

# La pré-éclampsie :

## état des lieux de la recherche et de l'utilisation pratique des marqueurs

Jean Guibourdenche

*Biologie hormonale*

*CHU Cochin, AP-HP*

*Inserm U1139*

*Université Paris Descartes*

*Conflit d'intérêts:*

*Missions d'expertise Roche Diagnostics*



# Quelques rappels...

- 2,1% des grossesses en France (prématurité)

- Définition **phénotypique**:

hypertension artérielle ( $\geq 140/90$  mmHg)  
+ protéinurie de novo ( $> 0,3$  g/24h)



- Signes **tardifs** ( $> 20$ SA), **non spécifiques**

=> **syndrome** (mécanismes évolutifs , **stades**)

=> **des marqueurs**: (dépistage? diagnostic? pronostic?)

- Disparaît à l'ablation du **placenta**

=> **spécifique du trophoblaste (humain)**



# Stades, mécanismes et.... marqueurs

S42

C.W.G. Redman / La Revue de médecine interne 325 (2011) S41-S44

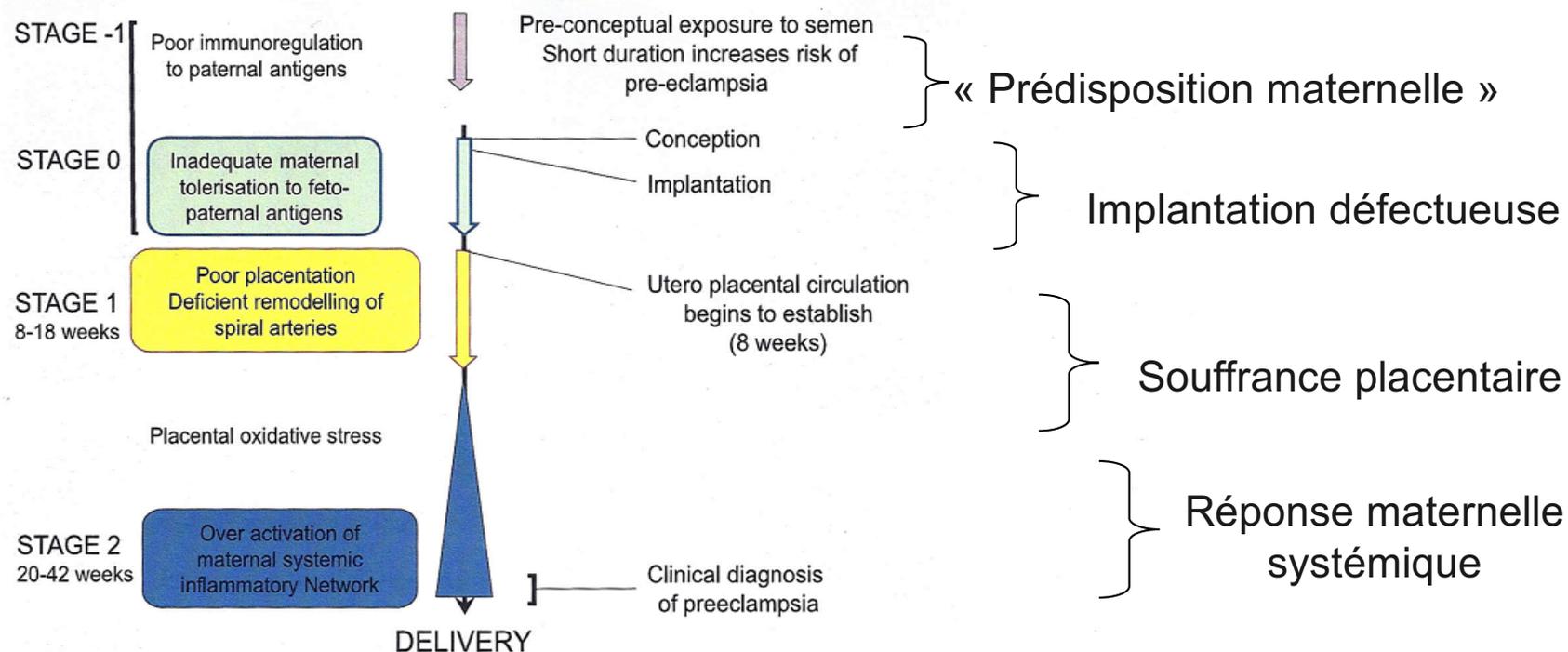


Fig. 1. Stages in the development of preeclampsia. Stages 1 and 2 of preeclampsia are accepted. Earlier stages (0 and -1) are hypothetical. Stage -1 comprises preconceptual

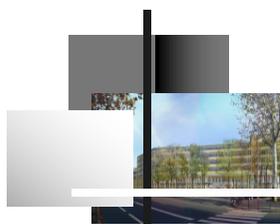
Maladie de l'endothélium vasculaire maternel  
 Défaut d'implantation puis développement du placenta  
 Réponse maternelle inadéquate



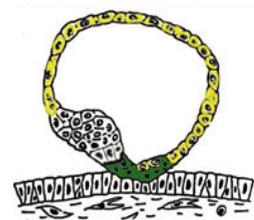
---

# **Marqueurs précoces du défaut d'implantation**

# L'implantation: 2 acteurs



1 semaine

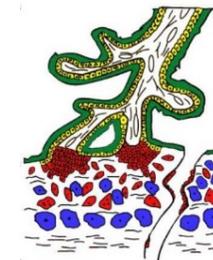


endomètre  
maternel

zygote



1 mois



Villosité placentaire

-  Syncytiotrophoblaste
-  Cytotrophoblaste



## 1) Côté mère: réponse endométriale

- décidualisation
- réponse immuno-inflammatoire  
uterin ou decidual natural killer (dNK ou uNK),  
Ly Th 2

=> ↑ angiogénèse, migration trophoblastique  
=> immuno tolérance

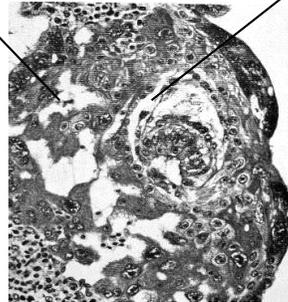
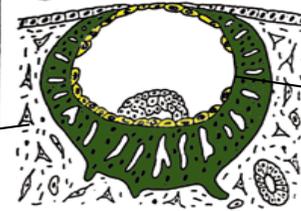
## 1) Coté zygote: trophoblaste

- ni HLA-A ou B mais HLA-G (C et E)  
=> pas de rejet  
=> ↑ cytokines
- Proteine Placentaire 13 (PP13)  
galectine => reconnaissance

# La pré-éclampsie: le défaut d'implantation

## 1) Endomètre

- ↑ dNK nombreux et anormaux (KIR)  
=> reconnaissent HLA C  
=> ↓ immuno tolérance
- Persistance de Ly Th1  
↑ TNF $\alpha$   
=> ↑ inflammation

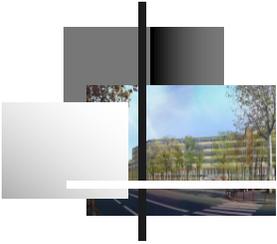


## 2) Trophoblaste

- ↓ HLA-G; HLA-C2  
=> « rejet »
- ↓ PP13  
=> « rejet »
- Dysrégulation des protéases (PAPP-A, ADAMs....)  
=> ↓ invasion

### Biomarqueurs précoces?

- biopsie endomètre ?
- ↓ PP13 sérique maternelle
- ↓ PAPP-A sérique maternelle



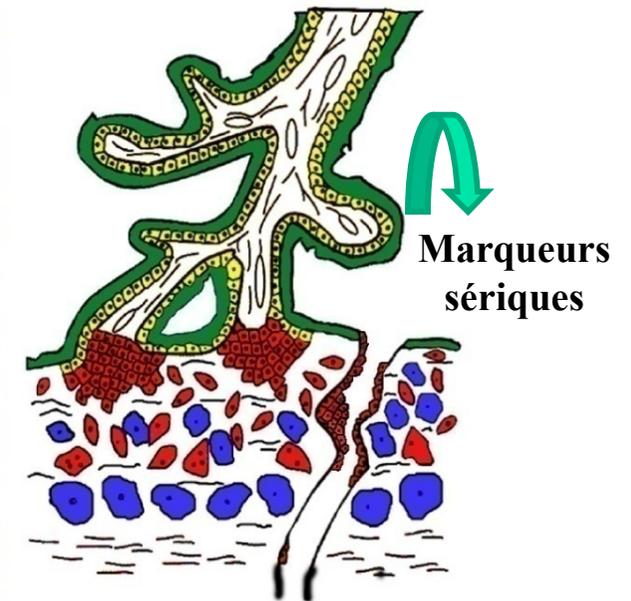
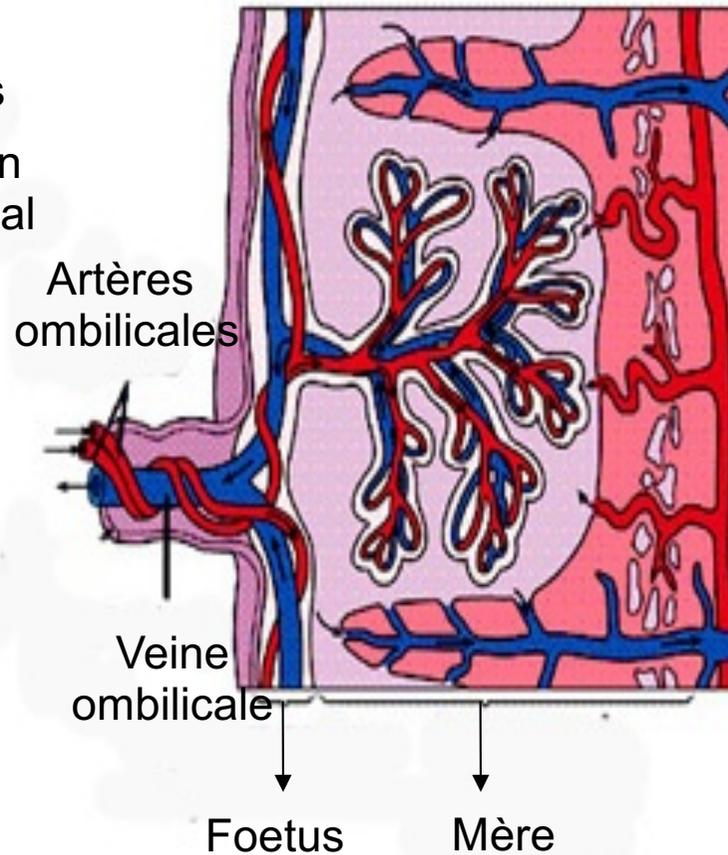
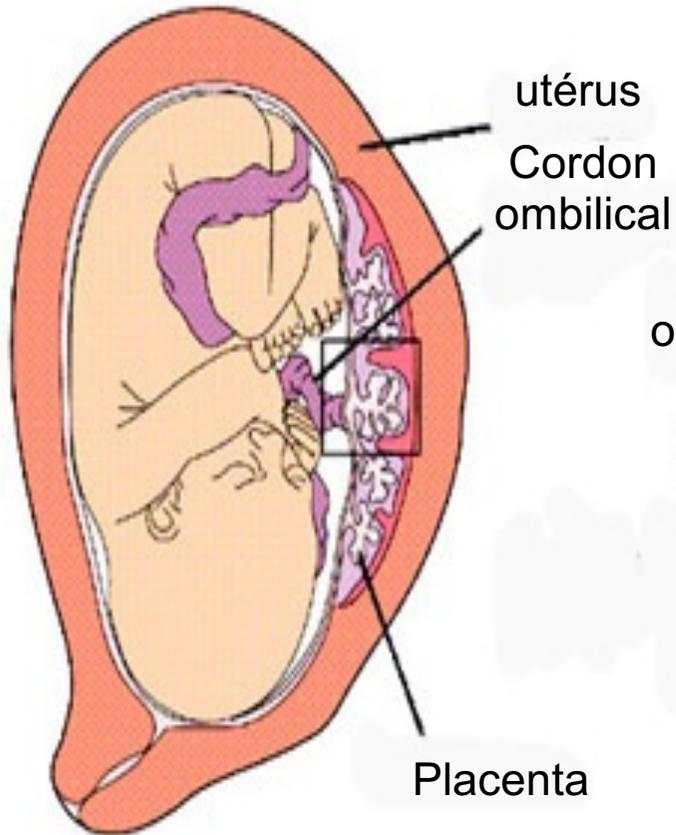
---

**Marqueurs du défaut de placentation:**

**le dépistage de la pré-éclampsie**

**1<sup>er</sup> trimestre**

# La placentation humaine



Interface mère / foetus

=> adaptation

devient hémochorial

=> structure établie fin 1<sup>er</sup> T

Villosité choriale

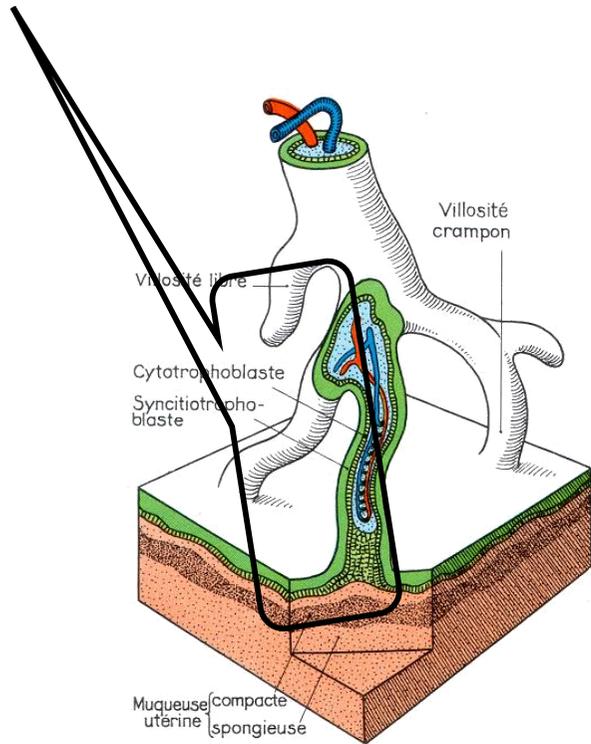
=> type 3<sup>aire</sup> (fin 1<sup>er</sup> mois)



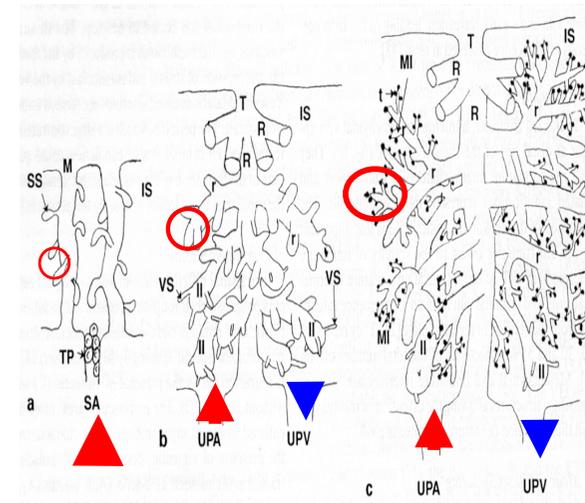
Pr FOIDART VILLOSITES PLACENTAIRES

10S A

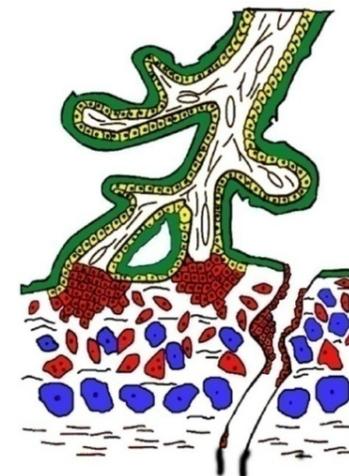
# La villosité choriale, clef de l'adaptation!



Développement coordonné

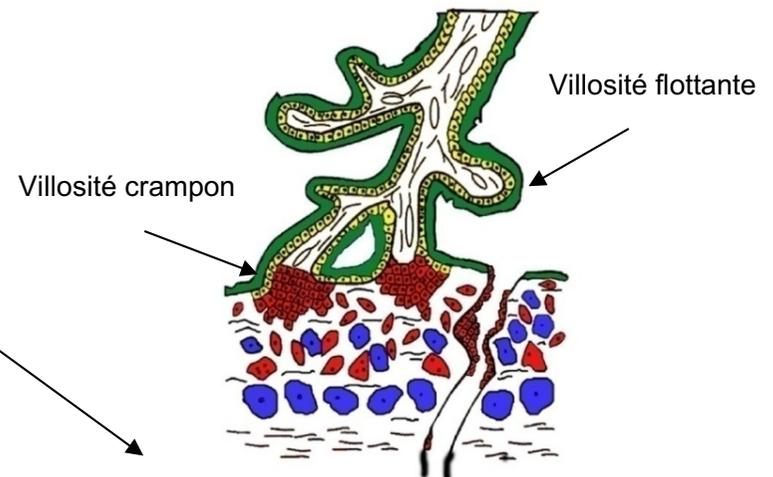
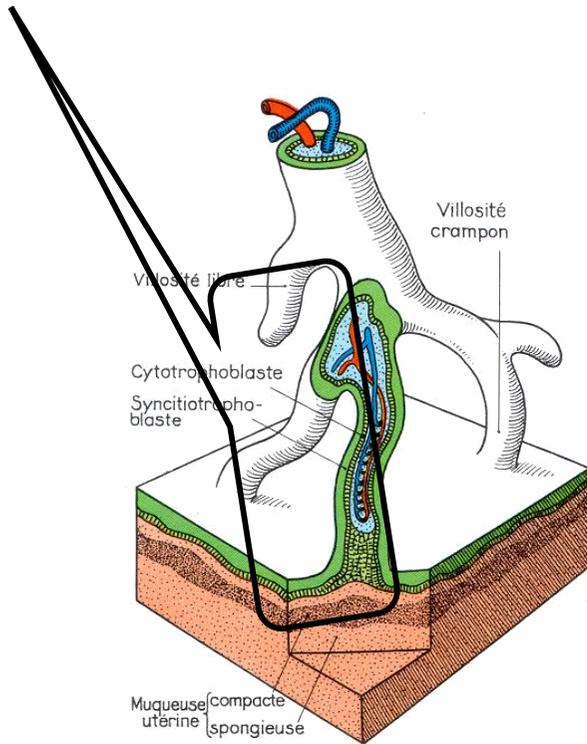


Vasculogénèse et angiogénèse



Différenciation trophoblastique

# La différenciation trophoblastique



Différenciation trophoblastique

# Trophoblaste extravilleux et vilieux



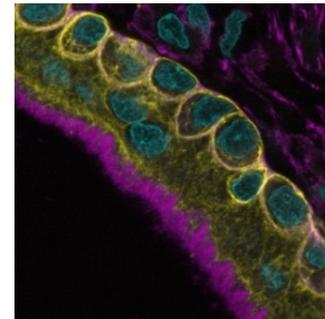
Apoptose  
et  
renouvellement

Villeux

Cytotrophoblaste vilieux

Syncytiotrophoblaste

Villeux = marqueurs 2 et 3<sup>ème</sup> trimestre



échange, sécrétion

Sang  
et  
O<sub>2</sub>

Extravilleux

prolifératif

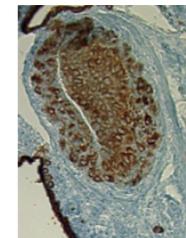
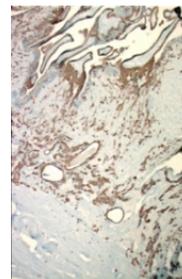
invasif

endovasculaire

Cellules déciduales

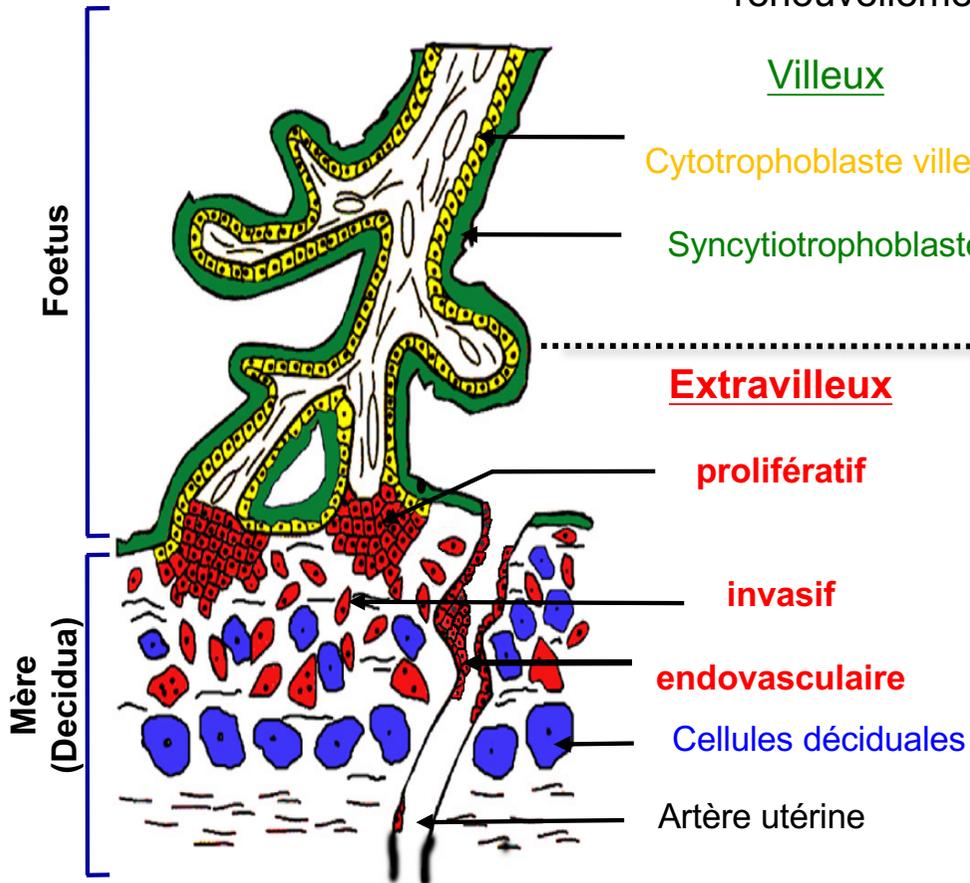
Artère utérine

Extravilleux = marqueurs 1<sup>er</sup> trimestre



Invasion, remodelage, ....

Perfusion  
≈10 SG



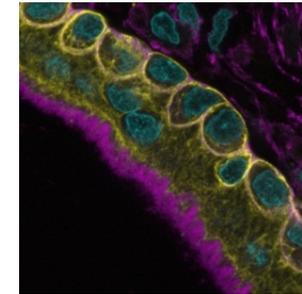
# La placentation défectueuse dans la pré-éclampsie



5) Maladie systémique maternelle  
(endothélium, inflammation)

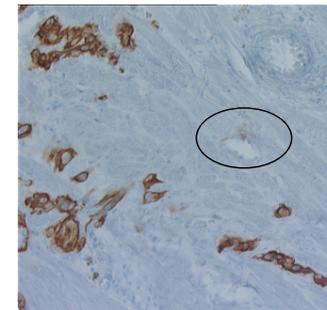
4) Souffrance placentaire  
(Stress oxydant et nécrose)

Placenta endocrine (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup>T)



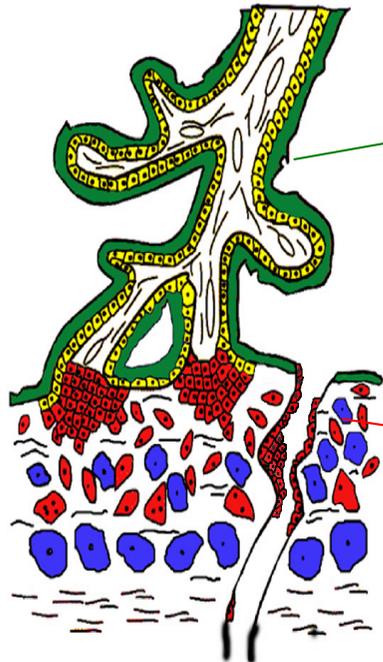
3) Insuffisance placentaire

Placenta invasif (1<sup>er</sup> T)



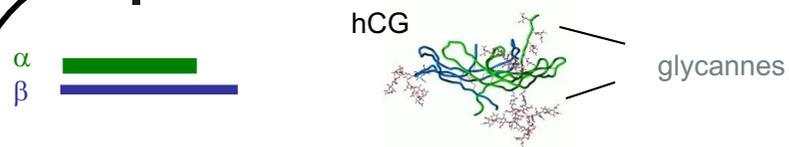
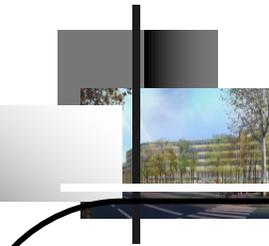
1) Défaut d'invasion et de remodelage...

2) Défaut de perfusion (O<sub>2</sub>)



# hCG $\beta$ libre et PAPP-A

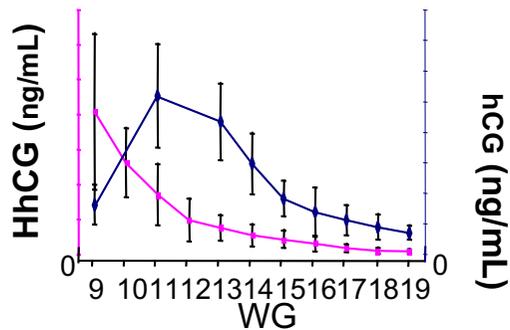
## Marqueurs du placenta invasif au 1<sup>er</sup> Trimestre



- sous unité  $\beta$  libre (hCG $\beta$ )

↓ dans pré-éclampsie

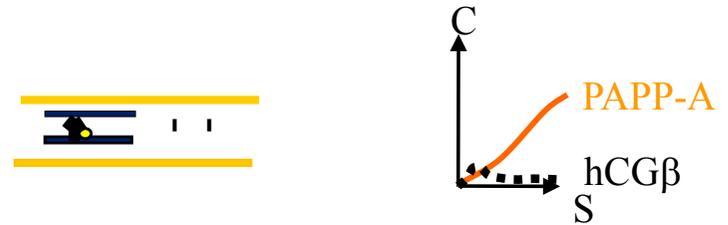
- hCGs hyperglycosylées (hCG-H)



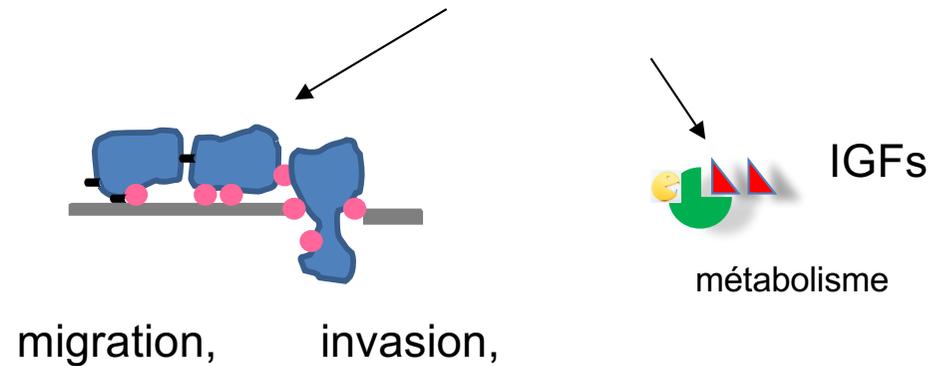
↑ dans la pré-éclampsie

### PAPP-A

Protéine plasmatique de type A  
Associée à la grossesse

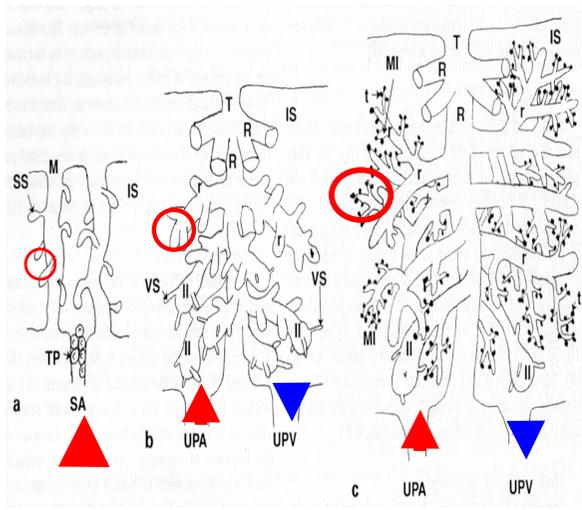
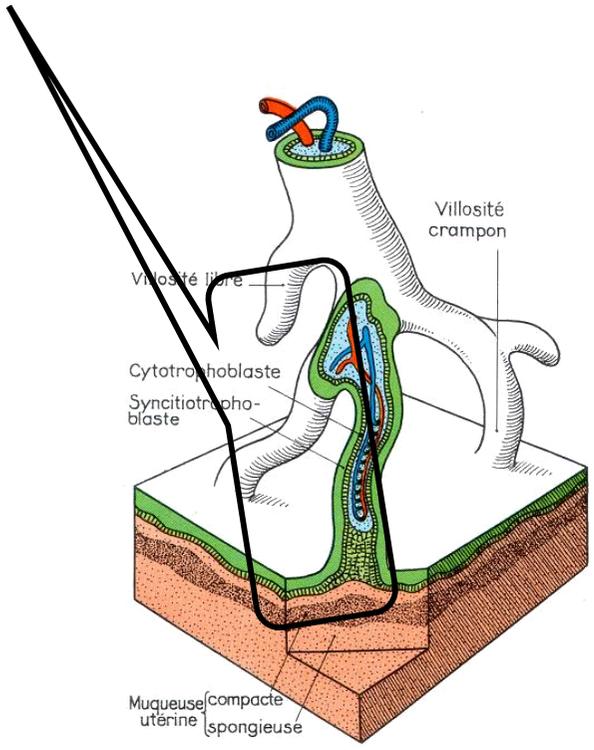
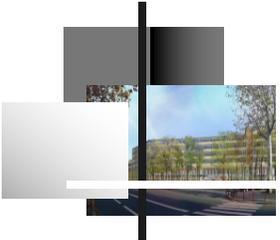


tétramère inactif dans le sang  
PAPP-A = **protéase** trophoblastique



↓ dans pré-éclampsie

# Le développement vasculaire



Vasculogénèse et angiogénèse

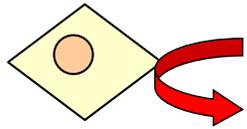


# Le développement vasculaire



## Etapas

## Facteurs angiogéniques

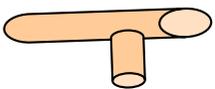


angioblastes

1) Vasculogénèse

(induction, assemblage)

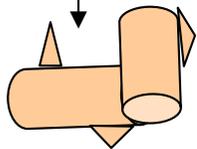
=> endothélium et capillaire



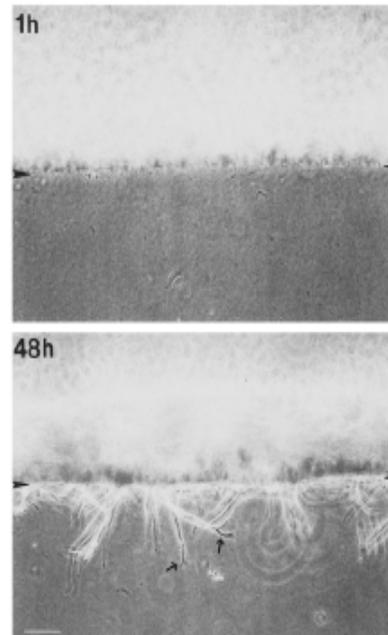
2) Angiogénèse

(bourgeonnement ou cission)

=> réseau



(différenciation , maturation , assemblage)

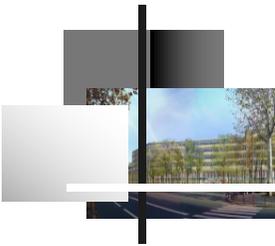


VEGFs  
et VEGF-Rs

-TGF $\beta$ s  
et endogline

**O2**

# Les facteurs angiogéniques sont perturbés dans la pré-éclampsie



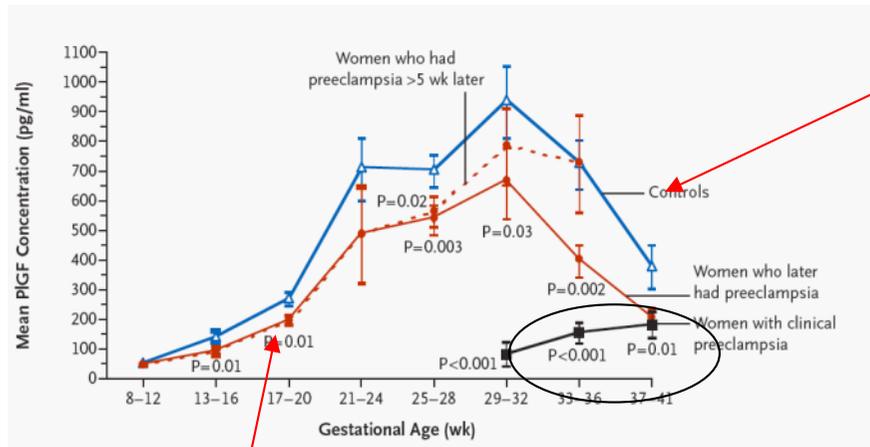
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



ORIGINAL ARTICLE

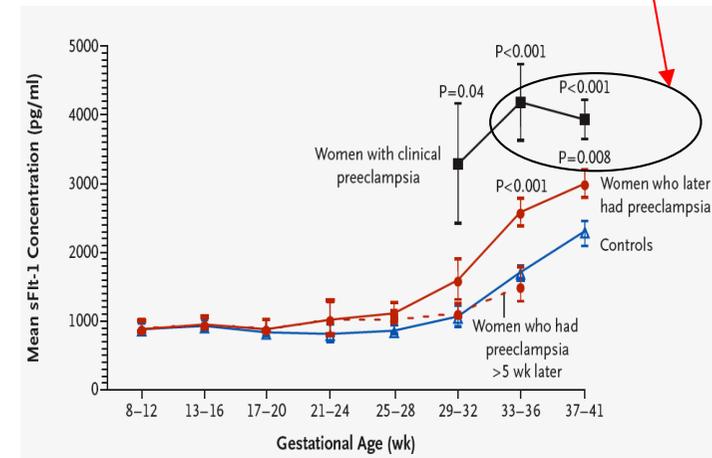
## Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia

Cas/témoin nichée  
(n=4599, PE = 120)  
Avant même la clinique



Facteur de croissance placentaire

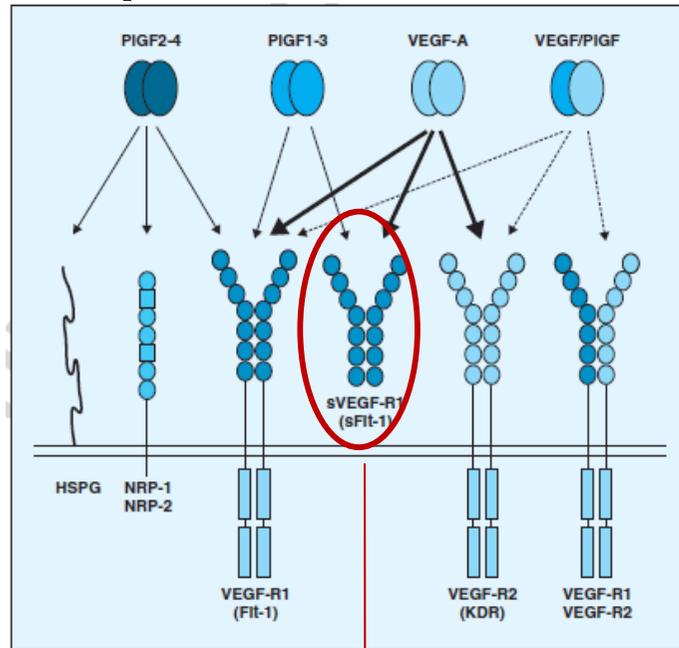
↓(x6) précoce du PlGF libre  
(en relation avec sévérité et précocité)



Récepteur soluble de type 1

↑ (x3) sflt-1  
(5s avant clinique)

# VEGFs: le PIGF et son récepteur soluble de type 1



## Glycoprotéines

← types (PIGF...), isoformes (PIGF 1....)  
tissus (endothélium, trophoblaste...)

**PIGF: placental growth factor**

± sécrétées => sang , liées (héparine)

**=> fonctions vasculaires**

## -Récepteurs membranaires

types , isoformes, tissus (endothélium, trophoblaste)

VEGFR-2 => prolifération...

VEGFR-1 (Flt-1) => effets paracrines ...

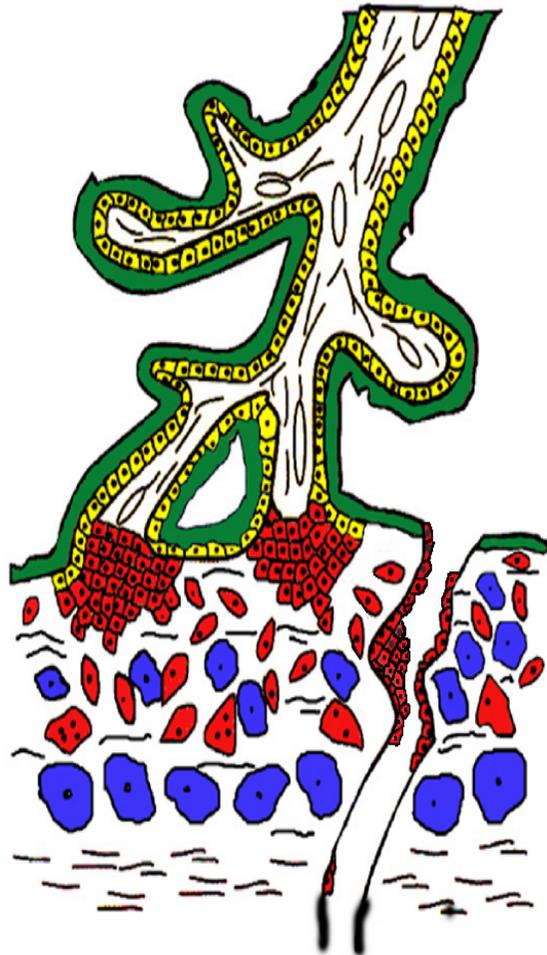
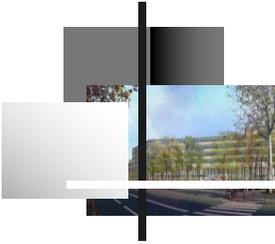
## -Forme soluble (sFlt-1):

partie extracellulaire inactive

**=> Module la fraction libre active  
du PIGF et VEGF**

# Le dépistage de la pré-éclampsie

## 1<sup>er</sup> trimestre



hCG $\beta$  libre ↓

PAPP-A ↓

PIGF ↓



Logiciel

(Roche, Thermo Fischer, Perkin Elmer)

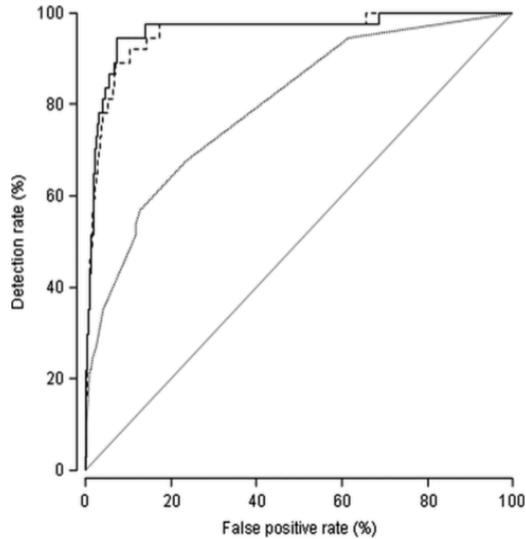
Poon LCY et al., 2009

Cas /emoin nichée n= 77797, PE=127, PIGF 0.6-0.8 MoM

Dosages automatisés



# Dépistage au 1<sup>er</sup> trimestre



Combine:

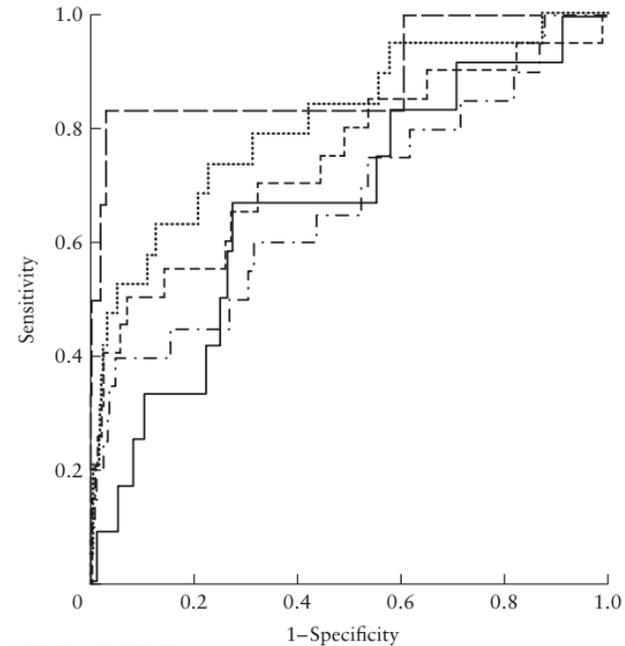
-**PIGF + PAPP-A (11-13sa+6j)**

-IMC, ethnie, parité, tabac...

-Pression Artérielle Moyenne (**PAM**)  
+ Doppler des artères utérines  
( index de pulsatilité [**IP**])

Resultats : detection : ~**76-93 % (FP: 5%)**

(Poon LCY et al, 2009 et 2010; Akolekar 2008 et 2013; O’Gorman 2016)



**Faible VPP**

**Mauvaise reproductibilité**

(sur d’autres populations)

**Quelle prévention d’efficacité prouvée**  
proposer aux femmes sans antécédents  
qui seraient à risque?

Aspirine....jusqu’ à Etude ASPRE

# Dépistage au 1<sup>er</sup> trimestre (ASPRES)



Multicentrique en double aveugle

n = 26941, 2014, 56 centres

**Dépistage 11-14SA  
(PAPPA+PLGF+PAM+iP) seuil 1/100**  
n = 2971 (11%) à risque PE < 37SA

n = 1776 randomisées

**878 aspirine 150mg/soir  
du dépistage à 36SA**

898 placebo

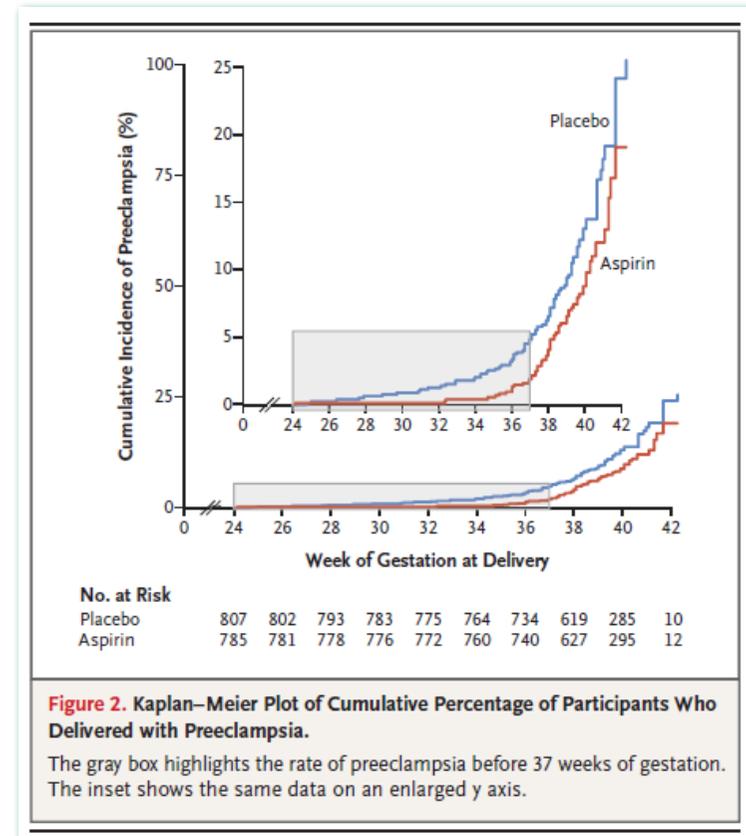
n = 798

**PE = 13 (1.6%)**

n = 822

**PE = 35 (4.3%)**

OR 0.38 [0.2-0.74]



Aspirine 150mg/j des 11SA => ↓PE  
Chez patientes à risque de PE < 37SA  
Dépistées au 1<sup>er</sup> T  
mais.... coût? Observance?



# Marqueurs de la souffrance placentaire:

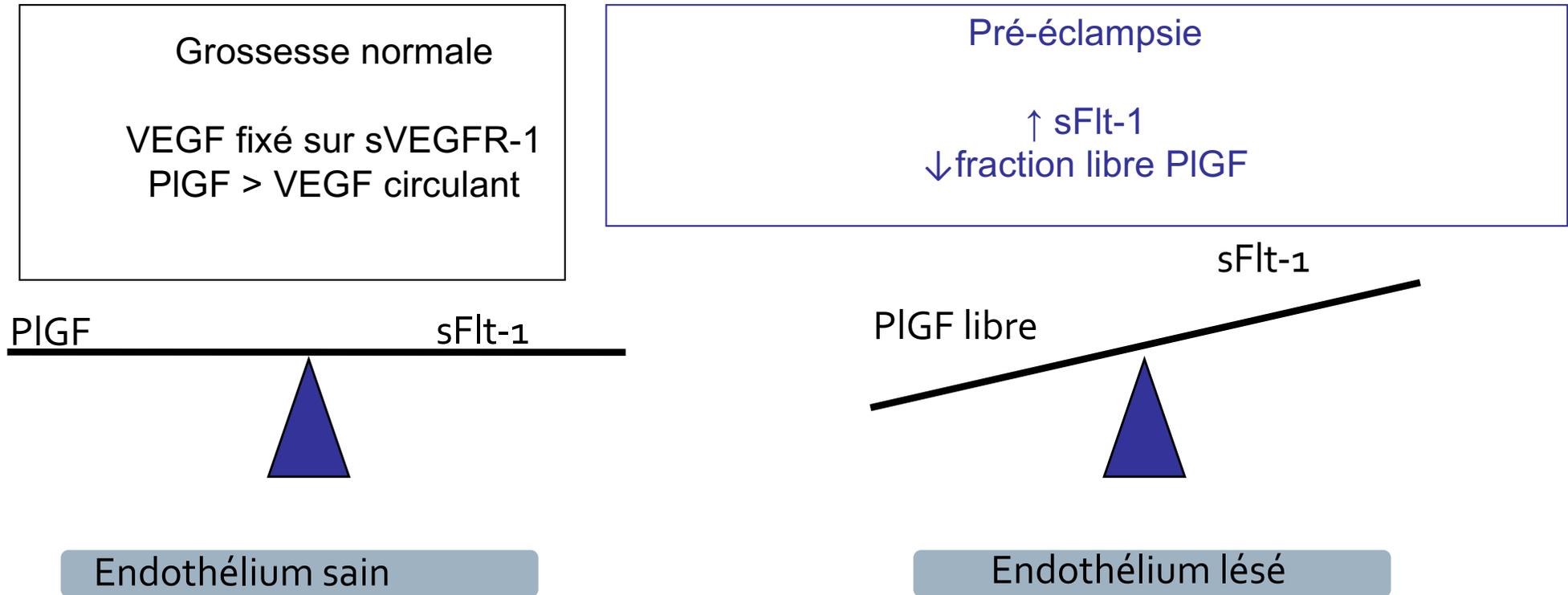
**diagnostic et pronostic**

**2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre**

=> Aide diagnostic

=> Pronostic (VPP => extraction; VPN => pas de PE)

# Le ratio sFlt-1/ PIGF augmente dans la pré-éclampsie



- Intégrité du tonus vasculaire
- Intégrité de la filtration glomerulaire
- Intégrité de la barrière héméo-encéphalique
- Coagulabilité normale

- Hypertension
- Protéinurie
- Oedème cérébral
- Prothrombotique
- Altération hépatique

# Diagnostic, pronostic au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre (PROGNOSIS)



## Predictive Value of the sFlt-1:PIGF 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., Dairdra Allegranza, B.A., Peter Dilba, M.Sc., Maria Schoedel, Ph.D., Martin Hund, Ph.D., and Stefan Verloren, M.D., Ph.D.

-VPN: sFlt-1/PIGF < 38  
pas de PE lors du test  
ni sous 8j  
pour ≥ 80 % patientes concernées  
=> se concentrer sur les autres

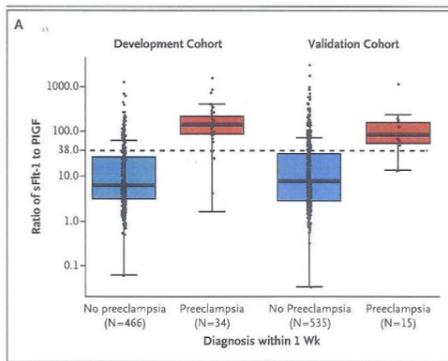


Table 2. Validation of a Cutoff Point of 38 for the sFlt-1:PIGF Ratio in Predicting Preeclampsia.\*

Preeclampsia	Development Cohort	Validation Cohort
	percent (95% CI)	
<b>Within 1 wk</b>		
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)
<b>Within 4 wk</b>		
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)

-VPP: ???  
sFlt-1/PIGF élevé > 85 (PE précoce)  
ou > 110 (PE tardive):  
forte probabilité de présenter une PE ?  
pathologie liée au placenta?

Rien d'établi!

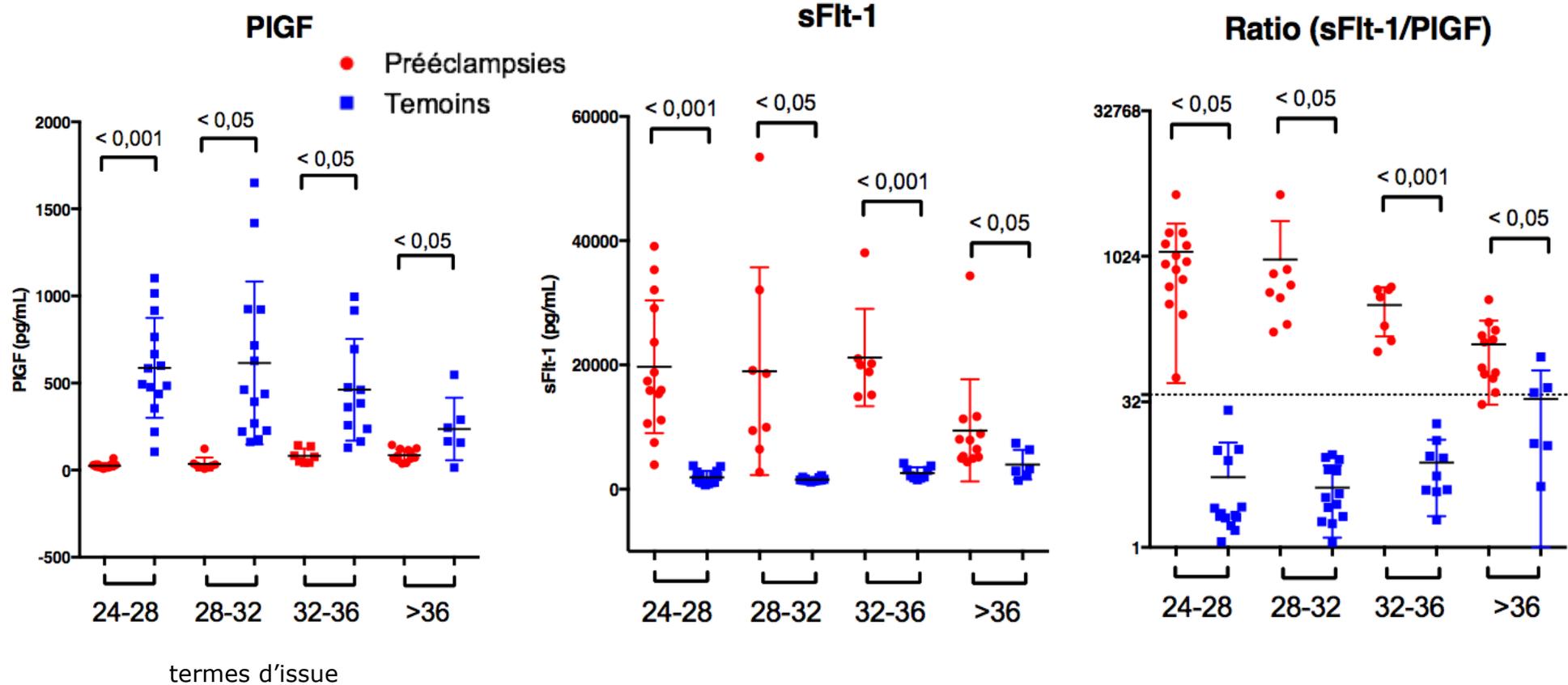
Cinétique de suivi???

essai prospectif multicentrique PROGNOSIS  
(1273 patientes avec une suspicion de PE entre 24 SA et 36+6 SA)

VPN 99,1% d'un ratio < 38, tout terme confondu



# Dans notre expérience....



**ratio sFlt-1/PIGF augmenté > 38 au cours de la prééclampsie**

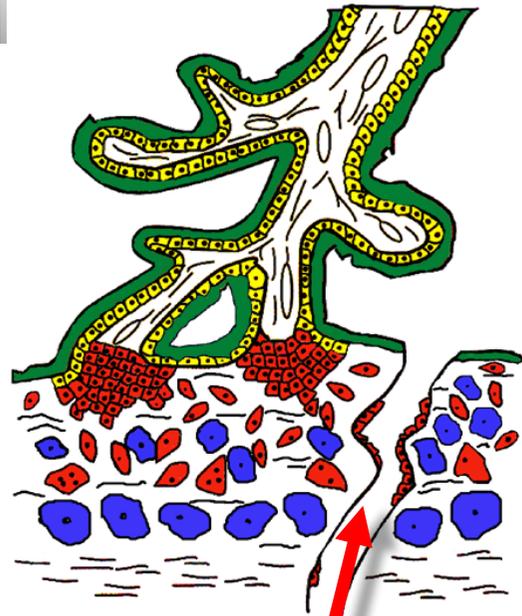


Etude observationnelle descriptive PE (hospitalisées ou HAD, ± RCIU, tout AG) / témoins



# **Marqueurs de la maladie systémique maternelle**

# La maladie systémique et ses marqueurs



Défaut de remodelage vasculaire utérin

Formes précoces

Maladie endothéliale

HTA, protéinurie

HELLP

CIVD

Eclampsie

- sVEGFR-1
- sEndogline
- Débris syncytiaux
- Acides gras libres
- Cytokines

Dysfonction du trophoblaste villositaire (hypoxie, hypoxie-réoxygénation, stress oxydant)

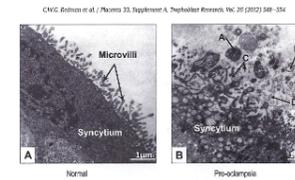
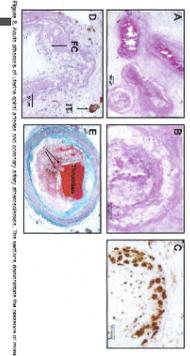
Fœtus

RCIU, MFIU

Placenta

Hypotrophie, Infarctus

Formes tardives



CHIC Endress et al. / Placenta 23, Supplement 4, Thrombolytic Research, No. 37 (2002) 248-254

Figure 2. Electron micrographs of normal and preeclampsia placental syncytiotrophoblasts. The normal syncytiotrophoblasts show numerous microvilli (A) and a well-developed cytotrophoblastic island (B). The preeclamptic syncytiotrophoblasts show syncytial debris (C) and cytotrophoblastic islands (D). Scale bars: A, B, 1 μm; C, D, 0.5 μm.



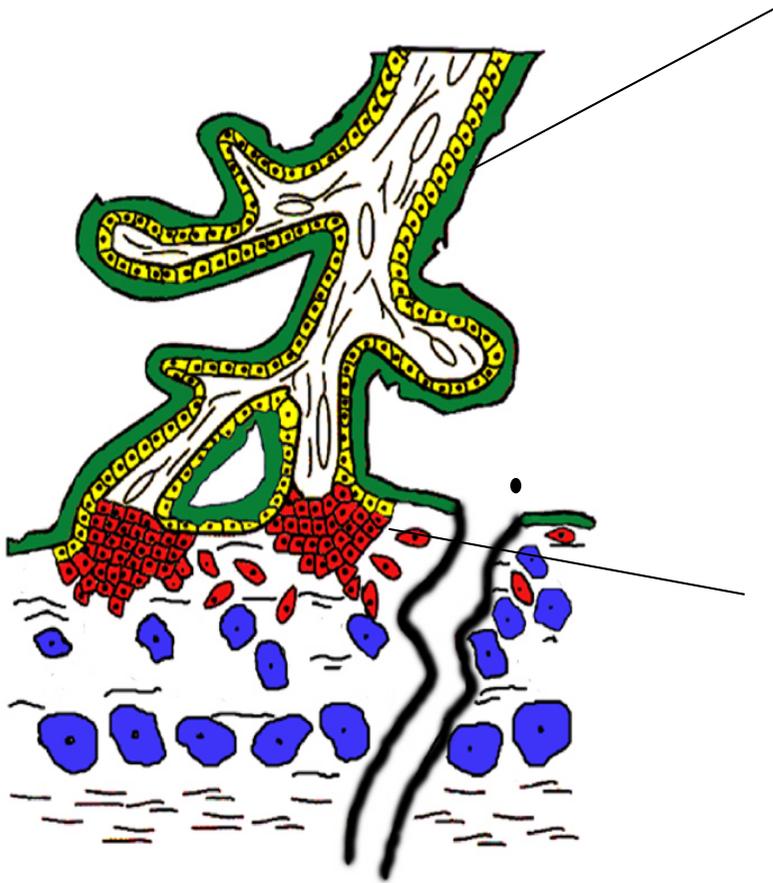
## En conclusion

2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre => « diagnostic »

marqueurs du placenta « endocrine »

ratio sflt-1/PIGF, <38, VPN => pas PE à 10j

**Un plus pour orientation !**



1<sup>er</sup> trimestre => « dépistage »

marqueurs du placenta « invasif »

combinaison PAPP-A + PIGF

=> aspirine...



Merci.....

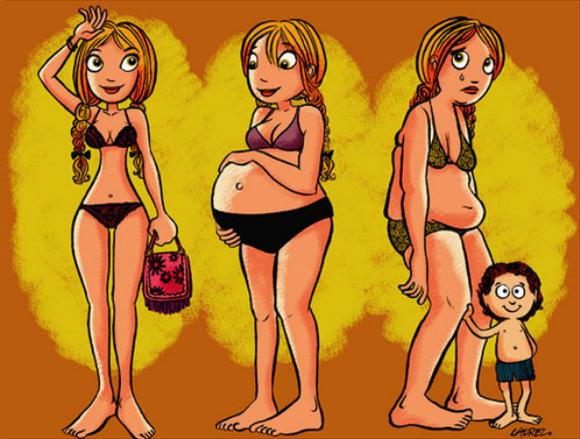
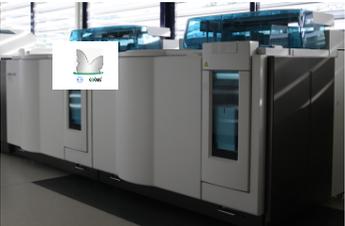
**Etude PRECOG**  
Étude multicentrique prospective interventionnelle randomisée  
(V Tsatsaris, J Guibourdenche)

Suspicion PE => mesure du ratio

```
graph TD
    A[Suspicion PE => mesure du ratio] --> B[sans connaissance]
    A --> C[Avec connaissance]
    B --> D["ambulatoire"]
    C --> E["≤ 38"]
    C --> F["> 38"]
    E --> D
    F --> G["hospitalier"]
```

sFit-1/PIGF ratio  
(Roche Diagnostics®)

Intérêt clinique du ratio dans la prise en charge?



sur FUN ([www.fun-mooc.fr](http://www.fun-mooc.fr)) et rechercher "MOOC PRE-ECLAMPSIE"

<https://www.fun-mooc.fr/courses/course-v1:USPC+37009+session01/about>