



LE POINT SUR...

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 foeto-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 respectivement de 1 à 3 % chez les nullipares et de 0,5 à 1,5 % chez les multipares^[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, foetales 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.

Chaque année en France, de 24 000 à 40 000 femmes sont touchées par une PE (pour environ 800 000 grossesses).

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.

• **NOUVEAU PRÉDIRE** au 2^{ème} trimestre de la grossesse : permet de prédire ou d'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.

Dépistage 1^{er} trimestre (11⁺⁰ à 13⁺⁶ SA)^[3-5]

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, 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

Performances du calcul du risque

En 2013, l'équipe de Nicolaides (Akolekar *et al*, 2013) a publié une étude comportant 58 884 grossesses monofoetales, dont 2,4 % avec PE. Le taux de détection est meilleur pour les PE précoces et, par rapport aux seuls renseignements cliniques, la combinaison avec les données biophysiques et biochimiques améliore nettement le taux de dépistage.

Taux de détection de PE par le calcul de risque (d'après Akolekar, 2013)

Paramètres	PE avec accouchement < 34 semaines		PE avec accouchement < 37 semaines		PE avec accouchement > 37 semaines	
	FP 5 %	FP 10 %	FP 5 %	FP 10 %	FP 5 %	FP 10 %
Renseignements cliniques avec	35,5 %	50,5 %	32,7 %	43,3 %	29,4 %	40,3 %
PIGF, PAPP-A, DAU & PAM	93,4 %	96,3 %	61,1 %	76,6 %	37,8 %	53,6 %

Début 2016, la même équipe publie une nouvelle étude sur 35 948 grossesses (O'Gorman *et al*, 2016), dont 2,9 % de PE, et un nouveau mode de calcul. La combinaison des renseignements cliniques avec PIGF, PAPP-A, DAU et PAM, permet de dépister, avec 5 % de faux positifs, 82 % des PE avant 32 SA (42 % avec les seuls facteurs de risques maternels) ; le taux de dépistage est de 59 % des PE entre 32⁺⁰ et 36⁺⁶ SA et de 37 % entre 37⁺⁰ et 39⁺⁶ SA (respectivement 34 % et 31 % avec les seuls facteurs de risque maternels).

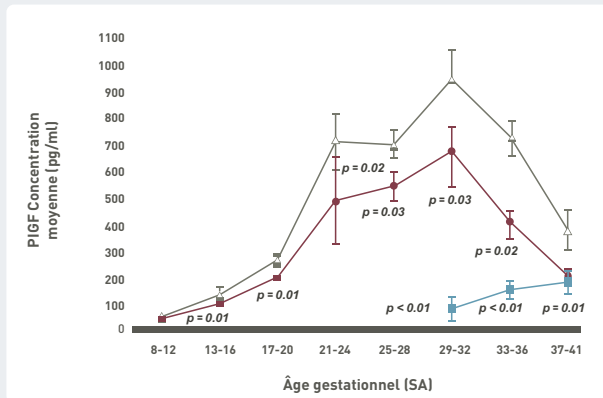
Prédictif 2^e trimestre (> 20 SA)^[6-8]

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.

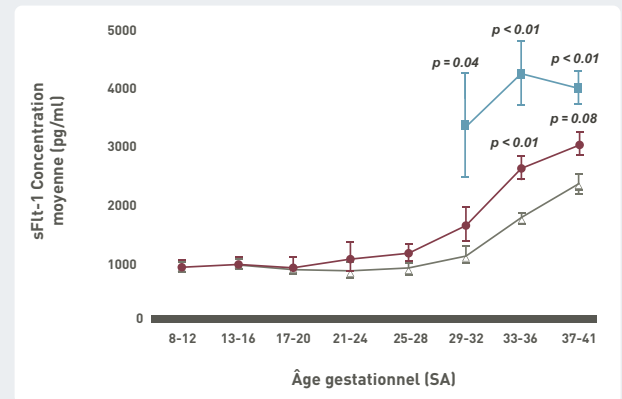
- La concentration de PIGF est anormalement basse **9 à 11 semaines** avant la survenue de PE.



- 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.

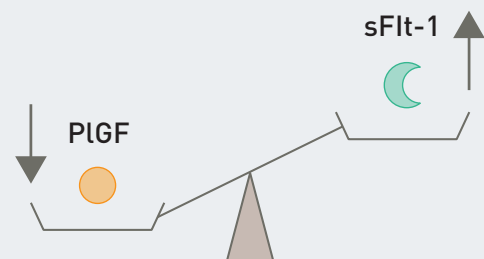


- Contrôles
- Patientes qui vont développer une PE
- Patientes avec une PE clinique au moment du test

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.



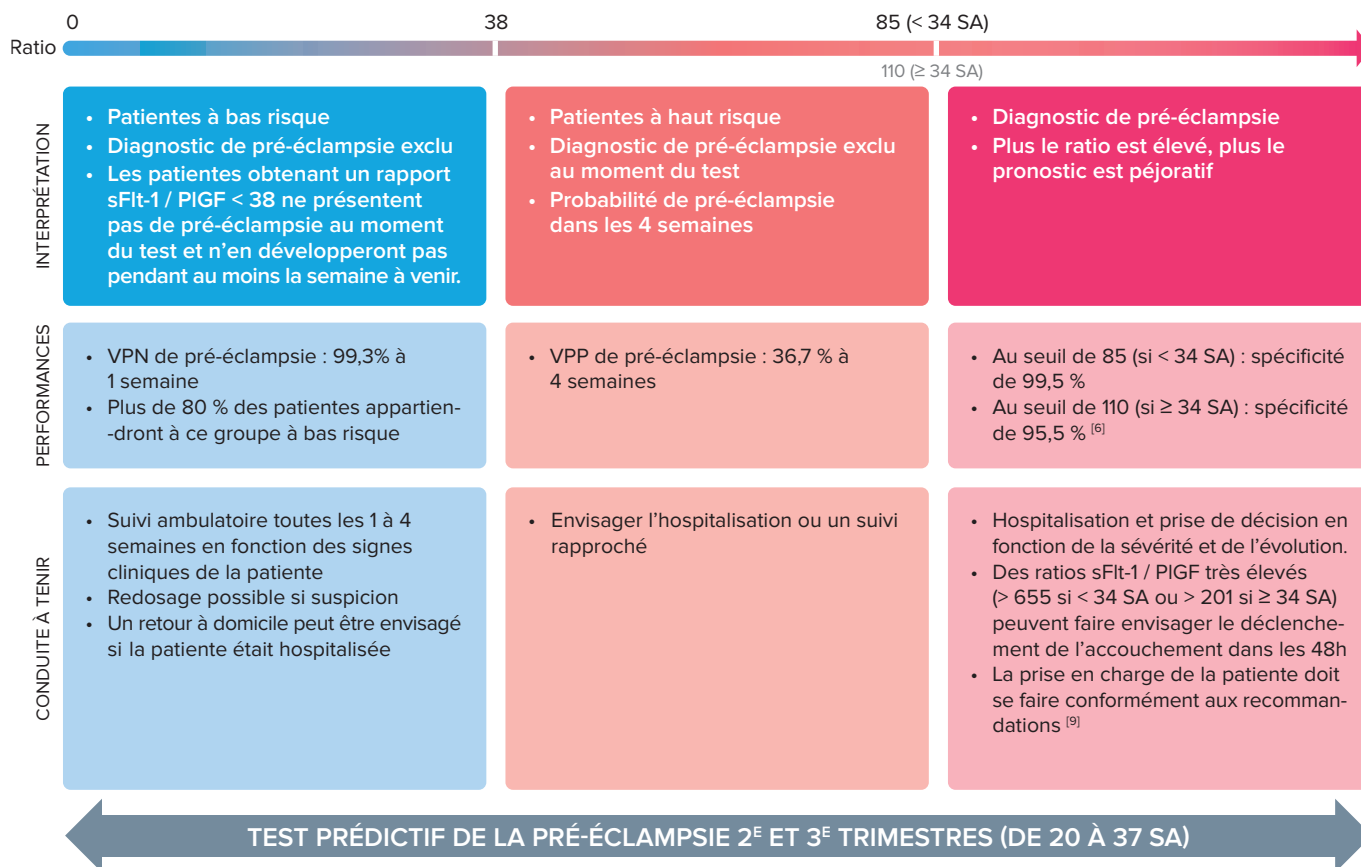
Etude PROGNOSIS^[8]

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.

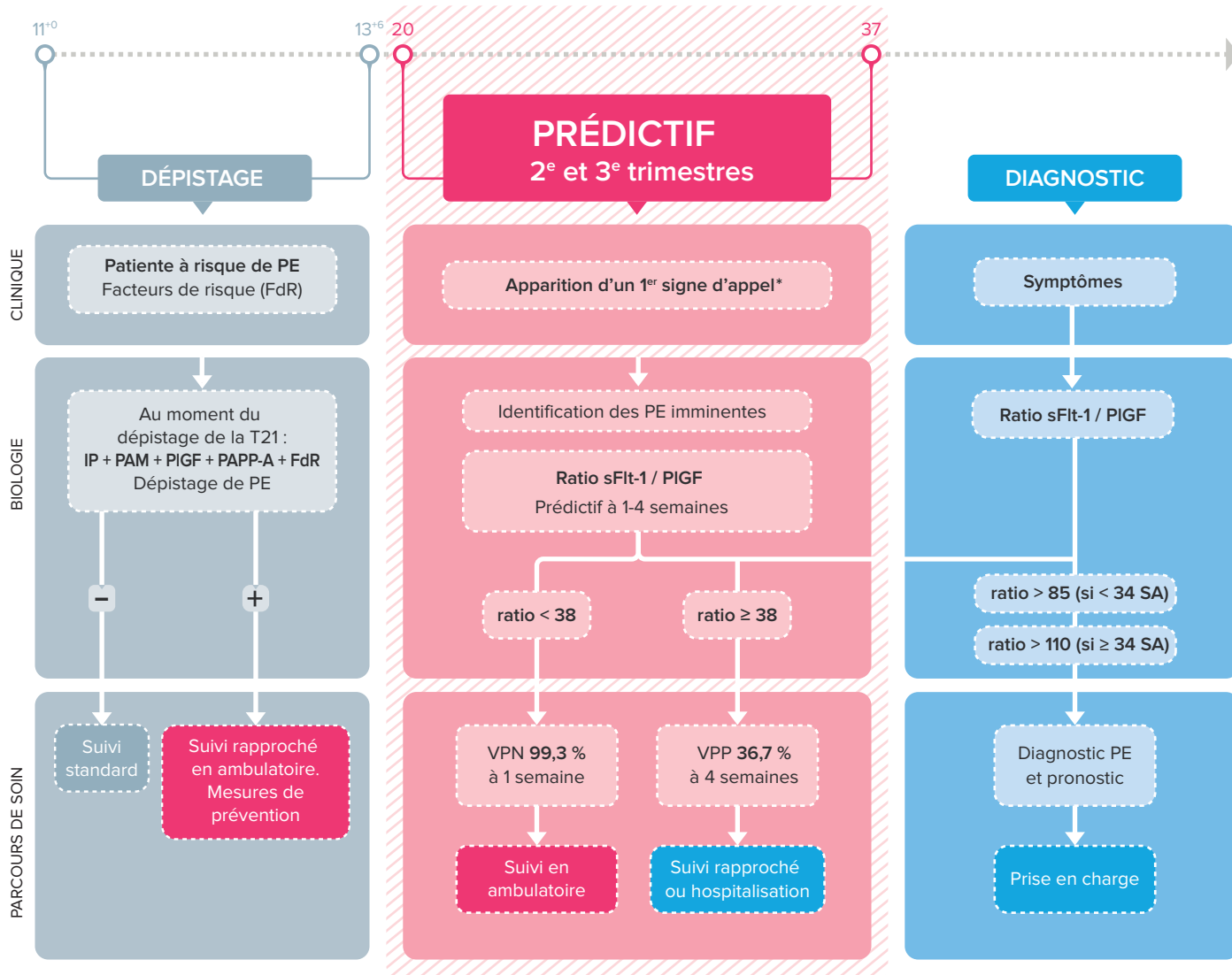
Ratio sFlt-1 / PIGF : une aide à la décision pour le clinicien

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.

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



- * - 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

Pour le dépistage de la pré-éclampsie au 1^{er} trimestre

Prescription

- Dosage PIGF et PAPP-A

Prélèvement

- Entre 11^o et 13⁺⁶ SA
- 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 (+2 °C à +8 °C)

Document à joindre au prélèvement

- Feuille de renseignement spécifique au dépistage de la PE au 1^{er} trimestre à télécharger à partir du référentiel des examens sur www.biomnis.com. Code Analyse Biomnis = **PECLA**

Pour le test prédictif de la pré-éclampsie

Prescription

- Dosages de sFlt-1/PIGF

Prélèvement

- A partir de 20 SA
- Sérum (2 ml) : 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

- 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^o et 13⁺⁶ SA) et la date de prélèvement

En savoir plus

- Retrouvez tous les renseignements utiles sur le référentiel des examens de notre site internet www.biomnis.com. Code Analyse Biomnis = **TPREE**

Références

1. Goffinet F. *Epidémiologie. Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:e7-e12
2. Roberge S, Villa P, Nicolaidis KH, Giguère Y, Vainio M, Bakhti A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31:141-6.
3. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaidis KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33 8-15 et erratum *Fetal Diagn Ther* 2013;34:43.
4. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaidis KH, Firsttrimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812-8.
5. O'Gorman N *et al.* Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016, in press
6. Levine RJ *et al.* Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672-83.
7. Stepan *et al.* Opinion. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:241-6
8. Zeisler H *et al.* Predictive Value of the sFlt-1/PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374:13-22.
9. Prise en charge multidisciplinaires des formes graves de pré-éclampsie (27 janvier 2009). Recommandations formalisées communes d'experts SFAR / CNGOF / SFMP / SFNN (www.cngof.asso.fr)

Glossaire

DAU	: Doppler des Artères Utérines
FdR	: Facteur de risque
FP	: Taux de Faux Positifs
PAM	: Pression Artérielle Moyenne
PAPP-A	: <i>Pregnancy-Associated Plasma Protein-A</i> (protéine plasmatique placentaire A)
PE	: Pré-éclampsie
PIGF	: <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	: <i>Vascular Epidemial Growth Factor</i> (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)
VPP	: Valeur Prédictive Positive
VPN	: Valeur Prédictive Négative

Contact

Biomnis • International Division

17/19 av. Tony Garnier • BP 7322

69357 LYON Cedex 07 • FRANCE

Tél. : [+33] 4 72 80 23 85 • Fax : [+33] 4 72 80 73 56

E-mail : international@biomnis.com

www.biomnis.com/international