

PREECLAMPSIE: Dépistage précoce et Marqueurs biologiques

4èmes JFMB

Rennes 6 au 8 octobre 2021



Sophie Dreux, Etienne Voirin-Mathieu
Unité de Biochimie Foetale, LBMR
Hôpital Robert Debré, Paris
Sophie.dreux@aphp.fr

Position du problème

- Pathologie maternelle de la grossesse (2ème et 3ème trimestre)
- Appartient aux groupe des pathologies hypertensives de la grossesse
- Actuellement 750 000 grossesses/ an en France et 20 000 à 40 000 cas de prééclampsie

Forme sévère dans 10 % des cas :

Possible évolution rapide après apparition des 1ers symptômes

- Morbi-mortalité maternelle et foétale élevée
- 2e cause de décès maternel en France (env. 20 décès par an en France) après les hémorragies de délivrance
- Cause majeure Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU)
- 1/3 naissances grands prématurés, notamment prématurité induite pour sauvetage maternel ou foetal

Définitions

Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie Recommandations communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN, janvier 2009

Prééclampsie : au moins un des critères suivants :

- HTA : PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90 mm Hg
- Protéinurie $>0,3$ g/j ou Prot/créatinine > 30 mg/mmol

Prééclampsie sévère : prééclampsie avec au moins un des critères suivants :

- HTA sévère : PAS \geq 160 mm Hg ou PAD \geq 110 mm Hg
- Atteinte rénale avec oligurie (< 500 ml/24h) ou créatinine > 135 μ mol/L ou protéinurie > 5 g/j
- OAP ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome
- Eclampsie ou troubles neurologiques persistants
- Thrombopénie plaquettes < 100 G/L
- Hématome rétro-placentaire ou retentissement fœtal

Prééclampsie précoce : survenant avant 34 SA

Définitions

La définition de la prééclampsie est essentiellement clinique

Association, au-delà de 20 Semaines d'Aménorrhée (SA) :

HTA, *de novo*, chez des patientes *a priori* normo-tendues sur 2 mesures à 4h d'intervalle

- pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg

- et/ou diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg

Protéinurie $\geq 0,3$ g/24h

Recueil sur 24 h lorsque l'état de la patiente le permet (référence)

Si impossible : protéine/créatinine urinaire ≥ 30 mg/mmol

Formes atypiques :

- Environ 20% des formes sont dissociées, sans protéinurie. Contexte de suspicion de pré-éclampsie = examens complémentaires
- Post-partum

Facteurs de risque

➤ **Pathologie multifactorielle**

- âge > 40 ans (1 naissance/20 en 2015, INSEE)
 - origine géographique : risque augmenté chez femmes d'origine Afrique subsaharienne et Antilles
 - obésité (IMC > 30) stress, nutrition, tabac,...
 - hypertension chronique, pathologie rénale, diabète
 - syndrome des ovaires polykystiques
 - maladie auto-immune (lupus systémique,...)
-
- **Nulliparité** : risque de prééclampsie augmenté (x 3 à 5) Goffinet F. Epidemiologie. Ann Fr Anesth Reanim 2010;29:7-12
-
- **Primipaternité** : changement conjoint, insémination avec donneur, « sperm exposure » de courte durée (**adaptation immunologique** de la mère **aux Ag du père, notamment via des cellules « T régulatrices » Vaiman, 2012**).

PRÉ-ÉCLAMPSIE : LES FACTEURS DE RISQUES

Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies

Emily Bartsch,¹ Karyn E Medcalf,¹ Alison L Park,² Joel G Ray³ on behalf of the High Risk of Pre-eclampsia Identification Group

1- SAPL

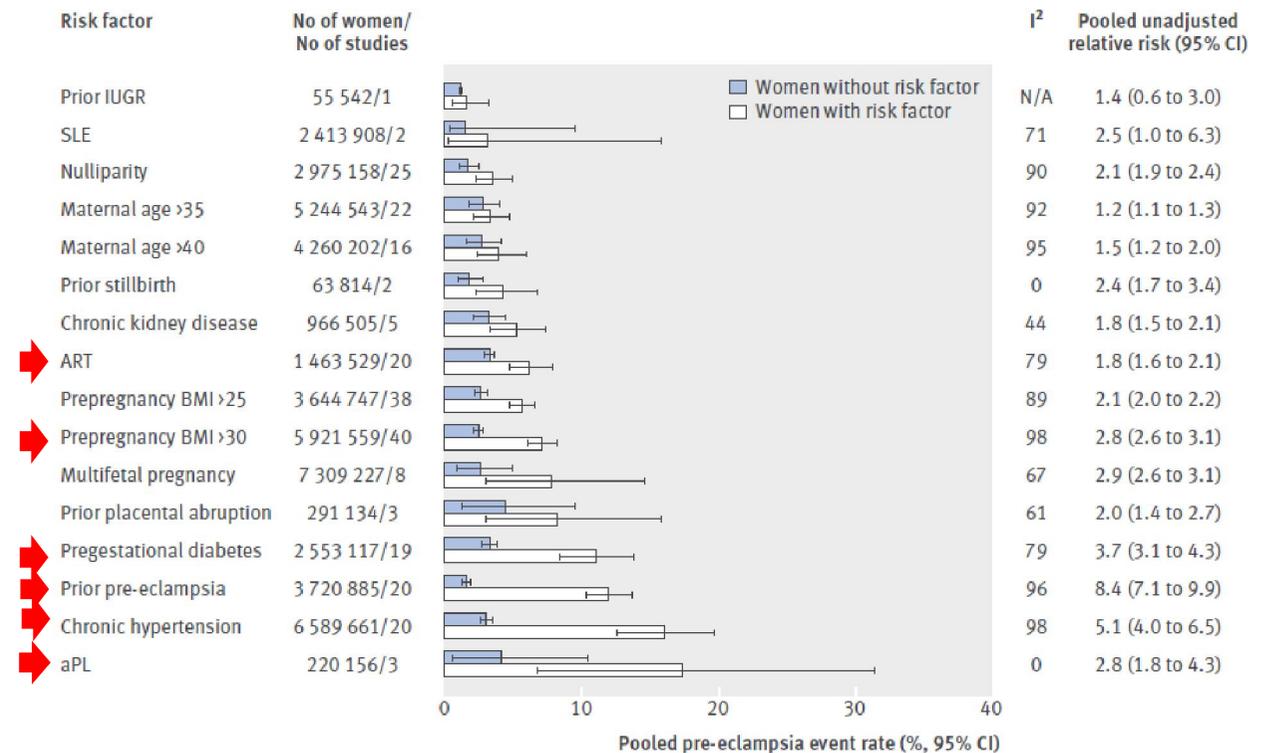
2- ATCD PE

3- HTA chronique

4- Diabète non gest

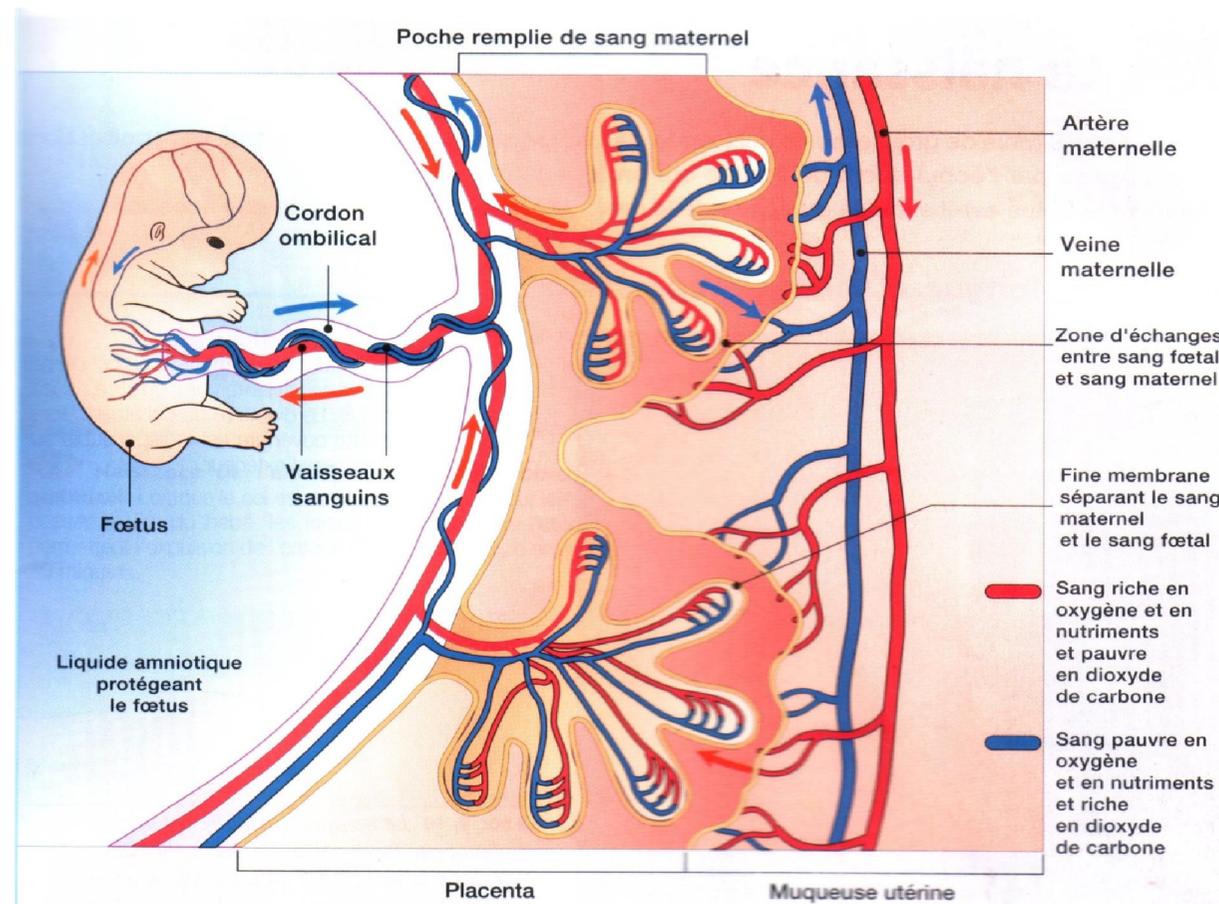
5- BMI>30

6- PMA



Physiopathologie : défaut de placentation

Circulation placentaire : mise en commun des circulations fœtale et maternelle



Physiopathologie : défaut de placentation

Grossesse normale :

Prolifération des cellules du cytotrophoblaste
Colonisent les parois vasculaires des artères spiralées, au niveau de la decidua et dans le 1/3 interne du myomètre.

Remodelage des artères spiralées

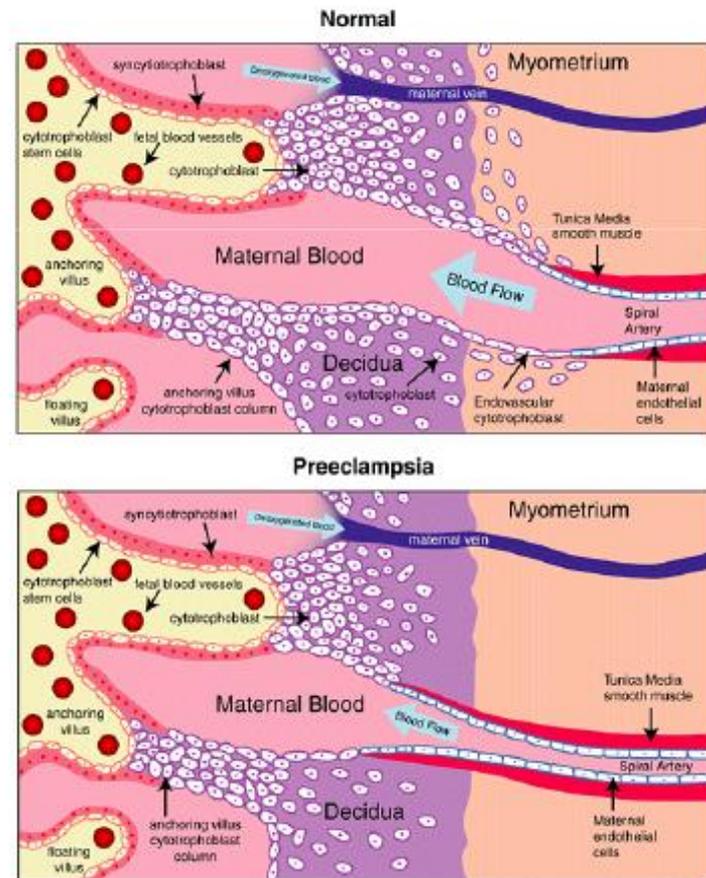
- formation système à faible résistance artériolaire
- augmentation massive du débit sanguin en direction du fœtus.

Prééclampsie :

Invasion trophoblastique incomplète et peu profonde.

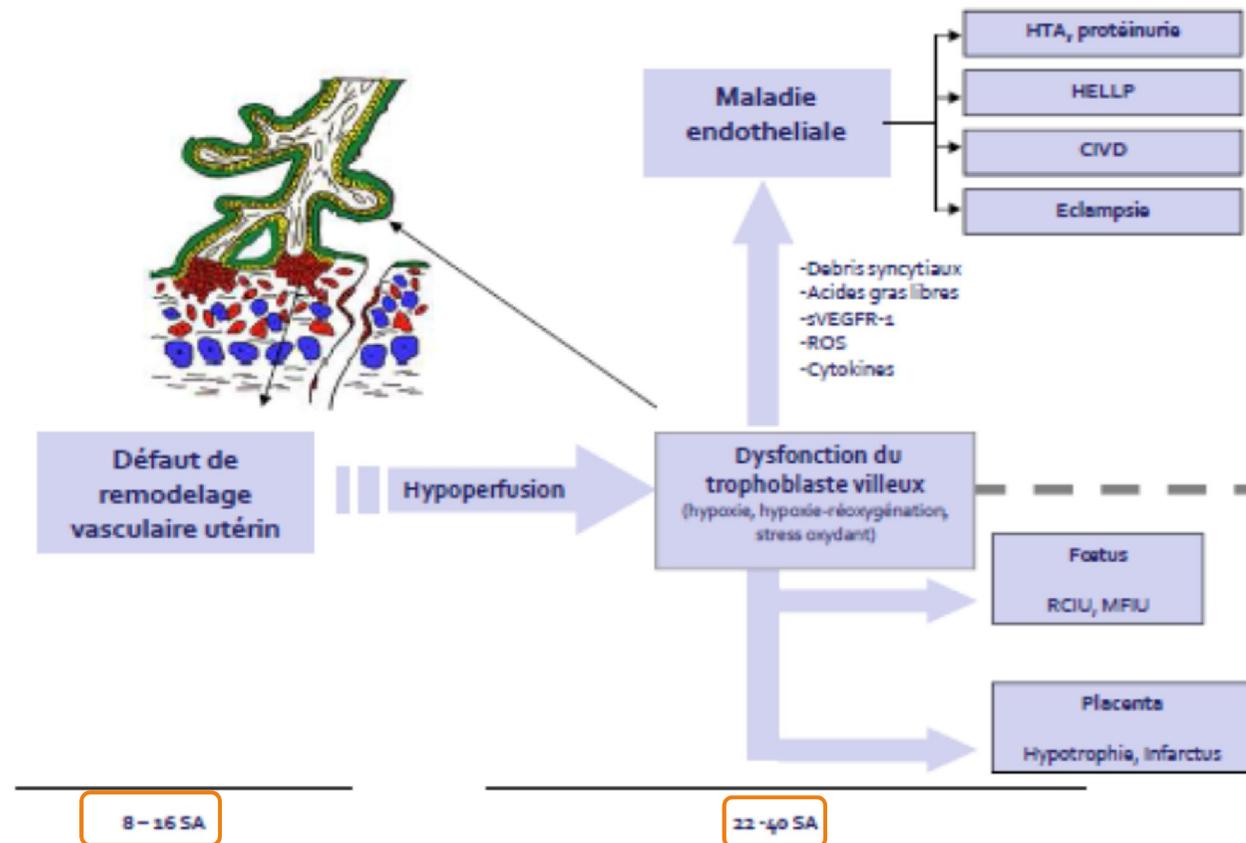
Défaut du remodelage des artères spiralées

- débit sanguin insuffisant, ischémie
- Libération de débris apoptotiques syncytiaux : maladie endothéliale



Prééclampsie : physiopathologie

Symptômes et complications maternelles et fœtales



Comment Traiter ?

Le traitement curatif, c'est l'accouchement !!!

Le problème est la prématurité induite par les prééclampsies précoces (avant 34 SA)

Dès l'apparition des symptômes, le développement peut être rapide, ce qui n'est pas prévisible.

La prévention est le seul outil disponible actuellement pour essayer de réduire la fréquence et la gravité potentielle de cette pathologie.

Actuellement la prévention pourrait être efficace avec de l'aspirine à faible dose en prise quotidienne avant 16 SA



ASPREE

30 000 patientes, plusieurs pays européens, en cours
Patientes à risque élevé selon l'algorithme de la FMF
(renseignements médicaux sur la patiente et la grossesse en
cours, index de pulsatilité des artères utérines, pression
artérielle moyenne, PAPP-A et PlGF au 1er trimestre)

150 mg aspirine *versus* placebo

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

Daniel L. Rolnik, M.D., David Wright, Ph.D., Liona C. Poon, M.D.,
Neil O'Gorman, M.D., Argyro Syngelaki, Ph.D., Catalina de Paco Matallana, M.D.,
Ranjit Akolekar, M.D., Simona Cicero, M.D., Deepa Janga, M.D.,
Mandeep Singh, M.D., Francisca S. Molina, M.D., Nicola Persico, M.D.,
Jacques C. Jani, M.D., Walter Plasencia, M.D., George Papaioannou, M.D.,
Kinneret Tenenbaum-Gavish, M.D., Hamutal Meiri, Ph.D.,
Sveinbjorn Gizurarson, Ph.D., Kate Maclagan, Ph.D.,
and Kypros H. Nicolaides, M.D.

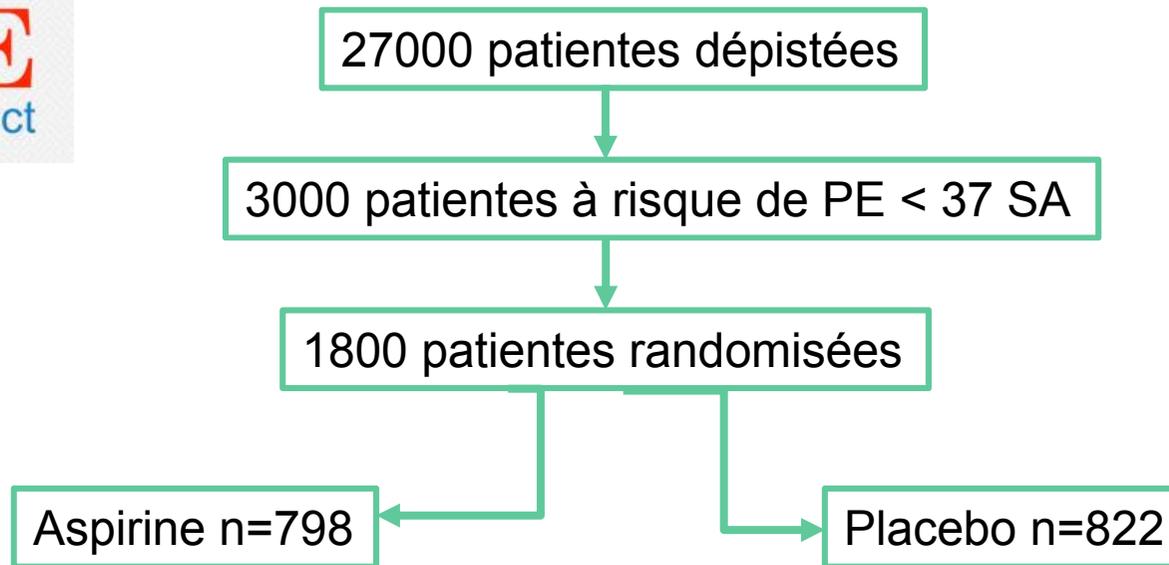


Table 3 Low-dose aspirin for the prevention of preterm pre-eclampsia (PE)¹⁹

Dose	Route and frequency	GA (weeks) at:		PE risk reduction (OR, 95% CI)	NNT (95% CI)
		Initiation	Cessation		
150 mg	Oral, daily, at bedtime	11–14	36	< 37 weeks = 62%	38 (23–100)
				(0.38, 0.20–0.74)	
				< 34 weeks = 82%	70 (41–227)
				(0.18, 0.05–0.71)	

GA, gestational age; NNT, number needed to treat; OR, odds ratio.

Essai randomisé (Québec, Canada)

Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. *Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol. 2018;218:287-293

Début traitement avant 16 SA

Dose \geq 100 mg (environ 1/3 des femmes “résistantes” à dose 75-80 mg)

Etude Perastun, PHRC Investigateur-Coordonnateur F. Perrotin (CH Tours)

Etude nationale de prévention par l'aspirine (5000 patientes, en cours)

« prévention de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin par l'aspirine à faible dose chez les primipares ayant des notchs utérins bilatéraux au 1er trimestre »

Aspirine 160mg/j : Kardegic® (comparaison en double aveugle avec un placebo).

Comme le traitement à long terme d'une femme enceinte n'est jamais totalement anodin, la sélection des patientes les plus à risque est une nécessité éthique : **nécessité d'un dépistage**

Le dépistage



Le dépistage

Caractéristiques maternelles/ clinique et obstétricale

Table 1 Risk factors for pre-eclampsia (PE) according to American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommendations³ and National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines⁴

<i>ACOG recommendations: any risk factor</i>	<i>NICE guidelines: one high-risk or two moderate-risk factors</i>
<i>Risk factors</i>	<i>Moderate-risk factors</i>
Nulliparous	Nulliparous
Age > 40 years	Age > 40 years
Body mass index >30 kg/m ²	Interpregnancy interval > 10 years
Conception by <i>in-vitro</i> fertilization	Body mass index at first visit >35 kg/m ²
History of previous pregnancy with PE	Family history of PE
Family history of PE	
Chronic hypertension	<i>High-risk factors</i>
Chronic renal disease	History of hypertensive disease in previous pregnancy
Diabetes mellitus	Chronic renal disease
Systemic lupus erythematosus or thrombophilia	Autoimmune disease
	Diabetes mellitus
	Chronic hypertension

Dépistage de la PE précoce

Sensibilité : 94%

FP : 64.2 %

Sensibilité : 41%

FP : 10.2 %

Prééclampsie : marqueurs biologiques

Plusieurs marqueurs sont connus pour être très modifiés dans la prééclampsie dont sFlt-1

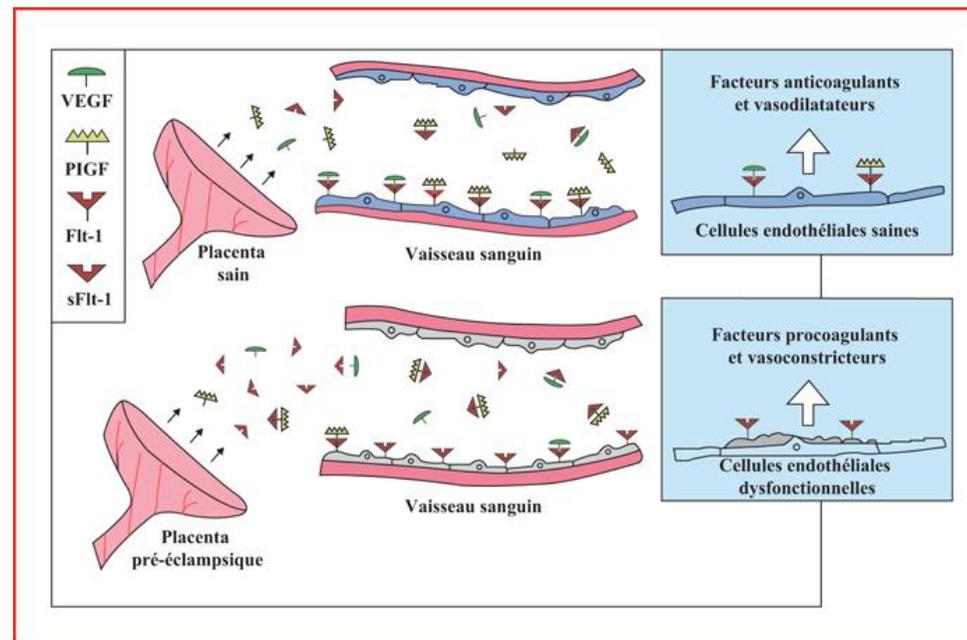
Mais le dosage du sFlt-1 dans le sérum maternel n'a aucune valeur prédictive au premier trimestre. Thadhani R, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89: 770–775. doi:10.1210/jc.2003-031244

mais utilisable plus tard dans la grossesse pour le diagnostic de prééclampsie

D'autres marqueurs et d'autres combinaisons de marqueurs ont été testées (VEGF, inhibine A.. etc)

Le PlGF a été retenu pour le dépistage car variation précoce, prédictive

La PAPP-A aussi a été retenue car marqueur précoce



Le Dépistage combiné avec des marqueurs sériques

- Développé par la FMF à partir de 2012
- Théorème de Bayes

OBSTETRICS

Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation

Neil O'Gorman, MD; David Wright, PhD; Argyro Syngelaki, RM; Ranjit Akolekar, MD; Alan Wright, PhD;
Leona C. Poon, MD; Kypros H. Nicolaides, MD

JANUARY 2016 American Journal of Obstetrics & Gynecology 103.e1

*Risque
a priori*

- Pression artérielle maternelle,
- Index pulsatilité des artères utérine
- PIGF
- PAPP-A

*Risque
a posteriori*

Sensibilité pour 10% FP	[PE précoce (< 34 SA) :	89%
		PE intermédiaire (< 37 SA) :	75%
		PE tardive (> 37 SA) :	47%

Calcul de risque de prééclampsie

Paramètres de calcul du risque indépendants :

- Renseignements cliniques
- Mesures biophysiques
- Dosages des marqueurs biologiques

A chaque paramètre correspond un facteur de risque ou likelihood ratio

Renseignements patientes et grossesse

- **IMC** : obésité facteur de risque prééclampsie / poids et taille
- **Origine géographique** : risque augmenté chez femmes d'origine Afrique subsaharienne et Antilles
- **Parité** : nulliparité facteur de risque pré-éclampsie
- **Antécédent personnel ou familial de pré-éclampsie**
- **Hypertension chronique (traitée ou non)**
- **Tabac** : tabagisme actif diminue risque pré-éclampsie

Predictor PerkinElmer / Lifecycle à partir de la version 6

Le logiciel effectue le calcul uniquement pour grossesses monofoetales

Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. *Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history*. Am J Obstet Gynecol. 2015;**213**:62.e1-10.

Calcul de risque de prééclampsie

Mesures biophysiques

Pression artérielle

Mesure entre 11⁺⁰ SA et 13⁺⁶ SA

Idéalement aux deux bras : **Pression Artérielle Moyenne (PAM)**

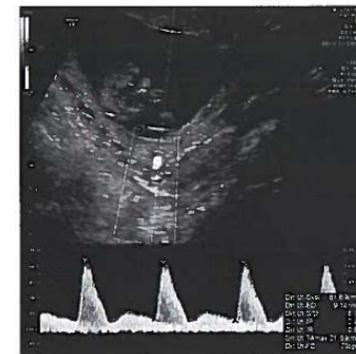
Calculée à partir des pressions systoliques et diastoliques :

Calcul effectué par le logiciel, exprimé en MoM et corrigé du poids de la patiente

$$\text{PAM} = \text{Diastolique} + \frac{(\text{Systolique} - \text{Diastolique})}{3}$$

Poon LCY, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaji A, Nicolaides KH. *Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 week's gestation*. Fetal Diagn Ther 2012;31:42-48

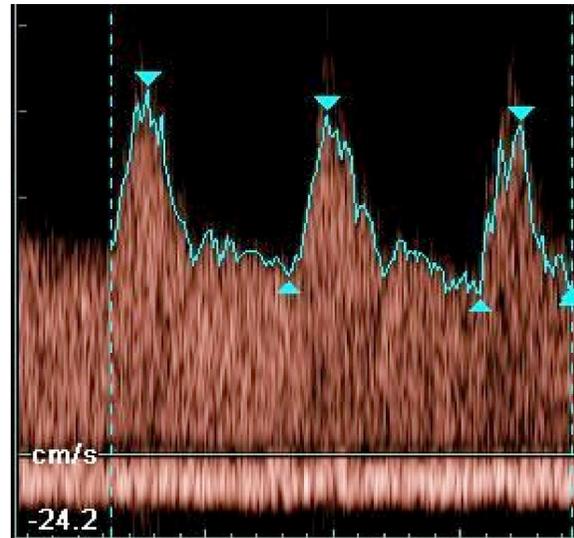
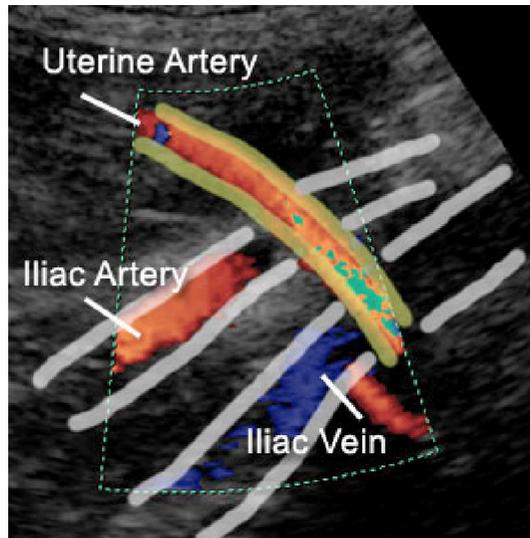
Index de Pulsatilité (IP) des artères utérines mesuré par Doppler



Calcul de risque de prééclampsie

Mesures biophysiques

Index de Pulsatilité (IP) des artères utérines mesuré par Doppler

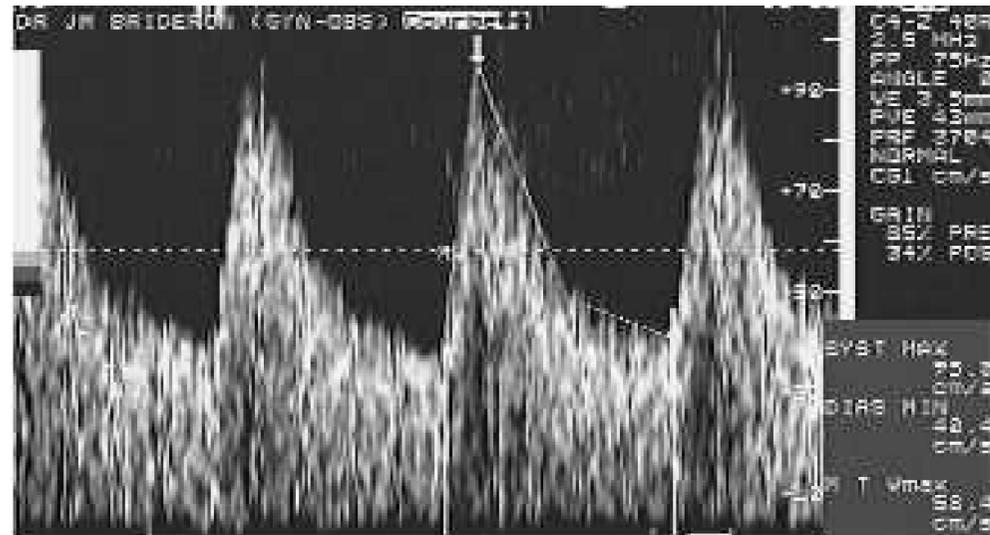


Les deux artères utérines sont explorées

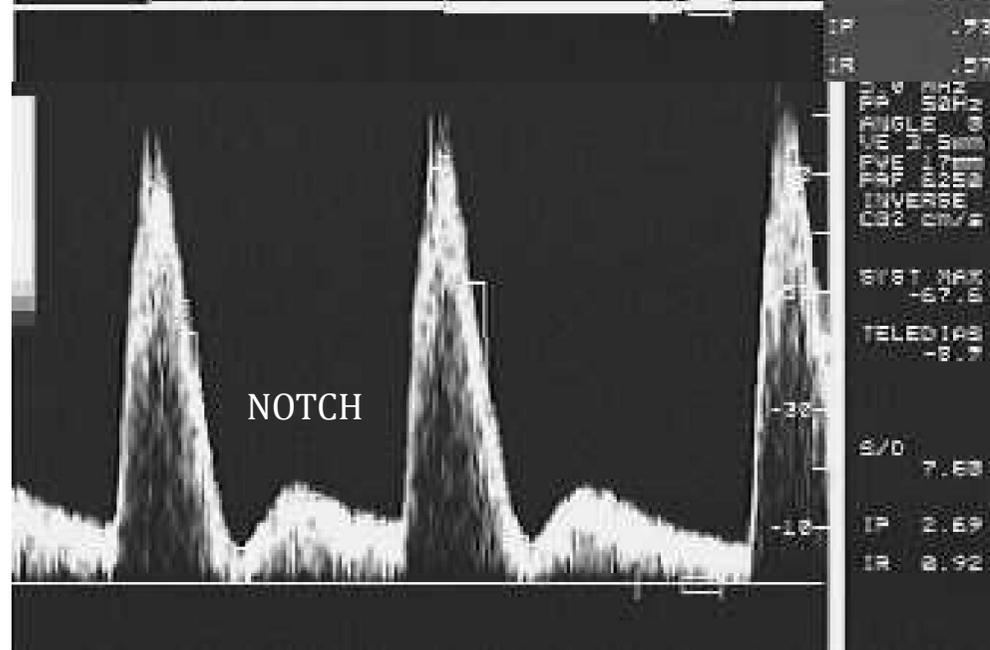
Il faut enregistrer en moyenne 5 à 6 cycles.

Doppler des artères utérines

Doppler normal



Doppler pathologique



Calcul de risque de prééclampsie

Mesures biochimiques

Le prélèvement doit être effectué entre 11+0 et 13+6 SA (45 à 84 mm LCC). Par exemple sur le tube de dépistage de T21 fœtale au 1T.

Les dates des mesures biophysiques et du prélèvement biologique doivent être les plus proches possible.

PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) :

Métalloprotéase trophoblastique : rôle important dans l'invasion trophoblastique

Marqueur sérique maternel du calcul risque de T21 fœtale 1^{er} trimestre

La PAPP-A augmente au cours de la grossesse

Valeur plus basse de PAPP-A si risque de prééclampsie, risque T21, T18/ RCIU/ FCS (PAPP-A et hCG β basses)

PlGF (Placental Growth Factor) :

PlGF plus bas pour les grossesses à risque de prééclampsie

Prédit aussi le RCIU, permet une meilleure surveillance écho de ces patientes

Roux-Terrier C, et al. *Perinatal mortality and quality of clinical management in the Aurore network from 2005 to 2011. Implementation of morbidity and mortality conferences.* J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2014

Dépistage 1er trimestre : résultat

Logiciel de calcul de risque (Logiciel de la même marque que les réactifs) pour l'expression des résultats en MoM

- Multiple de la Médiane en comparaison avec des valeurs normales (obtenues avec des cohortes de patientes au même âge gestationnel)
- Impératif : vérification régulière médianes MoM

Les marqueurs biophysiques sont aussi transformés en MoM

Le logiciel calcule tout cela et donne des risques avec le seuil de 1/20 ou 1/100 selon les versions de logiciel :

Risque inf. à 1/100, la patiente n'est pas dans un groupe à risque accru de prééclampsie

Risque sup. à 1/100, la patiente est dans un groupe à risque accru de prééclampsie

Calcul de **risque de prééclampsie précoce** (< 34 SA), **intermédiaire** (34 à 37 SA) ou **tardive** (\geq 37 SA)

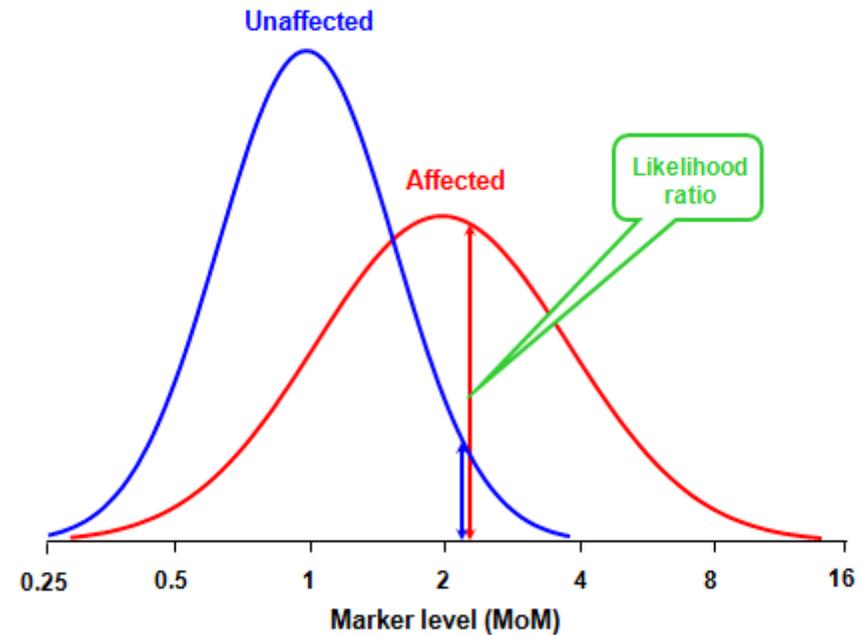
Utilisation des MoM et Likelihood ratio

Expression des résultats en MoM permet de s'affranchir de l'âge gestationnel

La valeur du marqueur est divisée par la valeur de référence au même âge gest.

La valeur MoM obtenue est comparée aux deux courbes, celle des patientes bien portants et celle des malades

Le rapport de vraisemblance permet d'incrémenter le risque



Dépistage prééclampsie au 1^{er} Trimestre

	PE < 32 SA		PE 32-36 SA		PE avant 37 SA		PE après 37 SA	
10 % faux positifs	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Renseignements patiente	53		48		49		38	
Renseignements patiente + PIGF et PAPP-A	79		62		66		42	
Renseignements patiente + Dopplers (IP) + PAM	80		67		70		44	
Renseignements patiente + PIGF et PAPP-A + Dopplers (IP) + PAM	89	100	71		75	80	48	43
Renseignements patiente + PIGF et PAPP-A + PAM (sans Dopplers)	85	88	69		73	69	48	43
Renseignements patiente + Dopplers (IP) + PAM + PIGF (sans PAPP-A)		100				75		43

O'Gorman *et al.* *Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation.* Am J obstet Gynecol 2016

Etude prospective. 2 maternités Angleterre. 35 948 grossesses monofœtales (2,9 % avec pré-éclampsie). Réactifs PerkinElmer

O'Gorman *et al.* *Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49:751-5. Etude prospective, non interventionnelle, multicentrique 8775 grossesses monofœtales

Dépistage prééclampsie au 1^{er} Trimestre

Etude Nicolaïdes (UK) en résumé

35 948 grossesses monofœtales (2,9 % avec pré-éclampsie)

10% de faux positifs, taux de détection :

89% avant 32 SA

71% entre 32 et 36⁺⁶ SA

54% entre 37 et 39⁺⁶ SA

Conclusion : Les performances du dépistage sont meilleures pour prééclampsie précoce

La forme la plus redoutée

Prophylaxie aspirine efficace

Dépistage prééclampsie au 1^{er} Trimestre

Etude multicentrique française/ Réactifs et logiciel PerkinElmer

Etude Pilote sur l'impact du dépistage de la pré-éclampsie au 1^{er} trimestre de la grossesse et de sa prise en charge par traitement à l'aspirine dans le système sanitaire français

Etude associant un site labo (laboratoires de MSM T21) et une maternité

CHU Lille, CHU Amiens, CHU Dijon, CHU Necker, Paris

CHU Robert Debré, Paris en association avec le CHU Louis Mourier pour la partie Maternité

Objectifs: Etudier si le dépistage proposé par les modèles UK sont adaptés à la population française

Etude Pilote sur l'impact du dépistage de la pré-éclampsie au 1er trimestre de la grossesse et de sa prise en charge par traitement à l'aspirine dans le système sanitaire français

Objectifs: dépistage adapté à la population française

Paramètres biochimiques et biophysiques : affiner les équations en fonction population française et méthodes mesures courbes de référence pour les MoM, courbes de poids, Dopplers, TA.

Affiner le cut-off des patientes à risque, initialement proposé à 1/20. L'objectif est de conserver un taux de détection de pré-éclampsie précoce de 90% tel que suggéré par la littérature pour un taux de faux-positifs de 10%.

Analyser l'efficacité, la tolérance et l'acceptation d'un traitement quotidien à l'aspirine

Conclusion

- La prééclampsie est une **maladie materno-fœtale grave** et mal prévisible par la clinique
- Pendant longtemps, de très nombreuses études ont été peu prises en considération car sans solution pour la prise en charge précoce (prévention)
- Actuellement le **prévention par l'aspirine** semble très intéressante et très peu nocive
- D'où l'intérêt de faire une **sélection des patientes** dans des groupe à plus haut risque pour proposer ce traitement long de façon ciblée
- Le modèle du dépistage a été copié sur celui du dépistage de la trisomie 21 (théorème de Bayes, marqueurs en MoM)
- A ce jour aucune recommandation concernant les tests biologiques
- **Les dosages biologiques ne sont pas à la NABM** (PIGF : RIHN K301 BHN 140)
- La bonne détermination des marqueurs **biophysiques** nécessite une **formation** pour les médecins et sages-femmes pour être reproductibles
- La détermination des marqueurs sériques est simple pour **les laboratoires pratiquant déjà les marqueurs de la Trisomie 21** (avec la PAPP-A en commun dans les deux protocoles), l'usage des MoM, la détermination de l'âge gestationnel...
- **Intérêt médico-économique** existe mais il faut encore que les évaluations soient prises en compte par l'assurance maladie (coût du calcul de risque et du traitement *versus* la prise en charge de la pathologie (grande prématurité notamment)



En espérant avoir apporté un peu de lumière sur ce sujet !

