«Les Jeudis de Fleurus »

23 mars 2023

Comment essayer de maîtriser la pré-éclampsie grâce aux tests de laboratoire?

Aspects cliniques

Frederic Chantraine

MD, PhD

Disclosures

- Prognosis: responsable du site de recrutement Belge
- Consultant pour Roche Belgique

Le plan

- Introduction
- Patho-physiologie
- Définitions
- Dépistage au 1ère trimestre
- Bilan au 2ème et 3ème trimestre
- Prise ne charge clinique d’une patiente pré-éclamptique

Prééclampsie

CHU de Liège

Citadelle Hopital

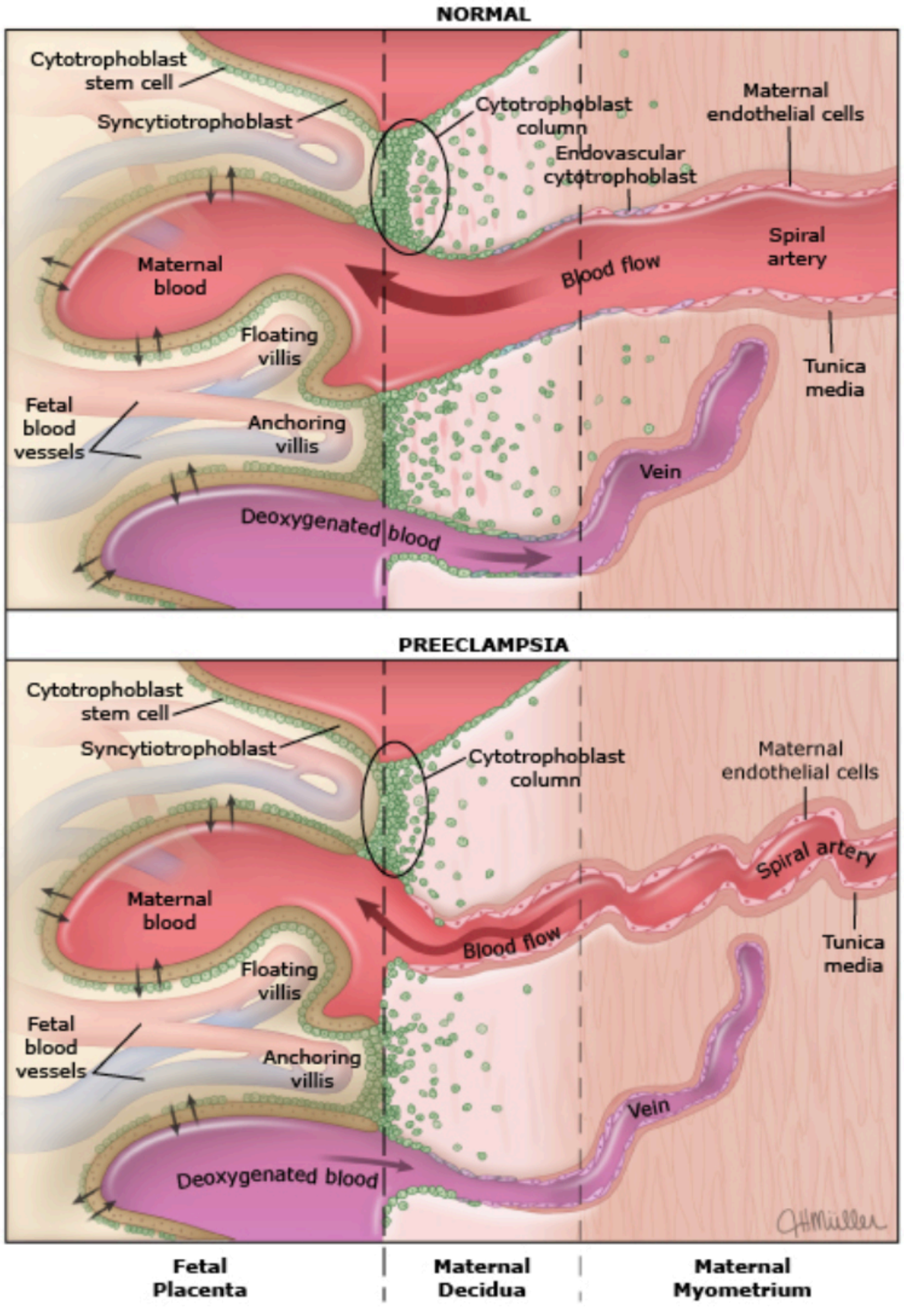
Pré-éclampsie

- Touche 3-5% des femmes enceintes
- Morbidité:
  - maternelle
  - néonatale
- Mortalité:
  - maternelles: >70.000/an
  - foetale/néonatale: >500.000/an

Patho-Physiologie

CHU de Liège

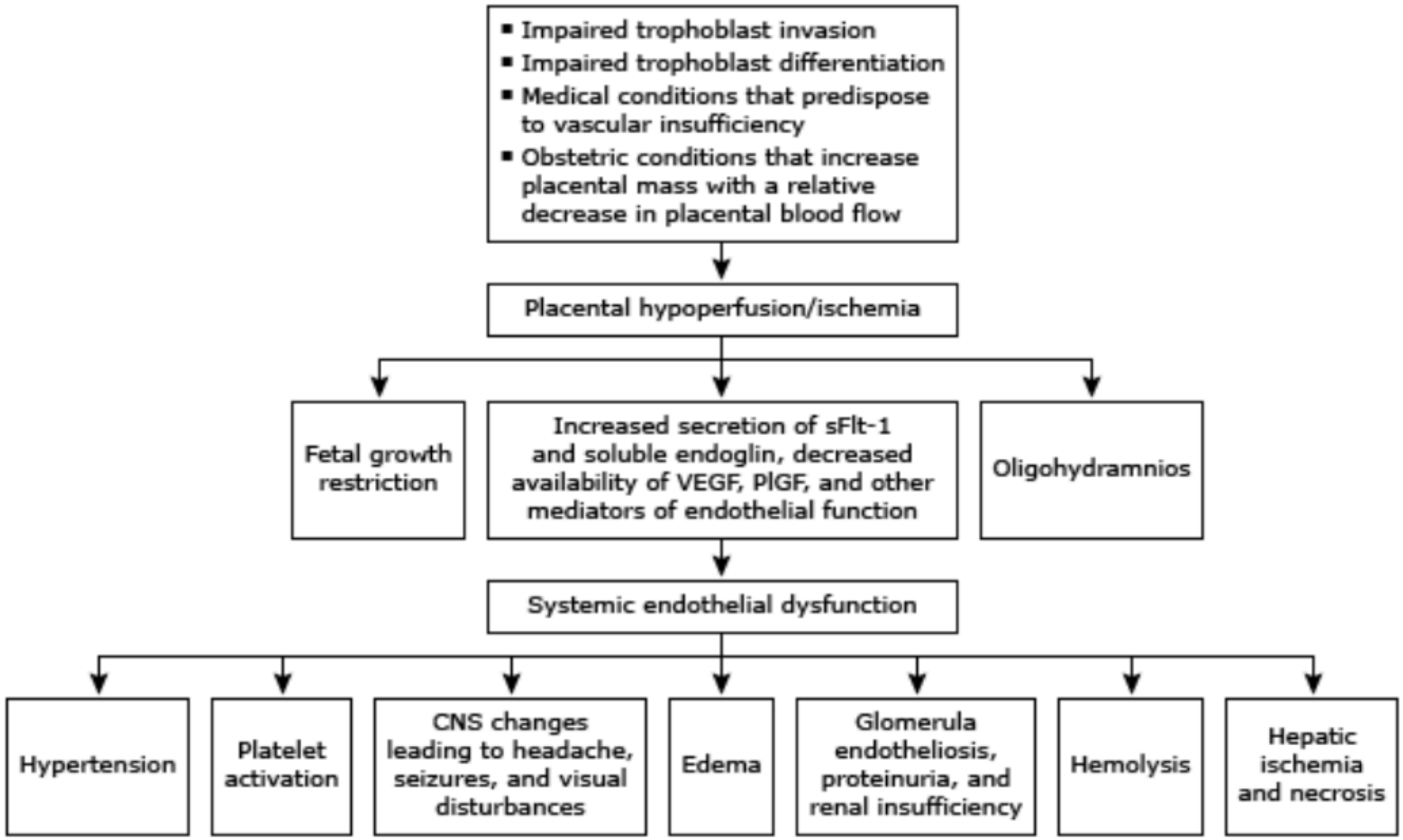
Citadelle Hopital



Karumanchi et al, *UpToDate, 2022*

UpToDate®

Model for pathogenesis of preeclampsia

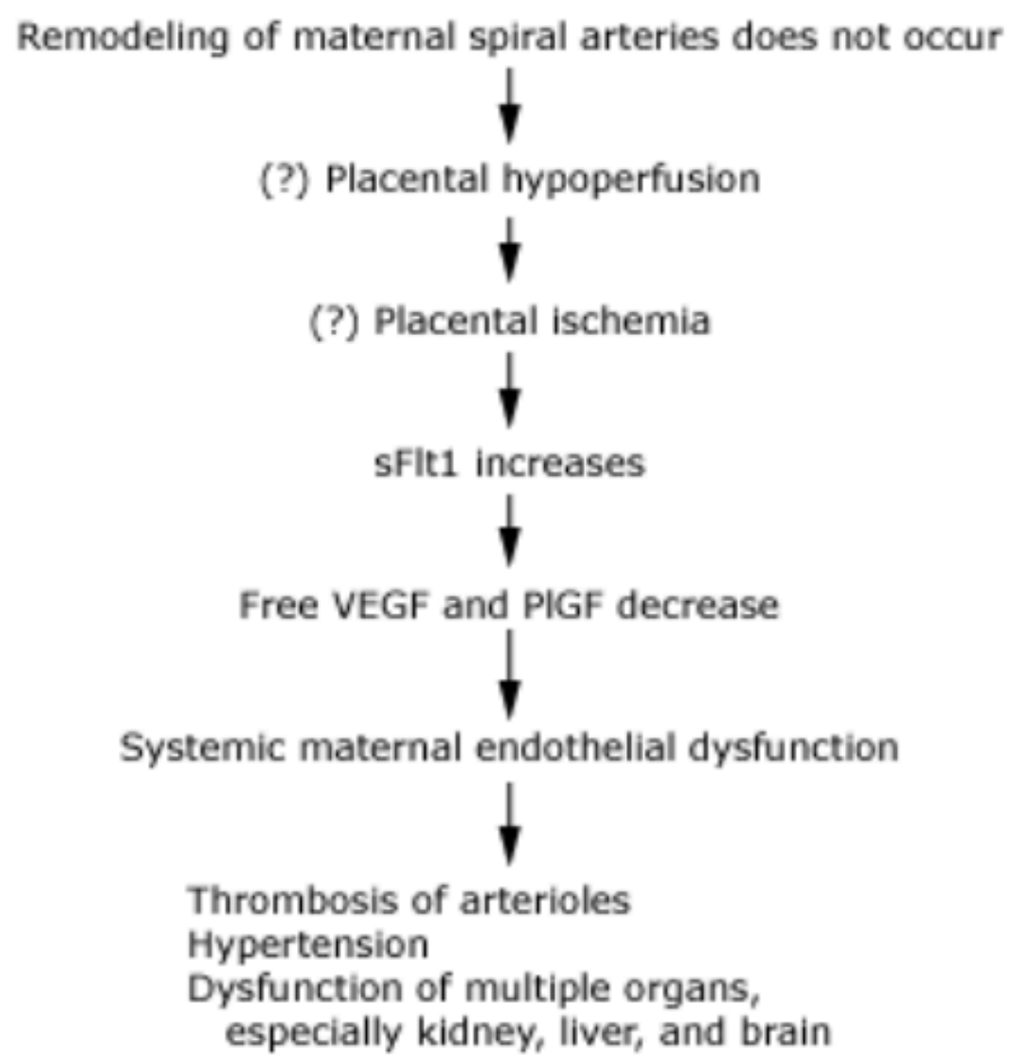


Karumanchi et al, *UpToDate, 2022*

CHU de Liège

Citadelle Hopital

Hypothesis for the role of sFlt1 in preeclampsia



Karumanchi et al, *UpToDate, 2022*

Définitions

Protocole élaboré par le groupe Périnat du GGOLFB - 2017

CRGOLFB

Prise en charge d'une patiente pré-éclamptique en maternité et en salle d'accouchement

CHU de Liège

Citadelle Hopital

- **HTA > 140/ 90 mmHg au repos et >20 SA**
- **+ une protéinurie significative :**
  - Tigette urinaire ≥ 1+ de protéine
  - Rapport protéine/créatinine sur échantillon urinaire ≥ 0.3 (mg/dL)
  - Protéinurie de 24h > 300 mg / 24h
- **OU + un des critères suivants même en l'absence de protéinurie :**
  - Thrombopénie (plaquettes < 100.000 µL)
  - Insuffisance rénale (créatinine sanguine > 1.1mg/dL ou x2 en l'absence de pathologie rénale concomitante)
  - Dysfonction hépatique : cytolyse hépatique (TGO et/ou TGP 2x les normes), douleurs sévères et persistantes hypochondre droit et/ou épigastrique
  - Œdème aigu du poumon (OAP)
  - Symptômes neurologiques ou visuels

PE - sous-groupes

- à début précoce / early-onset: <34 SA
- à début tardif / late-onset: >34 SA
- avant terme / pre-term: <37 SA
- à terme / term: >37 SA

Dépistage

1ère trimestre

CHU de Liège

Citadelle Hopital

	High Risk	Moderate Risk
NICE (2019)	• History of hypertensive disease in pregnancy • Chronic hypertension • Type 1/Type 2 diabetes • Chronic kidney disease • Autoimmune disease – systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome	• Nulliparity • BMI >35 kg/m^2 • First-degree relative with history of PE • Age >40 years • Multifetal pregnancy • >10-year pregnancy interval
ACOG (2021)	• History of PE • Multifetal pregnancy • Chronic hypertension • Type 1/Type 2 diabetes • Chronic kidney disease • Autoimmune disease – systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome	• Nulliparity • BMI >30 kg/m^2 • First-degree relative with history of PE • Age >35 years • Black race • Lower income • IVF • >10-year pregnancy interval • Previous small for gestational age infant
ISSHP (2018)	• History of PE • Chronic hypertension • Type 1/Type 2 diabetes • Chronic kidney disease • BMI >30 kg/m^2 • Antiphospholipid syndrome • Assisted reproductive technology	• Nulliparity • First-degree relative with history of PE • Age >35 years • Short duration of sexual relationship prior to pregnancy (<6 months) • >5-year pregnancy interval • Primipaternity • Connective tissue disorders

Notes: Women are at increased risk for pre-eclampsia if one or more high risk factors or two or more moderate risk factors are identified. For women at increased risk, NICE recommends aspirin 75–150 mg daily from 12 weeks', ACOG recommends aspirin 81 mg daily from 12 to 28 weeks' and ISSHP recommends commencing 100–150 mg of aspirin before 16 weeks' gestation.

Creswell et al, *IJWH 2023*

Dépistage combiné T1

The Fetal Medicine Foundation

- Histoire maternelle
- Pression artérielle: MAP
- Artères utérines: PI
- Marqueurs sériques: p.ex. PLGF

CHU de Liège

Citadelle Hopital

Dépistage T1 PE

- Modèle „FMF“ détecte:
  - 90% des cas „early onset“ < 34 SA
  - 75% des cas „pre-terme“ < 37 SA
  - 41% des cas „term“ >37 SA
  - pour un taux de faux positif de 10%
- Modèle est validé prospectivement par ASPRE/SPREE (>40.000 femmes)

CHU de Liège

Citadelle Hopital

Prévention PE

ASPRE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

Daniel L. Rolnik, M.D., David Wright, Ph.D., Liona C. Poon, M.D.,
Neil O'Gorman, M.D., Argyro Syngelaki, Ph.D., Catalina de Paco Matallana, M.D.,
Ranjit Akolekar, M.D., Simona Cicero, M.D., Deepa Janga, M.D.,
Mandeep Singh, M.D., Francisca S. Molina, M.D., Nicola Persico, M.D.,
Jacques C. Jani, M.D., Walter Plasencia, M.D., George Papaioannou, M.D.,
Kinneret Tenenbaum-Gavish, M.D., Hamutal Meiri, Ph.D.,
Sveinbjorn Gizurarson, Ph.D., Kate Maclagan, Ph.D.,
and Kypros H. Nicolaides, M.D.

CHU de Liège

2017

Citadelle Hopital

ASPRE

- multicenter, double-blind, placebo-controlled trial
- randomly assigned 1776 women with singleton pregnancies
- at high risk for preterm pre- eclampsia
- to receive aspirin (150 mg per day), or placebo
- from 11 to 14 weeks of gestation until 36 weeks
- primary outcome was delivery with preeclampsia before 37 weeks of gestation

CHU de Liège

Citadelle Hopital

ASPRE - Results

- 798 Aspirin-Group
- 822 Placebo-Group
- PE
  - 13/789 (1,6%) Aspirin-Group
  - 35/822 (4,3%) Placebo-Group

- Preterm PE
  - Odds ratio: 0,38; 95%CI, 0,20-0,74; P=0,004, reduction of 62%
- Early PE
  - Odds ratio: 0,18; 95%CI, 0,3-1,03, non-signifcative reduction of 82%

CHU de Liège

Citadelle Hopital

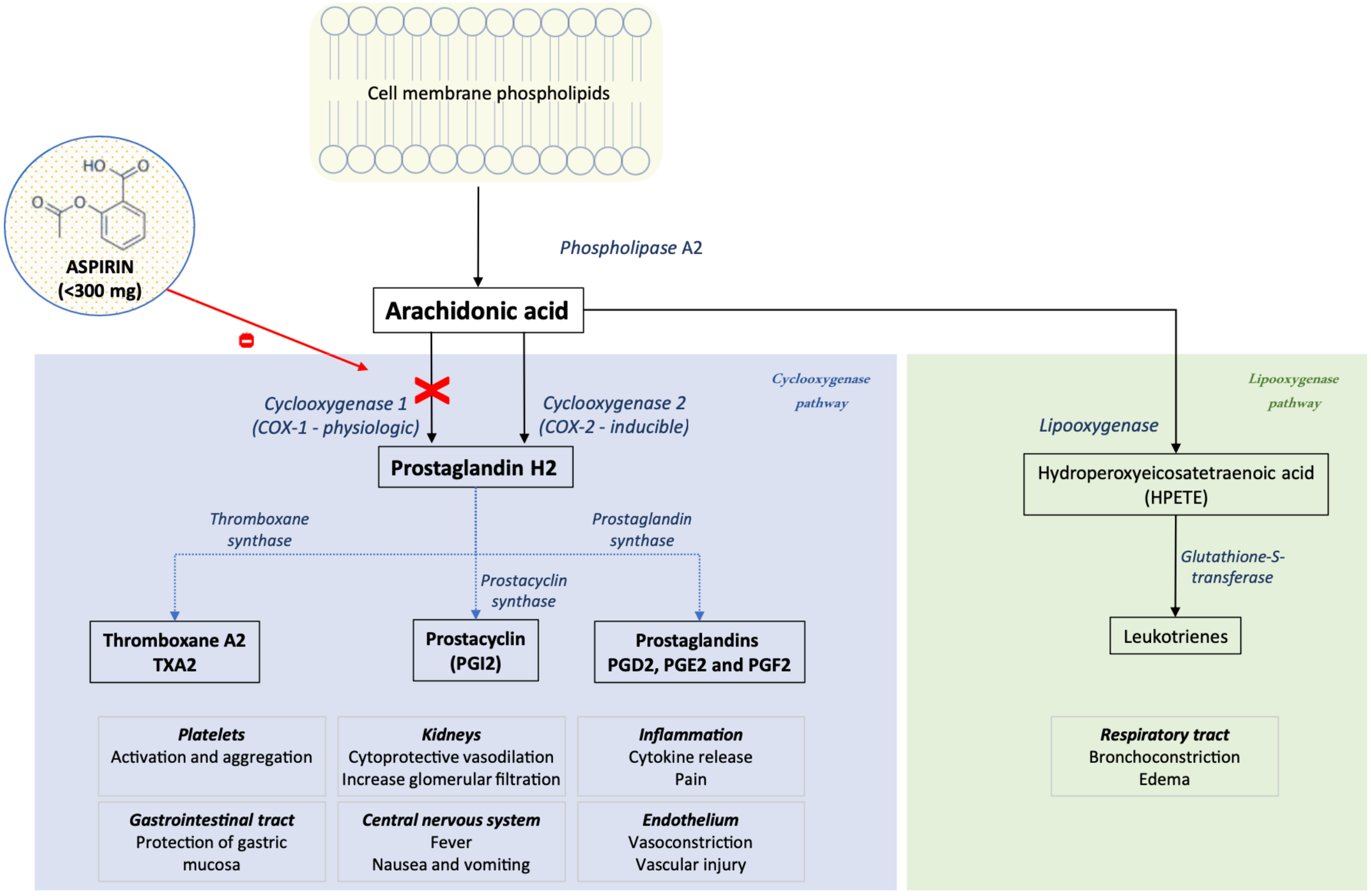
ASPRE - Results

- Compliance!
  - if compliance >90%: reduction of PE 75%
  - if compliance <90%: reduction of PE 40%

ASPRE - Conclusion

Treatment with low-dose aspirin in women at high risk for preterm preeclampsia resulted in a lower incidence of this diagnosis than placebo.

FIGURE 2
Mechanism of action of aspirin



At low doses (below 300 mg), the drug inhibits the COX-1 enzyme, particularly in platelets, leading to a reduction in the production of thromboxane A2 and, to a lesser degree, of prostaglandins and prostacyclin.

Rolnik et al, *AJOG, 2022*

SUPPLEMENT ARTICLE

WILEY GYNECOLOGY OBSTETRICS FIGO

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention

Liona C. Poon[1,*] | Andrew Shennan[2] | Jonathan A. Hyett[3] | Anil Kapur[4] | Eran Hadar[5] | Hema Divakar[6] | Fionnuala McAuliffe[7] | Fabricio da Silva Costa[8] | Peter von Dadelszen[2] | Harold David McIntyre[9] | Anne B. Kihara[10] | Gian Carlo Di Renzo[11] | Roberto Romero[12] | Mary D'Alton[13] | Vincenzo Berghella[14] | Kypros H. Nicolaides[15] | Moshe Hod[5]

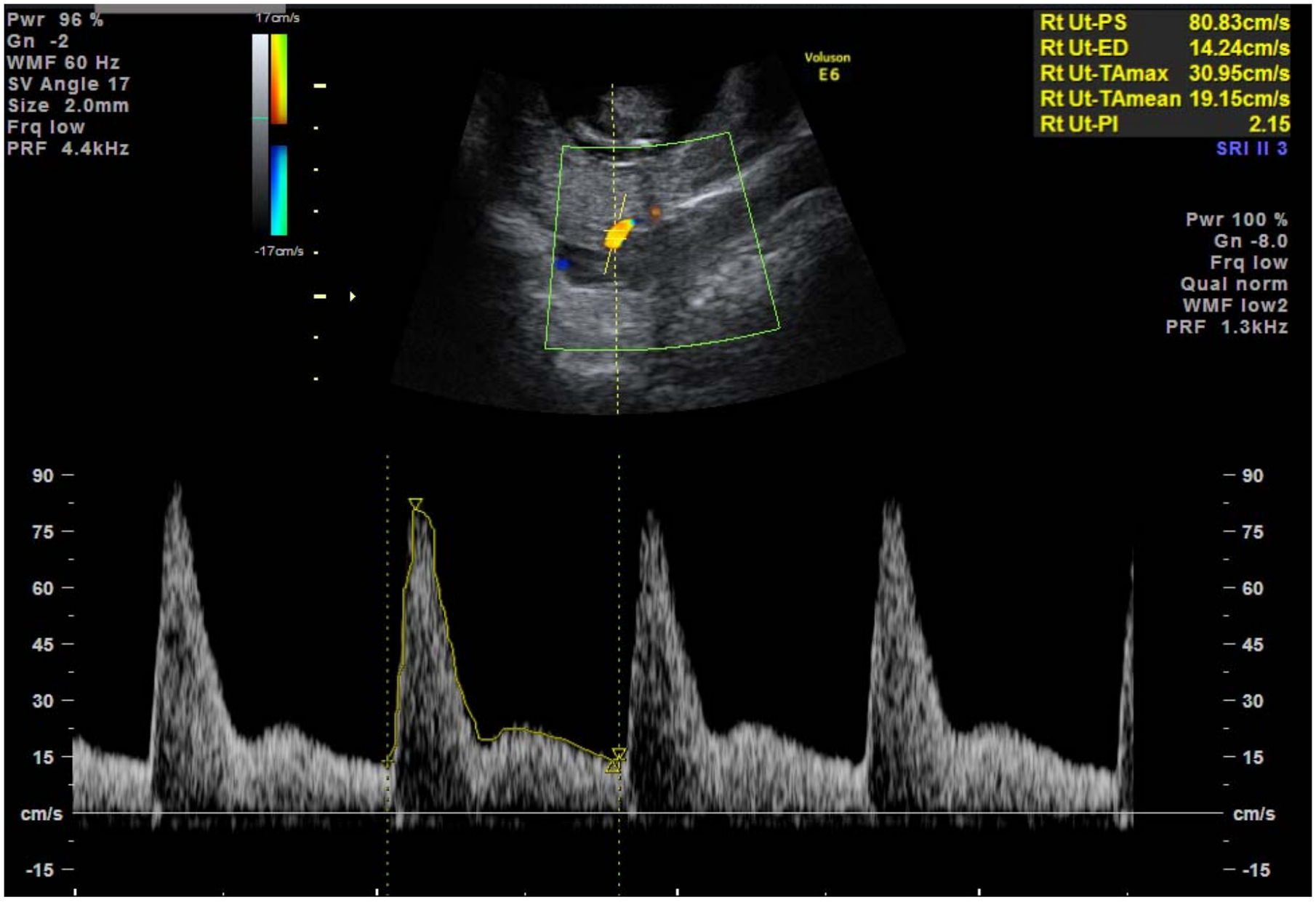
Int J Gynecol Obstet 2019; 145 (Suppl. 1): 1–33

CHU de Liège

Citadelle Hopital

Method of screening	Risk cut-off for PE <37 wk	Preterm PE		Term PE	
		AUC	DR % (95% CI)	AUC	DR % (95% CI)
Maternal risk factors	1 in 62	0.788	44.8 (40.5–49.2)	0.735	33.5 (31.0–36.2)
Maternal risk factors plus					
MAP (baseline)	1 in 61	0.841	50.5 (46.1–54.9)	0.776	38.2 (35.6–40.9)
UTPI	1 in 60	0.853	58.4 (54.0–62.7)	0.733	35.2 (32.6–37.8)
PAPP-A	1 in 61	0.810	48.5 (44.1–52.9)	0.734	35.2 (32.7–37.9)
PLGF	1 in 62	0.868	60.6 (56.3–64.9)	0.745	34.5 (32.0–37.2)
MAP, UTPI	1 in 61	0.891	68.4 (64.1–72.3)	0.772	41.4 (38.8–44.2)
MAP, PAPP-A	1 in 60	0.855	55.8 (51.4–60.1)	0.774	39.1 (36.4–41.8)
MAP, PLGF	1 in 65	0.895	66.1 (61.8–70.2)	0.777	39.3 (36.7–42.0)
UTPI, PAPP-A	1 in 60	0.861	59.2 (54.8–63.5)	0.735	36.3 (33.7–39.0)
UTPI, PLGF	1 in 62	0.892	66.9 (62.7–70.9)	0.744	36.9 (34.3–39.6)
PLGF, PAPP-A	1 in 62	0.869	63.5 (59.2–67.6)	0.745	35.7 (33.1–38.4)
MAP, UTPI, PAPP-A	1 in 61	0.896	68.2 (63.9–72.1)	0.773	40.6 (37.9–43.3)
MAP, PAPP-A, PLGF	1 in 65	0.896	67.3 (63.1–71.3)	0.777	39.3 (36.7–42.0)
MAP, UTPI, PLGF	1 in 66	0.915	74.8 (70.8–78.5)	0.776	41.0 (38.3–43.7)
UTPI, PAPP-A, PLGF	1 in 63	0.892	68.2 (63.9–72.1)	0.745	36.9 (34.3–39.6)
MAP, UTPI, PAPP-A, PLGF	1 in 66	0.916	74.8 (70.8–78.5)	0.777	41.3 (38.7–44.1)

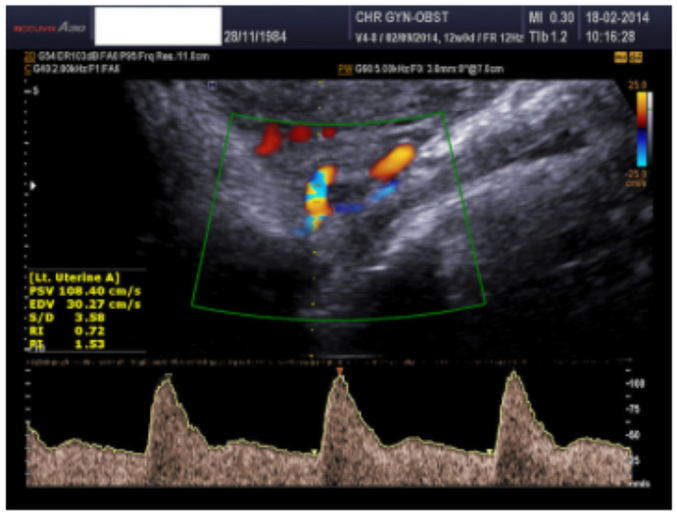
Artères utérines T1



FMF Audit details

Frederic Chantraine

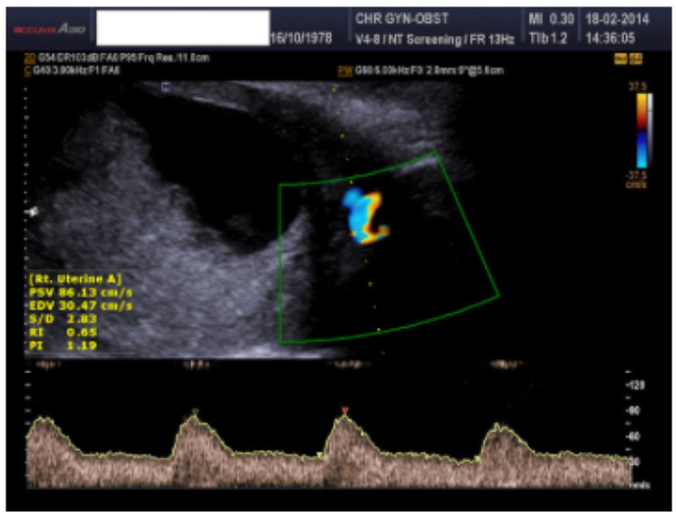
Uterine Doppler (PE) , Feb 18, 2014, *Utartery1.jpg*



Sagittal section ✓
Insonation angle < 30° ✓
Velocity > 60 cm/s ✓
Sample Volume 2.0 mm ✓

Examiner: Walter Ventura Laveriano

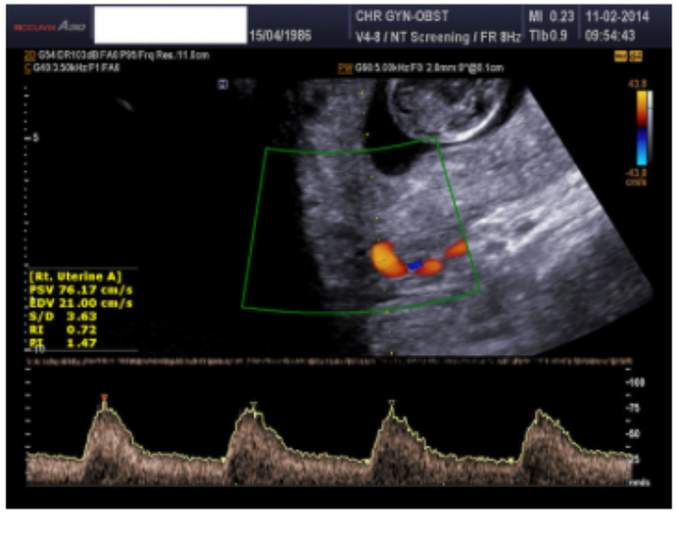
Uterine Doppler (PE) , Feb 18, 2014, *Utartery2.jpg*



Sagittal section ✓
Insonation angle < 30° ✓
Velocity > 60 cm/s ✓
Sample Volume 2.0 mm ✓

Examiner: Walter Ventura Laveriano

Uterine Doppler (PE) , Feb 18, 2014, *Utartery3.jpg*



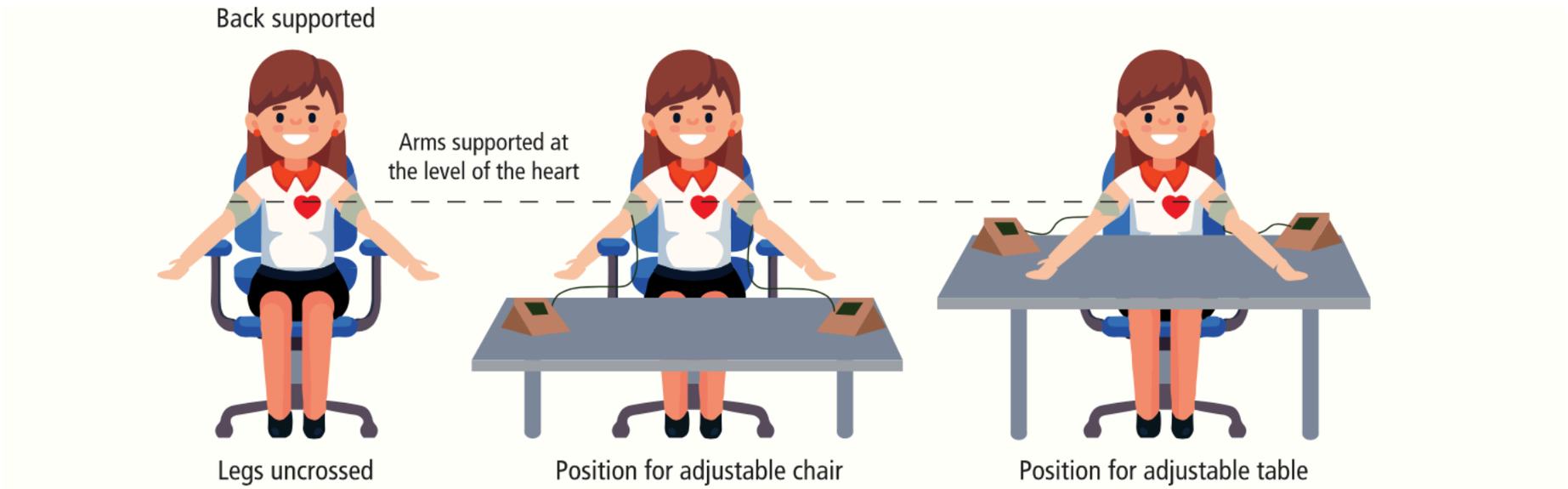
Sagittal section ✓
Insonation angle < 30° ✓
Velocity > 60 cm/s ✓
Sample Volume 2.0 mm ✓

Examiner: Walter Ventura Laveriano

CHU de Liège

Citadelle Hopital

Tension artérielle - MAP



Correct positioning of a woman for blood pressure measurement. Courtesy of PerkinElmer Life and Analytical Sciences.

Poon et al, Int J Gynecol Obstet, 2019

Proposed screening and management during pregnancy

Week of pregnancy

11-13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
1st trimester	**2nd and 3rd trimester**																										

1st trimester triple test risk assessment

All pregnant women:

- Maternal factors
- MAP
- UtA-PI
- PlGF
- Risk evaluation for preterm PE

High-risk
Aspirin*

Low-risk
No aspirin

2nd trimester quadruple test risk assessment

All pregnant women:

- MAP
- UtA-PI
- PlGF
- sFLT-1
- Risk evaluation for PE

High-risk

- High level surveillance for PE symptoms and signs between 24-35 weeks
- Reassessment at 35-37 weeks

Low-risk

- Standard surveillance
- Reassessment at 35–37 weeks

3nd trimester triple test risk assessment

All pregnant women:

- MAP
- PlGF
- sFLT-1
- Risk evaluation for PE

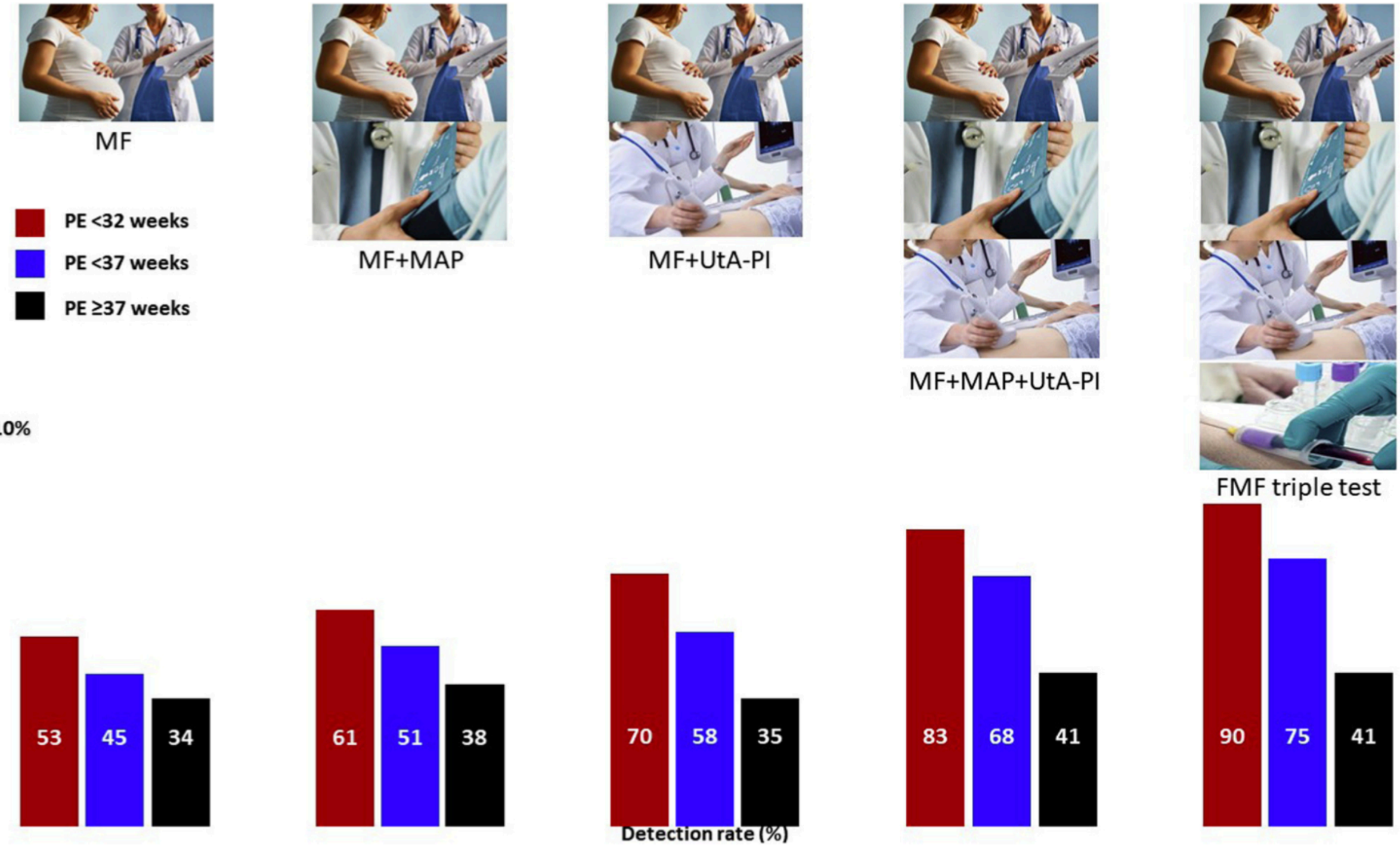
High-risk
High level surveillance and/or induce labor?

Low-risk
Standard surveillance

Chaemsaithong et al, AJOG, 2022

FIGURE 4

Screening performance of the first trimester FMF prediction model for preeclampsia according to the different combinations at FPR of 10%

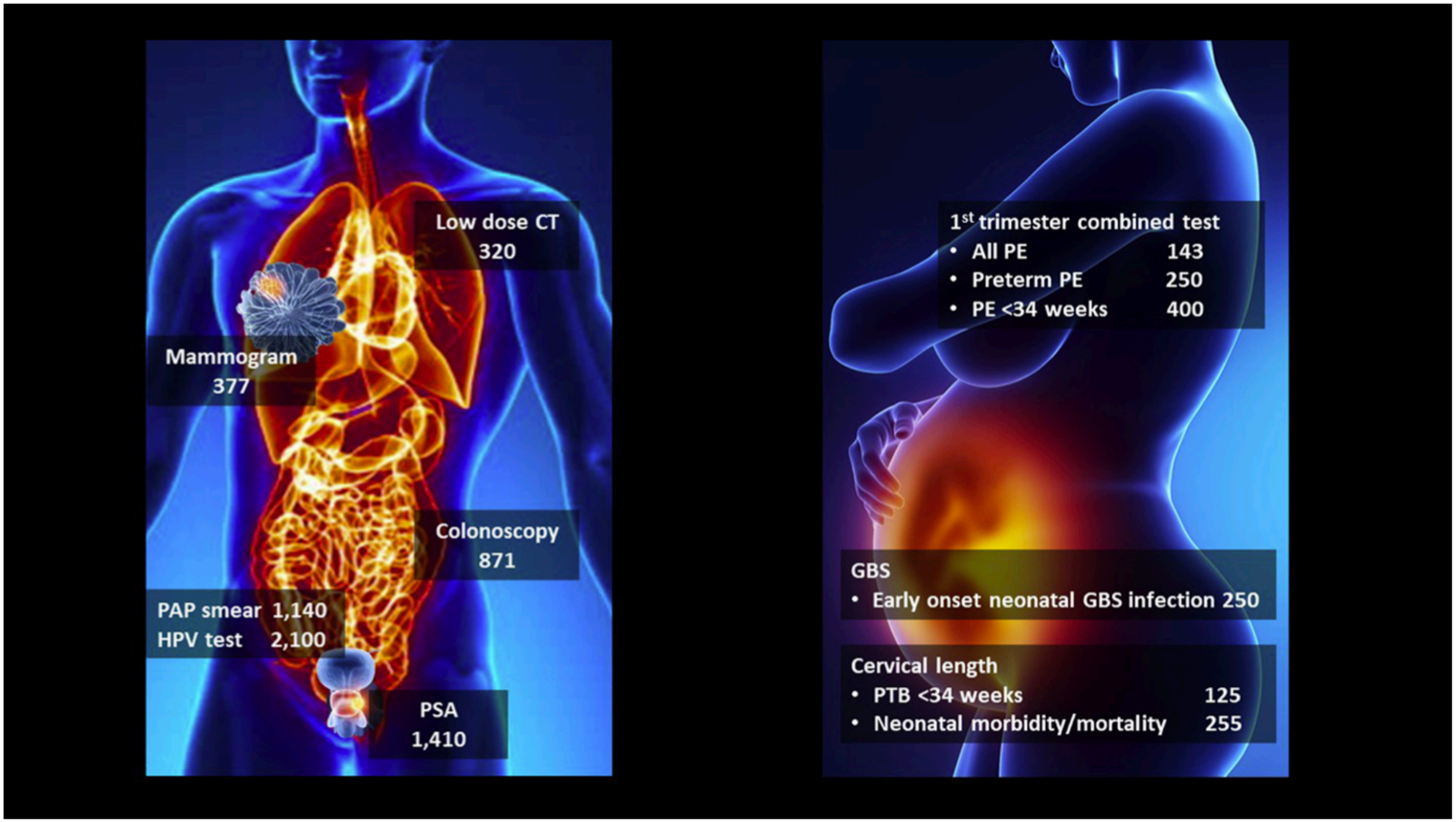


Screening performance derived from Tan et al.[61]

Chaemsaithong et al, AJOG, 2022

FIGURE 10

NNS in clinical oncology (left) and obstetrics (right)



Chaemsaithong et al, AJOG, 2022

Conclusion - T1

- Le dépistage PE au premier trimestre est possible

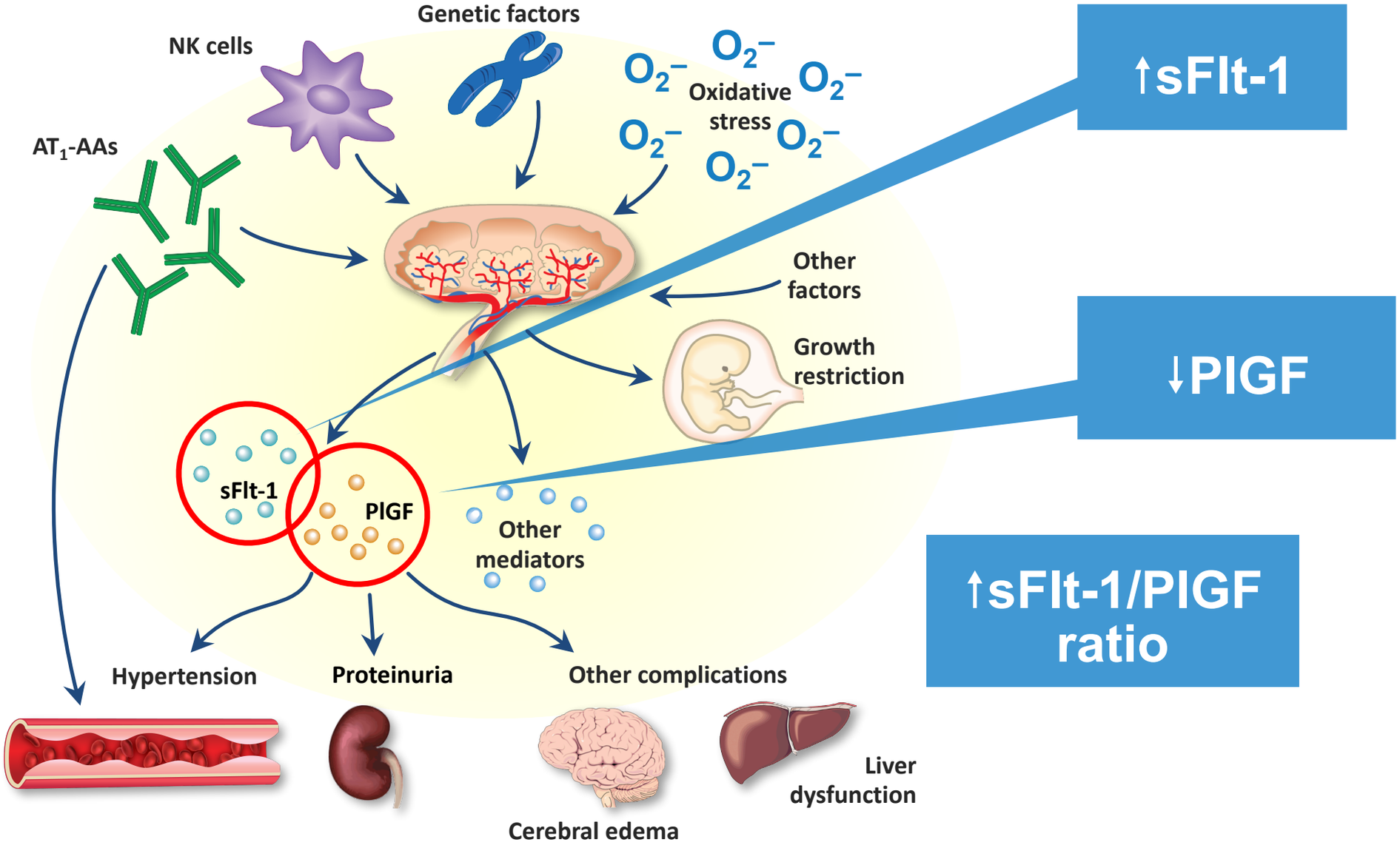
- L'Aspirine réduit l'incidence de le PE chez les patientes dépister à haut risque de PE

- L'impact à large échelle sur la morbi-mortalité maternelle et fœtale et l'impact économique hors contexte d'étude reste à investiguer

2ème & 3ème trimestre

Données cliniques et pathophysiologiques de la prééclampsie

- **Le ratio sFlt-1/PlGF est élevé 4–5 semaines avant les signes cliniques de la prééclampsie[1]**



AT1-AAs = agonistic AT(1) receptor autoantibodies; NK = natural killer
PlGF = placental growth factor; sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1
VEGF = vascular endothelial growth factor

Correlation of sFlt-1/PlGF Ratio with Time to Delivery or Preterm Birth in PROGNOSIS (Prediction of Short-term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study)

H Zeisler,[1] E Llurba,[2] F Chantraine,[3] M Vatish,[4] AC Staff,[5] M Sennström,[6] M Olovsson,[7] SP Brennecke,[8] H Stepan,[9] D Allegranza,[10] C Dinkel,[11] M Schoedl,[11] M Hund,[10] and S Verlohren[12]

[1]Vienna, Austria; [2]Barcelona, Spain; [3]Liege, Belgium; [4]Oxford, UK; [5]Oslo, Norway; [6]Stockholm, Sweden; [7]Uppsala, Sweden; [8]Melbourne, Australia; [9]Leipzig, Germany; [10]Rotkreuz, Switzerland; [11]Penzberg, Germany; [12]Berlin, Germany

Objectives de l’étude

1

- **To demonstrate that low ratios of sFlt-1/PlGF predict absence of preeclampsia/eclampsia/HELLP syndrome within 1 week of baseline visit *(rule out)***
- **To demonstrate that high ratios of sFlt-1/PlGF predict diagnosis of preeclampsia/eclampsia/HELLP syndrome within 4 weeks of baseline visit *(rule in)***

2

- **Correlation of the sFlt-1/PlGF ratio with time to delivery and preterm birth were secondary exploratory objectives**

HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
PlGF = placental growth factor; sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1

Population cible

- **Femme enceinte avec une suspicion de pré-éclampsie**

Critères d'inclusion

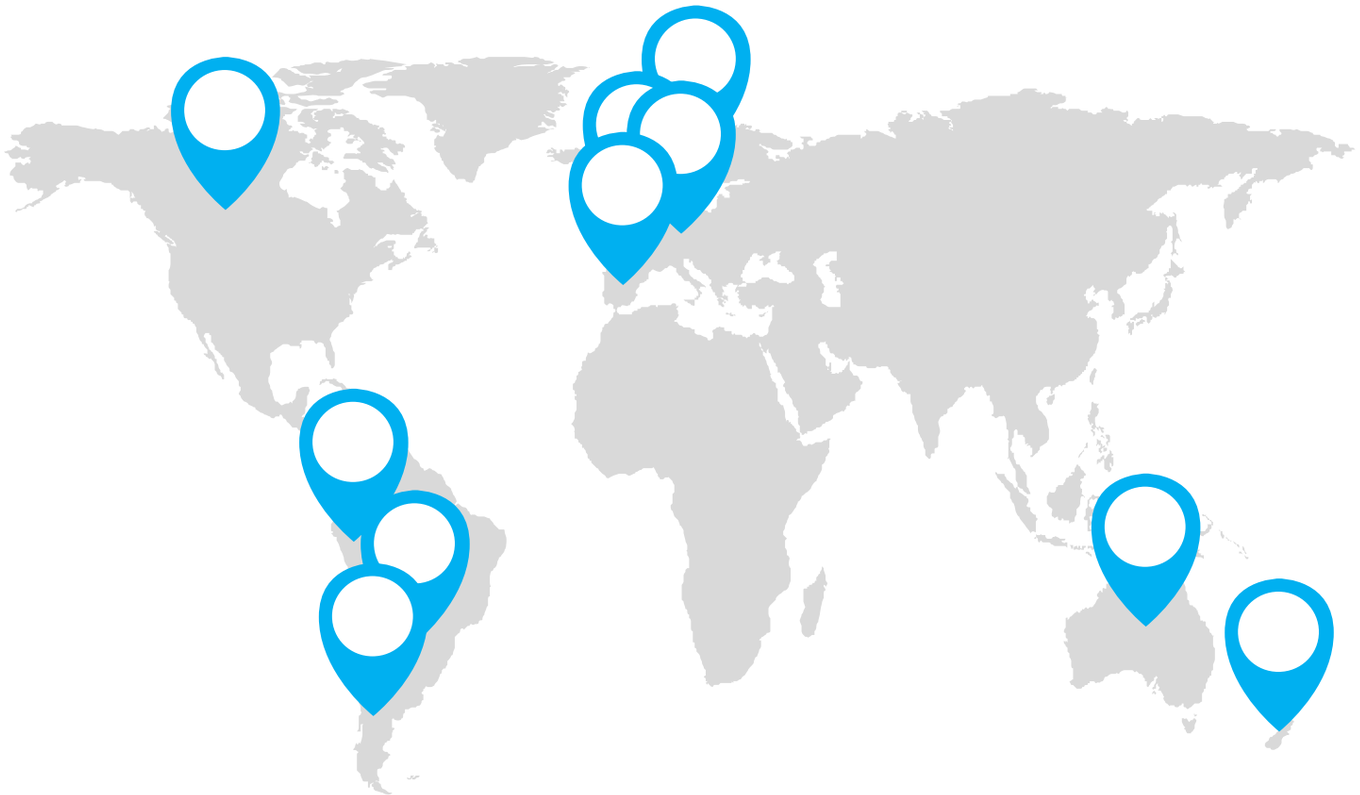
- **Suspicion de pré-éclampsie**
  - **Apparition d'une pression artérielle élevée**
  - **Aggravation d'une HTA préexistante**
  - **Apparition d'une protéinurie**
  - **Aggravation d'une protéinurie préexistante**
  - **Symptômes en lien avec une pré-éclampsie**
    - **Douleurs épigastriques, oedémes, céphalées, perturbations visuelles, prise de poids excessive**
  - **Résultats en lien avec une PE (p.ex.: doppler anormal des artères utérines)**

Critères d'exclusion

- **Pré-éclampsie manifeste**
- **Eclampsie**
- **HELLP syndrome**

HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets

Recrutement PROGNOSIS



Argentine	**Hollande**
Australie	**Nouvelle Zélande**
Autriche	**Norvège**
Belgique	**Peru**
Canada	**Espagne**
Chile	**Suède**
Allemagne	**Grand Bretagne**

32
Site d’étude

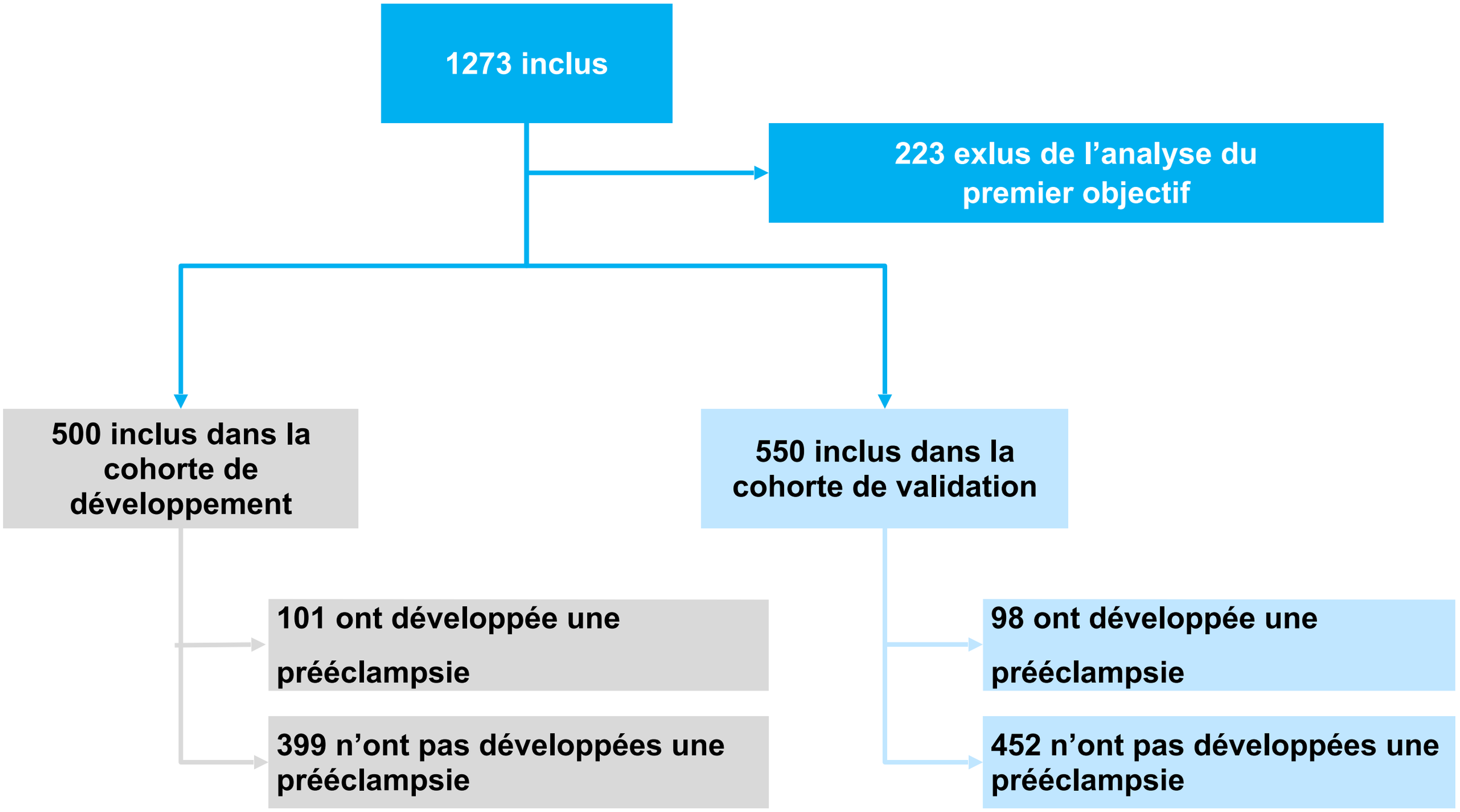
1273
Sujets inclus

sFlt-1/PlGF ratio modèle de prédiction

- **Maternal serum sFlt-1 and PlGF were measured**
  - **fully automated Elecsys® sFlt-1 and Elecsys® PlGF assays**
  - **cobas e electrochemiluminescence immunoassay platform**
- **A cut-off-based prediction model was derived and validated for each prediction claim**
  - **1-week rule out**
  - **4-week rule in**
- **A single sFlt-1/PlGF ratio cut-off of 38 for both prediction claims was**
  - **derived from 500 women (development cohort)**
  - **validated in 550 women (validation cohort)**

PlGF = placental growth factor; sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1

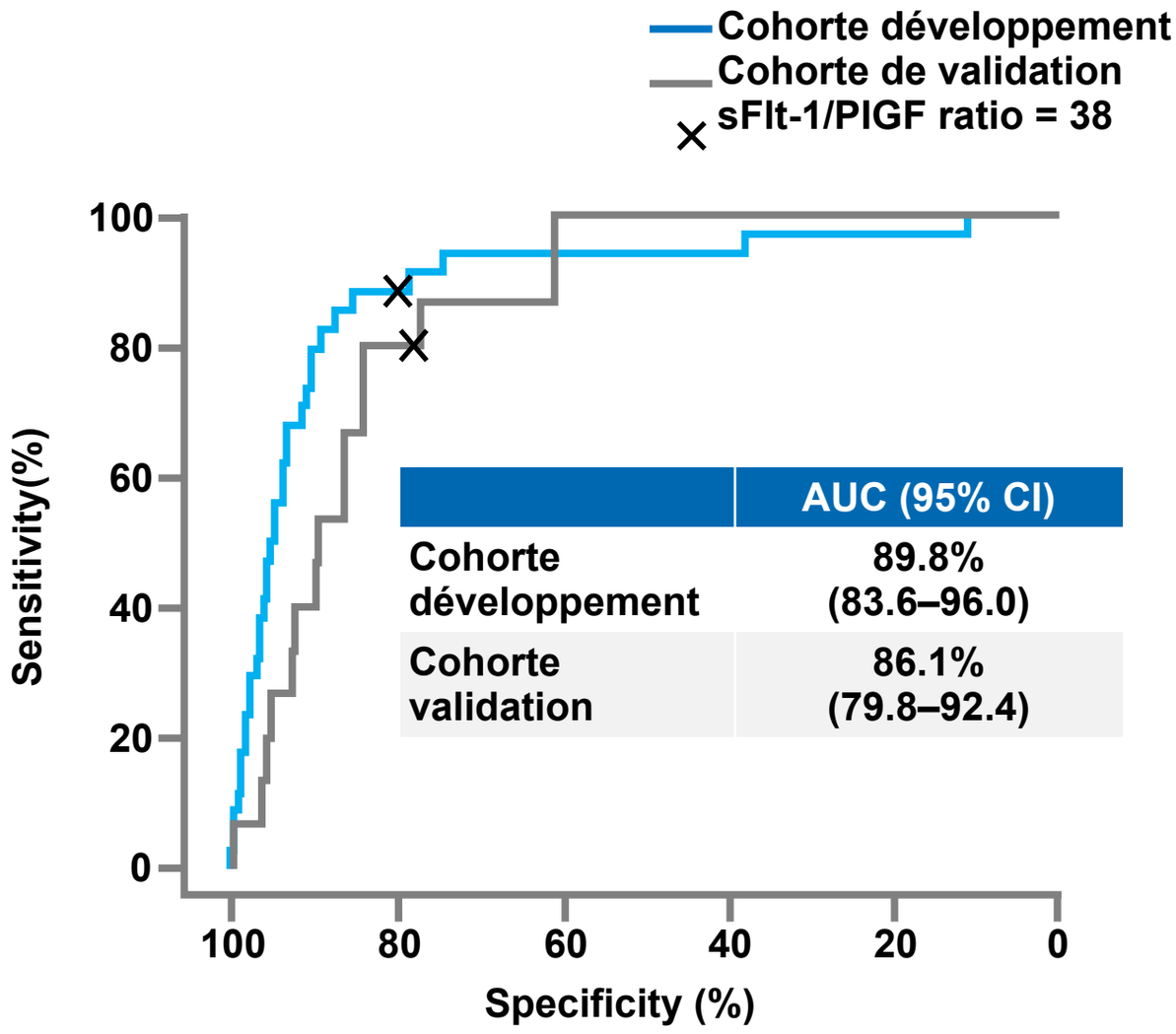
PROGNOSIS patientes



“Ruling out” de la prééclampsie

- **En utilisation le ratio sFlt-1/PlGF cut-off de ≤38, une prééclampsie peut-être exclue dans la semaine avec une valeur prédictive négative de 99.3% (VPN)**

Rule out de la prééclampsie dans la semaine (95% CI)	Cohorte de développement	Cohorte de validation
VPN	98.9% (97.3–99.7)	99.3% (97.9–99.9)
Sensitivité	88.2% (72.5–96.7)	80.0% (51.9–95.7)
Specificité	80.0% (76.1–83.6)	78.3% (74.6–81.7)

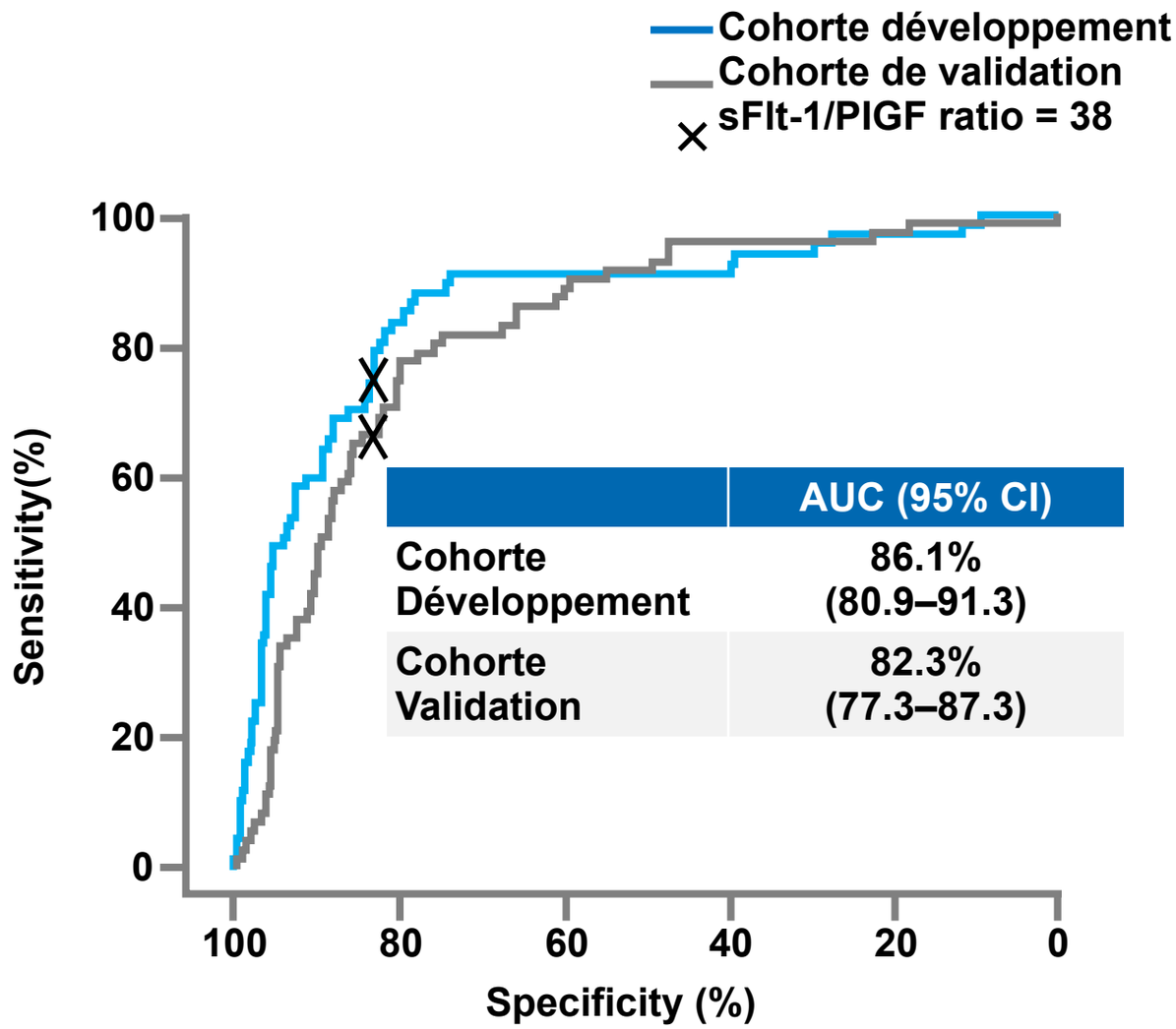


AUC = area under the curve; CI = confidence interval
PlGF = placental growth factor; sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1

“Ruling in” de la prééclampsie

- **En utilisation le ratio sFlt-1/PlGF cut-off de >38, une prééclampsie peut-être trouvée dans les 4 semaine avec une valeur prédictive positive de 36,7% (VPP)**

Rule in de la prééclampsie dans les 4 sem. (95% CI)	Cohorte de Développement	Cohorte de Validation
VPP	40.7% (31.9–49.9)	36.7% (28.4–45.7)
Sensitivité	74.6% (62.5–84.5)	66.2% (54.0–77.0)
Specificité	83.1% (79.3–86.5)	83.1% (79.4–86.3)



AUC = area under the curve; CI = confidence interval
PlGF = placental growth factor; sFlt-1 = soluble fms-like tyrosine kinase-1

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.

Hypertension: *Original Research* VOL. 128, NO. 2, AUGUST 2016

Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia

Harald Zeisler, MD, Elisa Llurba, MD, PhD, Frédéric Chantraine, MD, PhD, Manu Vatish, MD, DPhil, MRCOG, Anne Cathrine Staff, MD, PhD, Maria Sennström, MD, PhD, Matts Olovsson, MD, PhD, Shaun P. Brennecke, MBBS, DPhil (Oxon), Holger Stepan, MD, Deirdre Allegranza, BA (Hons), Carina Dinkel. MSc. Maria Schoedl, PhD, Peter Dilba, MSc, Martin Hund, PhD,

ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology isuog

Original Paper | Open Access

The sFlt-1/PlGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting

H. Zeisler, E. Llurba, F. J. Chantraine, M. Vatish, A. C. Staff, M. Sennström, M. Olovsson, S. P. Brennecke, H. Stepan, D. Allegranza, M. Schoedl, S. Grill, M. Hund, S. Verlohren

First published: 16 July 2018 | https://doi.org/10.1002/uog.19178

	Rule out within *1 week* *% (95% CI)*	*Rule out within* *2 weeks* *% (95% CI)*	*Rule out within* *3 weeks* *% (95% CI)*	*Rule out within* *4 weeks* *% (95% CI)*
NPV	99.3 (97.9–99.9)	97.9 (96.0–99.0)	95.7 (93.3–97.5)	94.3 (91.7–96.3)
PPV	9.4 (4.9–15.8)	25.0 (17.8–33.4)	32.8 (24.8–41.7)	36.7 (28.4–45.7)
Sensitivity	80.0 (51.9–95.7)	78.0 (62.4–89.4)	70.0 (56.8–81.2)	66.2 (54.0–77.0)
Specificity	78.3 (74.6–81.7)	81.1 (77.5–84.4)	82.4 (78.8–85.7)	83.1 (79.4–86.3)
Likelihood Ratio +	3.69 (2.73–4.98)	4.14 (3.25–5.27)	3.99 (3.1–5.14)	3.91 (3.02–5.07)
Likelihood Ratio -	0.26 (0.09–0.7)	0.27 (0.15–0.48)	0.36 (0.25–0.54)	0.41 (0.29–0.56)

- Les femmes qui ont développé une prééclampsie et/ou une issue fœtale défavorable, comparées à celles qui n'en ont pas développé, présentaient une augmentation médiane significativement plus importante du ratio sFlt-1/PlGF sur la même période.

- Δ 21.22 vs 1.40; P<0.001 à 2 semaines

- Δ 34.95 vs 2.30; P < 0.001 à 3 semaines

Zeisler et al, UOG, 2019

Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 26 (2021) 31–37

Contents lists available at ScienceDirect

Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health

journal homepage: www.elsevier.com/locate/preghy

Enhancing the value of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia: Cost analysis from the Belgian healthcare payers' perspective

Frederic Chantraine [a], Kristel Van Calsteren [b], Roland Devlieger [b], Damien Gruson [c], Joachim Van Keirsbilck [d], Ana Dubon Garcia [e], Katleen Vandeweyer [e], Leonardo Gucciardo [f,*]

- **Résultats :**
  - Sans sFlt-1/PlGF : 36,1 % des femmes ont été hospitalisées, dont 26,4 % ont développé une PE.
  - Avec sFlt-1/PlGF : 19,8% des femmes ont été hospitalisées, dont 36,8% ont développé une PE.
  - Faux positifs :
    - 26,6 % sans sFlt-1/PlGF
    - 12,5% avec sFlt-1/PlGF
- **Conclusion :**
  - Le ratio sFlt-1/PlGF peut conduire à une décision plus appropriée concernant la gestion des femmes ayant une suspicion de PE.
  - L'utilisation du ratio peut générer une économie de 712€ par patient présentant une suspicion de PE.

sFlt-1/PlGF permet de réaliser des économies

› J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Sep;30(18):2166-2173. doi: 10.1080/14767058.2016.1242122. Epub 2017 Feb 2.

Budget impact analysis of sFlt-1/PlGF ratio as prediction test in Italian women with suspected preeclampsia

Tiziana Frusca [1], Maria-Teresa Gervasi [2], Davide Paolini [3], Matteo Dionisi [3], Francesca Ferre [4] [5], Irene Cetin [6]

› Dis Markers. 2019 Aug 14;2019:4096847. doi: 10.1155/2019/4096847. eCollection 2019.

sFlt-1/PlGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective

Markus Hodel [1], Patricia R Blank [2], Petra Marty [2], Olav Lapaire [3]

› BMC Health Serv Res. 2018 Aug 6;18(1):603. doi: 10.1186/s12913-018-3406-1.

Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict preeclampsia in Germany

Dietmar Schlembach [1], Martin Hund [2], Annabel Schroer [3], Cyrill Wolf [2]

Multicenter Study › Pregnancy Hypertens. 2018 Jul;13:30-36. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.014. Epub 2018 Apr 17.

Economic evaluation of sFlt-1/PlGF ratio test in pre-eclampsia prediction and diagnosis in two Brazilian hospitals

Sarah Franco Figueira [1], Cyrill Wolf [2], Marisa D'Innocenzo [3], João Paulo Venezian de Carvalho [1], Mariana Granado Barbosa [4], Eduardo Zlotnik [5], Eduardo Cordioli [5]

Acta Obstet. Ginecol. Port. • Volume 13, Pages 82 - 90

sFlt-1/PlGF ratio for the predictive diagnosis of preeclampsia: budget impact analysis from the public healthcare perspective in Portugal

Campos A., Machado A., Martins H., Sao Jose Pais M., Ersek K., Lopes N.

› Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Dec;48(6):765-771. doi: 10.1002/uog.15997. Epub 2016 Nov 8.

sFlt-1/PlGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK

M Vatish [1], T Strunz-McKendry [2], M Hund [3], D Allegranza [3], C Wolf [3], C Smare [4]

CHU de Liège

Citadelle Hopital

ULTRASOUND in Obstetrics & Gynecology

isuog

Opinion | Open Access

Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice

H. Stepan, I. Herraiz, D. Schlembach ✉, S. Verlohren, S. Brennecke, F. Chantraine, E. Klein, O. Lapaire, E. Llurba, A. Ramoni, M. Vatish, D. Wertaschnigg, A. Galindo

First published: 03 March 2015 | https://doi.org/10.1002/uog.14799 | Cited by: 54

CHU de Liège

Citadelle Hopital

L’utilité du ratio sFlt-1/PlGF

< 34 SA

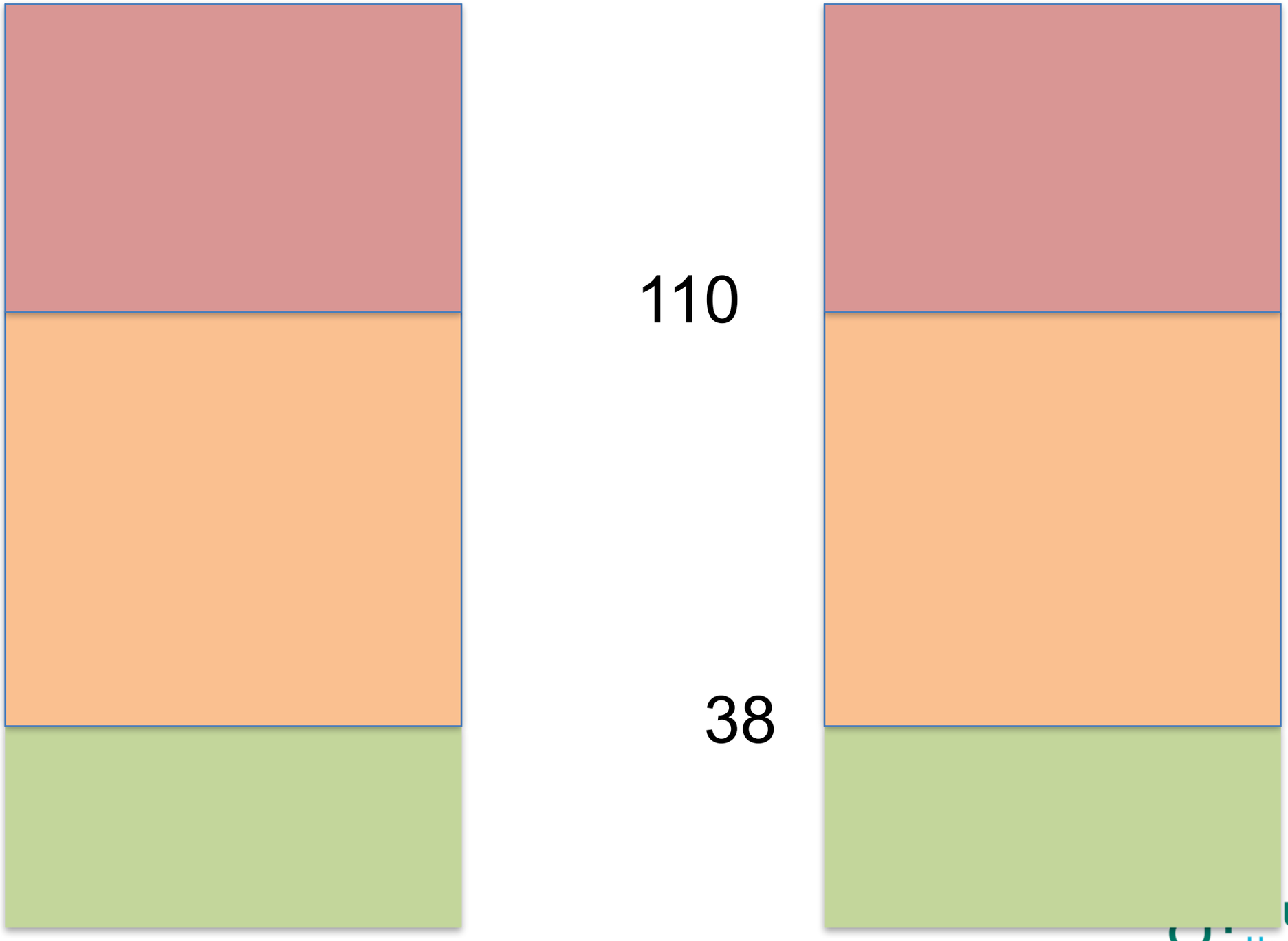
85

38

> 34 SA

110

38



Zeisler et al *NEJM 2016,* Verlohren et al *Hypertension 2014*

Review > Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Jul 11. doi: 10.1002/uog.26032.

Online ahead of print.

Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction

H Stepan [1], A Galindo [2], M Hund [3], D Schlembach [4], J Sillman [3], D Surbek [5], M Vatish [6]

Week of pregnancy

0–10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40

1st trimester | 2nd/3rd trimester

1st trimester screening (11–13 weeks)

All pregnant women:

- Maternal risk factors
- Mean arterial pressure
- Uterine artery PI
- PIGF
- PAPP-A (if available from aneuploidy screening) in absence of PIGF
- Risk calculation by FMF combined algorithm*

High risk
Aspirin

Low risk
No aspirin

2nd trimester risk assessment in all asymptomatic women

All patients receive scan and uterine artery Doppler, either as part of FMF combined algorithm* at 20–22 weeks or independently at 20–22 weeks

High-risk patients remain as high risk following 2nd trimester assessment, which guides frequency of monitoring

Low-risk patients with high risk by FMF 2nd trimester combined algorithm or abnormal uterine artery Doppler (PI >95th percentile) are reclassified as high risk

Action

Following 2nd trimester FMF combined algorithm*:

Low risk: Standard surveillance and reassessment at 35–37 weeks	**Intermediate risk:** Reassessment of risk at 30–34 weeks	**High risk:** High level of surveillance with weekly clinic assessment of BP and proteinuria and/or home BP monitoring at 24–31 weeks

Following sFlt-1 and PIGF measured at 24–28 weeks:

sFlt-1/PIGF ratio ≤38: Standard surveillance	**sFlt-1/PIGF ratio >38–85:** Increased surveillance	**sFlt-1/PIGF ratio ≥85:** High level of surveillance (as detailed above)

Low risk based on 1st and 2nd trimester screening:

Risk assessment at 36 weeks by either 35–37 week FMF combined algorithm or sFlt-1 and PIGF

Clinical suspicion of preeclampsia after 24 weeks

sFlt-1/PIGF ≤38: progression within 1 week unlikely
sFlt-1/PIGF >38: progression within 4 weeks likely

Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

CHU de Liège

Stepan et al *UOG, 2022*

Citadelle Hopital

Recommendations for the use of sFlt-1/PlGF ration in women with signs and symptoms of PE

sFlt-1/PlGF results (EP/LP)	Interpretation	Time to delivery	What should be done?
Low: <38	Rule out PE: 1 week: NPV 99% 4 weeks: NPV 95%	Unmodified	Reassuring the patient No further determination are needed unless new suspicion arises
Intermediate: 38-85/38-110	Rule in PE: 4 weeks: PPV 40%	20% remain pregnant after 1 month	Follow-up visit and retest in 1-2 weeks Maternal education about signs and symptoms of PE
High: >85/>110	Diagnosis of PE (or PD-related disorder) is highly likely	15% remain pregnant after 2 weeks	Follow-up visit and retest in 2-4 days EP: consider referral to high-level center LP: consider lowering the threshold for labor induction
Very high: >655/>201	Short-term complications and need to deliver are highly likely	30% remain pregnant after 2 days	Close surveillance EP: corticoids to the mother for fetal maturation

I Herraiz, E Llubra, S Verlohren, A Galindo, *Fetal Diagn Ther, 2018*

Prise en charge clinique d’une patiente pré-éclamptique

Protocole „Citadelle“

Définition

- PAs ≥ 140 mmHg ou PAd ≥ 90mmHg au repos (au moins à deux reprises séparées de 4h, avec un brassard adapté à hauteur du cœur, patiente assise et normotendue précédemment)
- PAs ≥ 160 mmHg ou PAd ≥ 110 mmHg (2 mesures à quelques minutes d'intervalle)
- + une protéinurie significative :
    - Tigette urinaire ≥ 2+ de protéines
    - Rapport protéine/créatinine sur échantillon urinaire ≥ 0.3 (mg/dL)
    - Protéinurie de 24h ≥ 300 mg / 24h
- OU HTA+ un des critères suivants même en l'absence de protéinurie :
    - Thrombopénie (plaquettes < 100.000/µL)
    - Insuffisance rénale (créatinine sanguine > 1.1mg/dL ou x2 en l'absence de pathologie rénale concomitante)
    - Dysfonction hépatique : cytolyse hépatique (TGO et/ou TGP 2x les normes), douleurs sévères et persistantes hypochondre droit et/ou épigastrique ne répondant pas au traitement antalgique
    - Œdème Aigu du Poumon (OAP)
    - Symptômes neurologiques ou visuels

Définition (2)

- **Signes de sévérité** (« prééclampsie sévère ») : un seul critère suffisant
  - HTA sévère: PAs≥160 mmHg ou PAd ≥110mmHg
  - Thrombopénie < 100.000/µL
  - Insuffisance rénale (créatinine > 1.1 mg/dL ou x2)
  - Dysfonction hépatique (cytolyse 2x normes et/ou barre épigastrique)
  - OAP
  - Symptômes neurologiques ou visuels

- **HELLP syndrome** (= diagnostic biologique)
  - Hémolyse (anémie; LDH>2x la norme; bilirubine > 1.2mg/dL; haptoglobine effondrée, schizocytes+)
  - Transaminases augmentées (2x la norme)
  - Thrombopénie (plaquettes < 100.000/µL)

- **Eclampsie**
  Toute crise convulsive tonico-clonique généralisée de la grossesse doit être considérée comme une crise d'éclampsie jusqu'à preuve du contraire.

Bilan à réaliser

- Relecture du dossier médico-obstétrical
- Evaluation clinique générale (évaluation des conjonctives, signe du godet, œdème généralisé, auscultation pulmonaire, réflexes ostéo-tendineux)
- Score de Bischop
- Prise des paramètres maternels et monitoring fœtal (CTG)
- Prise d'un échantillon urinaire (rapport protéine/créatinine à demander en urgence)
- Bilan sanguin :
    - Numération de la formule sanguine (NFS) o Groupe sanguin + RAI
    - TCA/INR/Fibrinogène
    - Protéine sérique
    - Créatinine/urée/acideurique o Ionogramme
    - TGO/TGP/Bilirubine/LDH
    - Haptoglobine
    - Schizocytes
    - sFlt-1/PlGF
- Echographie fœtale,
    - Biométries-EPF (Estimation du Poids Fœtal)
    - Evaluation Dopplers complète : artères utérines, ombilicale, cérébrale moyenne et ductus veineux
    - Profil biophysique (avec CTG), Présentation
    - Evaluation du placenta
- Frottis streptocoque B si pas encore réalisé

Prise en charge

- Informer l'équipe d'anesthésie-réanimation ainsi que l'équipe de néonatologie de la présence de la patiente à la maternité
- Critères d'accouchement après stabilisation maternelle :
  - CTG**:** tracé pathologique
  - Hématome Rétro-Placentaire (HRP) et enfant vivant
  - HTA incontrôlable malgré un traitement maximal
  - Eclampsie
  - OAP réfractaire
- Accouchement différé, en l'absence des critères ci-dessus

PE sans signe de sévérité

Jusqu'à 36 semaines 6 jours

- Hospitalisation en antépartum (réalisation d'un bilan)
    - Maturation fœtale par corticoïdes si < 34SA : bétaméthasone (Célestone®) 2x12mg à 24h d'intervalle ou dexaméthasone 4x6mg à 12h d'intervalle
    - Prise de PA toutes les 3 heures durant le bilan
    - Protéinurie de 24h
    - Bilan sanguin répété après clôture du bilan rénal si valeurs limites
    - CTG
    - Echographie dopplers
    - Mesure de la diurèse, à répéter le lendemain si valeur anormale (≤500ml/24h ou 25ml/h)

- Si bilan sans signe de sévérité et de RCIU => surveillance ambulatoire avec :
    - Education de la patiente (revenir si céphalée, d+ épigastriques, trouble de la vision etc ..)
    - CTG 2 x /semaine avec prise des paramètres maternels
    - Echographie dopplers 1x / semaine
    - Bilan sanguin: 1 x / semaine

PE sans signe de sévérité

A partir de 37 semaines

- Hospitalisation
- Accouchement par voie basse a priori avec maturation médicamenteuse ou mécanique du col si nécessaire.
- Traitement de l'HTA si une HTA sévère apparaît
- Traitement par MgSO4 si apparition de signe(s) de pré-éclampsie sévère

PE avec signe de sévérité

Avant 24 semaines

- Hospitalisation
- Interruption Médicale de Grossesse (IMG) à discuter < 22 semaines
- Traitement de l'HTA si HTA sévère (PAs ≥160mmHg ou PAd ≥ 110mmHg)
- Traitement par MgSO4

PE avec signe de sévérité

Entre 24 et 34 semaines

- TIU à discuter avec les anesthésistes et les néonatologues sur base de la clinique, de la biologie, de l'échographie fœtale et en fonction des moyens de prise en charge maternelle et fœtale de l'hôpital référant

- Hospitalisation en unité MIC

- Maturation fœtale par corticoïdes : bétaméthasone (Célestone®) 2x12mg à 24h d'intervalle ou dexaméthasone 4x6mg à 12h d'intervalle

- Traitement de l'HTA si PAs ≥160mmHg ou PAd ≥ 110mmHg

- Traitement par MgSO4

- Expectative armée versus accouchement après 48 heures à discuter

CHU de Liège

Citadelle Hopital

PE avec signe de sévérité

- Critères d'accouchement après stabilisation maternelle (sans attendre la maturation fœtale complète) :
    - CTG **:** tracé pathologique
    - Hématome Rétro-Placentaire (HRP) et enfant vivant
    - HTA incontrôlable malgré un traitement maximal
    - Eclampsie
    - OAP réfractaire
- Critères d'accouchement après corticothérapie:
    - Insuffisance rénale d'apparition brutale ou en majoration
    - Dysfonction hépatique sévère et/ou hématome sous-capsulaire
    - HELLP
    - Critères échographiques (voir protocole RCIU)
    - Mise en travail spontanée
- Critères permettant le management expectatif jusque 34 SA :
    - HTA contrôlée
    - Critères échographiques rassurants
    - Altération des tests biologiques modérés à transitoires

Traitement de l'HTA

- Indication formelle : PAs ≥160mmHg ou PAd ≥ 110mmHg
- Objectifs : PAs entre 130 et 150 mmHg / PAd entre 80 et 100 mmHg
- Traitements (par ordre prioritaire) :
    - HTA légère (PAs ≥ 140mmHg ou PAd ≥ 90mmHg) non traitée
    - HTA modérée (PAs ≥ 150mmHg ou PAd ≥ 100mmHg)
        1. Labétalol (Trandate®) 200 à 800 mg en 2 à 4 prises/j
        2. Nifédipine retard (Adalat®) 30 à 60mg en 1 à 2 prises/j
        3. Clonidine (Catapressan®) 0,15mg de 1 à 3 cp /j
        4. Métyldopa (Aldomet®) 250 à 750 mg en 1 à 3 prises/j
    - HTA sévère (PAs ≥ 160mmHg ou PAd ≥ 110mmHg)
        1. Labétalol (Trandate®) IV : premier bolus de 20mg /10 min puis 5 à 20mg/h
        2. Nicardipine (Rydène®) IV : 0.5mg en IV lente (15min) puis 1 à 5 mg/h
        3. Nifédipine (Adalat®) PO 10mg/30min

.

Conclusion

- PE complique 3-5% des grossesses
- Dépistage combiné T1 avec Asaflow pour les grossesses à risque est une approche très interessante
- sFlt-1/PlGF est une aide dans le diagnostic et dans la mise au point de la PE au T2/T3
- Le traitement final de la PE reste l'accouchement