

Le ratio sFlt-1 / PlGF pour la détection d'une pré-éclampsie : évaluation d'un cut-off optimal

Phn Biol Sophie Huvelle
28 Septembre 2017

en partenariat avec



Table des matières

1. Pré-éclampsie
 1. Définition
 2. Physiopathologie
 3. Facteurs de risque
 4. Critères diagnostiques
 5. Complications
2. Biomarqueurs d'intérêts
 1. PAPP-A
 2. PlGF
 3. sFlt-1
 4. sFlt-1/PlGF
3. Matériel et méthode
4. Résultats
 1. Population
 2. ROC curve
 3. Evaluation d'un cut-off optimal
5. Discussion
6. Conclusion

Table des matières

1. Pré-éclampsie
 1. Définition
 2. Physiopathologie
 3. Facteurs de risque
 4. Critères diagnostiques
 5. Complications
2. Biomarqueurs d'intérêts
 1. PAPP-A
 2. PlGF
 3. sFlt-1
 4. sFlt-1/PlGF
3. Matériel et méthode
4. Résultats
 1. Population
 2. ROC curve
 3. Evaluation d'un cut-off optimal
5. Discussion
6. Conclusion

1. Pré-éclampsie

1.1. Définition

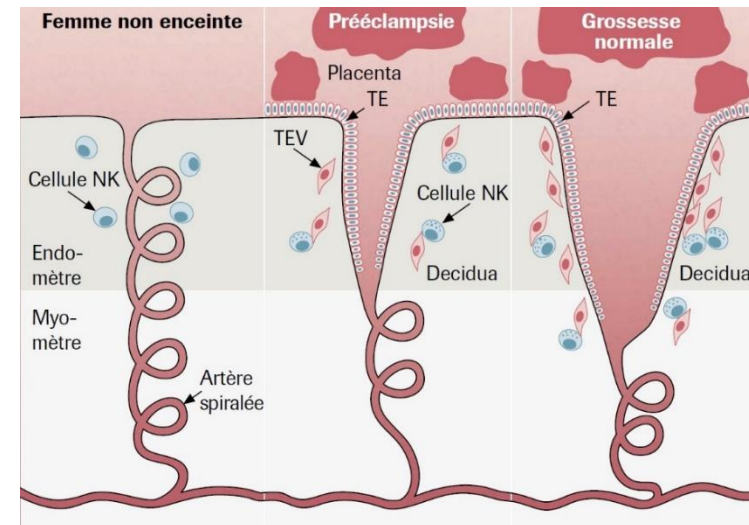
- *Syndrome spécifique à la grossesse*
- *2 à 5% des grossesses*
- *Morbidité et mortalité materno-foetale importante*
- *Hypertension – Protéinurie*
- *Pré-éclampsie précoce (<34 SA) ou tardive (>34SA)*
- *Traitement = accouchement*



1. Pré-éclampsie

1.2. Physiopathologie

- Stade 1: conflit immunologique
 - Afflux important de cellules cytotoxiques (NK)
 - Défaut d'immunotolérance face au zygote
 - Sécrétion de marqueurs pro inflammatoires: IFN et TNF- α



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

1. Pré-éclampsie

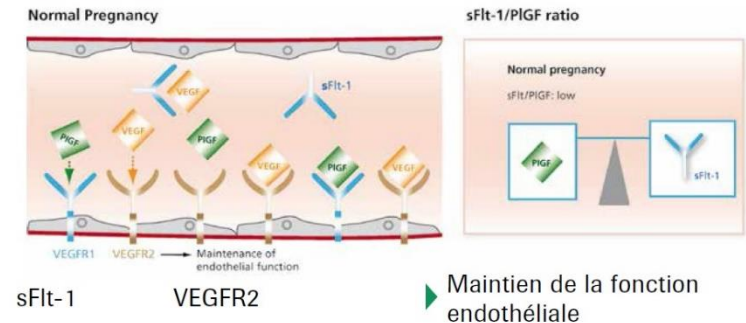
1.2. Physiopathologie

- **Stade 3: Hypoperfusion placentaire**
 - Défaut remodelage des artères utérines
 - Vasoconstriction → Hypoxie

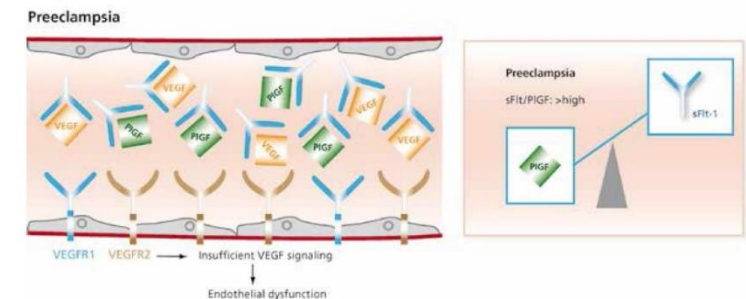
- Production de facteurs de croissance: VEGF-A, PlGF

- Production de récepteurs et fractions solubles: sFlt-1

Grossesse normale



Prééclampsie



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

1. Pré-éclampsie

1.3. Facteurs de risques

- Antécédents familiaux
- Nulliparité
- Grossesses multiples
- Age maternel >40 ans
- Hypertension chronique
- Diabète de type 1 ou 2
- Surpoids (IMC >35)
- Anticorps antiphospholipides

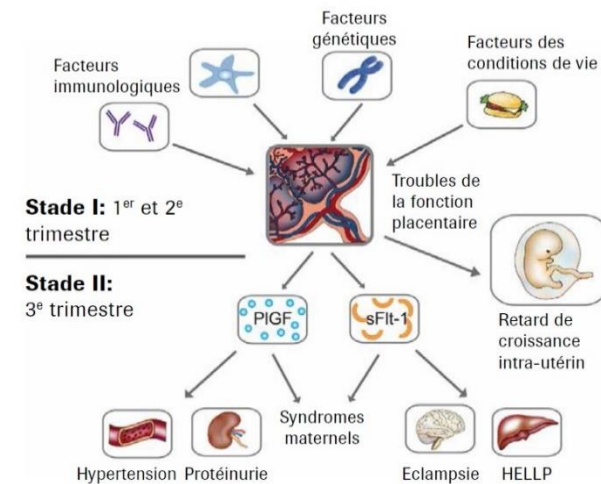


1. Pré-éclampsie

1.4. Critères diagnostiques

- Diagnostique clinique = challenge
- Identification des patientes à risque

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



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

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

1. Pré-éclampsie

1.5. Complications

- Éclampsie
 - Crises convulsives généralisées
- HELLP syndrome: Coagulopathie
 - Hémolyse, cytolysse hépatique, thrombocytopénie

- Naissance prématurée
 - Mort néonatale
 - Morbidité néonatale

Table des matières

1. Pré-éclampsie
 1. Définition
 2. Physiopathologie
 3. Facteurs de risque
 4. Critères diagnostiques
 5. Complications
2. Biomarqueurs d'intérêts
 1. PAPP-A
 2. PlGF
 3. sFlt-1
 4. sFlt-1/PlGF
3. Matériel et méthode
4. Résultats
 1. Population
 2. ROC curve
 3. Evaluation d'un cut-off optimal
5. Discussion
6. Conclusion

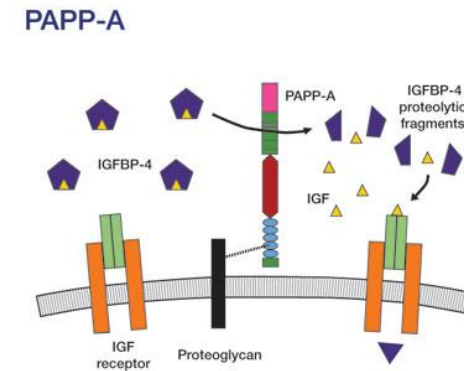
2. Biomarqueurs d'intérêts

- **PlGF**: Placental Growth factor
- **sFlt-1**: fms-like tyrosine kinase 1
 - Fraction soluble du récepteur membranaire du VEGF et PlGF
- **PAPP-A**: Pregnancy associated plasma protein A

2. Biomarqueurs d'intérêts

2.1. PAPP-A

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



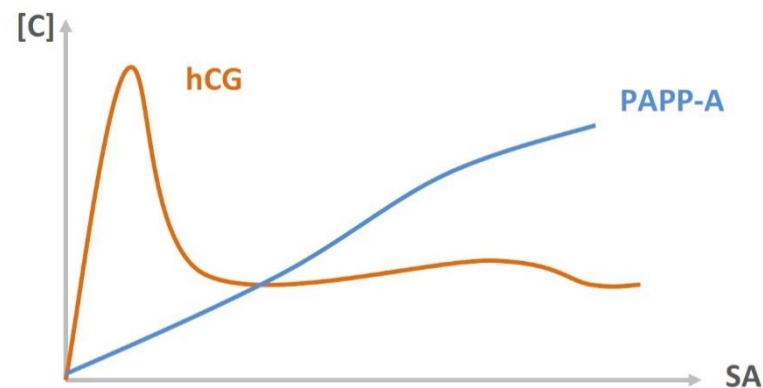
Bayes-Genis, et al. [Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes](#). The New England Journal of Medicine. 2001;345:1022.

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

2. Biomarqueurs d'intérêts

2.1. PAPP-A

- Détectable à 6SA
- Augmentation régulière tout au long de la grossesse
- Diminution en cas de pré-éclampsie



Dépistage précoce de la pré-éclampsie. Marqueurs biologiques. Francois TOSETTI / CPDPN - 18 mars 2014

2. Biomarqueurs d'intérêts

2.2. PlGF

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

2. Biomarqueurs d'intérêts

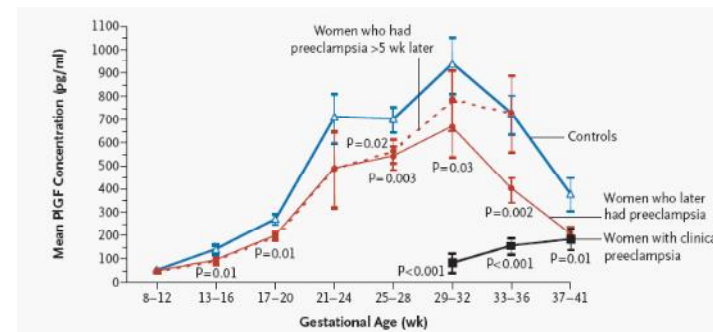
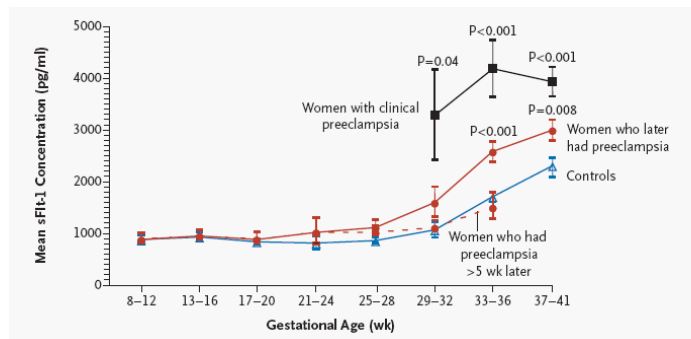
2.3. sFlt-1

- Glycoprotéine sécrétée par: cellules endothéliales, monocytes/macrophages, plaquettes et trophoblastes
- Augmentation tout au long de la grossesse puis chute à la délivrance
- Facteur anti-angiogénique: diminue la biodisponibilité du PlGF et VEGF

2. Biomarqueurs d'intérêts

2.4. sFlt-1/PlGF

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

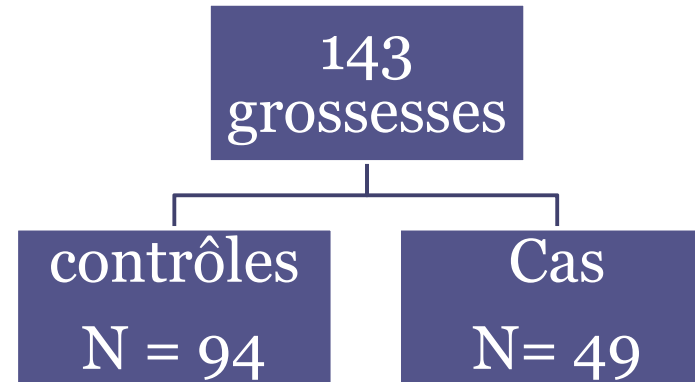


Arnouts, P. (2014). La place des dosages de sFLT-1 et de PlGF en cas de pré-éclampsie. *Gynaikologia*, 19(3), 1-4.

Table des matières

1. Pré-éclampsie
 1. Définition
 2. Physiopathologie
 3. Facteurs de risque
 4. Critères diagnostiques
 5. Complications
2. Biomarqueurs d'intérêts
 1. PAPP-A
 2. PlGF
 3. sFlt-1
 4. sFlt-1/PlGF
3. Matériel et méthode
4. Résultats
 1. Population
 2. ROC curve
 3. Evaluation d'un cut-off optimal
5. Discussion
6. Conclusion

3. Matériel et méthode



- “ **Contrôles:** visite contrôle à 37SA
 - “ Exclusion: hypertension, protéinurie, RCIU
- “ **Cas:** groupe rétrospectif depuis utilisation du test

- “ **Dosages:** PAPP-A à 12 SA, sFlt-1 et PlGF

- “ **Objectifs**
 - “ 1: Evaluation des biomarqueurs seuls et en combinaison
 - “ 2: Evaluation d'un cut-off optimal

Table des matières

1. Pré-éclampsie
 1. Définition
 2. Physiopathologie
 3. Facteurs de risque
 4. Critères diagnostiques
 5. Complications
2. Biomarqueurs d'intérêts
 1. PAPP-A
 2. PlGF
 3. sFlt-1
 4. sFlt-1/PlGF
3. Matériel et méthode
4. Résultats
 1. Population
 2. ROC curve
 3. Evaluation d'un cut-off optimal
5. Discussion
6. Conclusion

4. Résultats

4.1. Population

Variables	Preeclampsia (n=49)	Control group (n=94)	P-value
Maternal age (yrs)	32 (30 - 34)	29 (28 - 30)	0.0014
Gestational age (weeks)	35.9 (35.2 - 36.6)	36.9 (36.7 - 37.2)	0.0005
PAPP-A (MoM, at 12weeks of gestation)*	0.86 (0.72 - 1.05)	1.07 (0.93 - 1.23)	0.0943
sFlt-1 (pg/ml)	8433 (7069 - 10060)	3215 (2841 - 3637)	<0.0001
PlGF (pg/ml)	88 (72 - 108)	234 (192 - 284)	<0.0001
sFlt-1/PlGF	96.7 (73.3 - 127.8)	13.9 (10.9 - 17.8)	<0.0001

Table 1. Patients characteristics and biomarkers distribution

4. Résultats

4.2. ROC curve

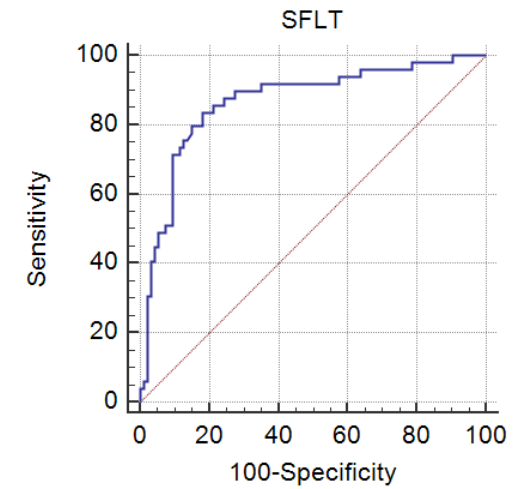
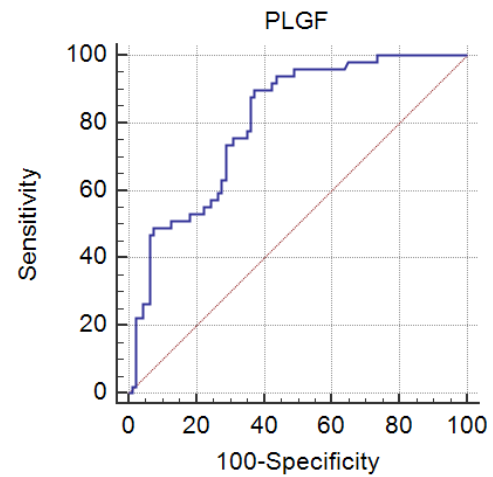
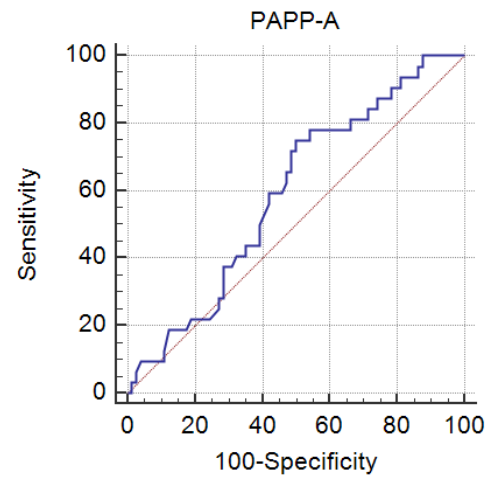
Variables	Area	Standard error	95% CI	p-value
PAPP-A	0.592	0.058	0.492 - 0.686	0.1127
sFlt-1	0.867	0.034	0.800 - 0.918	<0.0001
PIGF	0.804	0.036	0.729 - 0.865	<0.0001
sFlt-1/PIGF*	0.886	0.044	0.807 - 0.940	0.0001
sFlt-1/PIGF**	0.909	0.027	0.849 - 0.950	<0.0001

Table 2. Univariate ROC curve analysis for each biomarker

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

4. Résultats

4.2. ROC curve



4. Résultats

4.2. ROC curve

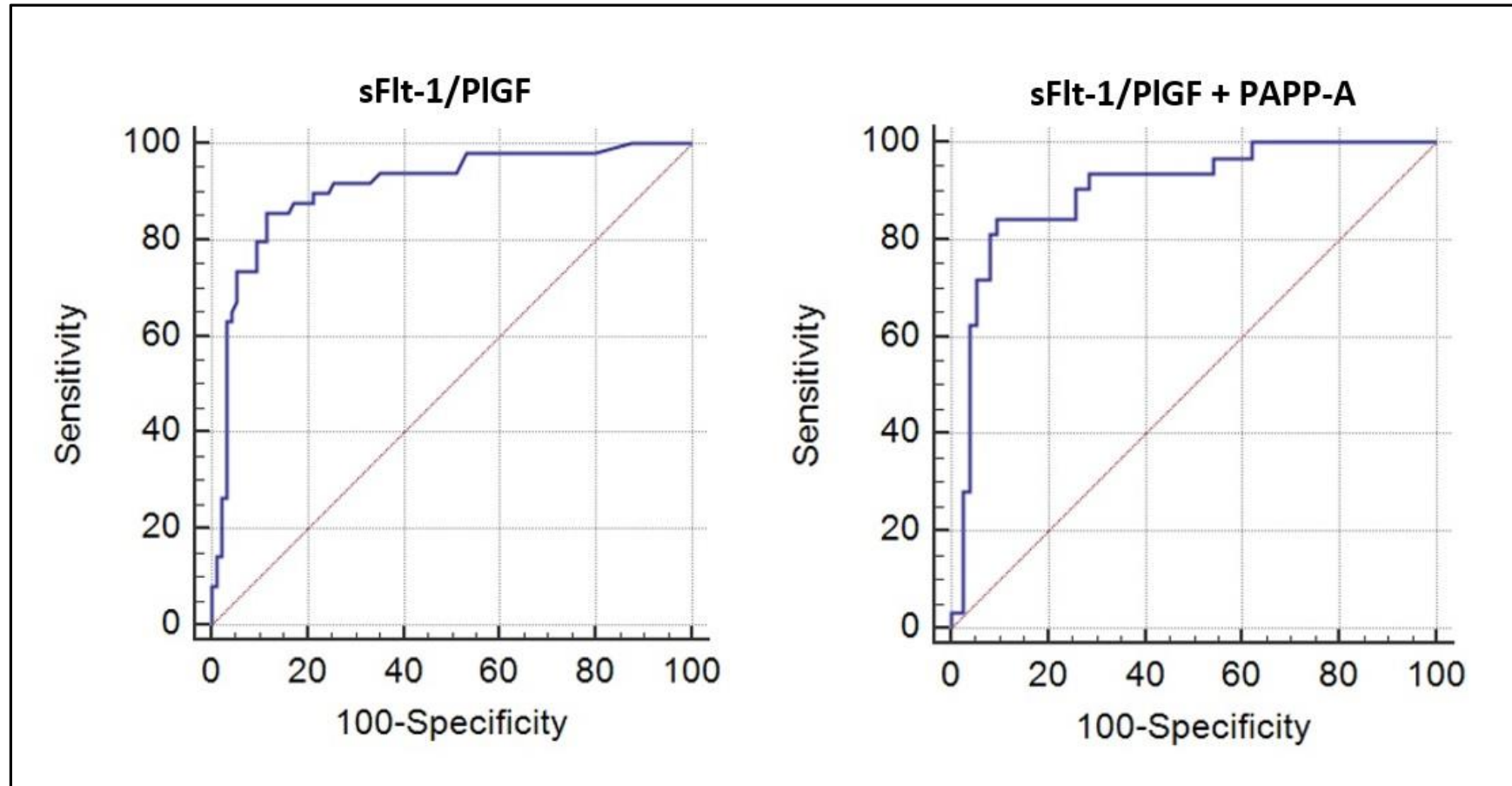


Figure 1. Comparison of the univariate ROC curve for the sFlt-1/PIGF ratio and the multivariate ROC curve with sFlt-1/PIGF in combination with the PAPP-A

4. Résultats

4.3. Evaluation d'un cut-off optimal

- Sur base des ROC curve → identification du cut-off optimal

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	Se+Sp	+LR	-LR
>=1	100	91,7 - 100,0	0	0,0 - 3,9	100	1	
>3	100	91,7 - 100,0	12,77	6,8 - 21,2	112,77	1,15	0
>4	97,67	87,7 - 99,6	20,21	12,6 - 29,8	117,88	1,22	0,12
>12	97,67	87,7 - 99,6	46,81	36,4 - 57,4	144,48	1,84	0,05
>13	95,35	84,2 - 99,3	47,87	37,5 - 58,4	143,22	1,83	0,1
>14	93,02	80,9 - 98,5	48,94	38,5 - 59,5	141,96	1,82	0,14
>25	93,02	80,9 - 98,5	64,89	54,4 - 74,5	157,91	2,65	0,11
>28	90,7	77,8 - 97,3	67,02	56,6 - 76,4	157,72	2,75	0,14
>33	90,7	77,8 - 97,3	74,47	64,4 - 82,9	165,17	3,55	0,12
>34	88,37	74,9 - 96,1	75,53	65,6 - 83,8	163,9	3,61	0,15
>36	88,37	74,9 - 96,1	78,72	69,1 - 86,5	167,09	4,15	0,15
>36,7	86,05	72,1 - 94,7	78,72	69,1 - 86,5	164,77	4,04	0,18
>41	86,05	72,1 - 94,7	82,98	73,8 - 89,9	169,03	5,06	0,17
>44	83,72	69,3 - 93,2	84,04	75,0 - 90,8	167,76	5,25	0,19
>50 *	83,72	69,3 - 93,2	88,3	80,0 - 94,0	172,02	7,15	0,18
>52	79,07	64,0 - 89,9	88,3	80,0 - 94,0	167,37	6,76	0,24
>56	79,07	64,0 - 89,9	90,43	82,6 - 95,5	169,5	8,26	0,23
>63	72,09	56,3 - 84,7	90,43	82,6 - 95,5	162,52	7,53	0,31
>67	72,09	56,3 - 84,7	94,68	88,0 - 98,2	166,77	13,55	0,29
>69	67,44	51,5 - 80,9	94,68	88,0 - 98,2	162,12	12,68	0,34
>73	65,12	49,1 - 79,0	95,74	89,5 - 98,8	160,86	15,3	0,36
>79	62,79	46,7 - 77,0	95,74	89,5 - 98,8	158,53	14,76	0,39
>82	62,79	46,7 - 77,0	96,81	90,9 - 99,3	159,6	19,67	0,38
>129	30,23	17,2 - 46,1	96,81	90,9 - 99,3	127,04	9,47	0,72
>132	30,23	17,2 - 46,1	97,87	92,5 - 99,7	128,1	14,21	0,71
>206	16,28	6,8 - 30,7	97,87	92,5 - 99,7	114,15	7,65	0,86
>214	16,28	6,8 - 30,7	98,94	94,2 - 99,8	115,22	15,3	0,85
>296	9,3	2,7 - 22,2	98,94	94,2 - 99,8	108,24	8,74	0,92
>319	9,3	2,7 - 22,2	100	96,1 - 100,0	109,3		0,91
>1091	0	0,0 - 8,3	100	96,1 - 100,0	100		1

4. Résultats

4.3. Evaluation d'un cut-off optimal

	Cutoff >85	Cutoff >50
Sensitivity	63.27%	85.71%
Specificity	96.81%	87.23%
Negative predictive value	83.49%	92.13%
Positive predictive value	91.18%	77.78%

Table 3. Clinical performance for each cutoff for the sFlt-1/PlGF ratio

Table des matières

1. Pré-éclampsie
 1. Définition
 2. Physiopathologie
 3. Facteurs de risque
 4. Critères diagnostiques
 5. Complications
2. Biomarqueurs d'intérêts
 1. PAPP-A
 2. PlGF
 3. sFlt-1
 4. sFlt-1/PlGF
3. Matériel et méthode
4. Résultats
 1. Population
 2. ROC curve
 3. Evaluation d'un cut-off optimal
5. Discussion
6. Conclusion

5. Discussion

- Diagnostique clinique = challenge
- Protéinurie, oedèmes, hypertension: pas spécifique
- Marqueurs angiogéniques: aide précieuse
- Etude PROGNOSIS: prédiction risque de pré-éclampsie à court terme (≤ 38)

5. Discussion

- Diminution du cut-off:
 - nbr de grossesses suivies ↗
 - faux négatifs ↘
 - Faux positifs ↗

Table des matières

1. Pré-éclampsie
 1. Définition
 2. Physiopathologie
 3. Facteurs de risque
 4. Critères diagnostiques
 5. Complications
2. Biomarqueurs d'intérêts
 1. PAPP-A
 2. PlGF
 3. sFlt-1
 4. sFlt-1/PlGF
3. Matériel et méthode
4. Résultats
 1. Population
 2. ROC curve
 3. Evaluation d'un cut-off optimal
5. Discussion
6. Conclusion

6. Conclusion

- Ratio sFlt-1/PlGF meilleur que biomarqueurs seuls
- Combinaison avec PAPP-A sans grand impact
- Abaissement du cut-off nécessaire
- Approche intégrée au premier trimestre pour un dépistage efficace et un suivi optimal

Merci!

Bibliographie

- Alexandre, H., & Rondeau, E. (2006). Les marqueurs prédictifs de la pré-éclampsie. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 18(2), 63–68.
- Al-Jameil. (2013). A Brief Overview of Preeclampsia. *Journal of Clinical Medicine Research*, 6(1), 1–7. doi:10.4021/jocmr1682w
- Arnouts, P. (2014). La place des dosages de sFLT-1 et de PIGF en cas de pré-éclampsie. *Gynaikeia*, 19(3), 1–4.
- Blumental, Y., Belghiti, J., & Driessen, M. (2008). *Gynécologie-obstétrique*. De Boeck Secundair. Retrieved from <https://books.google.com/books?id=kWtsohivLiAC&pgis=1>
- Coget, J. (2008). PHYSIOLOGIE DE LA PROCRÉATION. Retrieved April 3, 2016, from http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/procreation/Module_procreation/co/procreation_web.html
- Duckitt, K. (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 330(7491), 565–0. doi:10.1136/bmj.33880.674340.E0
- Faas, M. M., Spaans, F., & De Vos, P. (2014). Monocytes and Macrophages in Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Frontiers in Immunology*, 5, 298. doi:10.3389/fimmu.2014.00298
- Fischer, C., & Bécère, A. (2013). Modifications induites par la grossesse. Retrieved April 3, 2016, from <https://www.premup.org/media/documents/bibliotheque/Modifications-physiologiques-de-la-grossesse.pdf>
- Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. C. (2007). Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, 62(10), 628–638. Retrieved from http://www.chu.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2010-01/stress_oxydant_rmlg_2007.pdf
- Heath, J. W., Wheeler, P. R., Stevens, A., & Young, B. (2008). *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheeler*. De Boeck Supérieur. Retrieved from <https://books.google.com/books?id=515vwJHSIOc&pgis=1>
- Heffner, L. J. (2003). *Reproduction humaine*. De Boeck Supérieur. Retrieved from <https://books.google.com/books?id=QWXDn50bA1AC&pgis=1>
- Herraiz, I., Simón, E., Gómez-Arriaga, P., Martínez-Moratalla, J., García-Burguillo, A., Jiménez, E., & Galindo, A. (2015a). Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(8), 19009–19026. doi:10.3390/ijms160819009
- Herraiz, I., Simón, E., Gómez-Arriaga, P., Martínez-Moratalla, J., García-Burguillo, A., Jiménez, E., & Galindo, A. (2015b). Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(8), 19009–19026. doi:10.3390/ijms160819009
- Kar, M. (2014). Role of Biomarkers in Early Detection of Preeclampsia. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 8(4), BE01–4. doi:10.7860/JCDR/2014/7969.4261
- Larsen, W. (2003). *Embryologie humaine*. De Boeck Supérieur. Retrieved from <https://books.google.com/books?id=B49rIPgRPzEC&pgis=1>
- Malinas, Y. (n.d.). NAISSANCE-Grossesse. Retrieved April 2, 2016, from <http://www.universalis.fr/encyclopedie/naissance-grossesse/>
- Mihu, D., Costin, N., Mihu, C. M., Seicean, A., & Ciorte, R. (2007). HELLP syndrome - a multisystemic disorder. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases : JGLD*, 16(4), 419–24. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18193124>
- Mutter, W. P., & Karumanchi, S. A. (2008). Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvascular Research*, 75(1), 1–8. doi:10.1016/j.mvr.2007.04.009
- OMS. (2007). Mortalité maternelle en 2005. Retrieved March 28, 2016, from http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/maternal/maternal_perinatal/fr/
- Orsini, J.-C., & Pellet, J. (2005). *Introduction biologique à la psychologie*. Editions Bréal. Retrieved from <https://books.google.com/books?id=lmuwUoIGTIC&pgis=1>
- Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2014). Early Prediction of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International*, 2014, 1–11. doi:10.1155/2014/297397
- Roche. (2010). Advances in diagnostics through Elecsys Preeclampsie Immunoassays. *Roche Biomarker Magazine*.
- Sauty, A., & Aubert, J.-D. (2005). Le Transforming Growth Factor-beta (TGF-β) : une cytokine de plus en plus impliquée dans la physiopathogénie des maladies pulmonaires, fibroses en particulier. *Revue des Maladies Respiratoires*, 22(SPECIAL), 11–19. Retrieved from <http://www.em-consulte.com/en/article/157705>
- Sherwood, L. (2006). *Physiologie humaine: A Human Perspective*. De Boeck Supérieur. Retrieved from <https://books.google.com/books?id=fAuNZyQrHTgC&pgis=1>
- Spencer, K., Cowans, N. J., & Nicolaides, K. H. (2008). Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenatal Diagnosis*, 28(1), 7–10. doi:10.1002/pd.1890
- Stepan, H., Herraiz, I., Schlembach, D., Verlohren, S., Brennecke, S., Chantraine, F., ... Galindo, A. (2015). Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 45(3), 241–246. doi:10.1002/uog.14799
- Stevens, A., & Lowe, J. (1997). *Histologie humaine*. De Boeck Supérieur. Retrieved from <https://books.google.com/books?id=d-F715nQ3SQC&pgis=1>
- Technologie ECL : un "E" qui fait toute la différence. (2005, Avril). *Journal D'information Biomédical*, 71, 24–25. Retrieved from https://www.rochediagnostics.fr/htdocs/media/pdf/publications/bio_71_24_25.pdf
- Than, N. G., Balogh, A., Romero, R., Kárpáti, E., Erez, O., Szilágyi, A., ... Meiri, H. (2014). Placental Protein 13 (PP13) - A Placental Immunoregulatory Galectin Protecting Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 5, 348. doi:10.3389/fimmu.2014.00348
- The potential of pp13 in pre-eclampsia early detection. (2006). *PerkinElmer*. Retrieved from https://www.perkinelmer.com.cn/Content/TechnicalInfo/TCH_PP13NonUS.pdf
- Tsatsaris, V., Fournier, T., & Winer, N. (2008). Physiopathologie de la prééclampsie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 37(1), 16–23. doi:10.1016/j.jgyn.2007.08.003
- Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Zeisler, H., Calda, P., ... Stepan, H. (2014). New Gestational Phase-Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia. *Hypertension*, 63(2), 346–352. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787
- Wang, Y., & Zhao, S. (2010). *Vascular Biology of the Placenta*. Morgan & Claypool Publishers. Retrieved from <https://books.google.com/books?id=eZkNiuPnEBIC&pgis=1>
- Zeisler, H., Lurba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., ... Verlohren, S. (2016a). Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 374(1), 13–22. doi:10.1056/NEJMoa1414838