Biomarqueurs pour la prédiction d'une pré-éclampsie

Phn Biol. Sophie Huvelle

24 Mai 2018

en partenariat avec
Cliniques universitaires SAINT-LUC UCL BRUXELLES
cndg
CLINIQUE NOTRE-DAME DE GRÂCE ASBL GOSSELIES
chr Sambre & Meuse
Centre Hospitalier Régional Val de Sambre

1. Introduction

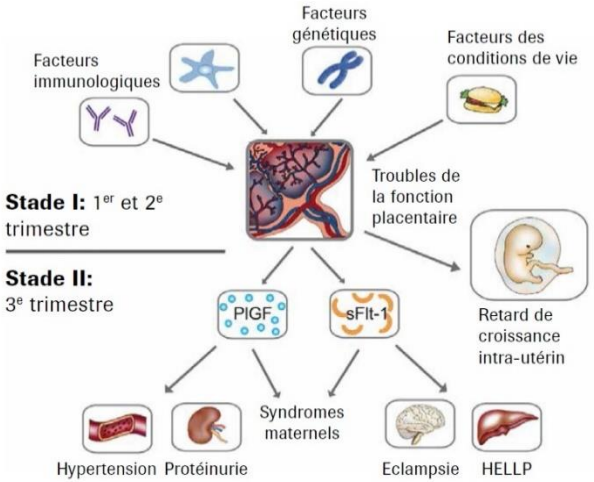
- PE= principale complication de la grossesse
- Cause majeure de mortalité maternelle et infantile
- Traditionnellement prédiction sur base de:
  - Historique maternel
  - Hypertension
  - Protéinurie
  - Œdèmes

1. Introduction

- → En 2004, OMS lance un programme de recherche sur l'étude et le traitement de la PE

1. Introduction

- Hypertension
  - Systolique ≥140 mmHg
  - Diastolique ≥90 mmHg
- Protéinurie >300 mg/24h



Prééclampsie. Nouveaux marqueurs d'aide au diagnostic et à la prédiction: Elecsys PlGF et sFlt-1. Roche Diagnostics

- Perturbations neurologiques (troubles visuels, migraine, coma,…)
- Œdème pulmonaire
- Insuffisance hépatique (transaminases, douleurs épigastriques)
- Insuffisance rénale (Creat ≥ 1,1 mg/dL sans historique)
- Thrombocytopénie
- Retard croissance in-utero

1. Introduction

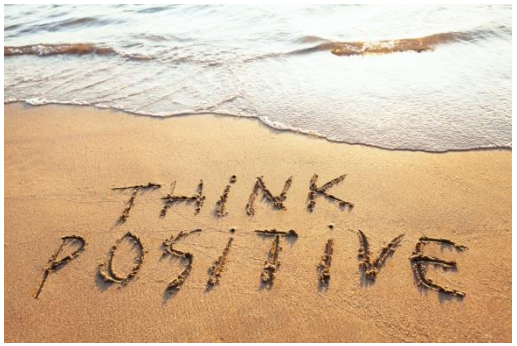
- Symptômes peu spécifiques de la pré-éclampsie
- Tableaux cliniques et biologiques hétérogènes

→Déficit des moyens diagnostiques
→Diagnostic: trop souvent tardif

- Identifier les grossesses à risque pour établir un suivi / traitement optimal

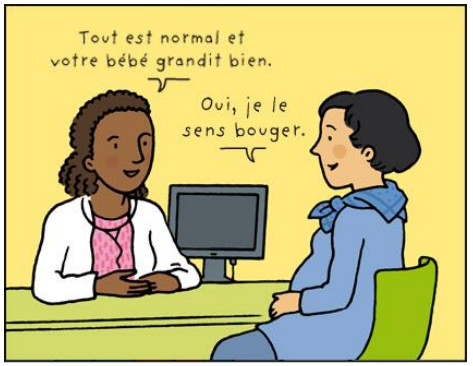
→ Biomarqueur idéal

1. Introduction



- Biomarqueur idéal…
  - Rôle central
  - Spécifique
  - Apparition précoce / Avant les signes cliniques
  - Corrélé avec la sévérité de la maladie
  - Indétectable ou à des taux très faibles dans les grossesses normales
  - Dosage facile dans urines ou sang

1. Introduction



- Pour une approche optimale
  - Mettre en place un diagnostic précoce
  - Améliorer la stratification du risque
  - Individualiser la prise en charge
  - Réduire les risques de morbidité maternelle et fœtale
  - Eviter des soins médicaux non nécessaires

2. Biomarqueurs d'intérêts

- Très nombreux biomarqueurs proposés
- Nombre limité avec études significatives

→ Marqueurs 1er trimestre

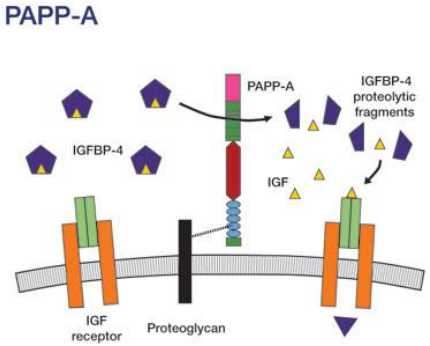
→ Marqueurs 2eme trimestre

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

- PAPP-A
- PLGF
- PP-13
- Endoglin

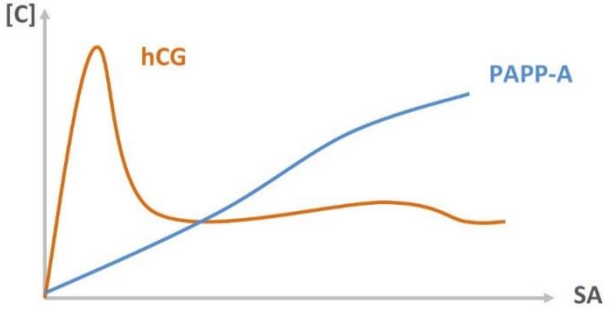
2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

- PAPP-A
- Métalloprotéase, hétérotétramérique lors de la grossesse
- Production par de nombreux tissus (dont trophoblastes et placenta++)



- Protéolyse des protéines de liaison de facteurs de croissance insulino-mimétique
  - Croissance fœtale et développement du placenta

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre



- PAPP-A

- Détectable à 6SA, dosage aux alentours de 12 SA
- Augmentation régulière tout au long de la grossesse
- Diminution en cas de pré-éclampsie
- Pas corrélation avec la sévérité de la maladie
- Diminution: RCIU, diabète gestationnel

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

- PAPP-A
- Pouvoir prédictif: combinaison ++
  - Données maternelles
  - Mesures biométriques
  - Mesures biochimiques

→ Prédiction des PE avant 34SA

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

- PLGF
- Facteur pro-angiogénique durant embryogénèse
- Structure proche du VEGF
- Placenta, cœur, système vasculaire, muscle squelettique, …
- Augmentation au cours des 2 premiers trimestres puis diminution
- Activation directe du signal intracellulaire et augmente la biodisponibilité du VEGF

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

- PLGF
- Diminution avant même le développement d'une clinique évocatrice
- Baisse directement impliquée dans la dysfonction endothéliale

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

- PP-13
- Placental protein 13, membre des galectines
- Régulatrice de la tolérance materno-fœtale
- Sécrétée par syncytiotrophoblaste
- Rôle important dans l'implantation placentaire et remodelage des artères spiralées

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

- PP-13
- Diminution au cours du 1er en cas de PE
- Diminution au 2ème et 3ème : RCIU

→ Utile pour détection précoce
→ Combinaison avec données maternelles

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

- Endoglin
- Co-récepteur pour TGFβ1 et TGFβ3
- Cellules endothéliales vasculaires et syncytiotrophoblastes
- Rôle dans invasion trophoblastique et différenciation
- Forme soluble: propriété anti-agiogénique

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

- Endoglin

→ Dysfonctionnement endothélial

→Augmentation de la perméabilité vasculaire et hypertension

- Bonne corrélation avec la sévérité de la maladie
- Augmentation en cas de PE

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

Volume 182, November 2014, Pages 194-201

Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis

Rebecca E. Allen [a], Ewelina Rogozinska [b], Kirsty Cleverly [a], Joseph Aquilina [a], S. Thangaratinam [a, b]

Show more

https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.027

Get rights and content

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

- Hypertension
  - Systolique ≥140 mmHg
  - Diastolique ≥90 mmHg
- Protéinurie >300 mg/24h

Critères d'inclusion

- 30 études

- PAPP-A
- PlGF
- PP-13
- Beta HCG
- S-endoglin
- inhibin-A
- sFlt-1
- P-selectin
- Pentraxin
- VEGF

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

Pré-éclampsie (pas de stade spécifié)

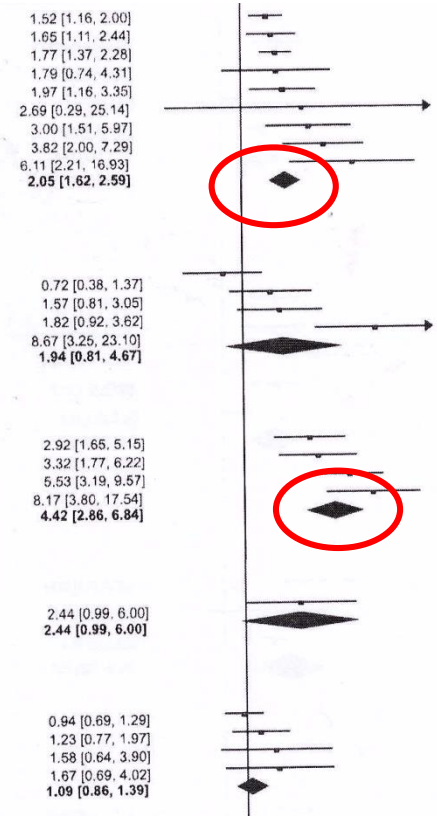
PAPP-A

PlGF

PP-13

VEGF

betaHCG



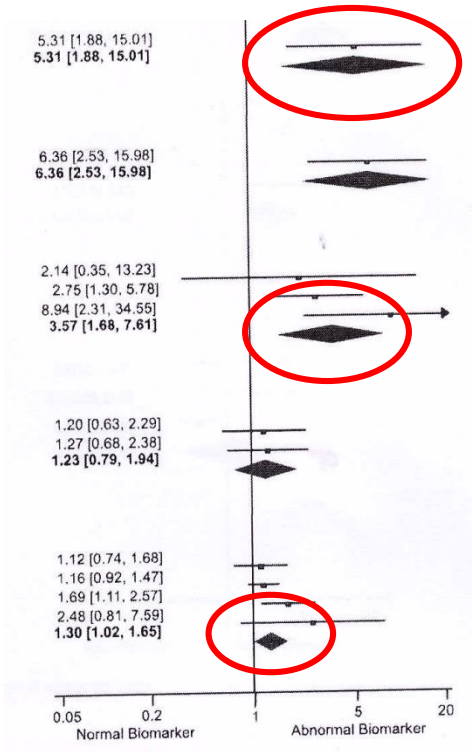
Pentraxin

P-selctin

Inhibin-A

Endoglin

s-Flt-1



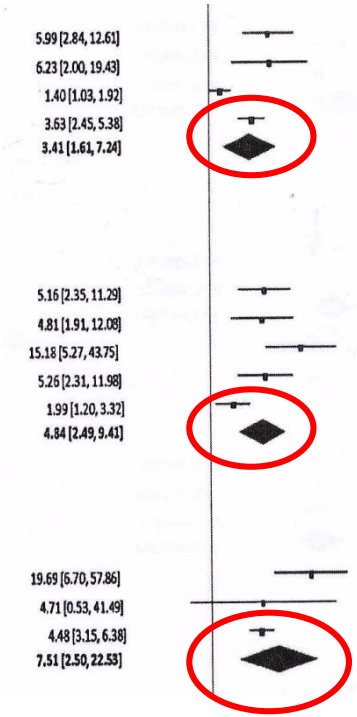
2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

Pré-éclampsie précoce

PlGF

PAPP-A

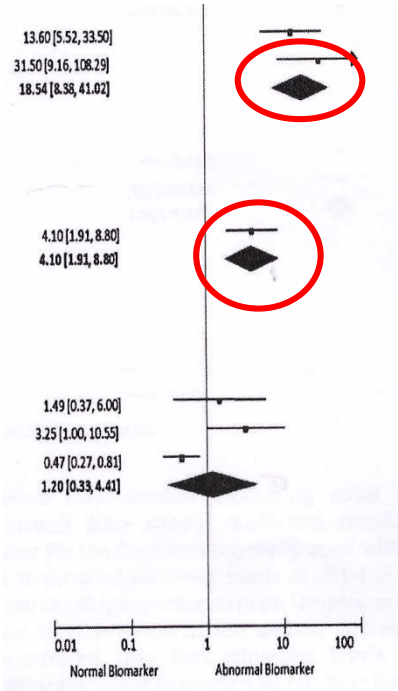
PP-13



Endoglin

Inhibin-A

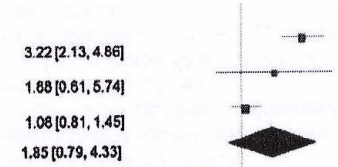
s-Flt-1



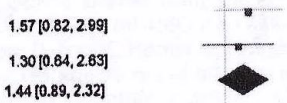
2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

Pré-éclampsie tardive

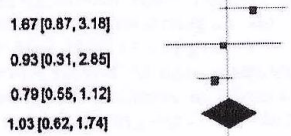
PlGF



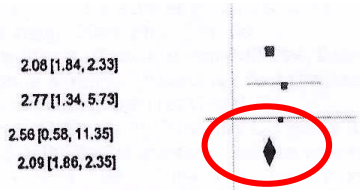
PAPP-A



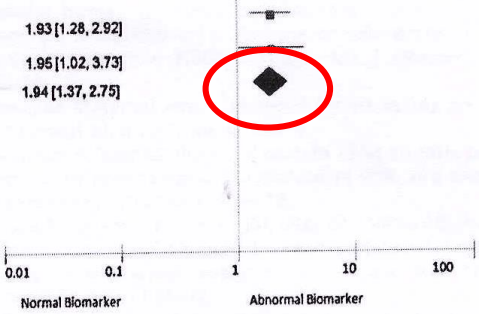
s-Flt-1



Endoglin



Inhibin-A



2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
Volume 182, November 2014, Pages 194-201

Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis

Rebecca E. Allen [a], Ewelina Rogozinska [b], Kirsty Cleverly [a], Joseph Aquilina [a], S. Thangaratinam [a, b]

Show more

https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.027

Get rights and content

- Conclusion de la méta-analyse
  - Association plus forte pour pré-éclampsie précoce
  - PAPP-A ↘
  - S-endoglin ↗

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

- Estimation précoce du risque au 1er trimestre
- +/- 12SA
- Facteurs biométriques
  - Pression artérielle
  - Doppler de l'artère utérine
- Facteurs biochimiques
  - PAPP-A
  - PlGF

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

Doppler de l'artère utérine

- Non invasif
- Techniques standardisées
- Opérateur entraîné
- Corrélation négative entre pression artérielle utérine et âge gestationnel à accouchement
- Facteurs affectant la mesure:
  - Âge gestationnel
  - Poids maternel
  - Origine raciale
  - Diabète

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.1. Marqueurs du 1er trimestre

TABLE 1: Estimated detection rates of preeclampsia (PE) requiring delivery before 34, 37, and 42 weeks' gestation, at false positive rates (FPR) of 5% and 10%.

Screening test	FPR (%)	Detection rate (%)		
		PE < 34 weeks	PE < 37 weeks	PE < 42 weeks
Maternal characteristics	5.0	36	33	29
	10.0	51	43	40
Uterine artery pulsatility index (Ut-PI)	5.0	59	40	31
	10.0	75	55	42
Mean arterial pressure (MAP)	5.0	58	44	37
	10.0	73	59	54
Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)	5.0	44	37	32
	10.0	55	48	42
Placental growth factor (PlGF)	5.0	59	41	29
	10.0	72	54	40
MAP and Ut-PI	5.0	80	55	35
	10.0	90	72	57
PAPP-A and PlGF	5.0	60	43	30
	10.0	74	56	41
Ut-PI, MAP, and PAPP-A	5.0	82	53	36
	10.0	93	75	60
Ut-PI, MAP, and PlGF	5.0	87	61	38
	10.0	96	77	53
Ut-PI, MAP, PAPP-A, and PlGF	5.0	93	61	38
	10.0	96	77	54

Poon LC, Nicolaides KH. Early prdiction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int 2014; 2014, 297397*

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

- sFlt-1
- PLGF
- Ratio sFlt-1/PlGF
- NT-proBNP
- Calprotectine

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

- sFlT-1
- Glycoprotéine sécrétée par: cellules endothéliales, monocytes/macrophages, plaquettes et trophoblastes
- Augmentation tout au long de la grossesse puis chute à la délivrance
- Récepteur soluble: empêche interaction entre VEGF et PlGF avec leur récepteur membranaire

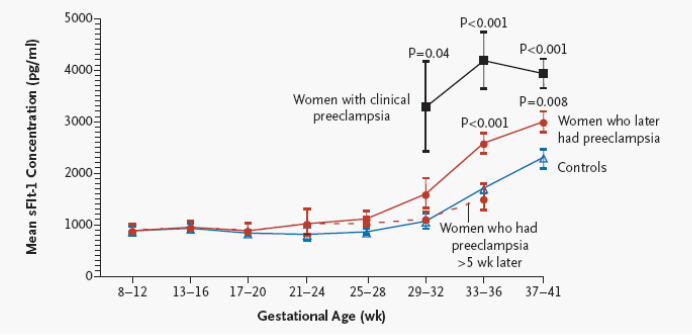
→Facteur anti-angiogénique

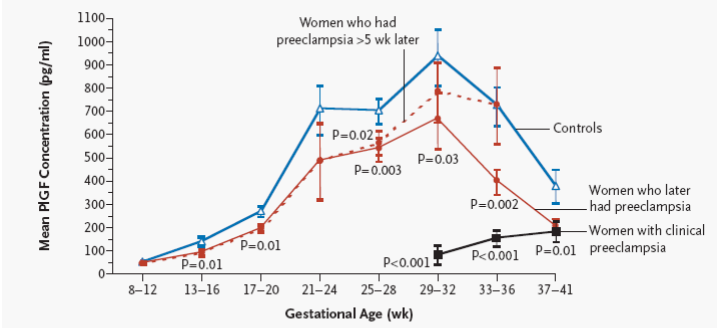
2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

- sFlT-1
- Augmentation des taux circulants en cas de pré-éclampsie
- Augmentation significative 5 sem avant premiers signes cliniques
- Corrélation avec la sévérité de la maladie

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

- ↗ sFlt-1 et ↘ PlGF
  - Déséquilibre avant même apparition d'hypertension ou protéinurie
  - Dysfonctionnement endothélial et vasoconstriction (VEGF)





Arnouts, P. (2014). La place des dosages de sFLT-1 et de PIGF en cas de pré-éclampsie. *Gunaikeia*, *19*(3), 1–4.

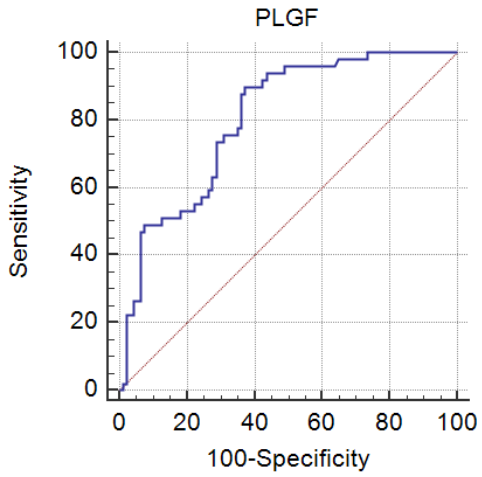
2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

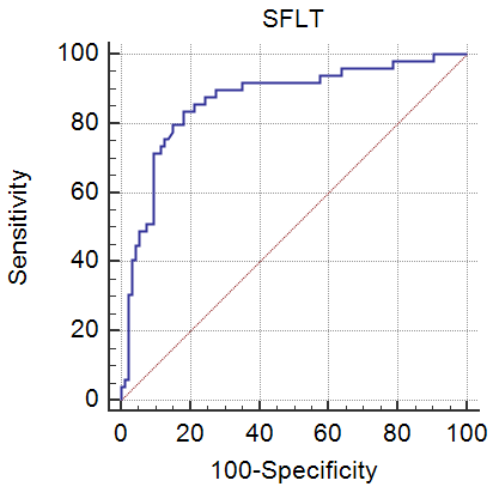
Variables	Area	Standard error	95% CI	p-value
sFlt-1	0.867	0.034	0.800 – 0.918	<0.0001
PlGF	0.804	0.036	0.729 – 0.865	<0.0001
sFlt-1/PlGF**	0.909	0.027	0.849 – 0.950	<0.0001

Table 2. Univariate ROC curve analysis for each biomarker

* Ratio calculated for the 106 pregnant woman for whom PAPP-A was available; ** Ratio for the 143 pregnant woman included in the study

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre





2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

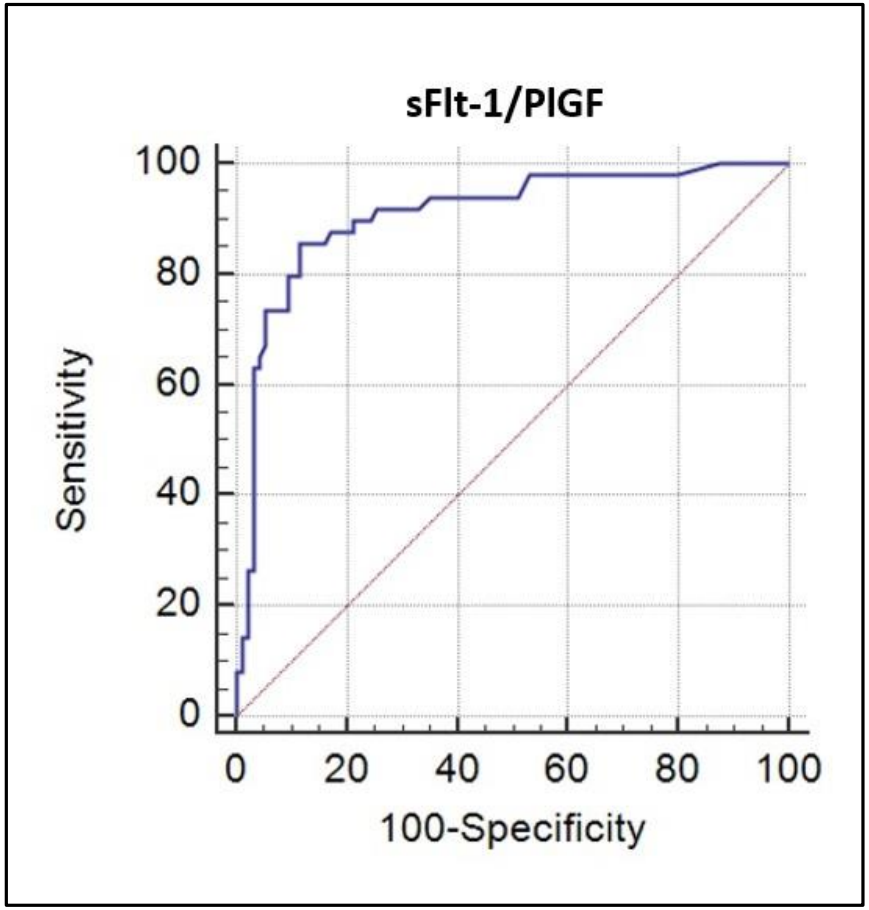


Figure 1. Comparison of the univariate ROC curve for the sFlt-1/PlGF ratio and the multivariate ROC curve with sFlt-1/PlGF in combination with the PAPP-A

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

- NT-proBNP

- Augmentation
  - Pré-éclampsie
  - Hypertension gravidique
- Prédiction pour une pré-éclampsie tardive
- … A suivre

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

- Calprotectine
- Complexe de deux protéines: S100A8 et S100A9
- Inflammation chronique
- Pré-éclampsie = hypoxie tissulaire
  - → activation des neutrophiles → dégranulation
- Augmentation au 3ème trimestre
- Manque de valeurs seuils…
- … A suivre

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

- Evaluation au 1er trimestre
  →Ok PE précoces
  →KO PE tardives
- Pré-éclampsie tardive: 2/3 des PE

→Dépistage en 2 temps

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

- +/- 30 SA
- Surveillance rapprochée
  - Traitement anti-hypertenseur
  - Accouchement précoce

→Ratio sFlt-1/PlGF

→Modification significative 5 semaines avant premiers signes cliniques de PE

→RCIU, mort in-utero

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 7, 2016 VOL. 374 NO. 1

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

Harald Zeisler, M.D., Elisa Llurba, M.D., Ph.D., Frederic Chantraine, M.D., Ph.D., Manu Vatish, M.B., Ch.B., D.Phil., Anne Cathrine Staff, M.D., Ph.D., Maria Sennström, M.D., Ph.D., Matts Olovsson, M.D., Ph.D., Shaun P. Brennecke, M.B., B.S., D.Phil., Holger Stepan, M.D., Deirdre Allegranza, B.A., Peter Dilba, M.Sc., Maria Schoedl, Ph.D., Martin Hund, Ph.D., and Stefan Verlohren, M.D., Ph.D.

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre

- PROGNOSIS
  - ≤38
  - VPP: 36,7%
  - VPN: 99%

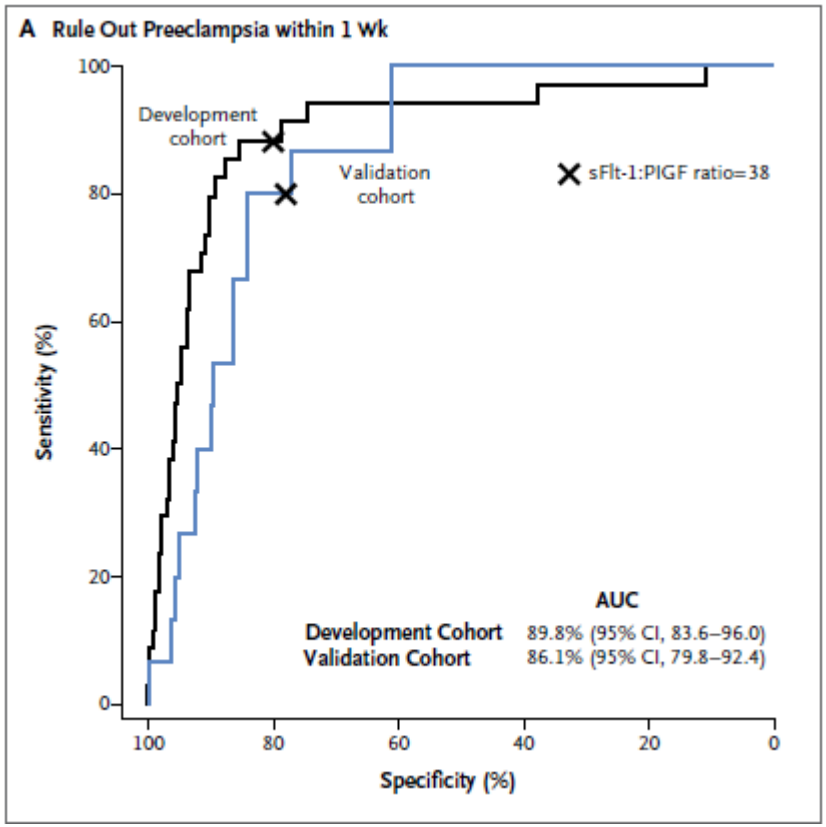
! Femmes multipares
! Grossesses tardives
! BMI ↗

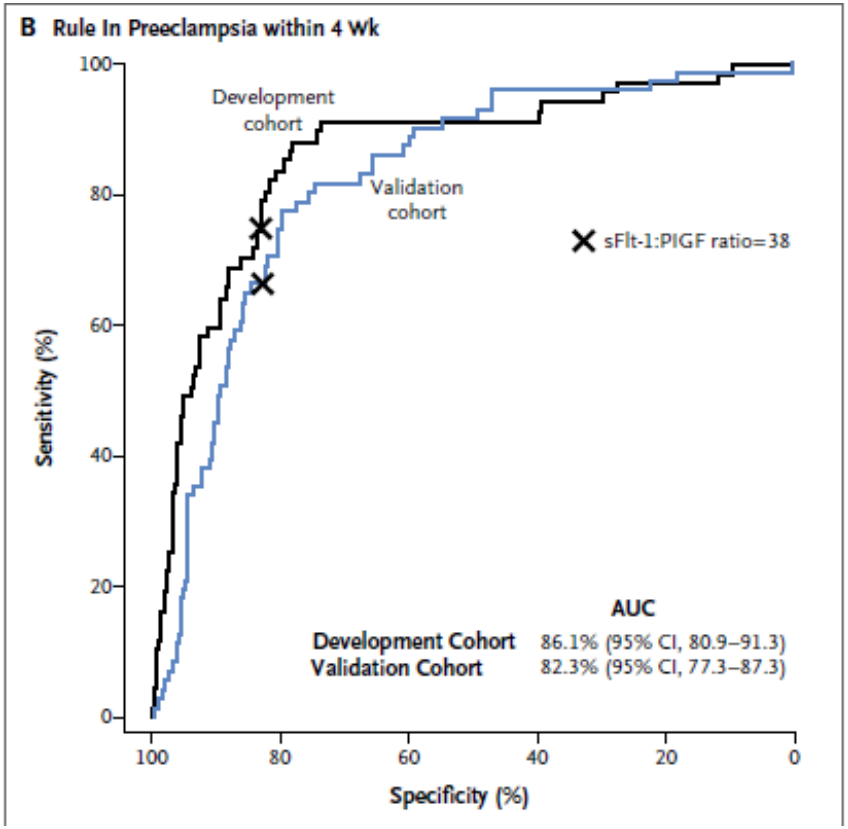
Table 2. Validation of a Cutoff Point of 38 for the sFlt-1:PlGF Ratio in Predicting Preeclampsia.*

Preeclampsia	Development Cohort	Validation Cohort
	percent (95% CI)	
Within 1 wk		
Negative predictive value: rule out	98.9 (97.3–99.7)	99.3 (97.9–99.9)
Sensitivity	88.2 (72.5–96.7)	80.0 (51.9–95.7)
Specificity	80.0 (76.1–83.6)	78.3 (74.6–81.7)
Within 4 wk		
Positive predictive value: rule in	40.7 (31.9–49.9)	36.7 (28.4–45.7)
Sensitivity	74.6 (62.5–84.5)	66.2 (54.0–77.0)
Specificity	83.1 (79.3–86.5)	83.1 (79.4–86.3)

Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive value of sFlt-1:PlGF ratio in woman with suspencted preeclampsia. N Engl J Med 2016; 374:13-22

2. Biomarqueurs d'intérêts
2.2. Marqueurs du 2ème trimestre





Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive value of sFlt-1:PlGF ratio in woman with suspencted preeclampsia. N Engl J Med 2016; 374:13-22

3. Conclusion

- Compréhension de plus en plus complète
  - Meilleurs tests
  - Approche plus ciblée
- Dépistage en deux temps
  - 12 SA
  - 30SA

  → Traitement prophylactique

Merci!

Bibliographie

- Alexandre, H., & Rondeau, E. (2006). Les marqueurs prédictifs de la pré-éclampsie. *Sang Thrombose Vaisseaux*, *18*(2), 63–68.
- Al-Jameil. (2013). A Brief Overview of Preeclampsia. *Journal of Clinical Medicine Research*, *6*(1), 1–7. doi:10.4021/jocmr1682w
- Arnouts, P. (2014). La place des dosages de sFLT-1 et de PIGF en cas de pré-éclampsie. *Gunaikeia*, *19*(3), 1–4.
- Blumental, Y., Belghiti, J., & Driessen, M. (2008). *Gynécologie-obstétrique*. De Boeck Secundair. Retrieved from https://books.google.com/books?id=kWtsohivLiAC&pgis=1
- Coget, J. (2008). PHYSIOLOGIE DE LA PROCRÉATION. Retrieved April 3, 2016, from http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/procreation/Module_procreation/co/procreation_web.html
- Duckitt, K. (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, *330*(7491), 565–0. doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0
- Faas, M. M., Spaans, F., & De Vos, P. (2014). Monocytes and Macrophages in Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Frontiers in Immunology*, *5*, 298. doi:10.3389/fimmu.2014.00298
- Fischer, C., & Béclère, A. (2013). Modifications induites par la grossesse. Retrieved April 3, 2016, from https://www.premup.org/media/documents/bibliotheque/Modifications-physiologiques-de-la-grossesse.pdf
- Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. C. (2007). Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, *62*(10), 628–638. Retrieved from http://www.chu.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2010-01/stress_oxydant_rmlg_2007.pdf
- Heath, J. W., Wheater, P. R., Stevens, A., & Young, B. (2008). *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater*. De Boeck Supérieur. Retrieved from https://books.google.com/books?id=5i5vwJHSlOcC&pgis=1
- Heffner, L. J. (2003). *Reproduction humaine*. De Boeck Supérieur. Retrieved from https://books.google.com/books?id=QWXDn50bA1AC&pgis=1
- Herraiz, I., Simón, E., Gómez-Arriaga, P., Martínez-Moratalla, J., García-Burguillo, A., Jiménez, E., & Galindo, A. (2015a). Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(8), 19009–19026. doi:10.3390/ijms160819009
- Herraiz, I., Simón, E., Gómez-Arriaga, P., Martínez-Moratalla, J., García-Burguillo, A., Jiménez, E., & Galindo, A. (2015b). Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(8), 19009–19026. doi:10.3390/ijms160819009
- Kar, M. (2014). Role of Biomarkers in Early Detection of Preeclampsia. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, *8*(4), BE01–4. doi:10.7860/JCDR/2014/7969.4261
- Larsen, W. (2003). *Embryologie humaine*. De Boeck Supérieur. Retrieved from https://books.google.com/books?id=B49rIPgRPzEC&pgis=1
- Malinas, Y. (n.d.). NAISSANCE-Grossesse. Retrieved April 2, 2016, from http://www.universalis.fr/encyclopedie/naissance-grossesse/
- Mihu, D., Costin, N., Mihu, C. M., Seicean, A., & Ciortea, R. (2007). HELLP syndrome - a multisystemic disorder. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases : JGLD*, *16*(4), 419–24. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18193124
- Mutter, W. P., & Karumanchi, S. A. (2008). Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvascular Research*, *75*(1), 1–8. doi:10.1016/j.mvr.2007.04.009
- OMS. (2007). Mortalité maternelle en 2005. Retrieved March 28, 2016, from http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/maternal/maternal_perinatal/fr/
- Orsini, J.-C., & Pellet, J. (2005). *Introduction biologique à la psychologie*. Editions Bréal. Retrieved from https://books.google.com/books?id=lmuwcUolGTIC&pgis=1
- Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2014). Early Prediction of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International*, *2014*, 1–11. doi:10.1155/2014/297397
- Roche. (2010). Advances in diagnostics through Elecsys Preeclampsie Immunoassays. *Roche Biomarker Magazine*.
- Sauty, A., & Aubert, J.-D. (2005). Le Transforming Growth Factor-beta (TGF-β) : une cytokine de plus en plus impliquée dans la physiopathogénie des maladies pulmonaires, fibroses en particulier. *Revue des Maladies Respiratoires*, *22*(SPECIAL), 11–19. Retrieved from http://www.em-consulte.com/en/article/157705
- Sherwood, L. (2006). *Physiologie humaine: A Human Perspective*. De Boeck Supérieur. Retrieved from https://books.google.com/books?id=fAuNZyQrHTgC&pgis=1
- Spencer, K., Cowans, N. J., & Nicolaides, K. H. (2008). Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenatal Diagnosis*, *28*(1), 7–10. doi:10.1002/pd.1890
- Stepan, H., Herraiz, I., Schlembach, D., Verlohren, S., Brennecke, S., Chantraine, F., … Galindo, A. (2015). Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *45*(3), 241–246. doi:10.1002/uog.14799
- Stevens, A., & Lowe, J. (1997). *Histologie humaine*. De Boeck Supérieur. Retrieved from https://books.google.com/books?id=d-F715nQ3SQC&pgis=1
- Technologie ECL : un "E" qui fait toute la différence. (2005, April). *Journal D'information Biomédical*, *71*, 24–25. Retrieved from https://www.rochediagnostics.fr/htdocs/media/pdf/publications/bio_71_24_25.pdf
- Than, N. G., Balogh, A., Romero, R., Kárpáti, E., Erez, O., Szilágyi, A., … Meiri, H. (2014). Placental Protein 13 (PP13) - A Placental Immunoregulatory Galectin Protecting Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, *5*, 348. doi:10.3389/fimmu.2014.00348
- The potential of pp13 in pre-eclampsia early detection. (2006). *PerkinElmer*. Retrieved from https://www.perkinelmer.com.cn/Content/TechnicalInfo/TCH_PP13NonUS.pdf
- Tsatsaris, V., Fournier, T., & Winer, N. (2008). Physiopathologie de la prééclampsie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, *37*(1), 16–23. doi:10.1016/j.jgyn.2007.08.003
- Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Zeisler, H., Calda, P., … Stepan, H. (2014). New Gestational Phase-Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia. *Hypertension*, *63*(2), 346–352. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787
- Wang, Y., & Zhao, S. (2010). *Vascular Biology of the Placenta*. Morgan & Claypool Publishers. Retrieved from https://books.google.com/books?id=ezkN1uPnEBIC&pgis=1
- Zeisler, H., Llurba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., … Verlohren, S. (2016a). Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, *374*(1), 13–22. doi:10.1056/NEJMoa1414838