

Dépistage de la prééclampsie au premier trimestre

Vassilis Tsatsaris

Liens d'intérêts

- Roche diagnostic
- Obseva

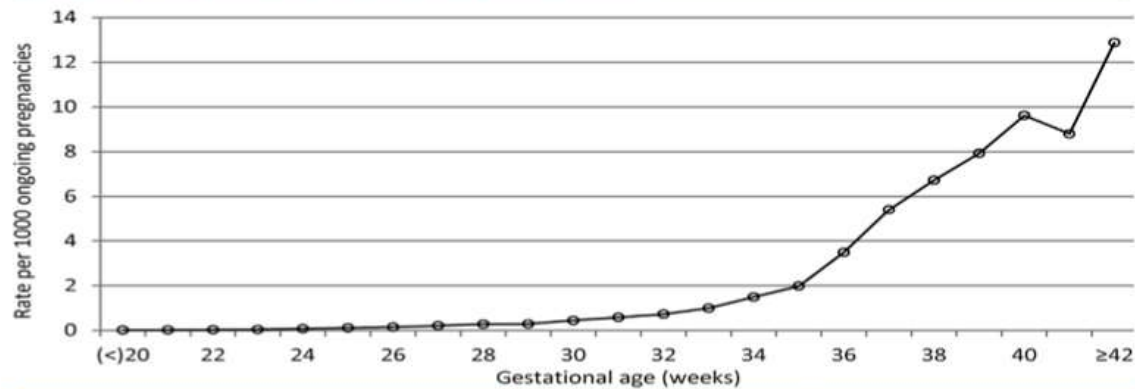
La pré-éclampsie



- Pas de traitement curatif mis à part l'accouchement
- Dans le monde :
 - Prévalence 2% à 8%
 - 10 à 15% des décès maternels sont liées à la prééclampsie
 - 50 000 décès maternels/an
- En France:
 - 1% de la population générale
 - 5^{ème} cause de mortalité maternelle
 - Part importante de la prématurité induite

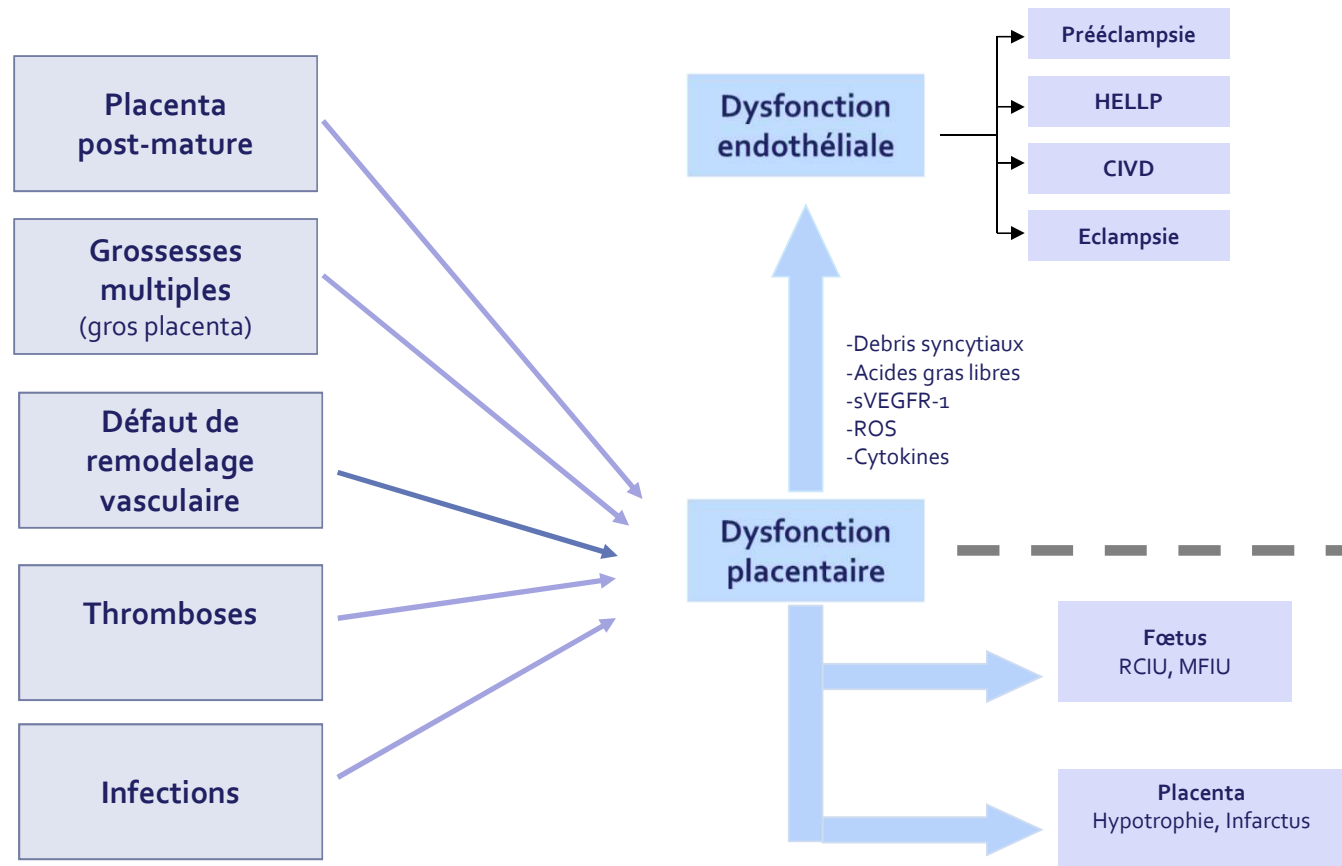
Epidémiologie de la PE

Gestational age—specific incidence of preeclampsia, singleton deliveries, Washington State, 2003-2008



Washington DC 670120 pregnancies, 20264 PE	PE < 34 WG	PE > 34 WG
N	2374 (12%)	17890 (88%)
Death	1	2
Renal failure	12	28
CNS	12	20
Death or severe morbidity	334	2194

Une pathologie multifactorielle



Prévention par l'aspirine

Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data

Lisa M Askie, Lelia Duley, David J Henderson-Smart, Lesley A Stewart, on behalf of the PARIS Collaborative Group*

Lancet 2007; 369: 1791-98

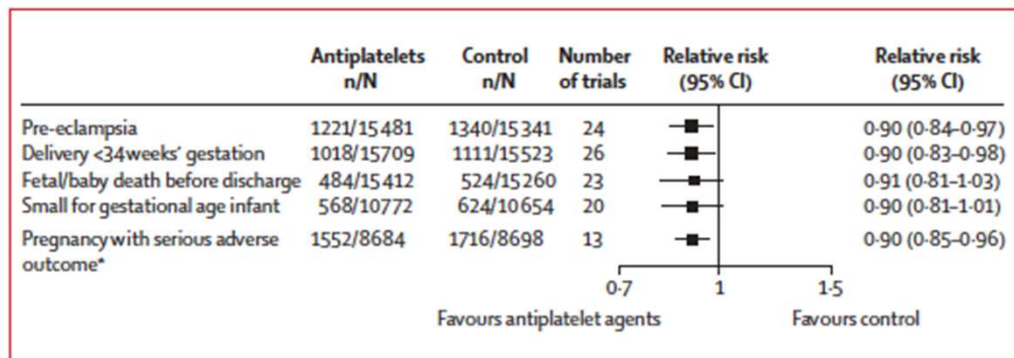


Figure 1: Main outcomes for mother and baby

*Pregnancy with any of four main outcomes above or maternal death. Fixed effect model used to calculate relative risks.

Table 3: Subgroup analyses of pre-eclampsia outcome

Subgroup	Category	Antiplatelets n/N	Control n/N	Relative risk (95% CI)	Interaction p value
Pregnancy and medical history					
First pregnancy with or without any high risk factor	With	195/1194	212/1176	0.90 (0.76-1.08)	0.71
	Without	287/7335	327/7288	0.87 (0.75-1.02)	
Second or subsequent pregnancy with or without any high risk factor	With	659/5375	720/5281	0.89 (0.81-0.99)	0.56
	Without	79/1545	79/1556	0.98 (0.73-1.33)	
Second or subsequent pregnancy with or without history of HDP	With	449/3116	497/2991	0.86 (0.77-0.97)	0.25
	Without	289/3799	302/3849	0.96 (0.82-1.12)	
Pre-existing renal disease	Yes	21/240	31/210	0.63 (0.38-1.06)	0.23
	No	814/11131	896/11072	0.90 (0.82-0.96)	
Pre-existing diabetes	Yes	60/439	82/466	0.76 (0.56-1.04)	0.26
	No	1053/12707	1138/12601	0.91 (0.84-0.99)	
Pre-existing hypertension	Yes	293/1678	295/1625	0.97 (0.84-1.12)	0.28
	No	849/11641	958/11603	0.88 (0.81-0.96)	
Previous infant small for gestational age	Yes	187/1635	160/1491	1.05 (0.86-1.28)	0.27
	No	308/3419	370/3498	0.85 (0.73-0.98)	
	No previous infant	482/8529	539/8464	0.89 (0.79-0.99)	
Trial factors					
Gestation treatment started (weeks)	<20	686/9171	776/9023	0.87 (0.79-0.96)	0.24
	≥20	534/6263	560/6260	0.95 (0.85-1.06)	
Intended aspirin dose* (mg/day)	≤75	1065/12766	1163/12784	0.92 (0.85-0.99)	0.23
	>75	115/2369	142/2316	0.77 (0.61-0.97)	

Effets préventifs de l'aspirine < 16SA

Outcome	Prevalence		Relative risk (95% CI)
	Treated (%)	Controls (%)	
Perinatal death	1.1	4.0	0.41 (0.19 to 0.92)
Preeclampsia	7.6	17.9	0.47 (0.36 to 0.62)
Severe preeclampsia	1.5	12.3	0.18 (0.08 to 0.41)
Fetal growth restriction	8.0	17.6	0.46 (0.33 to 0.64)
Preterm birth	4.8	13.4	0.35 (0.22 to 0.57)

Facteurs de risque de PE

Box 1 Risk factors that can be assessed at booking

History

Age

Parity

Previous pre-eclampsia

Family history of pre-eclampsia

Multiple pregnancy

Pre-existing medical conditions:

 Insulin dependent diabetes (IDDM)

 Chronic hypertension

 Renal disease

 Autoimmune disease

 Antiphospholipid syndrome

Time between pregnancies

Examination

Body mass index (BMI)

Blood pressure

Proteinuria

Recommandations Américaines

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Michael L. LeFevre, MD, MSPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force*

Table. Clinical Risk Assessment for Preeclampsia*

Risk Level	Risk Factors	Recommendation
High†	History of preeclampsia, especially when accompanied by an adverse outcome Multifetal gestation Chronic hypertension Type 1 or 2 diabetes Renal disease Autoimmune disease (i.e., systemic lupus erythematosus, the antiphospholipid syndrome)	Recommend low-dose aspirin if the patient has ≥ 1 these high-risk factors
Moderate‡	Nulliparity Obesity (body mass index >30 kg/m ²) Family history of preeclampsia (mother or sister) Sociodemographic characteristics (African American race, low socioeconomic status) Age ≥ 35 y Personal history factors (e.g., low birthweight or small for gestational age, previous adverse pregnancy outcome, >10 -y pregnancy interval)	Consider low-dose aspirin if the patient has several these moderate-risk factors§
Low	Previous uncomplicated full-term delivery	Do not recommend low-dose aspirin

* Includes only risk factors that can be obtained from the patient medical history. Clinical measures, such as uterine artery Doppler ultrasonography, are not included.

Recommandations non acceptables et très critiquées : 30% des femmes enceintes seraient traitées

Dépistage de la pré-éclampsie

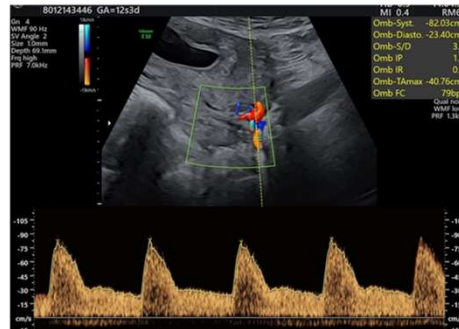
FMF preeclampsia triple test

Paramètres cliniques



Antécédents maternels
Paramètres maternels
Caractéristiques de la grossesse
Pression artérielle moyenne

Paramètres échographiques

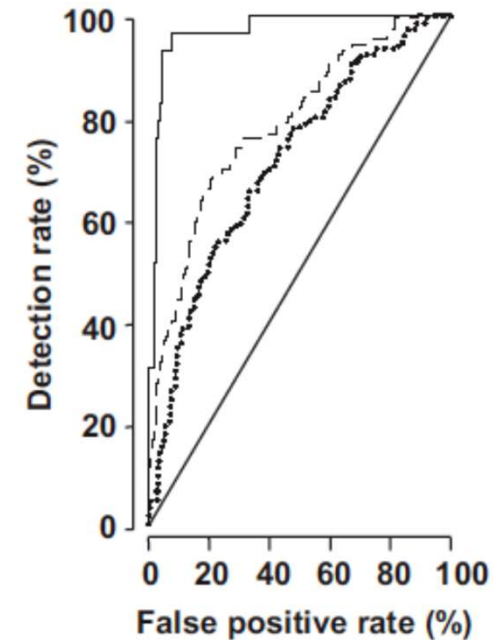


Index de pulsatilité
des artères utérines

Biomarqueurs



PIGF

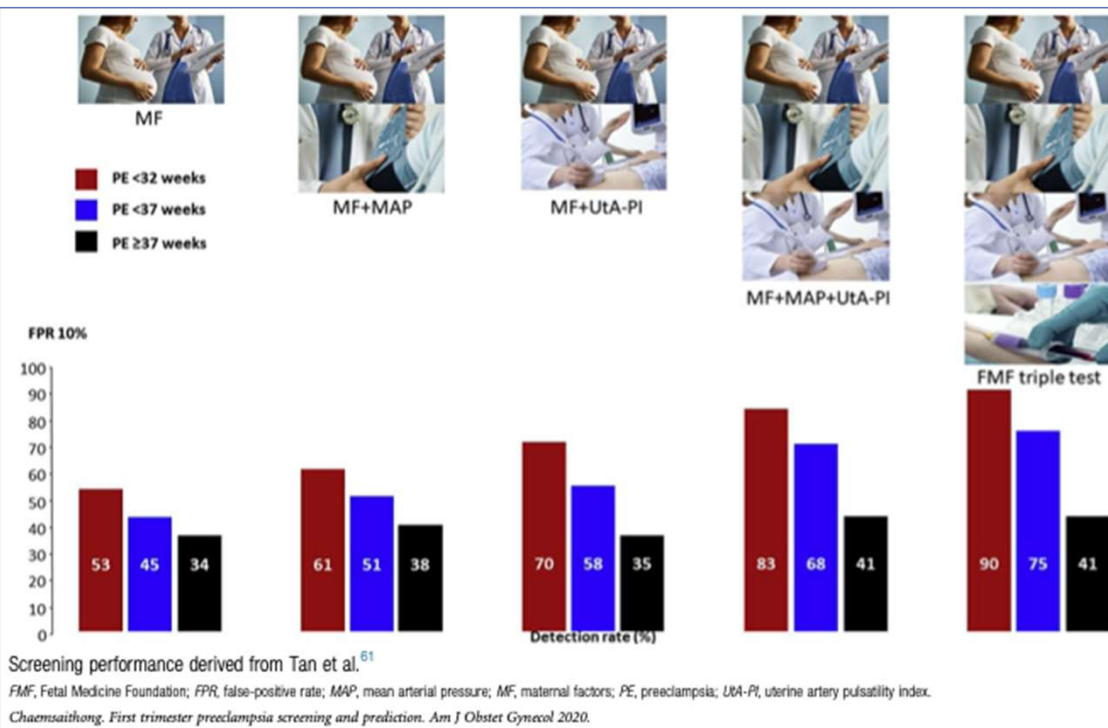


$$Y = -8.776 + 14.177 \times \log \text{uterine artery PI MoM} + 42.960 \times \log \text{MAP MoM} - 2.249 \times \log \text{PAPP-A MoM} - 3.529 \times \log \text{PIGF MoM} + 0.120 \times \text{BMI in kg/m}^2 + (-1.472 \text{ if parous with no previous PE or } 0 \text{ if nulliparous or parous with previous PE}; R^2 = 0.636;$$

Dépistage de la pré-éclampsie

Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations

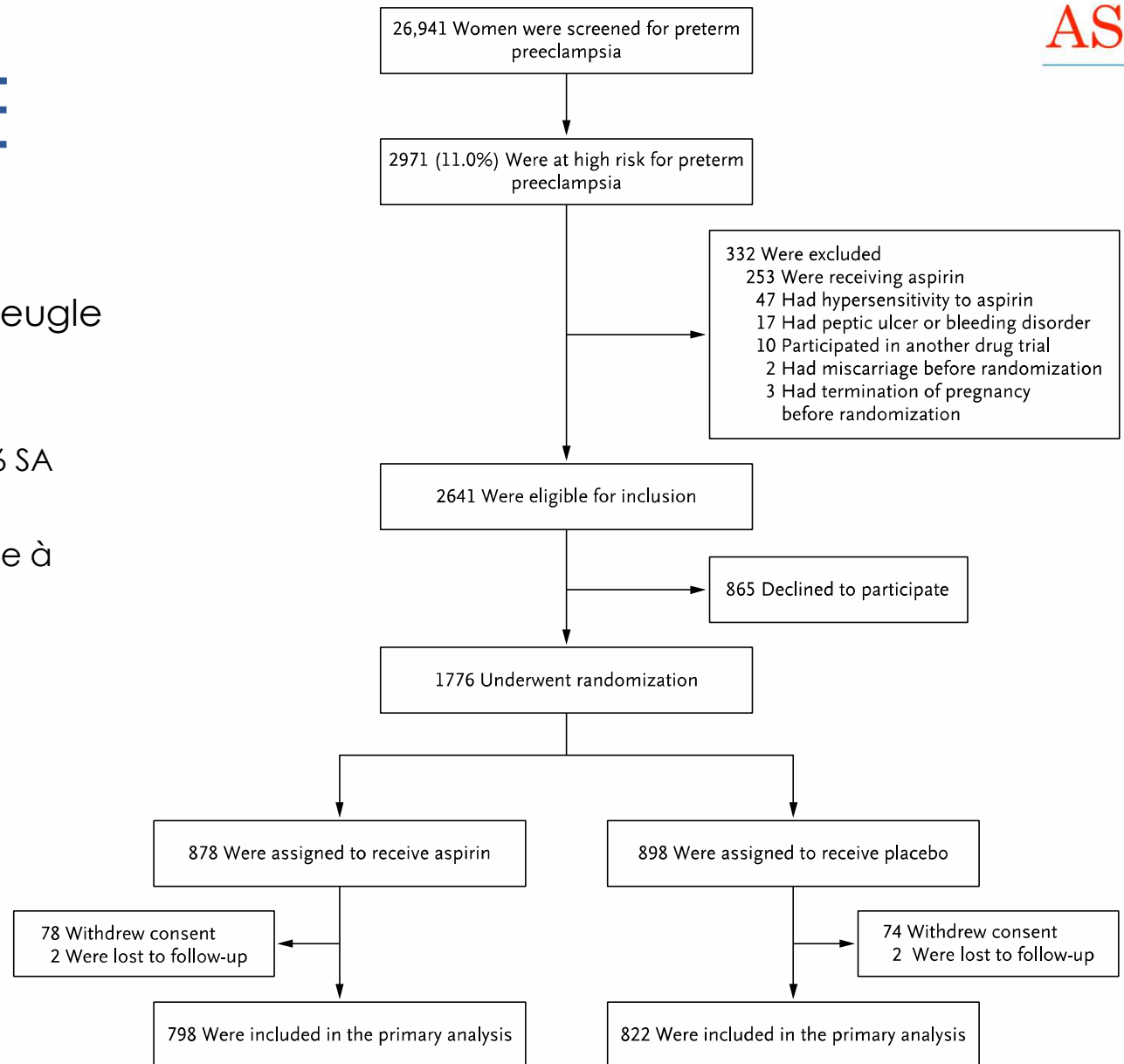
N. O'GORMAN¹, D. WRIGHT², L. C. POON^{1,3#}, D. L. ROLNIK¹, A. SYNGELAKI¹



	DR (%) PE<32 SA	DR (%) PE<37 SA	DR (%) PE>37 SA
FMF (FPR 10%)	100 (80 – 100)	80 (67 - 89)	43 (35 – 50)
NICE (FPR 10%)	41 (18-67)	39 (27 – 52)	34 (27 – 41)
ACOG Aspirine (FPR 0,2%)	6 (1-27)	5 (2 – 14)	2 (0,3 – 5)

Etude ASPRE

- Essai randomisé en double aveugle
- Traitement par aspirine
 - 150 mg/jour le soir
 - De la randomisation jusqu'à 36 SA
- Placebo
 - Comprimé d'aspect analogue à l'aspirine



Résultats : PE avant 37 SA

26941
femmes
dépistées

2641
femmes
éligibles

Table 2. Outcomes According to Trial Group.

Outcome	Aspirin Group (N=798)	Placebo Group (N=822)	Odds Ratio (95% or 99% CI)*
Primary outcome: preterm preeclampsia at <37 wk of gestation — no. (%)	13 (1.6)	35 (4.3)	0.38 (0.20–0.74)
Adverse outcomes at <37 wk of gestation			
Any — no. (%)	79 (9.9)	116 (14.1)	0.69 (0.46–1.03)
Gestational hypertension — no. (%)	8 (1.0)	7 (0.9)	1.19 (0.31–4.56)
Small-for-gestational-age status without preeclampsia — no./total no. (%)†	17/785 (2.2)	18/807 (2.2)	1.01 (0.42–2.46)
Miscarriage or stillbirth without preeclampsia — no. (%)	14 (1.8)	19 (2.3)	0.78 (0.31–1.95)
Abruption without preeclampsia — no. (%)	2 (0.3)	4 (0.5)	0.52 (0.06–4.91)
Spontaneous delivery without preeclampsia — no. (%)	40 (5.0)	49 (6.0)	0.83 (0.47–1.47)
Adverse outcomes at ≥37 wk of gestation			
Any — no. (%)	178 (22.3)	171 (20.8)	1.12 (0.82–1.54)
Preeclampsia — no. (%)	53 (6.6)	59 (7.2)	0.95 (0.57–1.57)
Gestational hypertension — no. (%)	72 (9.0)	62 (7.5)	1.24 (0.78–1.98)
Small-for-gestational-age status without preeclampsia — no./total no. (%)†	54/785 (6.9)	56/807 (6.9)	1.00 (0.60–1.66)
Stillbirth without preeclampsia — no. (%)	2 (0.3)	2 (0.2)	1.01 (0.08–13.40)
Abruption without preeclampsia — no. (%)	2 (0.3)	2 (0.2)	1.05 (0.08–13.92)

Issues néonatales

Outcome	Aspirin Group (N = 798)	Placebo Group (N = 822)	Odds Ratio (99% CI)
Stillbirth or death — no. (%)			
All stillbirths or deaths	8 (1.0)	14 (1.7)	0.59 (0.19–1.85)
With preeclampsia or status of being small for gestational age	5 (0.6)	8 (1.0)	0.65 (0.15–2.90)
Without preeclampsia or status of being small for gestational age	3 (0.4)	6 (0.7)	0.51 (0.08–3.19)
With placental abruption or bleeding	0	2 (0.2)	0.00 (0.00–∞)
Without placental abruption or bleeding	8 (1.0)	12 (1.5)	0.69 (0.21–2.28)
Death or complications — no. (%)			
Any	32 (4.0)	48 (5.8)	0.69 (0.37–1.27)
Miscarriage, stillbirth, or death	19 (2.4)	26 (3.2)	0.76 (0.35–1.68)
Intraventricular hemorrhage of grade ≥II	2 (0.3)	1 (0.1)	2.23 (0.09–52.70)
Sepsis with confirmed bacteremia in cultures	3 (0.4)	6 (0.7)	0.52 (0.08–3.32)
Anemia resulting in blood transfusion	5 (0.6)	11 (1.3)	0.47 (0.11–1.92)
Respiratory distress syndrome treated with surfactant and ventilation	11 (1.4)	22 (2.7)	0.53 (0.20–1.40)
Necrotizing enterocolitis resulting in surgery	2 (0.3)	1 (0.1)	2.10 (0.09–49.54)
Therapy — no. (%)			
Any	55 (6.9)	60 (7.3)	0.97 (0.58–1.60)
Admission to intensive care unit	48 (6.0)	54 (6.6)	0.93 (0.55–1.59)
Ventilation with positive airway pressure or intubation	37 (4.6)	46 (5.6)	0.85 (0.47–1.52)
Low birth weight — no./total no. (%)*			
<3rd percentile	57/785 (7.3)	63/807 (7.8)	0.92 (0.57–1.51)
<5th percentile	82/785 (10.4)	96/807 (11.9)	0.86 (0.57–1.30)
<10th percentile	148/785 (18.9)	187/807 (23.2)	0.77 (0.56–1.06)

Problématique actuelle

- Le bénéfice d'un dépistage de la PE en population n'est pas démontré
- Le dépistage de la PE T1 est commercialisé et accessible
- Coût de l'implémentation de ce dépistage systématique en population
- Iatrogénie potentielle
- Nécessité d'un contrôle de qualité : doppler utérin, contrôle dossier modèle T21
- Quelle pourrait être la bonne cible de ce dépistage : systématique ou ciblé?



Proposer un projet permettant d'évaluer le bénéfice médical et économique de l'implémentation d'un dépistage systématique de la PE au premier trimestre.

L'étude RANSPRE

Etude académique, financement PHRC, pas de participation des industriels

Schéma expérimental

Essai multicentrique randomisé contrôlé en ouvert en 2 groupes parallèles (ratio 1:1), avec ou sans dépistage de la PE au premier trimestre de la grossesse.

L'étude RANSPRE

Objectif principal

Évaluer l'impact du dépistage de la PE au premier trimestre sur l'incidence de la morbidité périnatale sévère.

14500 patientes à inclure

Objectifs secondaires

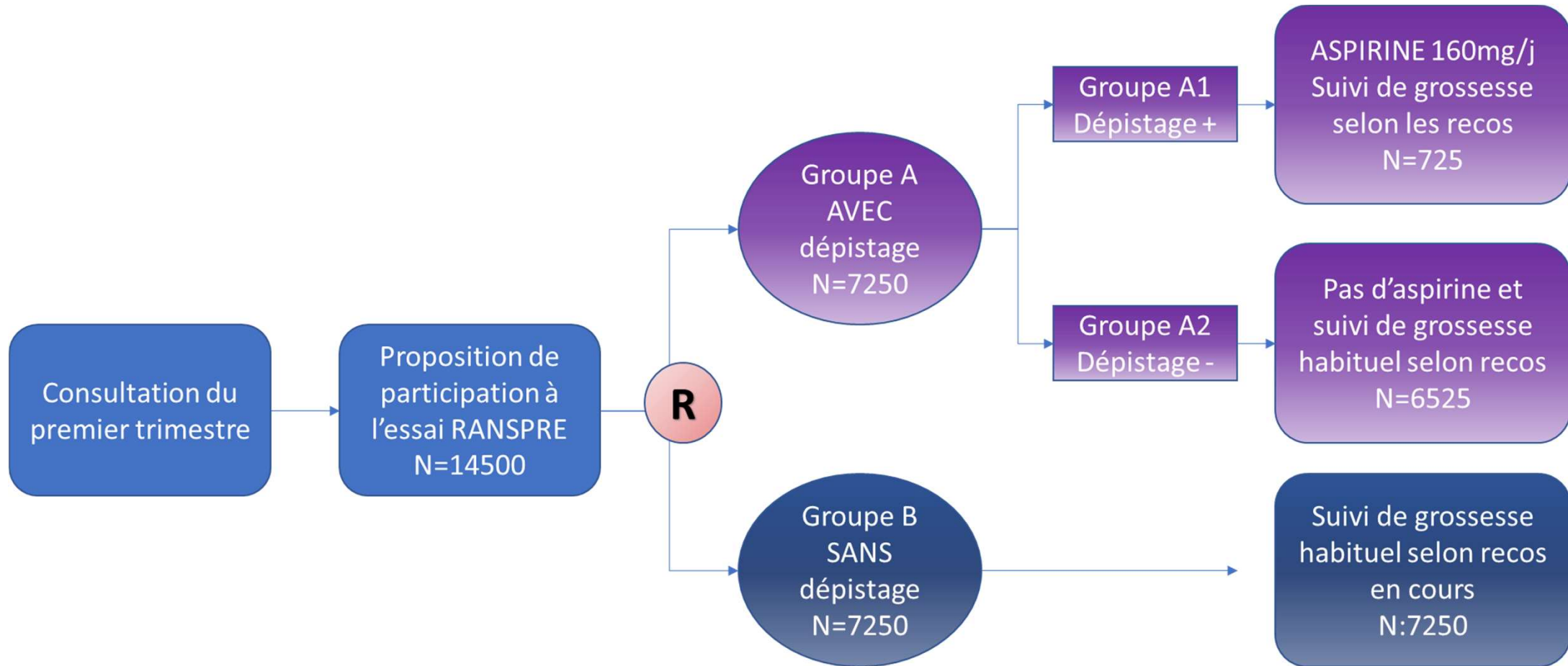
Evaluer l'impact du dépistage de la PE au 1^{er} trimestre sur :

- l'incidence de la PE et des composantes de la morbidité maternelle et périnatale modérées/sévères
- les événements indésirables potentiels : iatrogénicité, sur-médicalisation, état de satisfaction et d'anxiété des femmes
- les coûts

L'étude RANSPRE

Critère d'évaluation principal	Morbidité périnatale sévère définie par un critère composite comprenant au moins l'un des éléments suivants : mortalité périnatale (MFIU après 20 SA ou décès néonatal dans les 7 premiers jours de vie) ou prématurité < 34 SA ou poids de naissance < 3ème percentile pour l'âge gestationnel
Critères d'évaluation secondaires	Critères de PE (2 définitions de PE seront considérées, ISSHP 2001 et ISSHP 2018) Critères de morbidité maternelle Critères de morbidité pour l'enfant Effets indésirables potentiels Satisfaction et anxiété des femmes Coûts

L'étude RANSPRE



L'étude RANSPRE

- Pour atteindre des standards de qualité optimaux, chaque étape du processus de test de dépistage sera standardisée dans les différents centres :
 - Tous les échographistes seront formés à la mesure des Doppler utérins selon la recommandation de la FMF (formation sur site de tous les échographistes avant de commencer les inclusions, formation en ligne pendant la période d'inclusion)
 - Chaque centre recevra un tensiomètre automatique avec 2 brassards (taille adulte normale, grande taille adulte pour les femmes obèses). Les mesures de la pression artérielle seront standardisées.
 - Chaque sage-femme de recherche sera formée à la mesure de la pression artérielle (bras gauche et droit, position standardisée de la patiente) et au circuit de l'étude
 - Contrôle des z-scores IP-Uta et des MoMs de PIGF tout au long de l'étude sur le modèle LCC et CN pour T21. Si déviance d'un centre → intervention et formation

Aspects biologiques

- Centres sélectionnés en fonction du nombre d'échos T1 & dépistage T21
- Les 3 industriels sont représentés : Perkin Elmer – Roche – Thermo Fisher
- Dosages de PIGF sur les plateformes habituelles locales
- Dosage en soin courant en parallèle du dépistage de la T21
- Le prélèvement sanguin maternel ne sera pas anonymisé
- Arrivera au laboratoire avec une fiche de renseignements et avec les clichés de Dopplers
- Calcul du risque de PE avec PIGF seul → séparer le calcul de T21 et de PE
- Seuil retenu pour la zone à risque : 1/100
- Rendu du résultat dans les 2 à 3 jours à la SF RANSPRE
- Conserver les dossiers PE au laboratoire

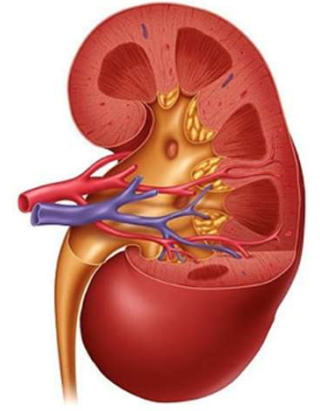


RANSPRE – 20 Centres

N° CENTRE	NOM	INSTITUTION	VILLE	BIOLOGISTE	INDUSTRIEL
1	TSATSARIS	AP HP	Paris	Jean GUIBOURDENCHE	Roche
2	SENTILHES	CHU de Bordeaux	Bordeaux	Julie BROSSAUD	Thermo-fischer
3	DESBRIERE	ST Joseph, Marseille	Marseille	Sandrine THIBEAUT	Roche
4	BRETELLE	Hôpitaux universitaires de Marseille		Annie LEVY	Perkin
5	BLANC	Hôpitaux universitaires de Marseille			
6	MOREL	CHRU de Nancy	Nancy	Sophie ORLOWSKI	Roche
7	VANDEKERCKHOVE	Hôpital Antoine Bécélère	Clamart	Joelle TAIEB	Thermo-fischer
8	ARTHUIS	CHU de Nantes	Nantes	Damien MASSON	Roche
9	BERVEILLER	CHI Poissy	Poissy	Magali ANNETTE-REISCH	Perkin
10	VERSPYCK	CHU Charles Nicolle - Rouen	Rouen	Jennifer GUILLERME & Hélène GIROT	Thermo-fischer
11	WEINGERTNER	Hôpitaux universitaire de Strasbourg	Strasbourg	Sarah ROMAIN	Perkin
12		Hôpitaux universitaire de Strasbourg		Mathieu ALEMANN	
13	PERROTIN	CHRU Hôpitaux de Tours	Tours	Eric PIVER	Roche
14	KAYEM	Hôpital Armand Trousseau	Paris	Sophie DREUX	Perkin
15	AZRIA	Hôpital Paris Saint Joseph	Paris	Jean GUIBOURDENCHE	Roche
16	MASSOUD	Hospices civils de Lyon	Bron	David CHEILLAN & Magali PATTAZZONI	Thermo-fischer
17	LECARPENTIER	Hôpital intercommunal Créteil	Créteil	Jean GUIBOURDENCHE	Roche
18	LE LOUS	Centre Hospitalier de Rennes	Rennes	Externalisation chez Biomnis	Roche
19	GUERBY	Hôpitaux de Toulouse	Toulouse	Safouane HAMDJ	Thermo-fischer
20	Desbriere	Maternité Etoile	Aix	Corinne SAULT	Perkin

Début des inclusions Nov 2022
Merci pour votre participation

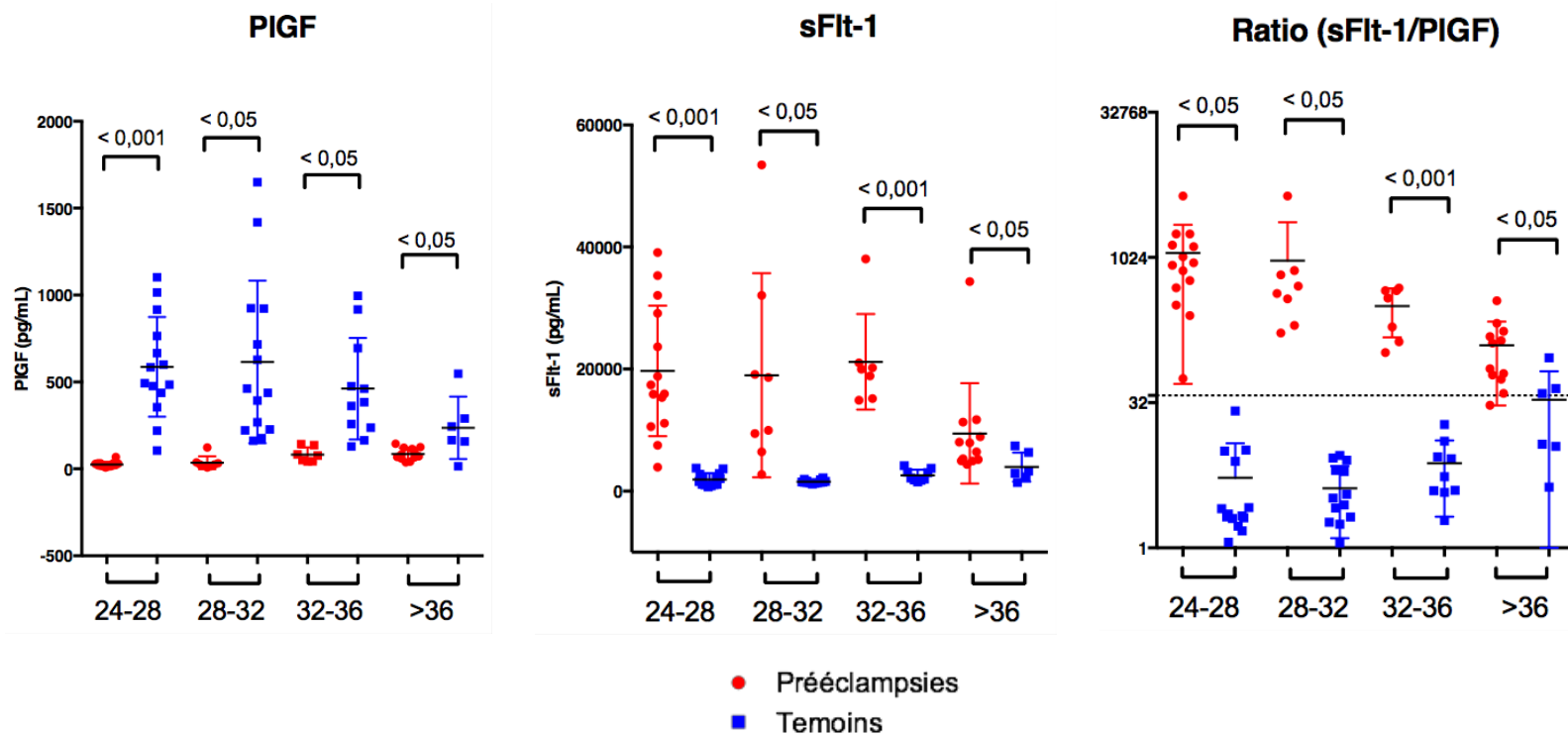
Étude
RANSPre



Intérêt du ratio sFlt-1/PlGF en cas de suspicion de Pré-éclampsie

Vassilis Tsatsaris

Biomarqueurs pour le diagnostic de pré-éclampsie

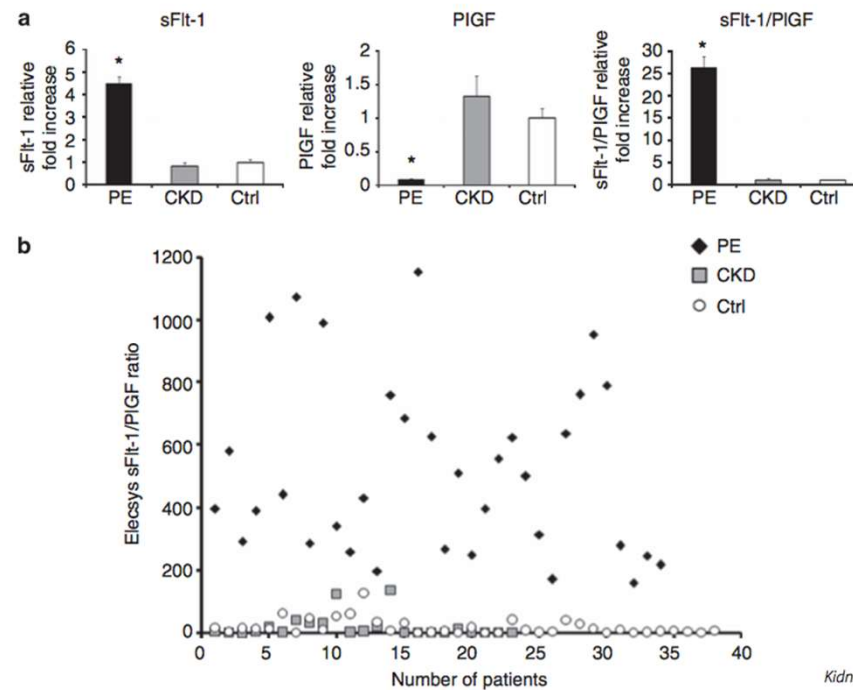


Diagnostic différentiel

- Intérêt en cas de pathologie chronique avec une néphropathie sous-jacente (néphropathie chronique, diabète, lupus)

Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers

Alessandro Rolfo¹, Rossella Attini¹, Anna M. Nuzzo¹, Annalisa Piazzese¹, Silvia Parisi¹, Martina Ferraresi², Tullia Todros¹ and Giorgina B. Piccoli²



En cas de suspicion de PE

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

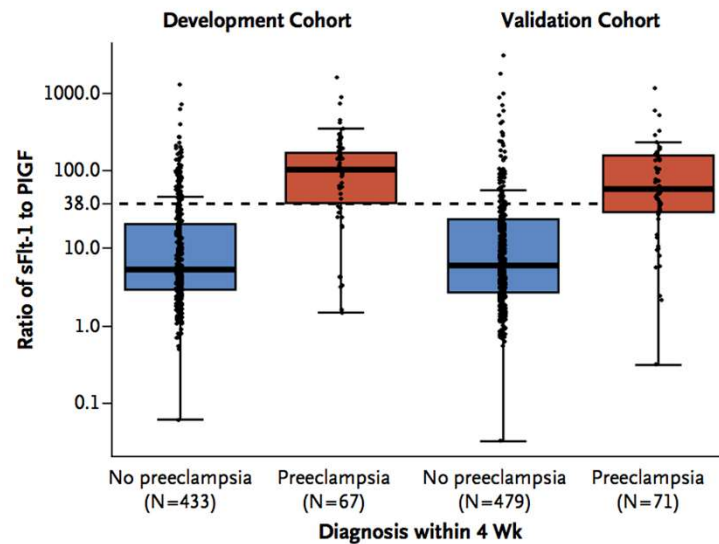
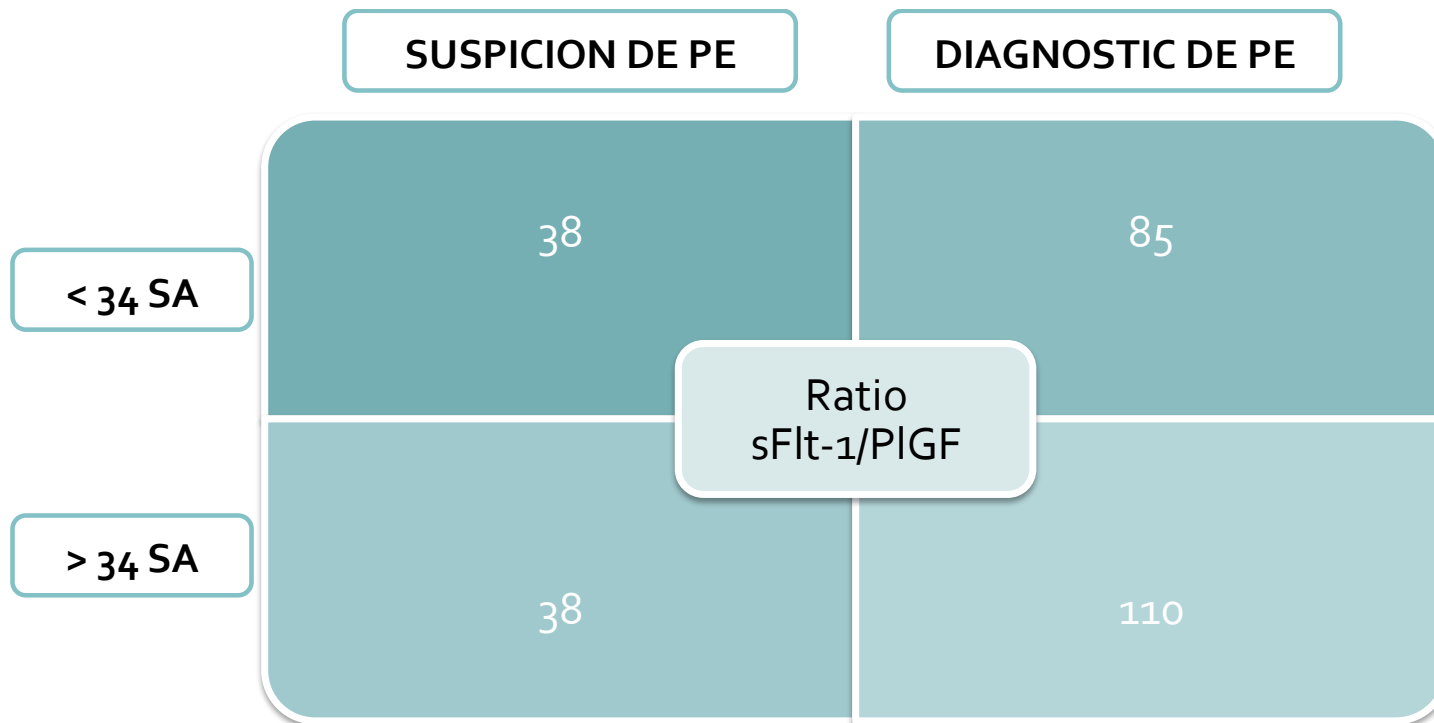


Table 2. Validation of a Cutoff Point of 38 for the sFlt-1:PlGF Ratio in Predicting Preeclampsia.*

Preeclampsia	Development Cohort	Validation Cohort
	<i>percent (95% CI)</i>	
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)

Quels seuils ?



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

The new england journal of medicine

January 7, 2016

Intérêt du ratio sFlt-1 / PlGF

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

- Essai randomisé
- Patientes avec une suspicion de PE
- Ratio sFlt-1 / PlGF révélé vs non révélé
 - Ratio ≤ 38 = bas risque de PE
 - Ratio >38 = haut risque de PE
- 374 randomisées
 - 184 ratio non révélé
 - 186 ratio révélé
- Critère de jugement principal
 - Hospitalisation pour PE dans les 24h
- 23% de PE

Intérêt du ratio sFlt-1/PlGF

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

Pas de différence entre les deux groupes pour le critère de jugement principal

Table 2. Primary Outcome

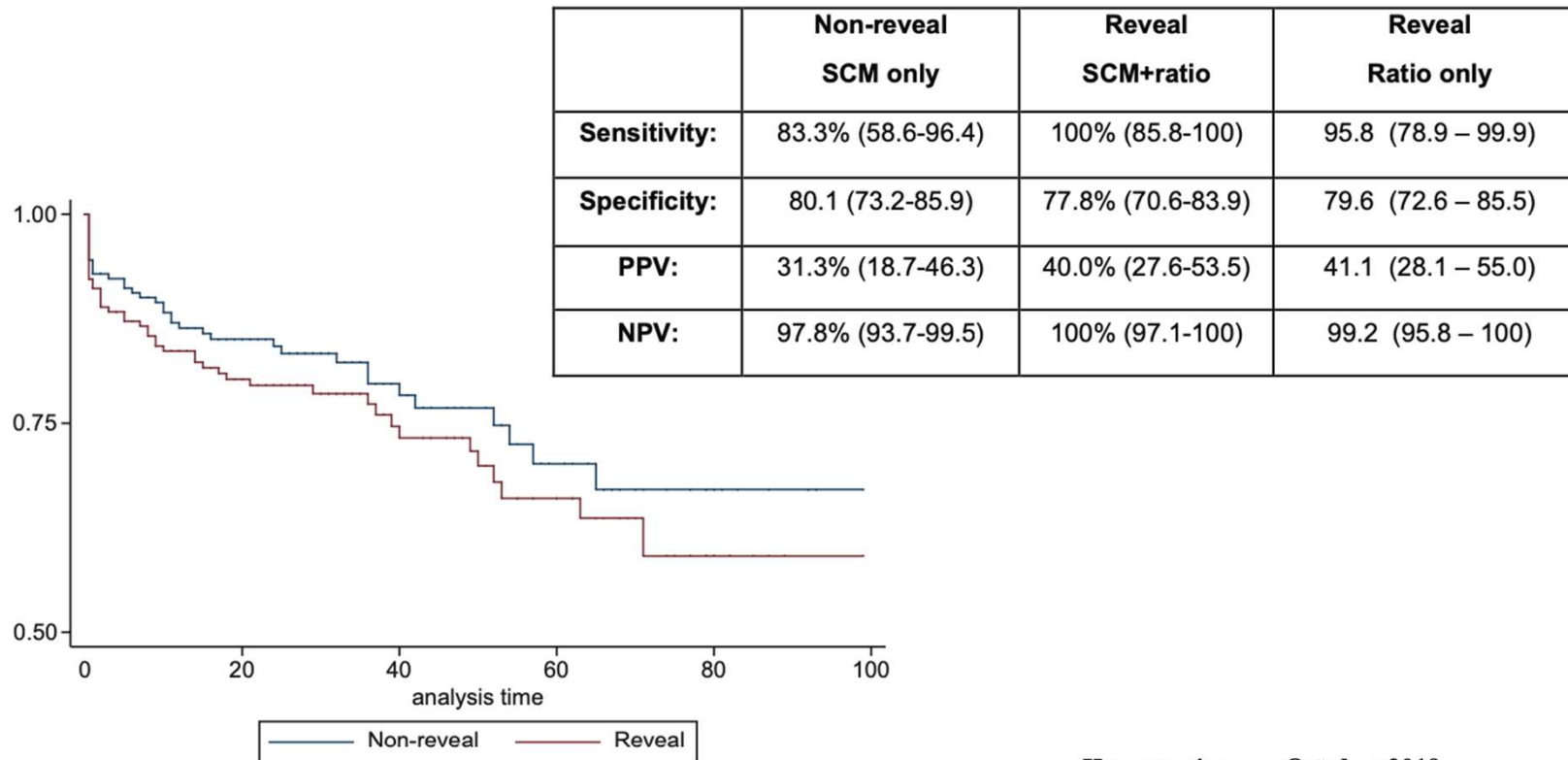
Admissions for Suspected PE	Trial Arm		Statistics	
	Nonreveal (n=184)	Reveal (n=186)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
Within 24 h of the test, n (%)	48 (48/184=26.1%)	60 (60/186=32.3%)	1.24 (0.89 to 1.70)	0.06 (−0.03 to 0.15)
Within 7 days of the test, n (%)	65 (65/184=35%)	70 (70/186=37.6%)	1.06 (0.1 to 1.39)	0.02 (−0.07 to 0.12)
Until delivery, n (%)	134 (134/184=72.8%)	126 (126/186=67%)	0.93 (0.82 to 1.06)	−0.05 (−0.14 to 0.04)

Admissions for suspected PE within 24 h of the test, 1 wk and until delivery. Admissions were calculated as cumulative admissions divided by the total number of patients. PE indicates preeclampsia.

Intérêt du ratio sFlt-1/PIGF

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

INSPIRE



PIGF seul

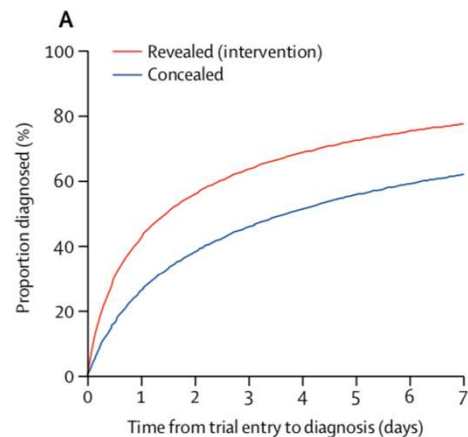
Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial

Kate E Duhig, Jenny Myers, Paul T Seed, Jenie Sparkes, Jessica Lowe, Rachael M Hunter, Andrew H Shennan*, Lucy C Chappell*, on behalf of the PARROT trial group†



	Revealed PIGF (intervention; n=573)	Concealed PIGF (n=446)
Primary outcome		
Number diagnosed with pre-eclampsia	205 (36%)	155 (35%)
Time to diagnosis of pre-eclampsia in those diagnosed, days	1.9 (0.5-9.2)	4.1 (0.8-14.7)

	Revealed PIGF (intervention; n=573)	Concealed PIGF (n=446)
Number of women with maternal adverse events	0	4 (1%)
Maternal death	0	0
Maternal stroke	0	2 (<1%)
Maternal cardiac arrest	0	1 (<1%)*
Eclampsia	0	2 (<1%)
Number of babies with perinatal serious adverse events	10 (2%)	7 (2%)
Intrauterine fetal death		
Before viability†	3 (1%); 2	3 (1%); 3
Viable (no fetal dysmorphism)	1 (<1%); 1	3 (1%); 2‡
Viable (fetal dysmorphism noted)	3 (1%); 1	0
Neonatal deaths	3 (1%); 3	1 (<1%); 1



3 Woman with suspected pre-eclampsia

PIGF-based testing

The following recommendations are from [NICE diagnostics guidance on PIGF-based testing to help diagnose pre-eclampsia](#).

The Triage PIGF test and the Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, used with standard clinical assessment and subsequent clinical follow-up, are recommended to help rule-out pre-eclampsia in women presenting with suspected pre-eclampsia between 20 weeks and 34 weeks plus 6 days of gestation.

- When pre-eclampsia is not ruled-out using a PIGF based test result, the result should not be used to diagnose (rule-in) pre-eclampsia (see text box below).

The Triage PIGF test and the Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, used with standard clinical assessment and subsequent clinical follow-up, show promise in helping to diagnose (rule-in) pre-eclampsia in women presenting with suspected pre-eclampsia between 20 weeks and 34 weeks plus 6 days of gestation. However, there is currently insufficient evidence to