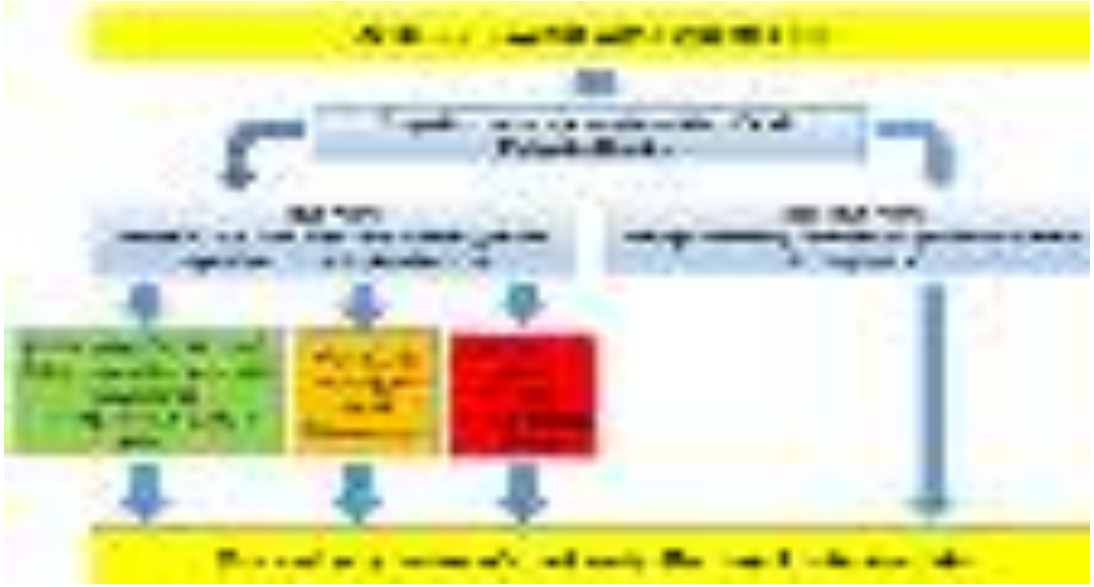
- a significativement amélioré la précision clinique
- sans modifier le taux d'admission



Prédire l'apparition d'une pré éclampsie PlGF

(PARROT Ireland BMJ 2021)

Placental growth factor in Assessment of women with suspected pre-eclampsia to reduce maternal morbidity: a Stepped Wedge Cluster Randomised Control Trial Research Study Protocol
Deidre Hayes Ryan et al BMJ vol 9



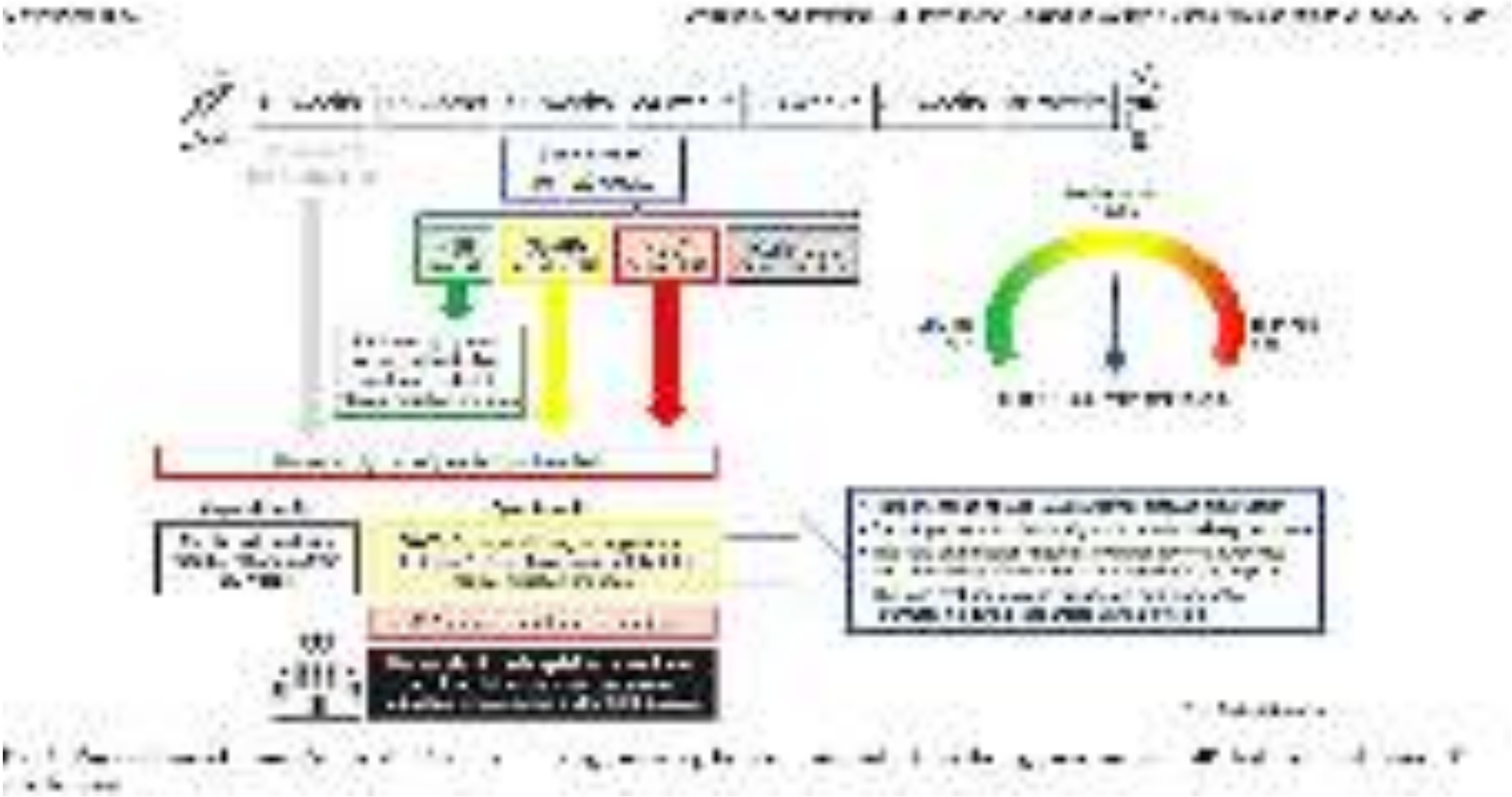
L'objectif principal de cet essai est de déterminer si l'ajout du test du facteur de croissance placentaire à l'évaluation clinique actuelle des femmes suspectées
de prééclampsie est bénéfique pour les mères et les bébés

Conclusion : Pas d'apport de la PlGF dans la surveillance des grosssesses présentant une PE pour leur prise en charge

CAT en pratique clinique

Réflexion globale sur nos mises en situation clinique

SYNTHESE



PARI(S) SANTÉ FEMMES