

La prééclampsie au laboratoire, on teste quoi, quand, pour qui???

Phn Biol. Quentin Delefortrie
Les Jeudis de Fleurus
23/03/2023

PLAN

- Diagnostic et laboratoire
- Biomarqueurs prééclampsie
- Combinaison de biomarqueurs ou facteurs maternels
- Algorithmes prédictifs
- Et à la CNDG?

Diagnostic et laboratoire



Diagnostic criteria for preeclampsia

Diagnostic et laboratoire (1)

Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on at least 2 occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient AND the new onset of 1 or more of the following*:

- Proteinuria ≥ 0.3 g in a 24-hour urine specimen or protein/creatinine ratio ≥ 0.3 (30 mg/mmol) in a random urine specimen or dipstick $\geq 2+$ if a quantitative measurement is unavailable
- Platelet count $< 100,000/\mu\text{mol}$
- Serum creatinine > 1.1 mg/dL (97.2 micromol/L) or doubling of the creatinine concentration in the absence of other kidney disease
- Liver transaminases at least twice the upper limit of the normal concentrations for the local laboratory
- Pulmonary edema
- New-onset and persistent headache not accounted for by alternative diagnoses and not responding to usual doses of analgesics[¶]
- Visual symptoms (eg, blurred vision, flashing lights or sparks, scotomata)

Preeclampsia is considered superimposed when it occurs in a patient with chronic hypertension. Superimposed preeclampsia is characterized by worsening or resistant hypertension (especially acutely), the new onset of proteinuria or a sudden increase in proteinuria, and/or significant new end-organ dysfunction in a patient with chronic hypertension. It typically occurs after 20 weeks of gestation or postpartum.

* If systolic blood pressure is ≥ 160 mmHg and/or diastolic blood pressure is ≥ 110 mmHg, confirmation within minutes is sufficient.

¶ Response to analgesia does not exclude the possibility of preeclampsia.

Adapted from: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237.

UpToDate®

Diagnostic et laboratoire (2)

Diagnostic criteria for preeclampsia

ACOG, 2020

Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on at least 2 occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient AND the new onset of 1 or more of the following*:

- Proteinuria ≥ 0.3 g in a 24-hour urine specimen or protein/creatinine ratio ≥ 0.3 (30 mg/mmol) in a random urine specimen or dipstick $\geq 2+$ if a quantitative measurement is unavailable
- Platelet count $< 100,000$ /microL
- Serum creatinine > 1.1 mg/dL (97.2 micromol/L) or doubling of the creatinine concentration in the absence of other kidney disease
- Liver transaminases at least twice the upper limit of the normal concentrations for the local laboratory
- Pulmonary edema
- New-onset and persistent headache not accounted for by alternative diagnoses and not responding to usual doses of analgesics[¶]
- Visual symptoms (eg, blurred vision, flashing lights or sparks, scotomata)

CLINIQUE

LABORATOIRE

CLINIQUE

Preeclampsia is considered superimposed when it occurs in a patient with chronic hypertension. Superimposed preeclampsia is characterized by worsening or resistant hypertension (especially acutely), the new onset of proteinuria or a sudden increase in proteinuria, and/or significant new end-organ dysfunction in a patient with chronic hypertension. It typically occurs after 20 weeks of gestation or postpartum.

* If systolic blood pressure is ≥ 160 mmHg and/or diastolic blood pressure is ≥ 110 mmHg, confirmation within minutes is sufficient.

¶ Response to analgesia does not exclude the possibility of preeclampsia.

Adapted from: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237.

UpToDate®

en partenariat avec

 Cliniques universitaires
SAINT-LUC
UCL BRUXELLES

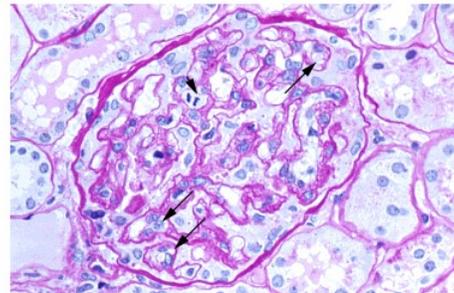
Diagnostic criteria for preeclampsia

Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on at least 2 occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient AND the new onset of 1 or more of the following*:

- Proteinuria ≥ 0.3 g in a 24-hour urine specimen or protein/creatinine ratio ≥ 0.3 (30 mg/mmol) in a random urine specimen or dipstick $\geq 2+$ if a quantitative measurement is unavailable

Diagnostic et laboratoire (3)

- Augmentation progressive de la protéinurie avec le cours de la pathologie (généralement $< 5\text{g/jour}$; rarement $> 10\text{g/jour}$)
- Cause la plus importante de protéinurie sévère chez la femme enceinte (association faite en 1840 par Rayet et al.)
- Altération de l'intégrité de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire



- Image d'endothéliose capillaire glomérulaire

UpToDate « Preeclampsia : Clinical features and diagnosis »

- Importance et participation de la balance pro- (VEGF, PLGF,...) et anti-angionégnique (SFLT₁, sENG, ...)
- Une fois la protéinurie objectivée, inutile de répéter le dosage

Diagnostic criteria for preeclampsia

Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on at least 2 occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient AND the new onset of 1 or more of the following*:

- Proteinuria ≥ 0.3 g in a 24-hour urine specimen or protein/creatinine ratio ≥ 0.3 (30 mg/mmol) in a random urine specimen or dipstick $\geq 2+$ if a quantitative measurement is unavailable
- Platelet count $< 100,000/\mu\text{L}$

Diagnostic et laboratoire (4)

- $< 150\ 000$ PLT/ μL : présent dans 20% des patientes avec prééclampsie
- $< 100\ 000$ PLT/ μL :
 - Diagnostic prééclampsie
 - Facteur de gravité « Preeclampsie with severe features »
- Anomalie de la coagulation la plus fréquente (PTT, TCA et fibri normalement pas affectés)
- Thrombocytopénie de consommation
- Immunitaire?

Diagnostic criteria for preeclampsia

Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on at least 2 occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient AND the new onset of 1 or more of the following*:

- Proteinuria ≥ 0.3 g in a 24-hour urine specimen or protein/creatinine ratio ≥ 0.3 (30 mg/mmol) in a random urine specimen or dipstick $\geq 2+$ if a quantitative measurement is unavailable
- Platelet count $< 100,000/\text{microL}$
- Serum creatinine > 1.1 mg/dL (97.2 micromol/L) or doubling of the creatinine concentration in the absence of other kidney disease

Diagnostic et laboratoire (5)

- Grossesse = 50% d'augmentation du GFR à partir de 5-7 semaines pour toute la grossesse = adaptation rénale de la grossesse
 - diminution de la créatinine: 0,4 – 0,8 mg/dL (35 – 70 $\mu\text{mol/L}$)
- $> 1,1$ mg/dL (97,2 $\mu\text{mol/L}$)
 - Diagnostic de prééclampsie
 - Facteur de gravité « Preeclampsie with severe features »
- Doublement de la valeur de base du patient?
- Diminution de la GFR plutôt que la diminution du flux rénal

en partenariat avec

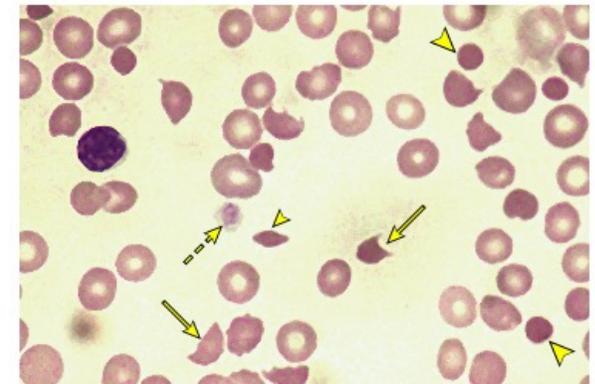
Diagnostic criteria for preeclampsia

Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on at least 2 occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient AND the new onset of 1 or more of the following*:

- Proteinuria ≥ 0.3 g in a 24-hour urine specimen or protein/creatinine ratio ≥ 0.3 (30 mg/mmol) in a random urine specimen or dipstick $\geq 2+$ if a quantitative measurement is unavailable
- Platelet count $< 100,000/\mu\text{molL}$
- Serum creatinine > 1.1 mg/dL (97.2 micromol/L) or doubling of the creatinine concentration in the absence of other kidney disease
- Liver transaminases at least twice the upper limit of the normal concentrations for the local laboratory

Diagnostic et laboratoire (6)

- Doublement des valeurs normales (TGO/TGP)
 - Diagnostic de prééclampsie
 - Facteur de gravité « Preeclampsie with severe features »
- Diminution du flux sanguin hépatique
- + bilirubine?
 - Hémolyse
 - Signes d'anémie hémolytique
 Microangiopathique
 = Signe de maladie sévère



UpToDate « Preeclampsia :
Clinical features and
diagnosis »

PE with severe features

In a patient with preeclampsia, the presence of one or more of the following indicates a diagnosis of "preeclampsia with severe features"

Severe blood pressure elevation:

Systolic blood pressure ≥ 160 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg on 2 occasions at least 4 hours apart while the patient is on bedrest; however, antihypertensive therapy generally should be initiated upon confirmation of severe hypertension, in which case criteria for severe blood pressure elevation can be satisfied without waiting until 4 hours have elapsed

Symptoms of central nervous system dysfunction:

New-onset cerebral or visual disturbance, such as:

- Photopsia, scotomata, cortical blindness, retinal vasospasm

and/or

- Severe headache (ie, incapacitating, "the worst headache I've ever had") or headache that persists and progresses despite analgesic therapy with acetaminophen and not accounted for by alternative diagnoses

Hepatic abnormality:

- Impaired liver function not accounted for by another diagnosis and characterized by serum transaminase concentration >2 times the upper limit of the normal range

and/or

- Severe persistent right upper quadrant or epigastric pain unresponsive to medication and not accounted for by an alternative diagnosis

Thrombocytopenia:

- Platelet count $<100,000$ platelets/microL

Renal insufficiency:

- Serum creatinine >1.1 mg/dL [97.2 micromol/L]

and/or

- Doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease)

Pulmonary edema

Reference:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237.

LABORATOIRE

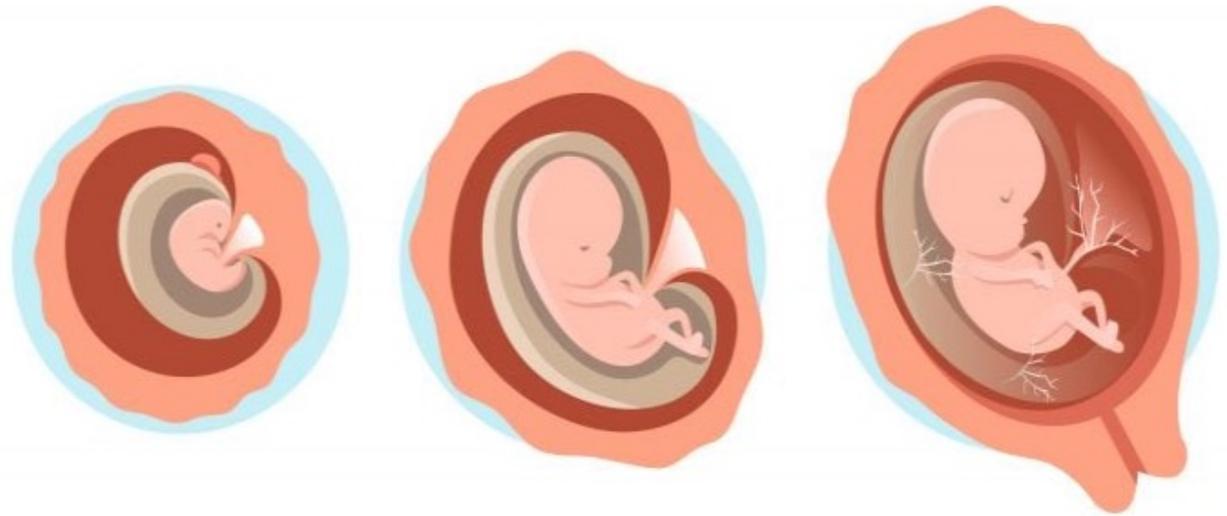
en partenariat avec

Diagnostic et laboratoire (7)

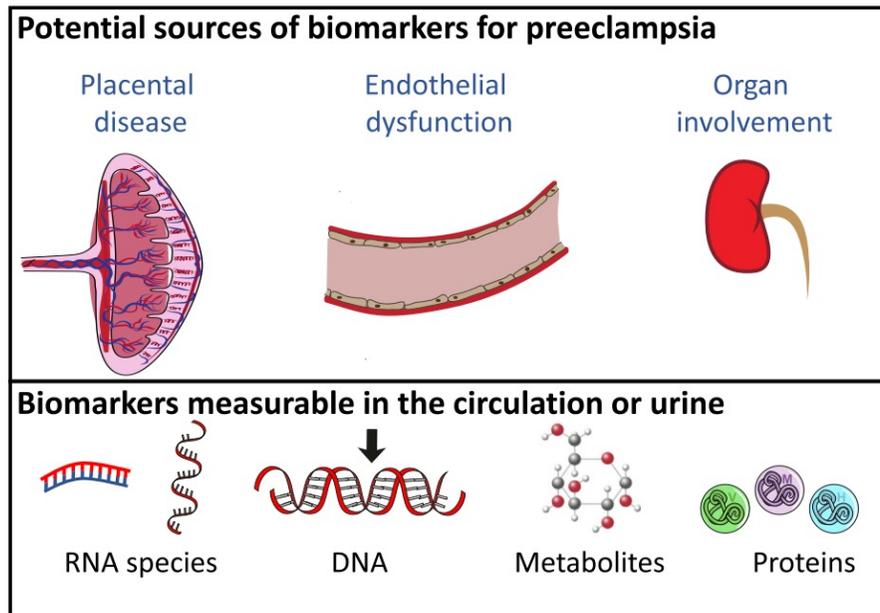
Autres anomalies du laboratoires

- Hyperuricémie
 - Diminution du GFR (uniquement?)
 - Biomarqueur?
- Profil lipidique : cholestérol et triglycérides
- Neutrophilie
- Hypocalciurie
- ...

Biomarqueurs prééclampsie



Biomarqueurs prééclampsie (1)



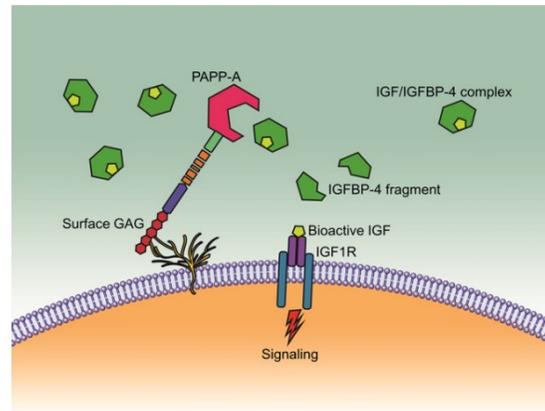
MacDonald et al.,
2021

- 1-5% de PE → test sensible et spécifique
- Rule in / rule out (PPV/NPV...validation non aisée...)
- Deux types de biomarqueur (ou test...) :
 - biomarqueur prédictif de premier trimestre
 - biomarqueur prédictif à « proximité » de la pathologie
 - (deuxième trimestre?)

PAPP-A

Biomarqueurs prééclampsie (2)

- Metalloprotéinase (glycoprotéine)
- Production embryon et trophoblaste ++ (et autres nombreux tissus)
- **Rôle** : modulation de l'activité mitogénique de l'Insulin-like growth factor
 - participation à la croissance et au développement foetal (augmentation régulière pendant la grossesse)
- Marqueur de **premier trimestre** : 11SoJ → 13S6J (// trisomie)
- 8-23% des cas de PE avec PAPP-A < 5^{ème} percentile (ou $\pm 0,4$ MoM)
- < 5^{ème} percentile ou $\pm 0,4$ MoM : odds ratio = 1,5 – 4,6
- Faux positif : $\pm 10\%$



Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 23–33
Published online 17 December 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.6280

First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia

- 0,555 MoM (IQR : 0,463 – 0,922) : **PE précoce**
- 0,911 MoM (IQR : 0,580 – 1,247) : PE tardive
- 7895 controles, 156 PE (32 précoces, 124 tardives)

Fig. 1 Role of PAPP-A and IGFBP-4 in the local control of IGF signaling.

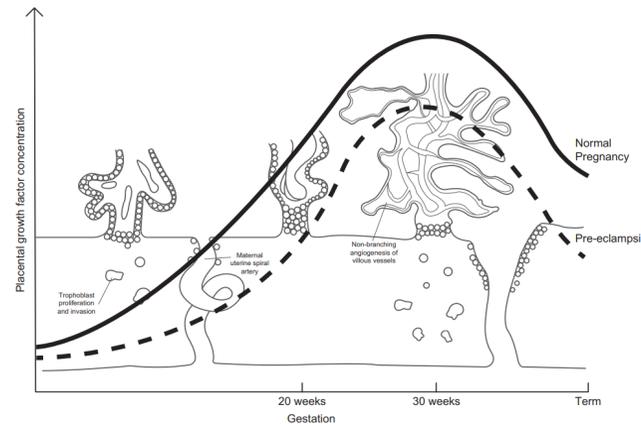
Conover et al. (2016)

en partenariat avec

PLGF

Biomarqueurs prééclampsie (3)

- Glycoprotéine pro-angiogénique (famille VEGF)
- Production placentaire principalement, pic de production à 30 semaines
- Modulation de l'activité de VEGF

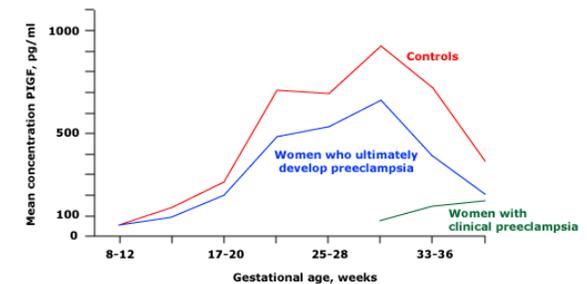


Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 732–739
Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.6244

Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia

- 0,611 MoM (IQR : 0,480 – 0,839) : **PE précoce**
- 0,822 MoM (IQR : 0,550 – 1,056) : PE tardive
- 609 controles, 127 PE (29 précoces / 98 tardives), 88 hypertension gestationnelle

- Marqueur de **premier trimestre** et à **proximité de la pathologie** (et second trimestre)



en partenariat avec

PLGF

[Pregnancy Hypertens.](#) 2021 Mar; 23: 41–47.

doi: [10.1016/j.preghy.2020.10.005](#)

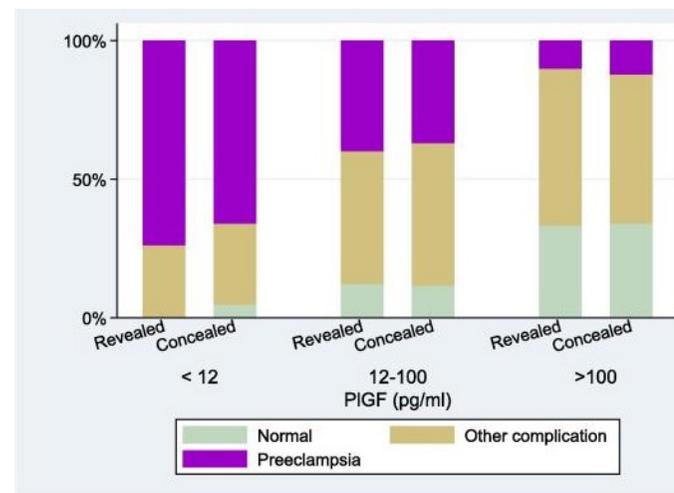
PMCID: PMC7909322

PMID: [33221705](#)

Placental growth factor measurements in the assessment of women with suspected Preeclampsia: A stratified analysis of the PARROT trial

- 1006 patientes avec suspicion de PE entre 20^{So} et 36^{S6}
- Deux groupes :
 - Cliniciens informés du taux de PLGF (571 patientes)
 - Cliniciens « aveugles » (435 patiente)
- Résultats :
 - Temps médian diagnostique plus court : 1,9 jours >< 4,1 jours
 - Occurrence de outcomes sévères chez la mère plus bras : 3,8% >< 5,4% (significatif pour le groupe PLGF : 12-100 pg/mL)
 - lien entre taux de PLGF et sévérité de la pathologie
 - Pas de différence au niveau des outcome foetaux

Biomarqueurs prééclampsie (4)



Biomarqueurs prééclampsie (5)

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Table 1 Recommended cut-offs for the Triage PLGF Test

Result	Classification	Interpretation
Placental growth factor (PLGF) less than 12 pg/ml	Test positive – highly abnormal	Highly abnormal and suggestive of patients with severe placental dysfunction and at increased risk of preterm birth
PLGF between 12 pg/ml and 99 pg/ml	Test positive – abnormal	Abnormal and suggestive of patients with placental dysfunction and at increased risk of preterm birth
PLGF 100 pg/ml or more	Test negative – normal	Normal and suggestive of patients without placental dysfunction and unlikely to progress to birth within 14 days of the test



Table 3 DELFIA Xpress PLGF 1-2-3 cut-offs

Intended use	Stage of pregnancy	Decision rule	PLGF cut-off
To help diagnose pre-eclampsia	Week 20 to week 33 plus 6 days Week 34 or more	Rule in cut-off	Less than 50 pg/ml
To help diagnose pre-eclampsia	Week 20 to week 33 plus 6 days Week 34 or more	Rule out cut-off	150 pg/ml or more
Short-term prediction of pre-eclampsia	Week 20 to week 41 Week 20 to week 33 plus 6 days Week 34 or more	Rule out pre-eclampsia within 1 week	150 pg/ml or more
Short-term prediction of pre-eclampsia	Week 20 to week 41 Week 20 to week 33 plus 6 days Week 34 or more	Rule out pre-eclampsia within 4 weeks	150 pg/ml or more



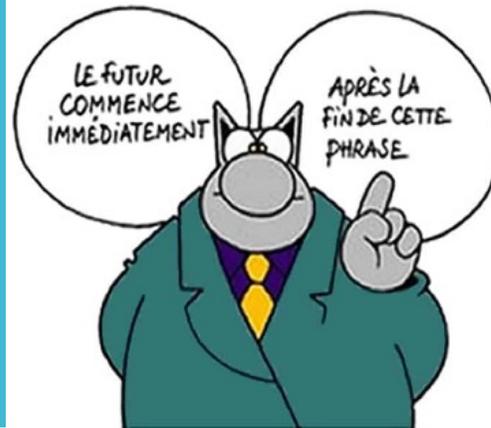
en partenariat avec



Autres biomarqueurs

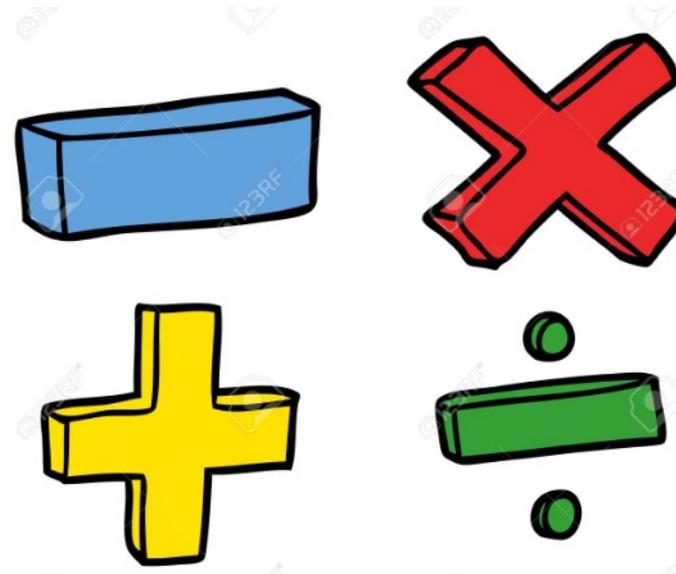
Biomarqueurs prééclampsie (6)

Majoration	Diminution
SFLT-1 Soluble endoglobin Inhibin A Activin A Pentraxin-3 P-selectin ...	PLGF PAPP-A Placental protein-13 ...



- Origine placentaire
 - RNA: *Adm* (mRNA), C19MC (miRNA),...
 - Protéine : GDF15, ...
- Origine endothéliale maternelle
 - miRNA : mir-574-5p, mir-1972, mir-4793, ...
 - Protéine: ADMA (NO), ET-1, ...

Combinaison de biomarqueurs ou facteurs maternels

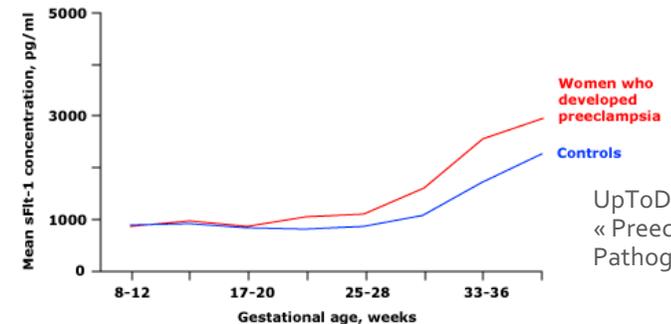


sFLT-1 (/PLGF)

- Glycoprotéine anti-angiogénique (soluble fms-like tyrosine kinase 1)
- Production trophoblastique, endothéliale, leucocytaire (monocyte/macrophage), plaquettes
- Liaison au PLGF et au VEGF (récepteur soluble) → diminution biodisponibilité → effet anti-angiogénique
- Majoration sFLT-1 en moyenne 5 semaines avant la survenue de la PE

>< PLGF diminué depuis le premier trimestre

- Marqueur à proximité de la pathologie



UpToDate
« Preeclampsia :
Pathogenesis »

Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia

- Ratio sFLT-1/PLGF... (Zeisler et al., 2016)
 - ≤ 38 : NPV 97,3% (97,9 – 99,9%) pour le dév. d'une PE dans les 7 jours
 - >38 : PPV 36,7% (28,4 – 45,7%) pour le dév. d'une PE dans les 7 jours

Combinaison de biomarqueurs et/ou facteurs maternels (2)

en partenariat avec

Combinaison de biomarqueurs et/ou facteurs maternels (3)

Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/ Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia

INSPIRE

- 374 patientes avec suspicion de PE entre 24^{So} et 37^{So} (23% de dév de PE)
 - Deux groupes :
 - Cliniciens informés du taux de PLGF (186 patientes)
 - Cliniciens « aveugles » (184 patiente)
 - Cut off = 38
 - Résultats :
 - Admission : pas de différence à 1 ou 7 jours entre les deux bras (primary outcome)
 - 100% des patientes PE + admises à 7 jours (85,8 – 100%) dans le groupe « informé »
>< 83% (18,7 – 46,3%) dans le groupe aveugle
- Amélioration de la précision clinique sans majoration des hospits

ORIGINAL ARTICLE | FREE PREVIEW

Circulating Angiogenic Factor Levels in Hypertensive Disorders of Pregnancy

- 1014 patientes hospitalisées avec troubles tensionnels entre 23^{So} et 34^{S6}
- Objectifs :
 - Prédiction PE, PE sévères et adverse outcomes dans les deux semaines
- Résultats :
 - Ratio majoré :
 - PE avec severe feature (médiane = 200, 53-458 >< médiane = 6, 3-26)
 - Augmentation morbidité maternelle (16,1 % >< 2,8%)
 - Majoration restriction de croissance et mort fœtale

en partenariat avec

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Table 2 Recommended cut-offs for the Elecsys immunoassay sFlt-1/PLGF ratio

Intended use	Stage of pregnancy	Decision rule	sFlt-1/PLGF ratio
To help diagnose pre-eclampsia	Week 20 to week 33 plus 6 days	Rule out cut-off	33
To help diagnose pre-eclampsia	Week 20 to week 33 plus 6 days	Rule in cut-off	85
To help diagnose pre-eclampsia	Week 34 to birth	Rule out cut-off	33
To help diagnose pre-eclampsia	Week 34 to birth	Rule in cut-off	110
Short-term prediction of pre-eclampsia	Week 24 to week 36 plus 6 days	Rule out pre-eclampsia for 1 week	38 or less
Short-term prediction of pre-eclampsia	Week 24 to week 36 plus 6 days	Rule in pre-eclampsia within 4 weeks	Over 38

Combinaison de biomarqueurs et/ou facteurs maternels (4)



Identification des patientes à haut risque

= « Prediction by scoring systems »

Combinaison de biomarqueurs et/ou facteurs maternels (5)

	NICE Guidelines ³⁷	ACOG/ SMFM/ US Preventative Task Force (USPSTF) Guidelines ⁸⁰
Indications and prophylactic intervention	<p>Start 75–100 mg/day of aspirin from 12 weeks if:</p> <p>I high risk factor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypertensive disease during a previous pregnancy • Chronic kidney disease • Autoimmune disease such as systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome • Type 1 or 2 diabetes • Chronic hypertension <p>Or >I moderate risk factor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • First pregnancy • Age 40 years or older • Pregnancy interval of >10 years • Body mass index (BMI) of 35 kg/m² or more at the first visit • Multifetal pregnancy. 	<p>Start 81 mg/ day of aspirin between 12–28 weeks gestation (ideally <16 weeks) if:</p> <p>I high risk factor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • History of preeclampsia, especially when accompanied by an adverse outcome • Chronic hypertension • Pregestational type 1 or 2 diabetes • Autoimmune disease (ie Systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome) • Combinations of multiple moderate risk factors. <p>Or >I moderate risk factor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nulliparity • Obesity (BMI >30kg/m²) • Family history of preeclampsia (mother or sister) • Black race (as a proxy for underlying racism) • Lower income • Age 35 or older • Personal history factors (eg low birth weight or small for gestational age, previous adverse pregnancy outcome, >10 year pregnancy interval) • In vitro fertilization.

- 1 risque majeur ou >1 risque modéré
- 41 % des PE < 37 semaines
- 34% des PE > 37 semaines
- 10% de FP

en partenariat avec

Algorithmes prédictifs

$V(x) = \begin{cases} V_0, & x > 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases}$
 $E = \frac{\hbar^2 k^2}{2m}$
 $\Psi_1(x) = \frac{1}{\sqrt{k_1}} (A_+ e^{ik_1 x} + A_- e^{-ik_1 x}) \quad x < 0$
 $\Psi_2(x) = \frac{1}{\sqrt{k_2}} (B_+ e^{ik_2 x} + B_- e^{-ik_2 x}) \quad x > 0$
 $\frac{d}{dt} A(t) = \frac{i}{\hbar} [H, A(t)] + \frac{\partial A(t)}{\partial t}$
 $T|j, m\rangle \equiv |T(j, m)\rangle = (-1)^{j-m} |j, -m\rangle$
 $i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(r, t) = \hat{H} \Psi(r, t)$
 $|\Psi\rangle AB = \sum_{i, j} c_{ij} |i\rangle A \otimes |j\rangle B$
 $P[a \leq X \leq b] = \int_a^b \int_{-\infty}^{\infty} W(x, p) dp dx$
 $H_n(x) = (-1)^n e^{x^2} \frac{d}{dx^n} (e^{-x^2})$
 $\Psi(x) = A e^{ikx} + B e^{-ikx}$
 $U(t) = \exp\left(\frac{-iHt}{\hbar}\right)$
 $i\hbar \frac{d}{dt} |\Psi(t)\rangle = H |\Psi(t)\rangle$
 $A(x) = \exp\left(\frac{1}{\hbar} \int X(t) dt\right)$
 $P(a, b) = \int d\lambda \cdot \rho(\lambda) \cdot p_a(a, \lambda) \cdot p_b(b, \lambda)$
 $W \rightarrow \frac{1}{(\sqrt{\pi} \hbar)^3} \exp\left[-a^2 \left(x - \frac{pt}{m}\right)^2\right]$

Algorithmes prédictifs (1)

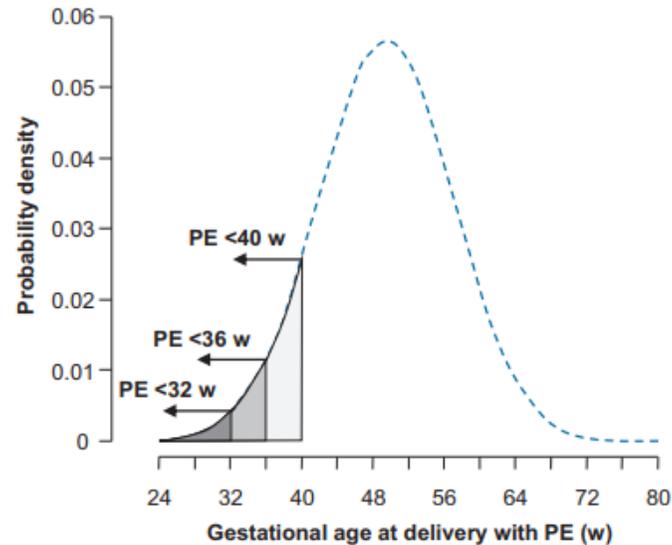
Competing risk model

= « Prediction by competing risk approach »

- Combinaison simultanée :
 - De biomarqueurs
 - De facteurs maternels (ethnie, taille, âge, ...)
 - De mesures effectuées lors de visites gynéco (tension, Dopplers utérins)
- Modèle capable de fournir un risque personnalisée pour chaque patiente // triple test
- Modèle en deux étapes :
 - Distribution initiale
 - Modulation de cette distribution en fonction des biomarqueurs mesurés et des mesures effectuées (MoM)
- Idée :
 - PE >< évènement binaire
 - La PE va survenir, la question est : avant ou après l'accouchement « naturel » (ou autre) = COMPETITION

Étape 1 = distribution initiale

Algorithmes prédictifs (2)

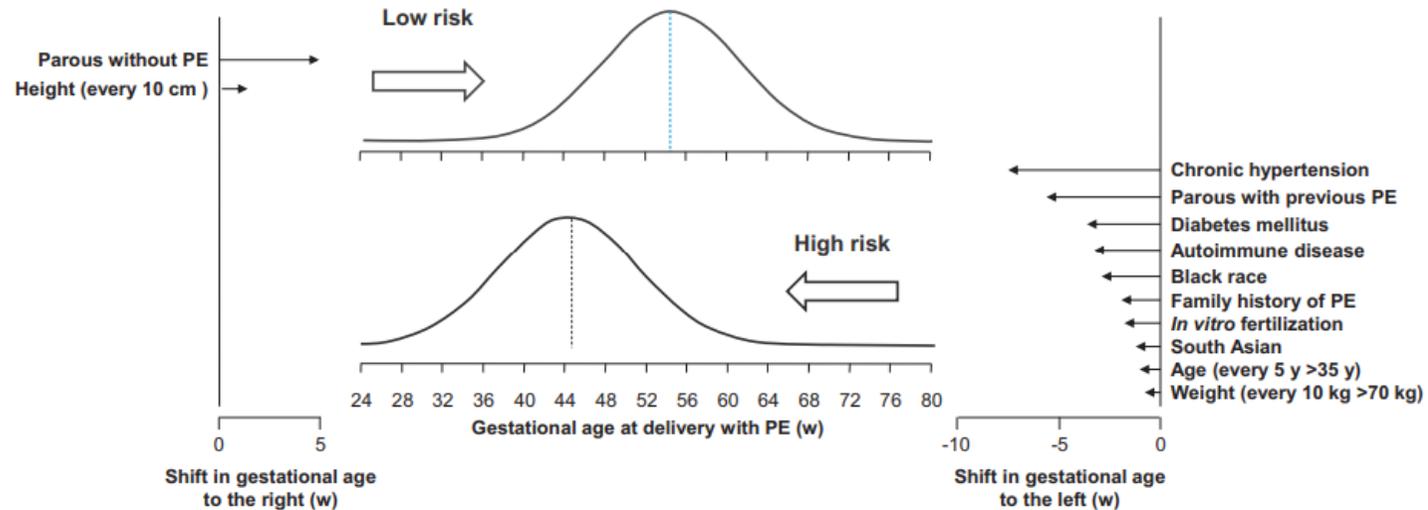


- Distribution de référence définie sur base de 120 492 grossesses
 - < 35 ans, 69 kg, 164 cm, nullipare, grossesse spontanée, pas d'antécédents familial de PE, diabète, lupus ou syndrome anti-phospholipide
 - Survenue moyenne PE = 54,4 semaines de gestation... (écart-type = 6,88 semaines)
-
- Patiente de référence, risque de PE :
 - < 34 semaines = 0,15%
 - < 37 semaines = 0,58%
 - < 42 semaines = 3,6%
- ➔ Similarité avec l'épidémiologie de la pathologie

Étape 1 = distribution initiale

Algorithmes prédictifs (3)

FIGURE 2
Previous distribution of gestational age of delivery with preeclampsia



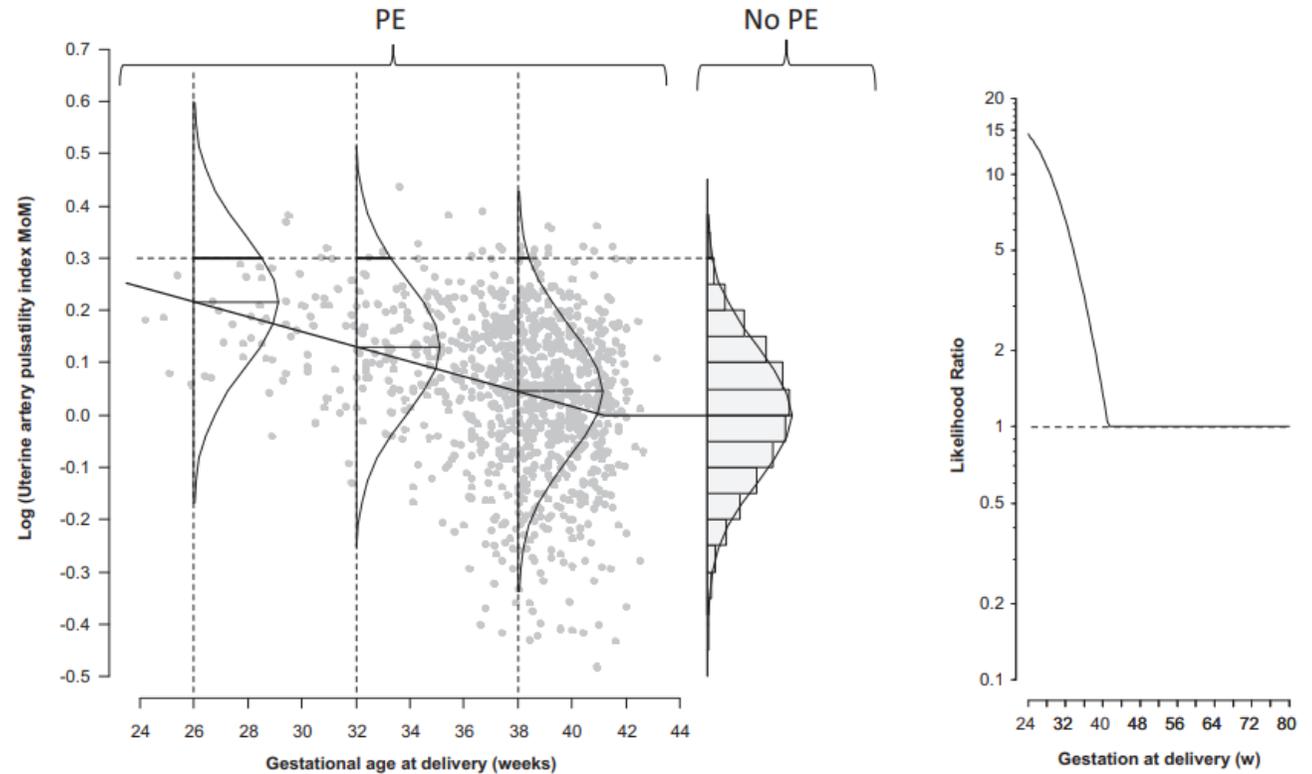
Previous distribution of gestational age of delivery with preeclampsia in a low-risk and a high-risk pregnancy and the effect of maternal factors in shifting the distribution to the left or right.

- Déplacement de la distribution sur la gauche ou la droite en fonction des facteurs de risque

Étape 2 = Adaptation de la distribution

Algorithmes prédictifs (4)

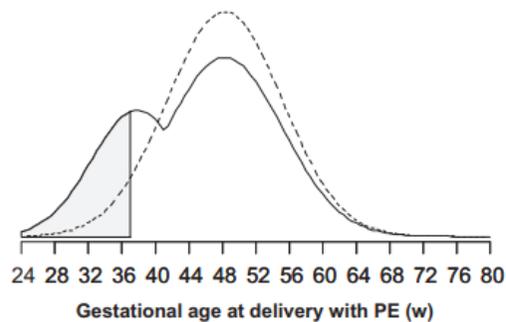
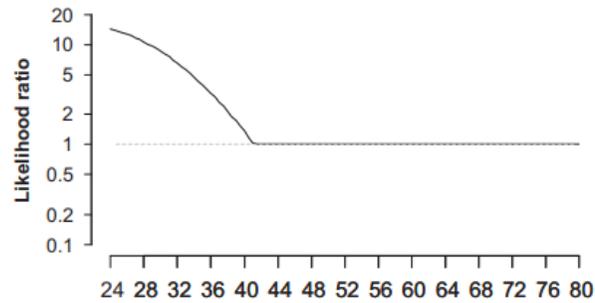
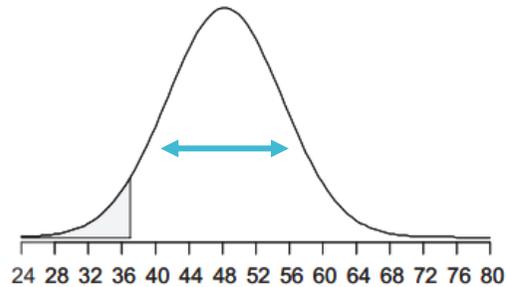
FIGURE 6
Distribution of \log_{10} multiples of the median values



- Détermination des « likelihood ratio »
➔ Modulation de la distribution initiale

Étape 2 = Adaptation de la distribution

Algorithmes prédictifs (5)



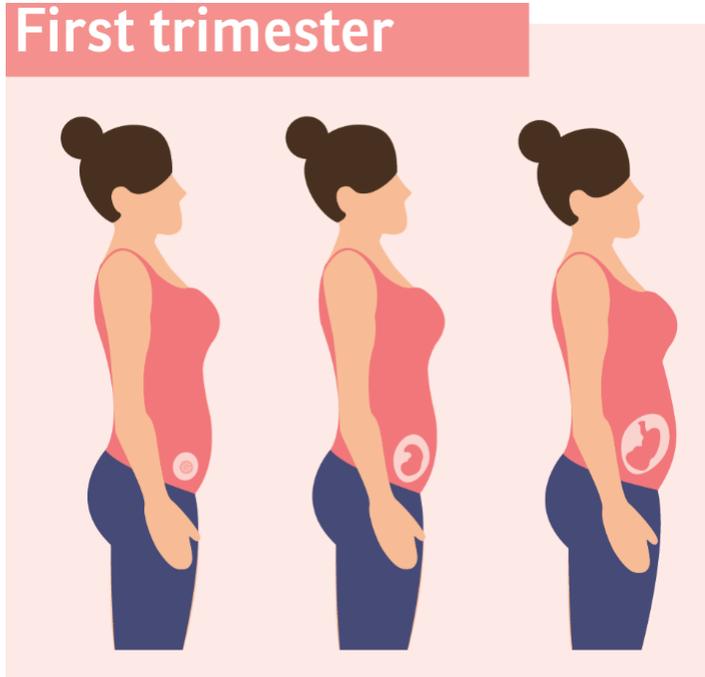
Adaptation de la distribution de référence en fonction des facteurs maternels

Likelihood ratio sur base des biomarqueurs, tensions et Doppler maternels (MoM)

Obtention d'une distribution de risque propre et unique à la patiente

→ Risque de PE avant un certain âge gestationnel = air sous la courbe

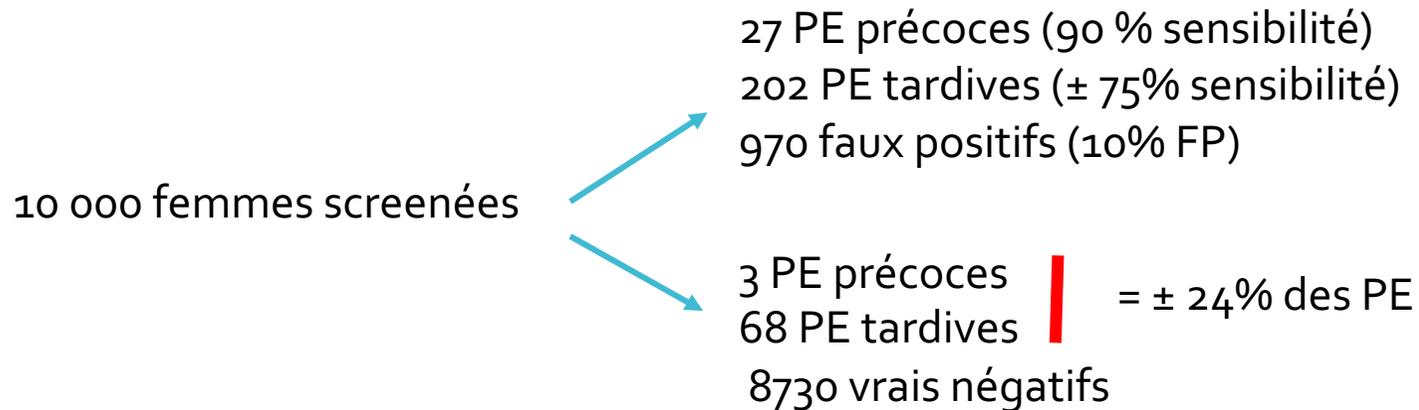
Algorithmes prédictifs (6)



- Triple test MAP, Dopplers, PLGF:
 - 90% des PE précoces
 - 75% des PE < 37 semaines
 - 10% FP
- Efficacité clinique?
 - Aspirine 150 mg/jour pour le groupe à risque 11S → 36S
 - Diminution PE précoces de 90%
 - Diminution des PE < 37 semaines de 60%
 - Diminution séjour SI néonatal de 70%

Réflexion personnelle

- Différents chiffres :
 - Appr. 0,3 % de PE précoces (< 34 semaines) / 2,7% PE tardives (>34 semaines)
 - 90% de détection mais 10% de faux positifs



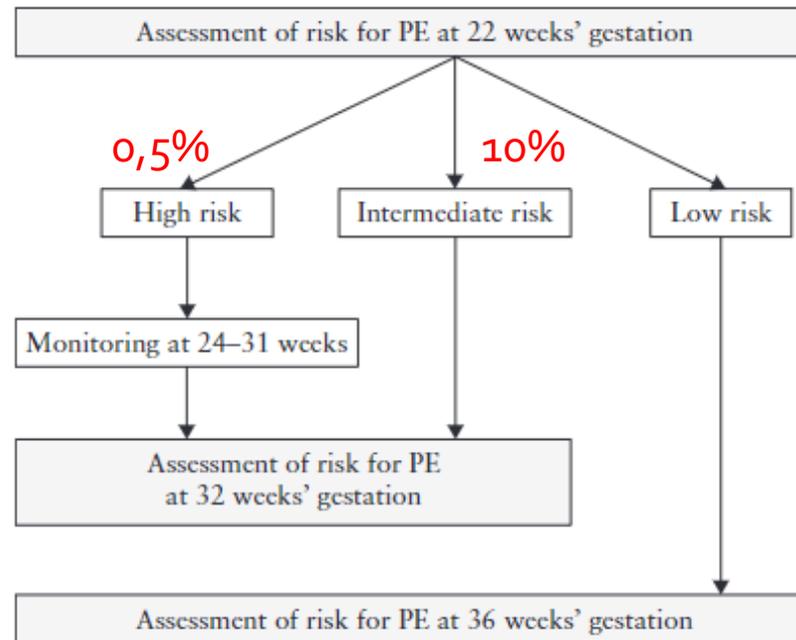
- Anxiété / stress / Tx inutile engendré chez les patientes (10% de faux positifs)
 - Safety aspirine
 - Pas de risque d'hémorragie intracrânienne majoré
 - Discrète majoration hémorragie post-partum
 - Saignement maternel identique (150 mg daily vs placebo)
- Ne pas faire le screening et donner aspirine si facteur de risque? Ou étendre l'utilisation de l'aspirine?
(NICE guidelines 41% sensibilité PE < 37 semaines vs triple test sensibilité de 75%)

Algorithmes prédictifs (7)

Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation

M. LITWINSKA¹, A. SYNGELAKI¹, A. WRIGHT², D. WRIGHT² and K. H. NICOLAIDES¹

¹Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; ²Institute of Health Research, University of Exeter, Exeter, UK



• Variables :

- facteurs maternels
- PLGF
- Doppler
- MAP

• Performances :

- 95% des PE <32 semaines dans le high risk group
- 90 % des PE 32 – 36 semaines détectées

Mieux que le rapport sFLT-1/PLGF?

Algorithmes prédictifs (8)

Please record the following information and then press Calculate.

Pregnancy type	
Singleton or twins	<input type="text"/>
Pregnancy dating	
Gestational age	<input type="text"/> weeks <input type="text"/> days
Examination date	<input type="text"/>
Maternal characteristics	
Date of birth	<input type="text"/>
Height	<input type="text"/> cm <input type="text"/> ft <input type="text"/> in
Weight	<input type="text"/> kg <input type="text"/> lbs
Racial origin	<input type="text"/>
Smoking during pregnancy	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Mother of the patient had PE	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Conception method	<input type="text"/>
Medical history	
Chronic hypertension	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Diabetes type I	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Diabetes type II	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Systemic lupus erythematosus	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Anti-phospholipid syndrome	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Obstetric history	
<input type="radio"/> Nulliparous (no previous pregnancies at ≥ 24 weeks)	
<input type="radio"/> Parous (at least one pregnancy at ≥ 24 weeks)	
Biophysical measurements	
Mean arterial pressure ⁱ	<input type="text"/> mmHg <input type="text"/>
Mean uterine artery PI ⁱ	<input type="text"/> <input type="text"/>
Date of measurement	<input type="text"/>
Biochemical measurements	
Includes serum PLGF	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> MoM <input checked="" type="radio"/> Raw data
Includes serum sFLT-1	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> MoM <input checked="" type="radio"/> Raw data
Serum PLGF	<input type="text"/> Roche <input type="text"/>
Serum sFLT-1	<input type="text"/> Roche <input type="text"/>
Date of measurement	<input type="text"/>
Calculate risk	



- Performances > ratio isolé

Conclusions

Algorithmes prédictifs (9)

- Modèles puissants, flexibles
- Risque en fonction de l'âge gestationnel
- Taux de faux positif trop élevé?
- Induction de Tx inutile, anxiété / inquiétude chez les patientes?
- Coût économique?
- Donner de l'aspirine à tout le monde?

→ A suivre!



en partenariat avec

Et à la CNDG?



Test de dépistage premier trimestre



- Début mars 2019
- Combinaison :
 - De données maternelles
 - Dopplers
 - PLGF
- Elecsys® PLGF
- Deux risques :
 - PE précoces (< 34 semaines) : 1/250
 - PE tardives (> 34 semaines) : 1/35
- 2745 dépistages:
 - 761 Positifs (± 28%)
 - 1984 Négatifs (± 72%)

Test de dépistage premier trimestre

Facteurs de correction

	Oui	Non
Fumeuse	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Diabète insulino-dépendant*	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Insémination artificielle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Transfert d'embryons congelés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Type : _____
Date de congélation : _____

Facteurs maternels

	Oui	Non	Non évalué
Nulliparité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypertension chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pré-eclampsie pendant grossesse précédente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pré-eclampsie familiale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Tension artérielle

	1ère mesure*	2ème mesure
Tension artérielle diastolique bras gauche*(mmHg)	74	68
Tension artérielle systolique bras gauche*(mmHg)	112	113
Tension artérielle diastolique bras droit *(mmHg)	63	62
Tension artérielle systolique bras droit *(mmHg)	114	111

Doppler des artères utérines

PI artère utérine droite* 1,51
PI artère utérine gauche* 1,87

Données de la maman

Origine : Europe <input type="checkbox"/> Afrique <input checked="" type="checkbox"/> Afrique du Nord <input type="checkbox"/> Asie <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>	LCC* (mm): 73,3
	Dernière période menstruelle (LMP): .../.../...
Taille* (cm): 1,58 m	Date échographie*: 09-03-23
Poids* maternel avant la grossesse (kg): 53,4 kg	Nombre de foetus*: 1

1 Sec R
N

ne sait pas à priori non

ENCODE

Patient Grosseesse Dépistage

Ajouter Éditer Effacer Enregistrer Annuler

Mesures de la mère

Poids en Kg 53,4
Hauteur en cm 158 IMC=21,39

Gestation simple-double

Nombre de foetus 1

Source des ovules et type de la grossesse

Type de grossesse 1 - Spontanée

Induction de l'ovulation
Ovules/Embryons de donneuse
Ovules/Embryons congelés

Date prévue de la naissance

Date des dernières règles
Date de début de grossesse
Date prévue de la naissance

Patient Grosseesse Dépistage

Ajouter Éditer Effacer Dupliquer Enregistrer Annuler

Données du Dépistage

Date du Dépistage 09/03/2023

Profil de Dépistage 702 - Prééclampsie Précoce et Tardive sans PAF

Facteurs de correction

Ethnie Africain
Induction de l'ovulation Non
Fumeur Non
Diabète Non

Prescripteur / Signataire

Prescripteur: 000 CHIREC CHIREC
Signataire:

Âge Gestationnel

Saisie manuelle

Marqueurs Dichotomiques Maternels

Afro-caribéen PE Oui
Nullipare PE Oui
Hypertension Chronique PE
Prééclampsie personnelle PE
Prééclampsie familiale PE

Tension artérielle

Date de la mesure 09/03/2023 TAM: 85,7 MoM: 1,03

Bras gauche			Bras droit			
	Systolique	Diastolique		Systolique	Diastolique	
1er	117	74	88,33	114	63	80
2e	113	68	83	111	62	78,33
	mm/Hg	mm/Hg		mm/Hg	mm/Hg	

Patient Grosseesse Dépistage

Éditer Enregistrer Annuler

Données échographiques

Date de l'échographie 09/03/2023

Unité d'échographie / Échographiste

Unité d'Échographie CNDG Gosselies
Échographiste 000 CHIREC CHIREC

Biométrie

	Nom	Valeur	Unité	AG
<input checked="" type="checkbox"/>	Utiliser pour l'AG	CRL	73,3	mm 13s+3j

Doppler de l'artère utérine

Précisez les dates

	IP gauche	IP Droit	
	1,87	1,51	1,69

Patient Grosseesse

Éditer Enregistrer Annuler

Données du test sanguin

Date de prélèvement 13/03/2023

Numéro de l'échantillon 231113821

Commentaires

Marqueurs Biochimiques Gaussiens

Précisez les dates

	Valeur	Unité	MoM
PIGF	105	pg/ml	1,07

Mesures de la mère

Poids en Kg 53,4
 Hauteur en cm 158 IMC=21,39

GROSSESSE:

Date d'accouchement calculée: 11/09/2023 (Sur base du CRL)
 Tension Artérielle moyenne: 85,67 mm/Hg
 Poids: 53,4 Kg Hauteur: 158 cm
 Fumeur: Non Diabète: Non

MARQUEURS DICHOTOMIQUES MATERNELLES:

Nullipare=Oui.

MESURES ECHOGRAPHIQUES:

Date d'échographie: 09/03/2023 Opérateur: 000 CHIREC (CHIREC)
 Age gestationnel à la date d'échographie: 13 semaines et 3 jours (Sur base du CRL)
 CRL: 73,3 mm
 Doppler de l'artère utérine: 1,87 PI Gauche - 1,51 PI Droite

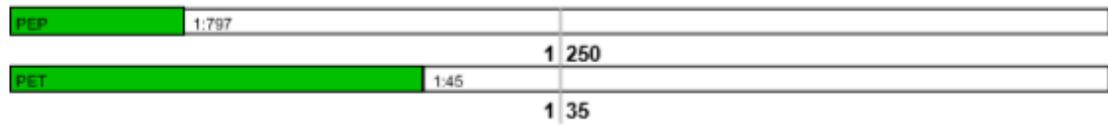
RESULTATS:

Profil de dépistage: (702). Logiciel utilisé: Ssdwlab6
 Age gestationnel à la date de prélèvement basé sur la mesure du CRL: 14 semaines

Marqueurs	Résultats	MoM Corrigée
PIGF	105 pg/ml	1,07
Tension Artérielle	85,67 mm Hg	1,03
Doppler de l'artère utérine	1,69 PI	1,11

INTERPRETATION ET COMMENTAIRES:

Risque de prééclampsie précoce (<34 semaines); 1:797 Risque faible.
 Risque de prééclampsie tardive (>34 semaines); 1:45 Risque faible.



Imprimé le 20/03/2023

Type de grossesse: Spontanée
 Nombre de foetus: 1
 Facteur Subsaharien Afrique/Antilles appliqué

psie Précoce et Tardive sans PAF

HIREC

TAM: 85,7 MoM: 1,03

bras droit

Systolique	Diastolique	
114	63	80
111	62	78,33
mm/Hg	mm/Hg	

grossesse

Commentaires

Patient

Données échographiques

Date de l'échographie 09/03/2023

Biométrie

Nom	Valeur	Unité	A
<input checked="" type="checkbox"/> Utiliser pour l'AG	CRL	73,3	mm 13s+

Test de dépistage 2/3^{ième} trimestre (1)



- Début avril 2013
- sFLT-1/PLGF à partir de la 20^{ième} semaine de grossesse
- Elecsys[®] PLGF et sFLT-1
- 682 dépistages :
 - 280 positifs (>38)
 - 402 négatifs



INAMI Institut national d'assurance maladie-invalidité

Test de dépistage 2/3^{ième} trimestre (2)

- Remboursement ratio sFLT-1/PLGF (01/03/2023)
- 545930 : « Dosage du facteur de croissance placentaire (PIGF) et soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) avec calcul du ratio sFlt-1/PIGF »
- B2000 (... pas tant que cela, prix kits, technologues, autres paramètres sur la prise de sang...)
- Règles diagnostics :
 - 153 : « Chacune des prestations 550196-550200, 550911-550922, 550255-550266, 545856-545860, 545871-545882, 545893-545904 et **545930-545941** peut être portée en compte maximum **deux fois par année civile**. »
 - 167 : « La prestation 545930-545941 peut uniquement être attestée entre la 20^{ème} et la 34^{ème} semaine de grossesse. La prestation **545930-545941** peut uniquement être attestée **en cas de tableau clinique de pré-éclampsie** peu clair, en cas **de suspicion de pré-éclampsie ou du syndrome HELLP** et chez des femmes enceintes **asymptomatiques présentant un risque élevé** de pré-éclampsie. »

en partenariat avec





Conclusion

- Premier trimestre
 - Marqueurs maternels → insuffisant
 - Biomarqueurs seuls ou associés → insuffisant

→ Algorithme prédictif très prometteurs
- Second/troisième trimestre
 - sFLT-1/PLGF : grande NPV!

→ Piste : association avec marqueurs maternels
+ possibilité de proposer un suivi personnalisé
- 5-10% de faux positifs (en // diminution de la PPV...) en moyenne avec les algorithmes :
 - Anxiété?
 - Tx pour tous? Facteurs de risque?

→ Maladie multifactorielle = diagnostic prédictif fastidieux...
= diagnostic multifactoriel

Références

- Akolekar et al. (2008) Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia, *Ultrasound Obst Gynecol*.
- Bartal et al. (2020) Proteinuria during pregnancy : definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance, *American Journal of Obstetrics and gynecology*.
- Cerdeira et al. (2019) Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia Inspire, *Hypertension*
- Chappell et al. (2021) Pre-eclampsia, *Lancet*.
- Chau et al. (2017) Placental growth factor and pre-eclampsia, *Journal of Human Hypertension*.
- Conover et al. (2017) PAPP-A : a promising therapeutic target for healthy longevity, *Aging Cell*.
- Duhig et al. (2021) Placental growth factor measurements in the assessment of women with suspected preeclampsia : A stratified analysis of the PARROT trial, *Pregnancy Hypertens*.
- Levine et al. (2004) Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia, *N Engl J Med*.
- Litwinska et al. (2018) Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19 – 24 weeks' gestation, *Ultrasound Obstet Gynecol*.
- NICE (DG23) Diagnostics consultation document PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm preeclampsia
- Poon et al. (2009) First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia, *Ultrasound Obstet Gynecol*.
- Poon et al. (2014) First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia, *Prenatal Diagnosis*.
- UpToDate, Early pregnancy prediction of preeclampsia (last update : 28/06/2022)
- UpToDate, Preeclampsia : Pathogenesis (last update : 31/05/2022)
- UpToDate, Preeclampsia : Prevention (last update : 14/03/2023)
- UpToDate, Preeclampsia : Clinical features and Diagnosis (last update : 08/02/2023)
- Wright et al. (2020) The competing risk approach for prediction of preeclampsia, *American Journal of Obstetrics and gynecology*.

“Like predicting the weather,
screening tests for
preeclampsia generally
perform better closer to
disease development”

MERCI

