



Prise en charge de la pré-éclampsie

Apport des dosages
de PAPP-A, PIGF et sFlt-1



La pré-éclampsie : généralités

- ▶ La pré-éclampsie (PE) est définie comme une hypertension de *novo* (pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg sur 2 mesures à 4h d'intervalle) et une protéinurie (≥ 300 mg / 24h) après 20 semaines d'aménorrhée (SA) chez des femmes normo-tendues *a priori*.
- ▶ Une apparition précoce (entre 20 et 34 SA) est associée à un moins bon pronostic, avec des risques fœto-maternels plus importants.
- ▶ La PE est une cause majeure de retard de croissance intra-utérin, responsable d'un tiers des naissances de grands prématurés en France.
- ▶ En France, l'incidence est de 2 % des femmes enceintes, soit environ 15 000 patientes chaque année^[1]. C'est la 2^{ème} cause de décès maternels d'origine obstétricale après les hémorragies de la délivrance.
- ▶ Dans les formes sévères (10 % des cas), les complications maternelles, fœtales et/ou néonatales peuvent évoluer rapidement avec complication grave et pronostic vital engagé.
- ▶ L'accouchement peut être proposé par le clinicien en fonction des signes cliniques de la patiente et du retentissement sur le fœtus.

Le dosage des biomarqueurs de la pré-éclampsie peut être utilisé pour :

▶ DÉPISTER au 1^{er} trimestre de la grossesse :

identifier les patientes à risque de développer une pré-éclampsie qui pourraient bénéficier de mesures préventives (traitement à l'aspirine 150-160 mg mis en place avant 16 SA par exemple)^[2] et/ou d'un suivi rapproché en ambulatoire.

▶ PRÉDIRE au 2^e trimestre de la grossesse :

prédire ou exclure plusieurs semaines à l'avance la survenue d'une pré-éclampsie, afin, soit d'orienter vers une prise en charge adaptée pour prévenir les complications, soit de rassurer la patiente et la maintenir à domicile.

DÉPISTER AU 1^{ER} TRIMESTRE (11⁺⁰ À 13⁺⁶ SA)^[2-4]

Intérêts

- ▶ instaurer une surveillance obstétricale étroite
- ▶ débiter un traitement par aspirine à faible dose avant 16 SA

Calcul de risque

Les patientes « à risque de PE » peuvent être dépistées sur l'existence de facteurs de risque (FdR), la mesure de l'index de pulsatilité (IP) des artères utérines au doppler (DAU), la pression artérielle moyenne (PAM) et le dosage des biomarqueurs PAPP-A et PIGF.

Facteurs de risque intégrés dans le calcul

- ▶ IMC
- ▶ Origine géographique
- ▶ Parité
- ▶ Antécédent personnel ou familial de PE
- ▶ Hypertension chronique traitée ou non
- ▶ Tabac
- ▶ Lupus érythémateux systémique (LES)
- ▶ Diabète insulino dépendant
- ▶ Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

Performances du calcul du risque

L'étude ASPRE (*Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention*)^[2] a bien montré qu'un traitement par 150 mg/j d'aspirine, pris le soir, et mis en place avant 15-16 SA (arrêt à 36 SA), réduisait de 90 % le risque de PE très précoce (avant 32 SA), de 80 % celui de PE précoce et de 60 % celui de PE pré-terme. D'où l'intérêt d'un dépistage précoce pour identifier les patientes à risque de développer une PE, qui pourraient bénéficier d'une prophylaxie par aspirine avant 16 SA et/ou d'un suivi rapproché en ambulatoire.

Ce dépistage repose sur un algorithme de calcul intégrant les facteurs de risque maternels de PE, des mesures biophysiques (pression artérielle et doppler des artères utérines) et des marqueurs biologiques (PAPP-A et PIGF), dosés sur un prélèvement sanguin effectué entre 11⁺⁰ SA et 13⁺⁶ SA. Le traitement de ces données par un logiciel approprié permet d'estimer un risque de PE précoce ou tardive (avant ou après 34 SA).

Les performances du test sont meilleures pour le dépistage des PE précoces, qui sont également les plus sensibles à la prévention par aspirine : pour 10% de faux positifs, dépistage de 90 % des PE précoces et 75 % des PE pré-terme (avant 37 SA)^[3,4].

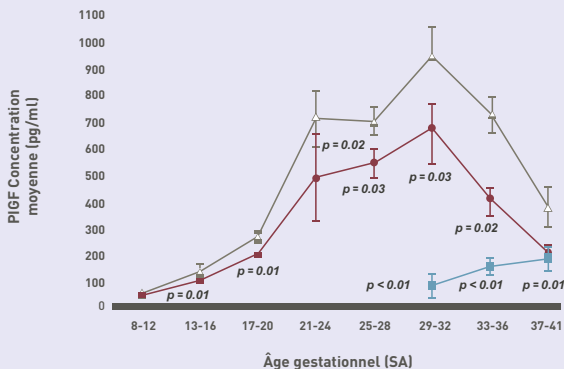
PRÉDIRE AU 2^E TRIMESTRE (> 20 SA)^[5-7]

Intérêts

- ▶ Rassurer et maintenir à domicile les patientes ayant un très faible risque à court terme (80 % des patientes).
- ▶ Anticiper la prise en charge des patientes qui vont développer une PE dès les premiers signes (céphalées, troubles visuels, œdèmes, douleurs abdominales...).
- ▶ Orienter les patientes ayant un haut risque à court terme vers une hospitalisation précoce ou un suivi régulier.

Le **PIGF** (*Placental Growth Factor*), produit par le placenta, est un facteur angiogénique qui joue un rôle essentiel dans le développement vasculaire fœto-placentaire.

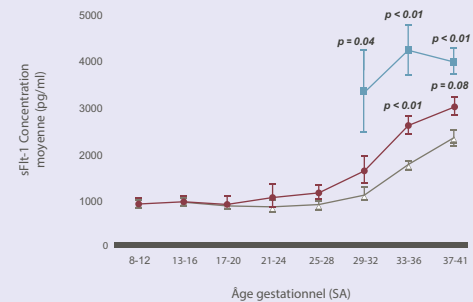
- ▶ La concentration de PIGF est anormalement basse **9 à 11 semaines avant la survenue de PE.**



- Contrôles
- Patientes qui vont développer une PE
- Patientes avec une PE clinique au moment du test

Le **sFlt-1** (Récepteur soluble du PIGF) est un facteur anti-angiogénique. Il capte le PIGF circulant qui ne pourra pas se fixer à son récepteur membranaire, diminuant ainsi son activité pro-angiogénique.

- ▶ La concentration de sFlt-1 est anormalement élevée environ **5 semaines avant la survenue de la PE.**

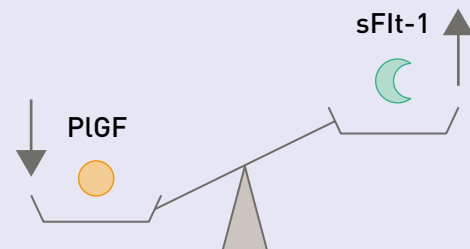


- Contrôles
- Patientes qui vont développer une PE
- Patientes avec une PE clinique au moment du test

Ratio = sFlt-1 / PIGF

Le **déséquilibre** des concentrations de sFlt-1 et de PIGF est **détectable plusieurs semaines** avant la survenue clinique de la pré-éclampsie.

Le rapport sFlt-1 / PIGF a une valeur prédictive positive (VPP) supérieure à la mesure isolée de sFlt-1.



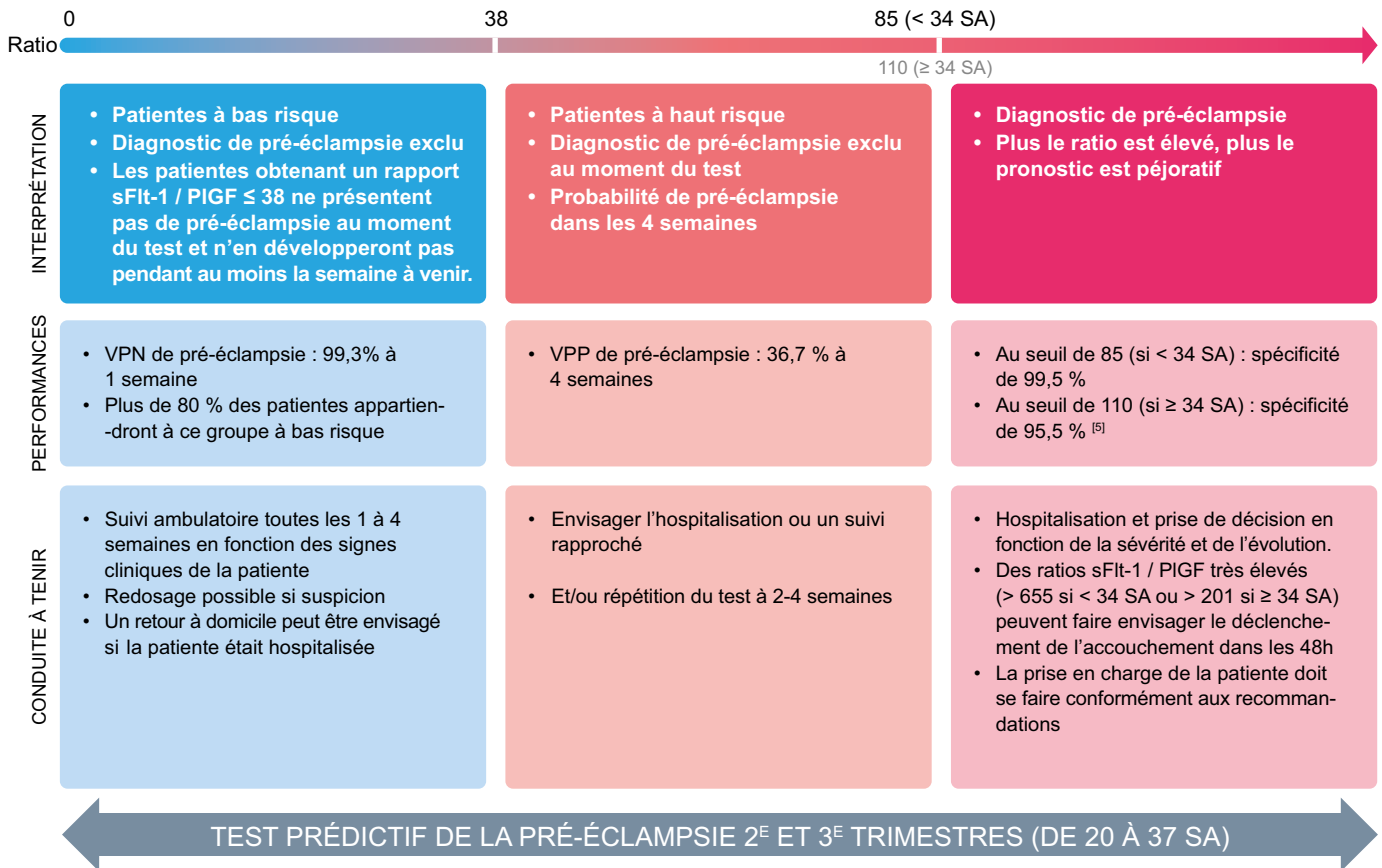
Etude PROGNOSIS^[7]

L'étude PROGNOSIS est une étude multicentrique, prospective et non interventionnelle, menée en double aveugle, ayant évalué la prédiction à court terme de la pré-éclampsie chez des femmes enceintes à risque de pré-éclampsie. 1270 patientes ont été incluses entre décembre 2010 et janvier 2014 et 30 centres répartis dans 14 pays ont participé. Les résultats ont été publiés début 2016.

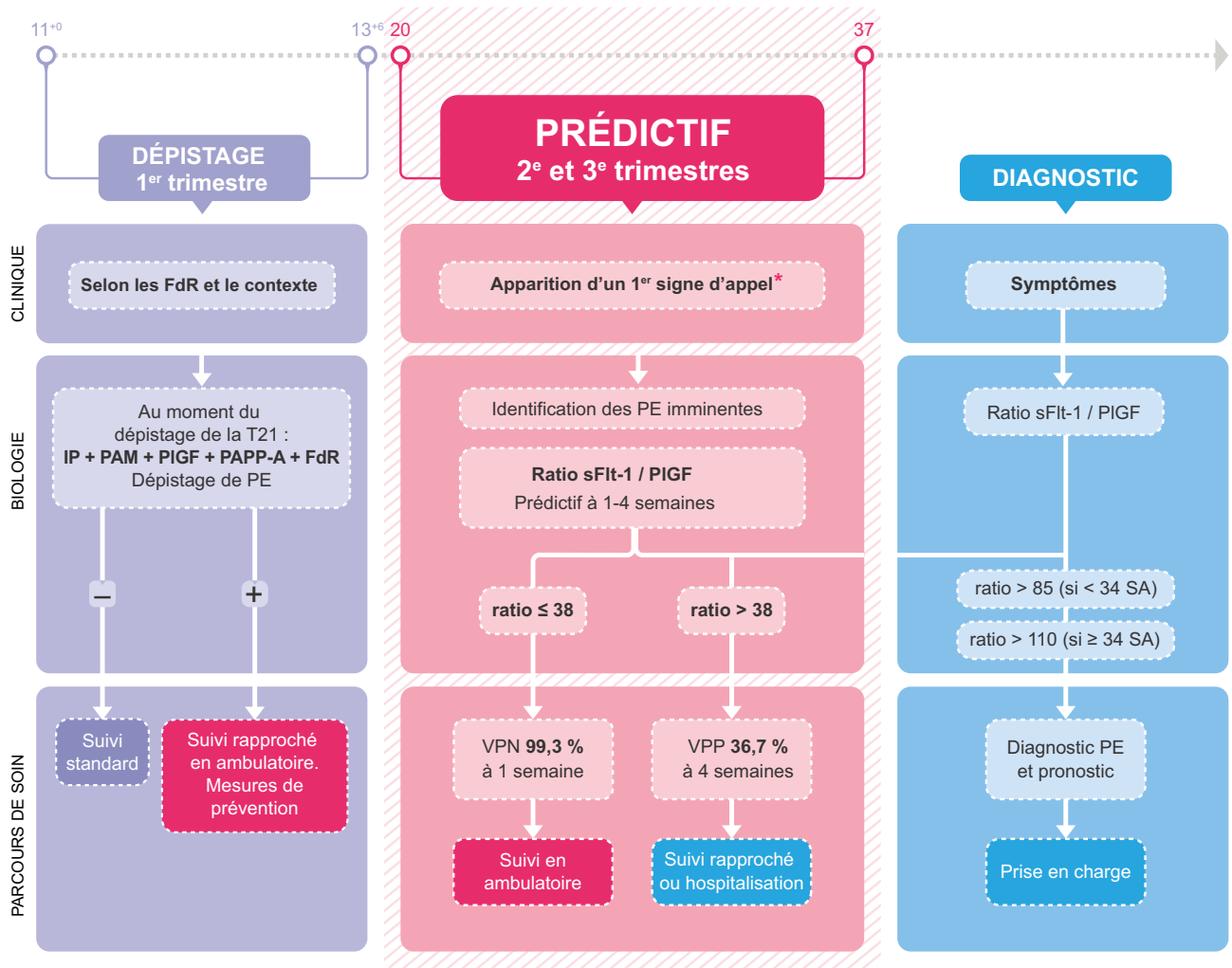
Ratio sFlt-1 / PIGF : une aide à la décision pour le clinicien

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 sFlt-1/PIGF oriente le clinicien sur l'évolution possible vers une pré-éclampsie.



STRATÉGIE D'UTILISATION DES BIOMARQUEURS



*Signes d'appel

- Hypertension artérielle *de novo* ou aggravation
- Protéinurie *de novo* ou aggravation
- Douleur épigastrique
- Œdème excessif
- Céphalées

- Troubles visuels
- Prise de poids soudaine
- Thrombopénie (< 100 giga/L)
- Enzymes hépatiques élevées
- RCIU (suspicion)
- Doppler des artères utérines anormal

En pratique

Dépistage de la pré-éclampsie au 1^{er} trimestre

▶ **Prescription**

Dosage de PIGF et PAPP-A

▶ **Prélèvement**

Entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶SA

Sérum : prélever un tube sec à part pour le dépistage de la PE. Après rétraction du caillot, centrifuger rapidement pour séparer le sérum.

▶ **Conservation et transport**

Réfrigéré

▶ **Document à joindre au prélèvement**

Feuille de renseignements spécifique au dépistage de la PE au 1^{er} trimestre (réf. **R4**), à télécharger à partir du référentiel des examens sur www.eurofins-biomnis.com.

Code Analyse Biomnis = **PECLA**

Test prédictif de la pré-éclampsie

▶ **Prescription**

Ratio sFlt/PIGF

▶ **Prélèvement**

A partir de 20 SA

Sérum (2 ml) : prélever un tube sec à part pour le test prédictif de la PE. Après rétraction du caillot, centrifuger rapidement pour séparer le sérum.

▶ **Conservation et transport**

Réfrigéré (+2°C à +8°C) ou congelé (-18 °C)

▶ **Informations à joindre**

Joindre impérativement la datation de grossesse (date de grossesse ou longueur crânio-caudale et date de l'échographie réalisée entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA) et la date de prélèvement.

▶ **En savoir plus**

www.eurofins-biomnis.com / Référentiel des examens / Code Analyse Biomnis = **TPREE**

Références

1. Goffinet F. Epidémiologie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:e7-e12
2. Rolnik DL, Wright D, Poon LC *et al.* Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377:613-622.
3. Tan MY. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52:186-195.
4. The Fetal Medicine Foundation
5. Levine RJ *et al.* Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672-83.
6. Stepan *et al.* Opinion. 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
7. Zeisler H *et al.* Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374:13-22.

Glossaire

DAU	: Doppler des Artères Utérines
FdR	: Facteur de risque
IP	: Index de Pulsatilité
PAM	: Pression Artérielle Moyenne
PAPP-A	: <i>Pregnancy-Associated Plasma Protein-A</i> (protéine plasmatique placentaire A)
PE	: Pré-éclampsie
PlGF	: <i>Placental Growth Factor</i> (facteur de croissance placentaire)
SA	: Semaine d'aménorrhée
sFlt-1	: <i>fms-like tyrosine kinase 1</i> (fraction soluble du récepteur au VEGF de type 1 (VEGF-R1))
VEGF	: Vascular Epidemial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)
VPP	: Valeur Prédictive Positive
VPN	: Valeur Prédictive Négative

Contacts

Corinne SAULT et Alain LIQUIER

Biologistes en "Biochimie prénatale"

Secrétariat Trisomie 21

Tél. : 04 72 80 73 75

Secretariat.T21@biomnis.eurofinseu.com

Eurofins Biomnis

17/19 avenue Tony Garnier

BP 7322 - 69357 LYON Cedex 07 - FRANCE

www.eurofins-biomnis.com



| Biomnis