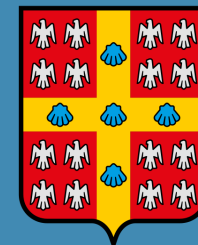


UTILISATION DES BIOMARQUEURS DANS LA STRATIFICATION DU RISQUE DE PRÉÉCLAMPSIE

Suzanne Demers MD, MSc

8 octobre 2021



UNIVERSITÉ
LAVAL

CONFLIT (S) D'INTÉRÊT POTENTIELS

- Je n'ai aucune affiliation (financière ou autre) avec une entreprise pharmaceutique, un fabricant d'appareils médicaux ou un cabinet de communication.
- Je ne prévois pas de recommander l'utilisation thérapeutique de médicaments n'ayant pas encore reçu les approbations réglementaires (utilisation de produits en dérogation des directives de l'étiquette).

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

- Décrire les modalités de dépistage de la pré-éclampsie en fonction des trimestres de la grossesse afin de stratifier le risque, en incluant les biomarqueurs biophysiques et biochimiques
- Analyser le rôle de l'aspirine en prévention de la pré-éclampsie selon la stratification du risque

DIRECTIVE CLINIQUE DE LA SOGC

N° 307, mai 2014 (remplace n° 206, mars 2008)

Diagnostic, évaluation et prise en charge des troubles hypertensifs de la grossesse : Résumé directif

Recommandations

38. Les femmes devraient faire l'objet d'un dépistage visant les marqueurs de risque clinique de prééclampsie dès les débuts de la grossesse. (II-2C) (Tableau 6)
39. La consultation d'un obstétricien ou d'un interniste en obstétrique (par téléphone, au besoin) devrait être envisagée dans le cas des femmes qui ont déjà connu une prééclampsie ou qui présentent un autre marqueur clinique solide de risque accru de prééclampsie dont, en particulier, une grossesse multiple, le syndrome des antiphospholipides, une protéinurie significative au moment de la première consultation prénatale (habituellement aux débuts de la grossesse) ou une pathologie préexistante (hypertension, diabète sucré ou maladie rénale). (II-2B)
40. La mise en œuvre systématique d'un dépistage faisant appel à des marqueurs biologiques ou à la vélocimétrie Doppler de la circulation utéroplacentaire ne peut être recommandée à l'heure actuelle pour ce qui est des femmes exposées à des risques faibles ou accrus de prééclampsie, et ce, jusqu'à ce que la capacité d'un tel dépistage à améliorer les issues de grossesse ait été démontrée. (II-2C)

Tableau 6. Marqueurs de risque de prééclampsie

Facteurs démographiques et antécédents familiaux	Antécédents médicaux ou obstétricaux*	Grossesse actuelle	
		Premier trimestre	Deuxième ou troisième trimestre
	Antécédents de prééclampsie	Grossesse multiple	
	Syndrome des antiphospholipides		
	Pathologie(s) préexistante(s)		
	• Hypertension préexistante ou TA diastolique ≥ 90 mmHg lors de la première consultation†		
	• Néphropathie préexistante ou protéinurie lors de la première consultation†		
	• Diabète sucré préexistant		
Âge maternel ≥ 40 ans‡ Antécédents familiaux de prééclampsie (mère ou sœur) Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire d'apparition précoce	Poids de naissance maternel moindre Thrombophilies héréditaires§ Augmentation des triglycérides avant la grossesse Non-fumeuse Consommation de cocaïne et de méthamphétamines Antécédents de fausse couche à ≤ 10 semaines avec le même partenaire	Surcharge pondérale / obésité Première grossesse en cours Nouveau partenaire Courte durée de la relation sexuelle avec le partenaire actuel Techniques de procréation assistée Intervalle de 10 ans ou plus entre les grossesses TAs ≥ 130 mm Hg ou TAd ≥ 80 mm Hg lors de la première consultation† Saignements vaginaux aux débuts de la grossesse Maladie trophoblastique gestationnelle Résultats anormaux en ce qui concerne la PAPP-A ou la β hCG libre	TA élevée (hypertension gestationnelle)¶ Résultats anormaux en ce qui concerne l'AFP, la hCG, l'inhAou l'E ₃ # Gain pondéral excessif pendant la grossesse Infection pendant la grossesse (p. ex. IVU, parodontopathie) Résultats anormaux du Doppler de l'artère utérine** RCIU Marqueurs de laboratoire d'analyse††

PRÉDICTION DE LA PRÉÉCLAMPSIE

Déterminer le risque de départ:

- Caractéristiques maternelles
- Histoire médicale / obstétricale

- Biomarqueurs
- Modifier le risque de départ

Estimer le risque final

PRÉDICTION DE LA PRÉÉCLAMPSIE

FR maternels

Âge: tous les 10a > 30 a
Poids: tous les 10 kg >70 kg

Origine
Afro-Caribbean
Asie du sud

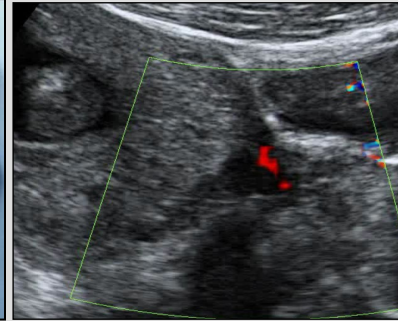
Histoire obstétricale
1ère grossesse
ATCD PE

Histoire familiale de PE

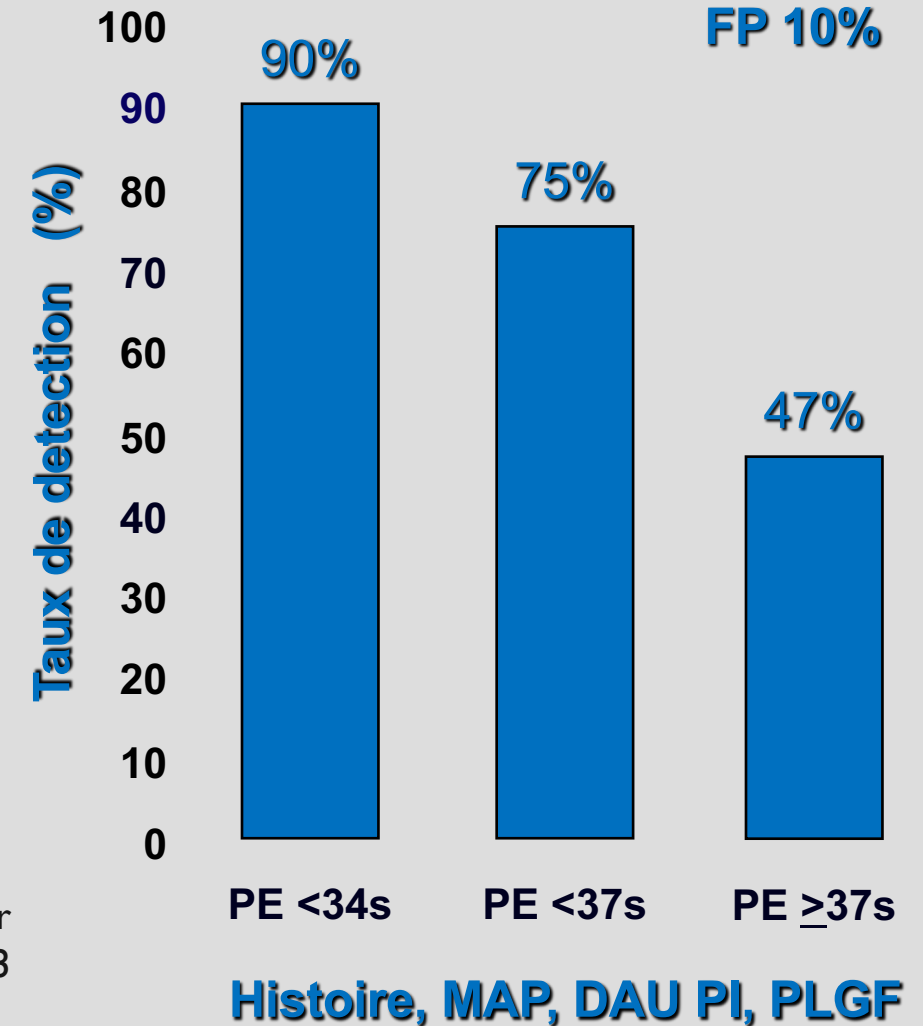
FIV

HTA chronique
Diabète

Maladie auto-immune : LED / SAP



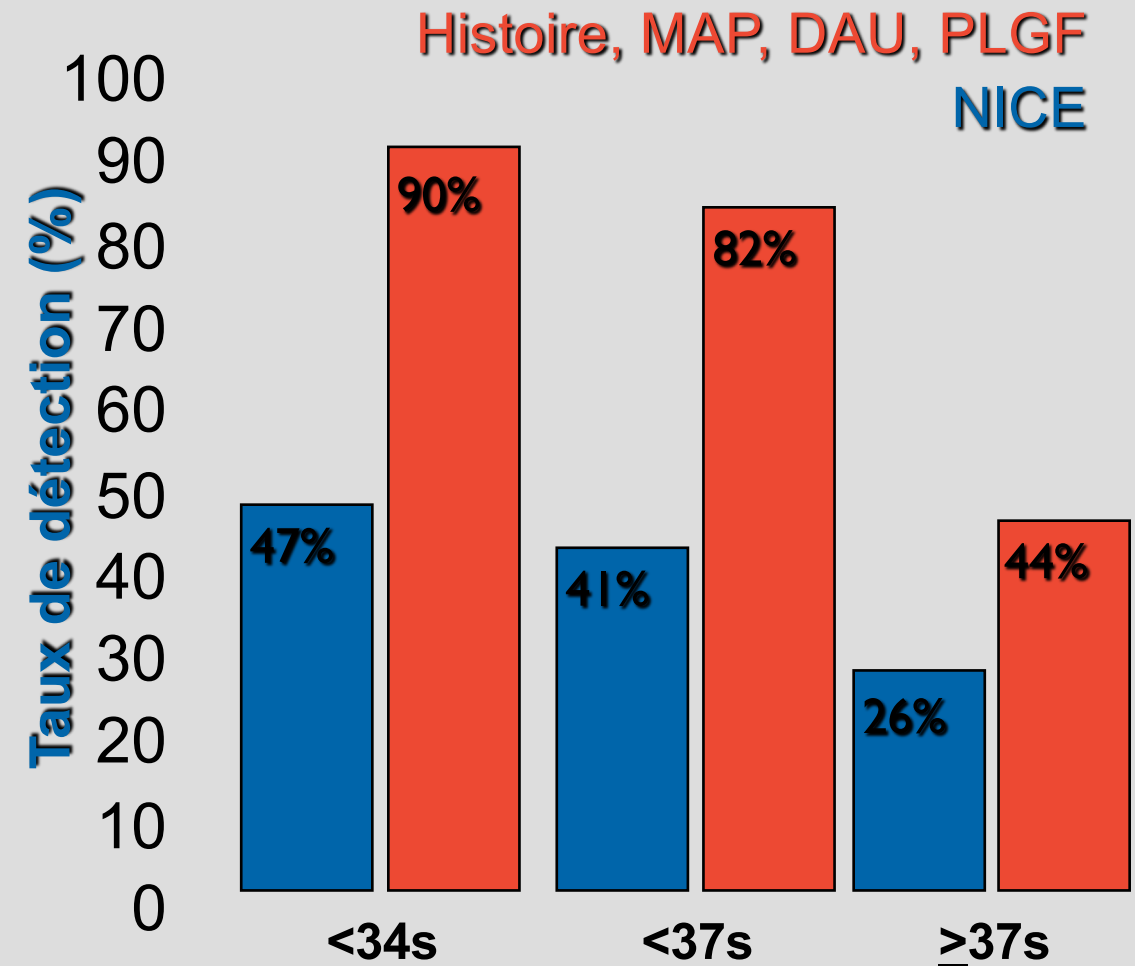
Dépistage chez 35,948 grossesses



PRÉDICTION DE LA PRÉÉCLAMPSIE

Screening for Preeclampsia

- 7 hôpitaux NHS UK
- Dépistage routine à 11-13 s
- Non-intÉtude non-interventioniste
- 16,747 grossesses
- Comparaison de NICE vs. FMF





NICE guidelines 2010

High risk factors

- Previous preeclampsia
- Chronic renal disease
- Chronic hypertension
- Diabetes mellitus
- SLE or APS

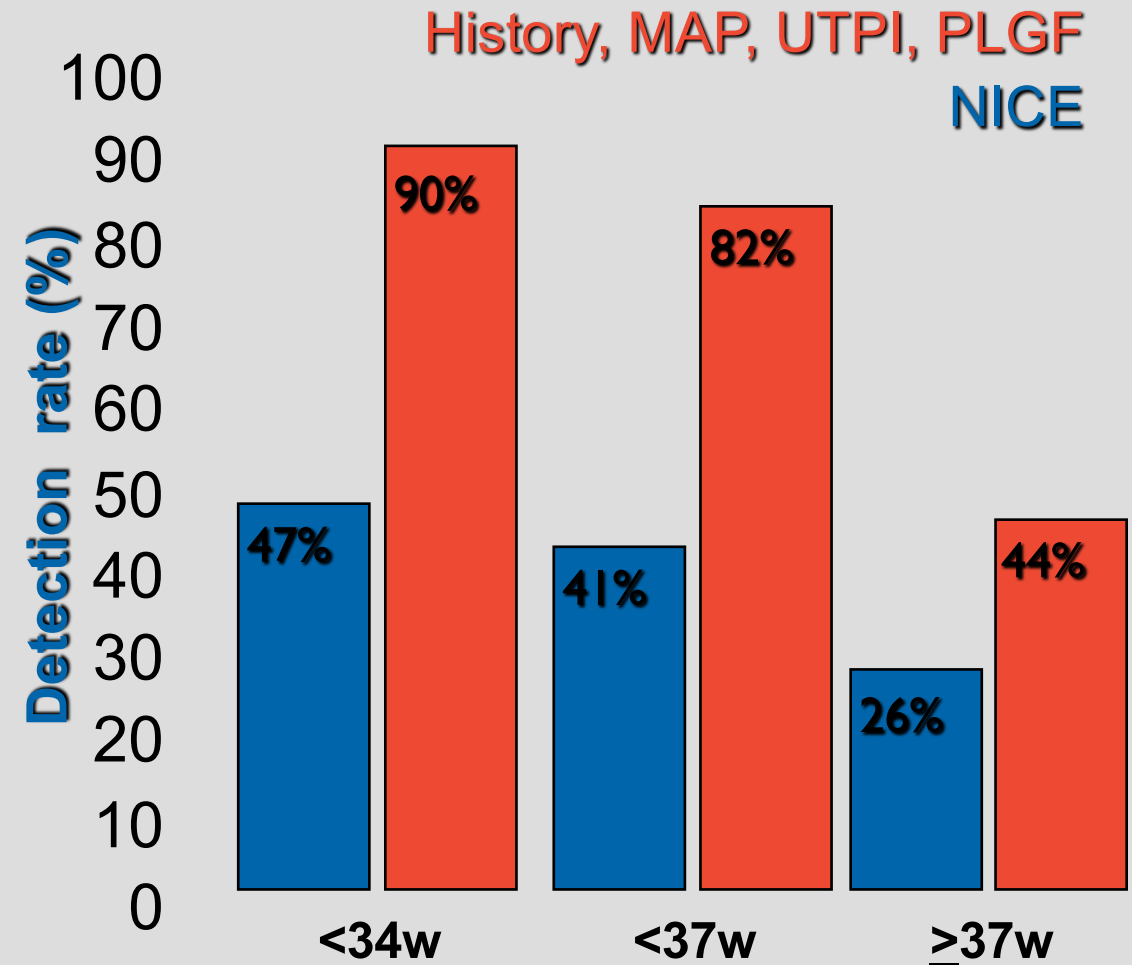
Moderate risk factors

- Age > 40 yrs
- First pregnancy
- Body mass index > 35 kg/m²
- Inter-pregnancy interval > 10 yrs
- Family history of preeclampsia

PRÉDICTION DE LA PRÉÉCLAMPSIE

Screening for Preeclampsia

- 7 NHS hospitals in England
- Routine screening at 11-13 w
- Non-intervention study
- 16,747 singleton pregnancies
- Comparison of NICE vs. FMF
- Coordinated by UCL CCTU



SÉLECTION DU « CUT-OFF » POUR LE DÉPISTAGE

Population mixte
cut-off 1/70

Taux dépistage +10%

TD PE <32 s 90%

TD PE <37 s 75%

Risque Cut-off	Femme blanche			Femme noire		
	Dép +	TD de PE <32s	<37s	Dép +	TD de PE <32s	<32s
1 / 20	1.5	42	31	10.0	89	73
1 / 50	4.8	73	56	21.0	95	85
1 / 70	7.0	81	65	26.6	98	88
1 / 100	10.4	88	69	34.0	100	92
1 / 150	15.6	94	81	43.4	100	96
1 / 200	20.2	94	83	50.4	100	98

PRÉVENTION DE LA PE PRÉTERME

PRÉVENTION DE LA PRÉÉCLAMPSIE

Repos au lit et modification de la diète

Le taux de PE n'est pas réduit par:

- Repos au lit ou diminution des activités.
- Restriction en sel.
- Suppléments avec magnésium, zinc, acide folique, vitamine C & E ou huile de poisson.

Le taux de PE est réduit de ½ par:

- Diète avec calcium(1.2 - 2.5 g/j) chez les F avec faible prise de calcium(<600 mg/j).

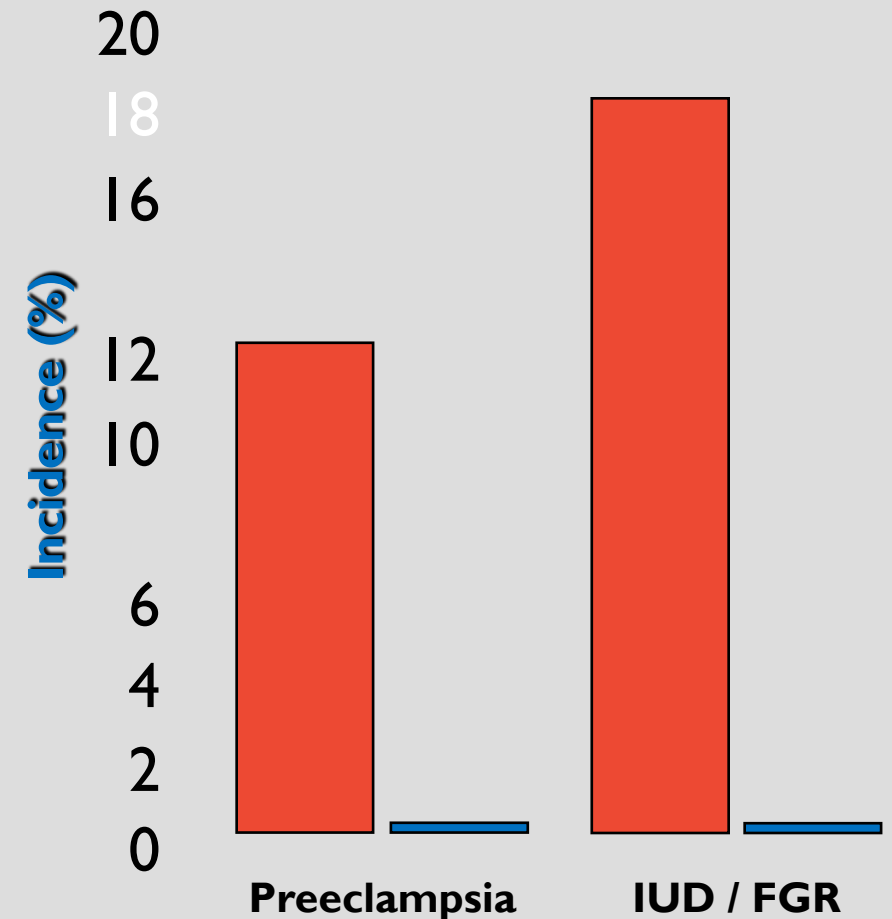
PRÉVENTION DE LA PRÉÉCLAMPSIE: ASPIRINE

1985

Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy

Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC, *Lancet* 1985

- RCT: 102 patients at high risk of PE and / or FGR
- Aspirin 150 mg from 12 weeks (A) vs no treatment (B)



PRÉVENTION DE LA PRÉÉCLAMPSIE: ASPIRINE

1985 - 2017
30 ans et puis?

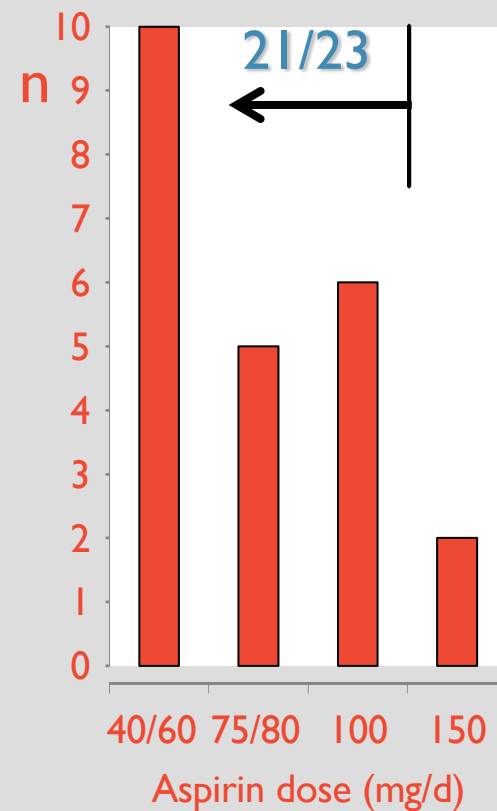
Antiplatelet agents for prevention of PE:
a meta-analysis of individual patient data

Askie et al. Lancet 2007; 369: 1791

• Meta-analyse de patient individuel avec : **32,217 women**
in **31 RCTs (aspirin 23)**

• RR for PE: **0.90** (95% CI 0.84-0.97)

• RR for birth <34 w: **0.90** (95% CI 0.83-0.98)



14 different definitions of PE

PRÉVENTION DE LA PRÉÉCLAMPSIE: ASPIRINE

funded by EU FP7
ASPREE
project

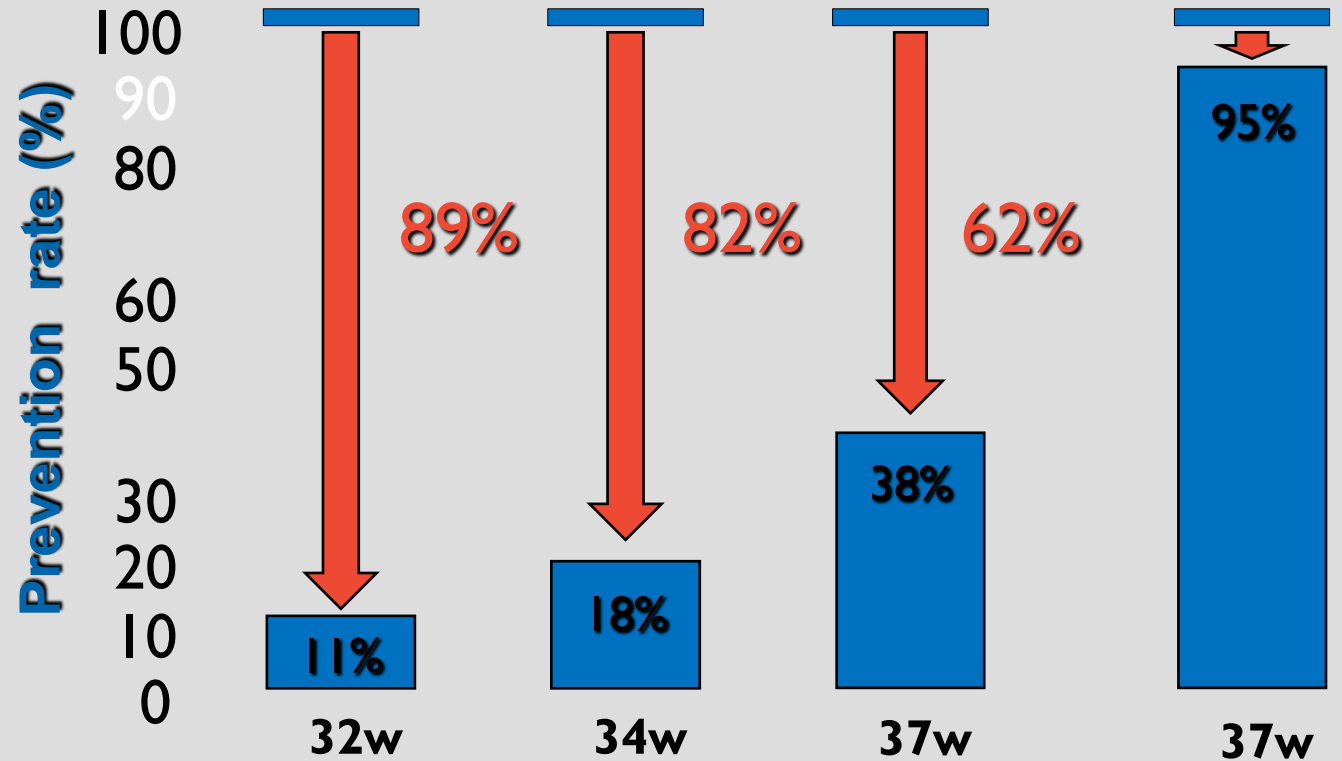
Dépistage à 11-13s
N = 26,941

Groupe risque élevé

Aspirine
N = 798

Placebo
N = 822

150 mg/j
12 à 36 s



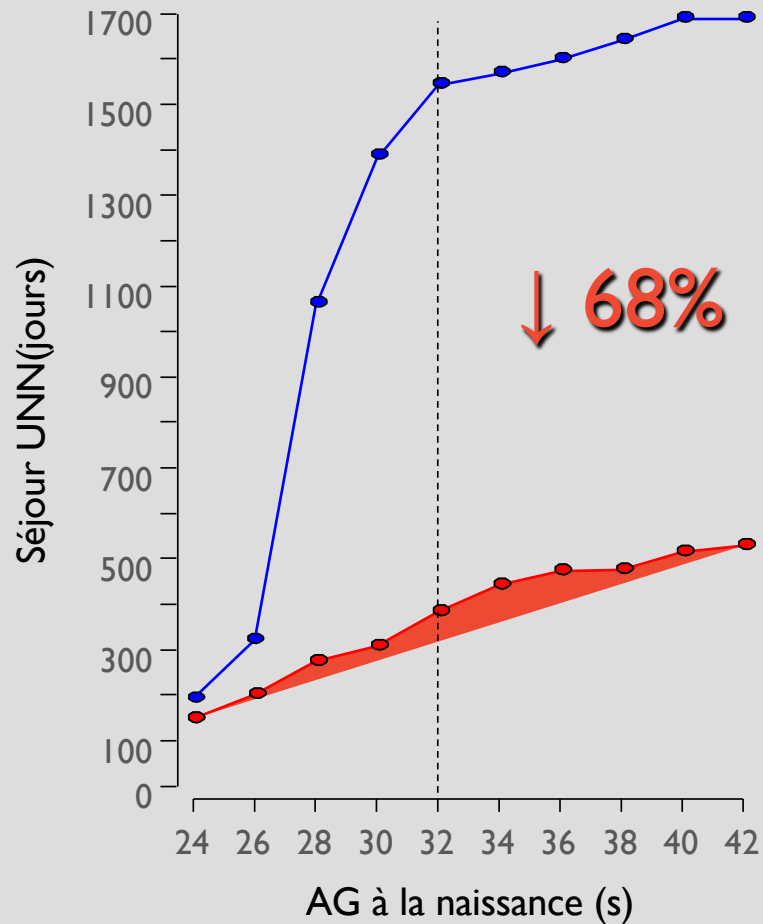
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Rolnik DL, Wright D, Poon L, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk of preterm preeclampsia. N Engl J Med [2017](#);377:613-22.

PRÉDICTION ET PRÉVENTION DE LA
PE PRÉ-TERME AU IER TRIMESTRE
COÛT-BÉNÉFICE

ADMISSION À L'UNN

funded by EU FP7
ASPRE
project



10,000 grossesse

1,000 dépistages +
Aspirine

Aspirine ↓ temps séjour
de 1.4 j par bébé

$1.4 \times 1,000 = 1,400 \text{ j}$
 $1,400 \times \$2,000 = \2.8 m

$\$2,800,000 / 10,000$
Coût par dépistage \$280

Combien \$?

Histoire, TA: Soins usuels

DAU: extra 2 min à l'écho 11-13 s

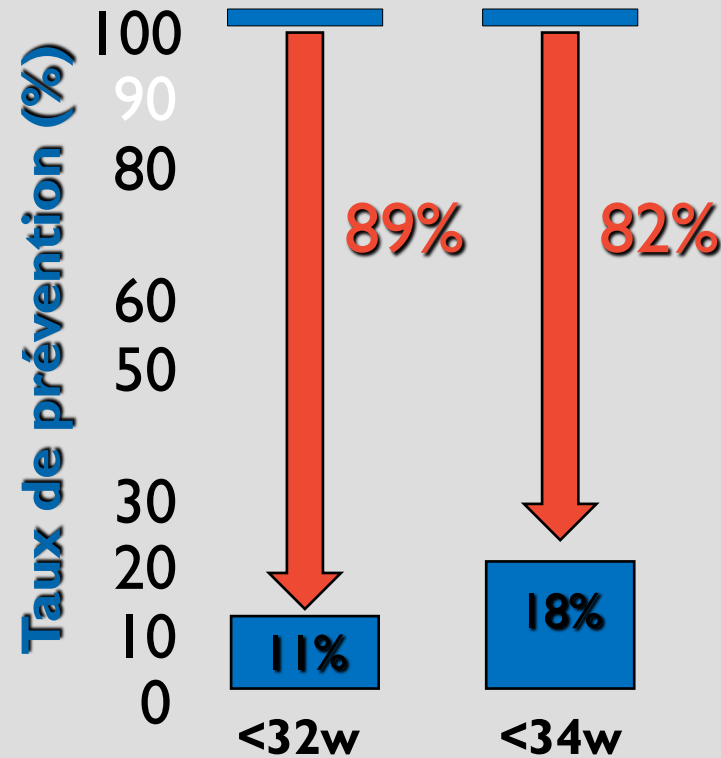
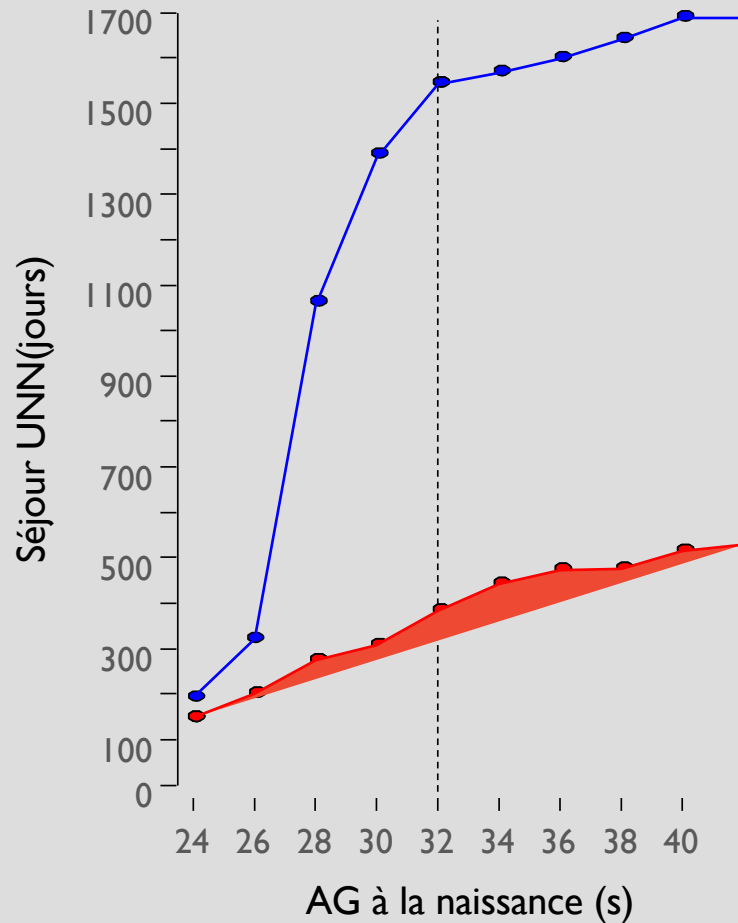
PLGF: marginal



Wright et al. ASPRE trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. Am J Obstet Gynecol 2018 doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.014.

ADMISSION À L'UNN

funded by EU FP7
ASPRE
project



Rolnik et al. N Engl J Med 2017;377:613

À 2a: mort ou morbidité
22-31 s: 19% 32-34 s: 2%

5,567 naissances à 22-34 s France 2011
Pierrat et al. BMJ 2017;358:j2338

Naiss	mort <5 a	P. cérébrale	Travail
23-27s	80%	9.1%	10.6%
28-30s	40%	6.0%	8.2%
31-33s	11%	1.9%	4.2%
34-36s	2.3%	0.3%	2.4%
≥37s	0.6%	0.1%	1.7%

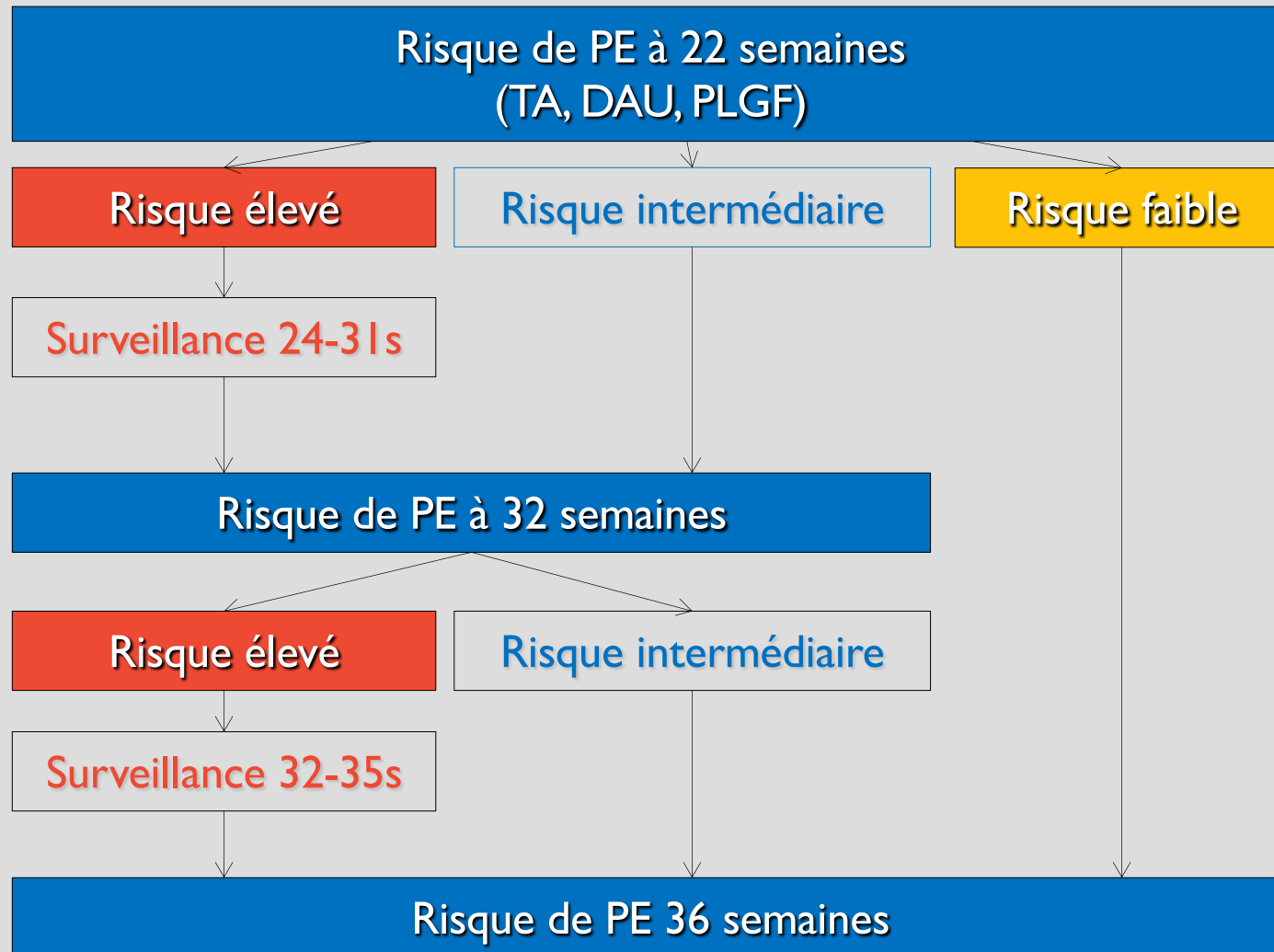
867,692 naissances Norway 1967-1983
Moster et al. NEJM 2008;359:262

ASPIRINE >100 MG DÉBUTÉE <16 S:

- RÉDUCTION PE <32 S 90%
- RÉDUCTION PE <34 S 80%
- RÉDUCTION PE <37 S 65%
- RÉDUCTION SÉJOUR À L'UNN 68%

DÉPISTAGE DE LA PE AU 2^{ÈME} ET 3^{ÈME} TRIMESTRE

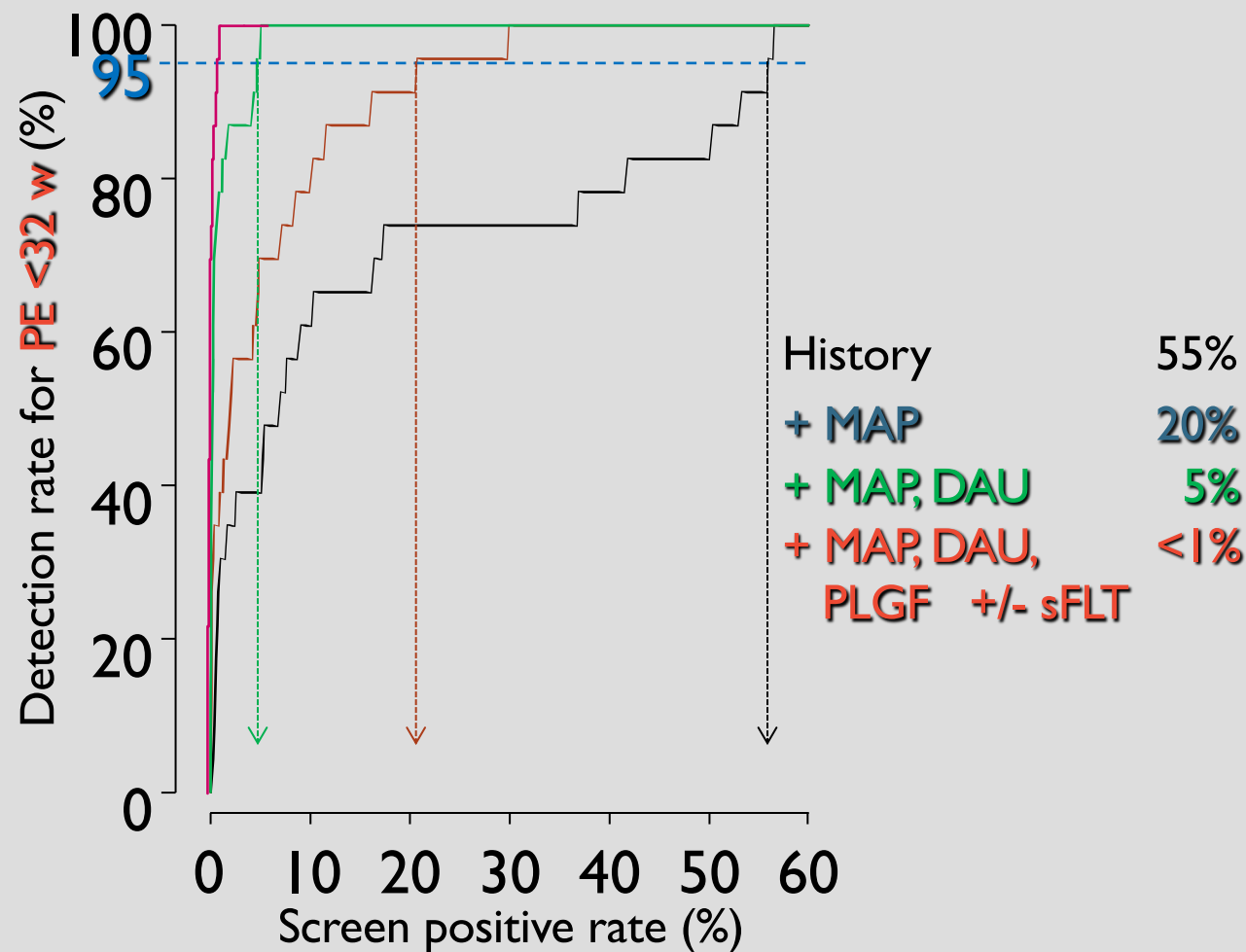
DÉPISTAGE COMBINÉ DE LA PE AU 2^{ÈME} TRIMESTRE



Dépistage combiné à 22 s peut individualisé les soins aux patients et identifier:

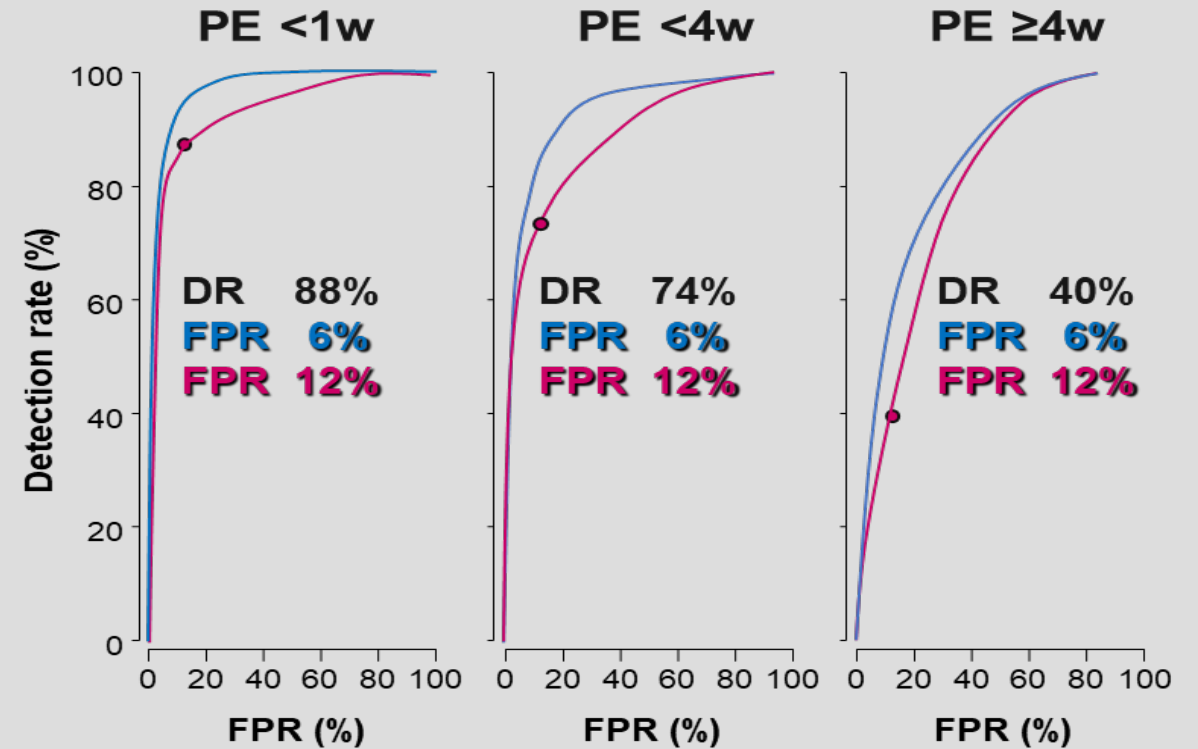
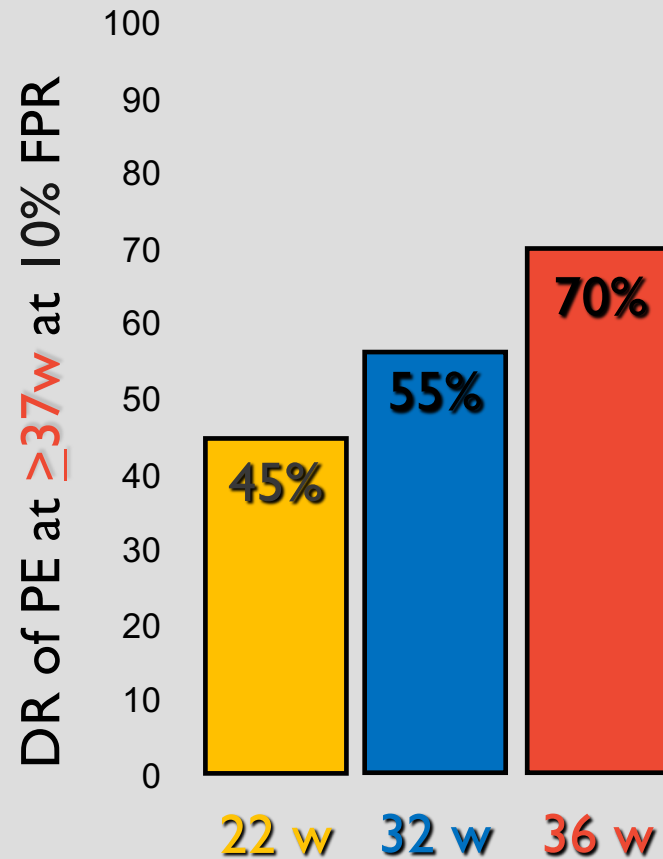
- Un petit groupe (1%) à surveiller et monitorer entre 24 et 32 s
- Un groupe intermédiaire (10%) à réévaluer à 32 s
- Un grand groupe (90%) à faible risque de PE <36 s

DÉPISTAGE COMBINÉ 22 S
PRÉDICTION DE LA PE <32 S



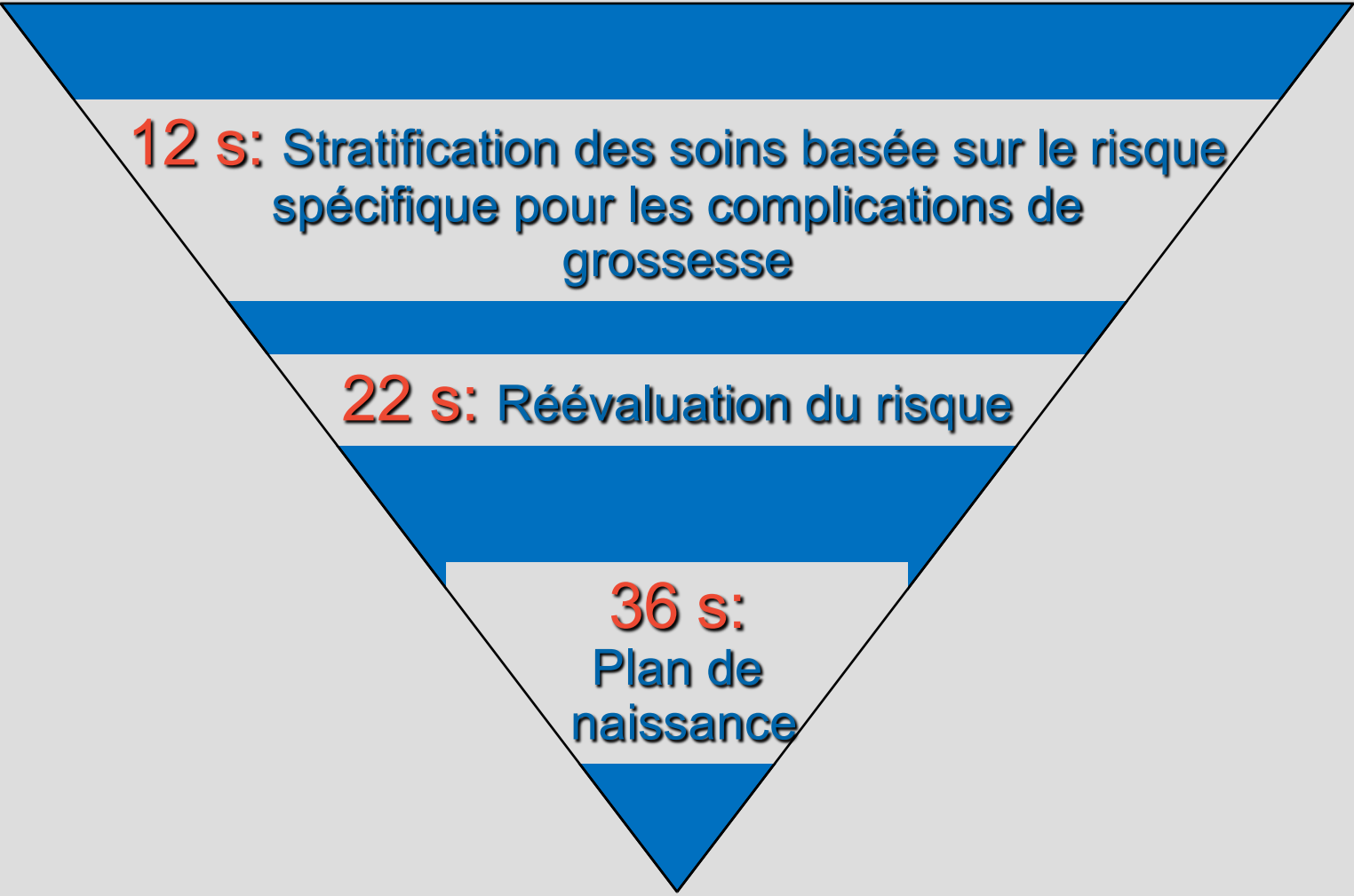
Méthode dépistage	TD
Histoire	9%
+ MAP	35%
+ MAP, DAU	78%
+ MAP, PLGF	91%
+ MAP, UTPI, PLGF	100%
+ MAP, UTPI, PLGF, sFLT	100%

DÉPISTAGE COMBINÉ POUR LA PE À 36 S



Histoire, MAP, PLGF, sFLT

INVERSION DE LA PYRAMIDE DE SOINS



12 s: Stratification des soins basée sur le risque spécifique pour les complications de grossesse

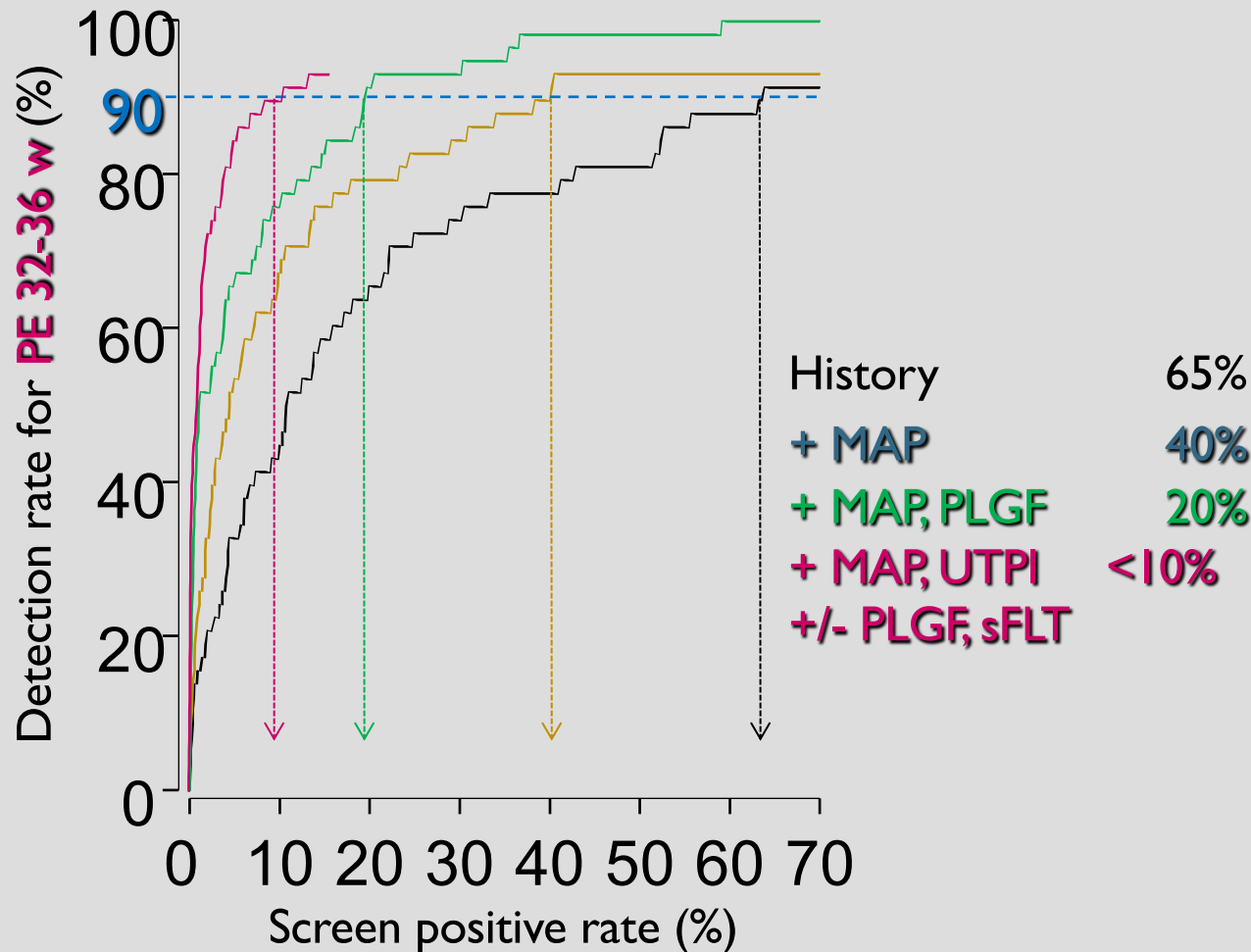
22 s: Réévaluation du risque

36 s:
Plan de
naissance

MERCI

Combined screening at 22 w

Prediction of PE at 32-36 w



Method of screening	DR
History	62%
+ MAP	79%
+ MAP, PLGF *	78%
+ MAP, UTPI *	90%
+ MAP, UTPI, PLGF *	91%
+ MAP, UTPI, PLGF, sFLT *	90%