

Avis d'experts No 67

Commission Assurance Qualité

Président Prof. Dr Daniel Surbek

Utilisation du test Flt-1/PIGF dans le diagnostic de la pré-éclampsie

D. Surbek, M. Hodel, M. Baumann, O. Lapaire

Académie de médecine fœto-maternelle (AFMM) de la SSGO / gynécologie suisse

<p>Préambule</p> <p>Le présent avis d'experts émet des recommandations pour l'utilisation, en pratique clinique courante, du nouveau test sFlt-1/PIGF (facteur antiangiogénique/ angiogénique) dans le diagnostic de la pré-éclampsie (PE) pour les cas incertains. Ce document aborde la pertinence et l'utilité clinique du test et expose en particulier les indications à sa réalisation ainsi que les implications du résultat pour la prise en charge. L'avis d'experts s'appuie sur une évidence encore limitée de la littérature médicale, des recommandations d'autres sociétés médicales (e.a. NICE), nos propres résultats de recherche et des expériences tirées de l'utilisation clinique du test en pratique courante.</p>	<p>Niveau de preuve</p>
<p>Introduction</p> <p>La pré-éclampsie (PE) est une affection grave, spécifique à la grossesse, qui est associée à une morbi-mortalité périnatale et maternelle importante et qui représente l'une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale/néonatale à niveau mondial. L'accouchement constitue l'unique traitement curatif. Après la naissance, les femmes avec un antécédent de PE présentent une augmentation du risque cardiovasculaire pendant toute leur vie, une mortalité accrue et une diminution de l'espérance de vie. Par conséquent, un antécédent de PE pendant une grossesse compte parmi les facteurs de risques cardiovasculaires établis, au même titre que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou le tabagisme. Pour cette raison un bilan de santé, à la recherche d'autres facteurs de risque, est recommandé aux femmes ayant développé une PE, environ trois mois après l'accouchement. Par la suite un suivi à long terme est préconisé, avec des contrôles annuels. En Suisse l'incidence de la PE avoisine 2,5% de tous les accouchements par an (1), soit plus de 2'000 cas par an, sur un nombre total de naissances de 85'000. Le nombre de grossesses présentant une symptomatologie proche de la PE n'est pas connu, mais il est estimé au quintuple.</p>	<p>la la III B III</p>
<p>Diagnostic de la pré-éclampsie</p> <p>Jusqu'à présent le diagnostic de PE ne peut être posé qu'à un stade avancé, cliniquement manifeste, lorsque de graves complications maternelles (altération de la fonction de certains organes, éclampsie, syndrome de HELLP) ou fœtales (retard de croissance, décollement placentaire prématuré, mort intra-utérine) se sont déjà produites, ou lorsqu'un accouchement immédiat est indiqué, susceptible d'entraîner des complications liées à la prématurité telles que des séquelles à vie, voire même le décès du nouveau-né. Sous sa forme classique le diagnostic de la PE englobe une hypertension artérielle, une protéinurie et des œdèmes (non obligatoires pour le diagnostic). D'après de récentes guidelines (ISSHP, directives DGGG-SSGO-OeGGG (2)) la protéinurie n'est plus non plus requise pour le diagnostic, si à l'hypertension artérielle vient s'ajouter une thrombopénie significative et/ou au moins une des manifestations organiques suivantes: élévation des paramètres hépatiques, insuffisance rénale, œdème pulmonaire ou retard de croissance intra-utérin (la PE est alors qualifiée d'«aprotéinurique»).</p> <p>Le diagnostic précoce d'une PE en développement, mais aussi son exclusion en présence de symptômes similaires, présente des avantages pour diverses raisons: dans le cas d'une PE évolutive une surveillance plus intensive de la mère et du fœtus peut être mise en place (en milieu ambulatoire ou hospitalier selon les cas), pour éviter les complications mentionnées en intervenant à temps et pour prendre les mesures nécessaires à l'amélioration de la morbi-mortalité du nouveau-né (transfert dans un centre de périnatalogie, surveillance intensive de la mère et du fœtus, administration prénatale de glucocorticoïdes, planification interdisciplinaire de l'accouchement). Par ailleurs, si le développement d'une PE peut être exclu pour une durée de 1 à 2 semaines, il est possible, chez une patiente présentant des symptômes associés à la PE d'origine incertaine (p. ex. hypertension artérielle isolée, nouvellement diagnostiquée), de renforcer la surveillance ambulatoire, p. ex. à intervalles de deux semaines, avec mesures de la pression artérielle par la patiente à domicile. Une telle stratégie permet d'éviter un traitement superflu et une surveillance coûteuse en milieu hospitalier. Ce principe est également valable pour les patientes présentant une maladie sous-jacente, qui, du point de vue des symptômes (hypertension artérielle, protéinurie), ne se distingue pas de la PE, comme par exemple en cas d'affections rénales (chroniques), de lupus</p>	<p>B</p>

<p>érythémateux systémique ou de diabète sucré avec atteinte rénale. Un test diagnostique pour l'exclusion d'une PE évolutive (<i>evolving PE</i>) chez les femmes enceintes présentant des symptômes peu clairs, similaires à ceux de la PE – mais sans le tableau clinique complet de la PE – s'avère alors très utile pour les patientes, car un résultat négatif, excluant une PE pour un certain temps (1 à 2 semaines) (<i>ruling out</i>), permet d'éviter des hospitalisations superflues et des traitements potentiellement dangereux. Compte tenu de la prévalence de la PE et du nombre de femmes présentant des symptômes proches de la PE, d'un point de vue économique ce test entraînera probablement des réductions de coûts significatives, spécialement s'il possède une valeur prédictive négative élevée pour l'exclusion de la PE. Une étude réalisée au Royaume-Uni par NICE l'a confirmé (3), de même qu'une étude menée récemment en Suisse (4).</p>	<p>IIb</p>
<p>Pré-éclampsie et facteurs de l'angiogenèse: le test sFlt-1/PIGF Le rôle central des facteurs de l'angiogenèse dans l'apparition et la pathogenèse de la pré-éclampsie a été découvert il y a quelques années. Le déséquilibre des facteurs pro- et antiangiogéniques joue un rôle de médiateur décisif entre l'altération de l'invasion trophoblastique au 1^{er} et 2^e trimestre et le dysfonctionnement placentaire et, ultérieurement, la dysfonction endothéliale généralisée chez la mère, qui entraînera les symptômes cliniques et, finalement, la PE manifeste. Ce déséquilibre angiogénique placentaire peut être utilisé à des fins diagnostiques, car ces facteurs sont déjà détectables dans le sang maternel quelques semaines avant la manifestation clinique, souvent même à la fin du 1^{er} et du 2^e trimestre. Ceci permet de mettre en place une stratégie potentiellement préventive (administration d'aspirine!).</p>	<p>IIb</p>
<p>Les deux facteurs angiogéniques impliqués dans la PE les mieux évalués à ce jour sont les marqueurs sFlt-1 (<i>soluble fms-like tyrosine kinase-1</i>) et PIGF (<i>placental growth factor</i>). Par rapport aux femmes qui ne développent pas de PE, ces deux marqueurs sont en déséquilibre, avec un taux sérique élevé de sFlt-1 et une faible concentration sérique de PIGF. Le quotient des deux forme le ratio sFlt-1/PIGF, qui peut être utilisé à titre de test prédictif (biomarqueur) dans le diagnostic de la PE, respectivement pour l'exclure. Le test sFlt-1/PIGF consiste en une analyse quantitative du sFlt-1, un facteur antiangiogénique (antagoniste du PIGF et du VEGF = <i>vascular endothelial growth factor</i>) et du PIGF, un facteur proangiogénique placentaire, dans le sang maternel. Le quotient des deux valeurs est calculé (sFlt-1/PIGF) et reflète le rapport entre les facteurs antiangiogéniques et proangiogéniques. Une PE se caractérise par une augmentation de ce rapport avant la manifestation clinique complète de la maladie (d'après les critères valables actuellement). Ce constat s'appuie sur deux publications importantes: 1. La mise en évidence du lien entre la surexpression du sFlt-1 et le développement d'une PE chez le modèle animal (5) et 2. La constatation du lien entre l'élévation du sFlt-1 et la chute du PIGF chez les patientes qui développent une pré-éclampsie par la suite (6). Plusieurs groupes de recherche indépendants sont parvenus aux mêmes conclusions, avec la participation notamment des auteurs du présent avis d'experts (7, 8). Une vaste étude a ensuite montré que le quotient sFlt-1/PIGF présente la meilleure valeur prédictive, supérieure aux tests réalisés jusqu'ici (pression artérielle systolique, acide urique, etc.) (9). Une étude conduite ultérieurement au Centre de périnatalogie de l'Hôpital universitaire de Berne a confirmé la sensibilité et la spécificité élevées du test auprès d'un collectif de 145 patientes présentant une symptomatologie incertaine, similaire à la PE (10). Par ailleurs une étude analogue a également révélé, en cas de pré-éclampsie établie, une bonne corrélation entre l'importance du ratio et la gravité de la PE, ainsi que son évolution clinique, bien qu'il n'existe aucune valeur seuil (<i>cut-off</i>) certaine du ratio sFlt-1/PIGF pour distinguer une PE légère d'une PE sévère.</p>	<p>IIb IIa IIa IIa</p>
<p>Par la suite une vaste étude multicentrique a permis de démontrer la pertinence diagnostique d'un test sFlt-1/PIGF commercial (11). Ce test a révélé qu'un résultat de <38 (ratio sFlt-1/PIGF) permettait d'exclure la survenue d'une PE au cours de la semaine suivante avec une sensibilité (80%) et une spécificité (78,3%) élevées (AUC=<i>area under the receiver-operator curve</i> de 90%). La valeur prédictive négative était de 99,3%, la valeur prédictive positive de 36,7%. Les valeurs cut-off du test sont validées. Le test satisfait ainsi aux critères d'un test prédictif de la PE efficace et cliniquement efficient. Les caractéristiques prédictives négatives élevées du test permettent donc d'exclure avec une grande certitude le développement d'une pré-éclampsie dans les 1 à 2 semaines à venir.</p>	<p>IIb</p>
<p>Pertinence clinique du test sFlt-1/PIGF Le test sFlt-1/PIGF (de ROCHE) peut être utilisé en complément au contrôle clinique habituel à partir de 20 0/7 SA et permet d'exclure plus rapidement une pré-éclampsie suspectée ou en développement et d'apprécier plus exactement le risque d'issue défavorable de la grossesse. Un résultat négatif du test (quotient inférieur à 38) exclut pratiquement une PE, ce qui permet d'éviter une surveillance en milieu hospitalier dans de nombreux cas. De plus, une étude publiée récemment a montré un raccourcissement significatif du délai jusqu'au diagnostic de la PE et une amélioration de l'issue maternelle (12). Dans cette étude le test Triage PIGF (de QUIDEL) a été utilisé, avec une autre valeur seuil que le ratio sFlt-1/PIGF.</p>	<p>IIa IIb</p>

Indications pour le test sFlt-1/PIGF

En principe les femmes enceintes suivantes peuvent bénéficier de la mesure du ratio sFlt-1/PIGF comme marqueur diagnostique supplémentaire:

Patientes avec une suspicion de PE due à l'apparition récente de signes et de symptômes incertains d'une PE après la 20^e SA, qui ne présentent qu'un seul des signes suivants et ne remplissent pas les critères diagnostiques de la PE:

- élévation de la pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg
- apparition récente ou aggravation d'une protéinurie (sans hypertension)
- formation importante d'œdèmes (visage compris) avec prise de poids rapide > 1 kg par semaine
- céphalées et troubles visuels (scintillements)
- douleurs de l'abdomen supérieur et nausées
- thrombopénie ou élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH) sans autre cause
- retard de croissance intra-utérin du fœtus avec suspicion d'insuffisance placentaire
- Doppler des artères utérines pathologique (PI > 95^e percentile/ notch bilatéral)

L'indication du test Flt-1/PIGF chez ces femmes se base sur les signes et symptômes cliniques.

L'indication s'applique aussi aux patientes présentant un risque accru de PE d'après l'évaluation du risque de PE au 1^{er} trimestre selon la FMF de Londres (Avis d'experts N° 57: Spécification des risques de pré-éclampsie au 1^{er} trimestre) ou d'après la classification des risques selon NICE, et *additionnellement*, en prenant en compte les symptômes cliniques au 2^e/3^e trimestre. (13)

Chez les femmes *asymptomatiques*, avec ou sans facteurs de risque, le test sFlt-1/PIGF est de valeur incertaine. Ce thème est actuellement examiné dans des études mais ne s'est pas encore établi dans la pratique et ne constitue donc pas une indication à la réalisation du test. De surcroît les coûts du test ne sont pas pris en charge dans cette situation (voir ci-dessous).

Interprétation et implications cliniques du test sFlt-1/PIGF

Résultat de test négatif (ratio sFlt-1/PIGF < 38):

Un résultat négatif permet généralement de renoncer à une hospitalisation pour la poursuite de l'évaluation d'une PE, dans les 1 à 2 semaines à venir (valeur prédictive négative 99,3%). En fonction de la situation clinique et des signes / symptômes, une des mesures ambulatoires suivantes peut s'avérer pertinente :

- Recherche de l'origine possible des manifestations cliniques peu claires (p.ex. autres causes de céphalées, de troubles visuels ou de douleurs de l'abdomen supérieur)
- Mesures de la pression artérielle à domicile, par la patiente elle-même, avec enregistrement des données (attention : en cas d'hypertension sévère > 160/100, une hospitalisation est indiquée dans tous les cas)
- Evtl. contrôle par bandelettes urinaires à domicile (dispositif spécial pour l'interprétation d'une protéinurie significative oui/non), en cas d'élévation isolée de la pression artérielle

Le délai de la prochaine visite médicale dépend du tableau clinique, en règle générale entre 1 et 3 semaines.

Résultat de test positif (ratio sFlt-1/PIGF ≥ 38):

Un résultat positif renforce la probabilité de manifestation clinique d'une PE à brève échéance (la valeur prédictive n'est toutefois que de 36,7%). Selon la situation clinique une hospitalisation peut être indiquée pour la poursuite des investigations et l'observation de la mère et du fœtus. En cas de surveillance ambulatoire étroite, il convient d'envisager le transfert dans un centre spécialisé. En raison de la faible valeur prédictive positive, un test positif ne peut pas prédire la survenue d'une PE avec certitude et aucune mesure clinique correspondante (p.ex. l'accouchement) ne peut donc être indiquée. Des études révèlent que lorsque le ratio sFlt-1/PIGF augmente, la probabilité de développement d'une PE s'accroît également et le délai d'apparition est raccourci. Le seuil pour une probabilité élevée de PE est de >85 avant la 34^e SA, et de >110 à partir la 34^e SA.

Ib

IIa

IIb

IIb

<p>Répétition du test sFlt-1/PIGF: Après un premier test négatif, il peut être pertinent de le répéter après 1 à 3 semaines selon la situation clinique, les symptômes et l'évolution, car la dynamique du développement de la PE peut ainsi être évaluée. Ceci concerne particulièrement les patientes présentant un risque accru de PE. La puissance d'exclusion d'une PE (valeur prédictive négative) est élevée pour une durée de 1 à 2 semaines. L'évidence à ce sujet est limitée, mais correspond à la justification sous-jacente du seuil fixé, à savoir un «cut-off» de 38.</p>	III
<p>Patientes avec une PE établie Ces patientes font généralement l'objet d'une prise en charge en milieu hospitalier, le moment optimal et le mode d'accouchement devant être déterminés en fonction de la situation clinique. En cas de PE établie, il existe une corrélation entre la valeur du test sFlt-1 / PIGF et la gravité de la PE et de son évolution. Pour une PE déjà diagnostiquée la valeur du ratio sFlt-1/PIGF peut contribuer à une meilleure évaluation de la sévérité et de la dynamique de la maladie. Toutefois, à ce jour peu de données viennent appuyer la pertinence du test sFlt-1/PIGF dans cette situation; il devrait donc être réservé si possible à un cadre d'études cliniques. Important: le ratio sFlt-1/PIGF ne doit pas constituer l'unique paramètre utilisé pour l'indication de l'accouchement, mais d'autres variables telles que l'âge gestationnel, la sévérité de la pré-éclampsie, l'atteinte du fœtus, etc. doivent également être prises en compte.</p>	
<p>Analyse coûts-bénéfices du test sFlt-1/PIGF Des études valables sont disponibles sur le thème de l'analyse des coûts-bénéfices (14). L'analyse de la « Diagnostic Guidance » de NICE (3) révèle également un bénéfice socio-économique important. Une étude a aussi été réalisée récemment en Suisse, avec des résultats similaires. (4)</p>	III
<p>Prise en charge des coûts par les caisses maladie <u>Le test sFlt-1/PIGF a été intégré à la liste d'analyses depuis le 1^{er} juillet 2019 et est donc remboursé par les caisses maladie. Les conditions au remboursement par l'assurance sont les suivantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - À partir de 20 0/7 SA - Suspicion de pré-éclampsie - Contrôle de suivi en cas de pré-éclampsie manifeste - Prescription du test exclusivement par des médecins FMH gynécologie-obstétrique <p><i>Le test n'est pas à la charge des caisses pour le dépistage de femmes enceintes asymptomatiques</i></p>	
<p>Résumé</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>La pré-éclampsie est une maladie grave, associée à une morbi-mortalité maternelle et fœtale importante</u> - <u>Le diagnostic précoce d'une PE en développement, avec des interventions cliniques réalisées opportunément, entraîne une réduction de la morbi-mortalité maternelle et néonatale</u> - <u>Le déséquilibre entre les facteurs (anti-) et proangiogéniques placentaires est décisif dans la pathogenèse de la pré-éclampsie; celui-ci peut être détecté dans le sang maternel à l'aide du test sFlt-1 / PIGF, et précède le diagnostic de PE de quelques semaines. Le test sFlt-1 / PIGF peut donc être utilisé à des fins diagnostiques dans la pratique clinique quotidienne</u> - <u>Le test sFlt-1 / PIGF peut être utilisé à partir de 20 SA chez des patientes présentant des signes ou symptômes incertains d'une PE. Un résultat négatif du test sFlt-1 / PIGF exclut avec une probabilité élevée le développement d'une PE pour une période de 1 à 2 semaines, permettant une prise en charge ambulatoire dans la plupart des cas et évitant généralement des examens de laboratoires plus complexes. Le test sFlt-1 / PIGF est remboursé par les caisses maladie pour cette indication</u> 	IIa Ia IIa IIa

<ul style="list-style-type: none"> - <u>Un résultat positif du test sFlt-1 / PIGF ne permet pas à lui seul de diagnostiquer une PE. Mais, en fonction de l'ampleur du ratio sFlt-1 / PIGF Ratio, il existe une probabilité élevée de développer une PE dans les prochains jours à semaines</u> - <u>La réalisation du test sFlt-1 / PIGF peut également s'avérer utile chez des patientes présentant une PE établie, afin de procéder à une meilleure estimation de la sévérité et de la dynamique de la pré-éclampsie. Le bénéfice clinique n'a toutefois pas été prouvé à ce stade. L'évidence est également insuffisante à l'heure actuelle pour évaluer le bénéfice du test sFlt-1 / PIGF chez des patientes présentant un risque élevé de PE, basé sur les antécédents (ATCD de PE ou de syndrome de HELLP, diabète sucré, risque accru dans le dépistage de la PE), mais ne présentant pas de signes ou de symptômes de PE.</u> <p>Bibliographie</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Purde et al. Swiss Med Wkly 2015; 145: w14175 (2) https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf (3) NICE diagnostic guidance: PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia. https://www.nice.org.uk/guidance/dg23 (4) Hodel M, Blank PR, Marty P, Lapaire O. sFlt-1/PIGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. Dis Markers 2019; 14 (5) Maynard et al., J Clin Invest 2003; 111: 649-58 (6) Levine et al. N Engl J Med 2004: 350 (7) Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199: 266.e1-6 (8) Huhn EA, Kreienbühl A, Hoffmann I, Schoetza A, Lange S, Martinez de Tejada B, Hund M, Hoesli I, Lapaire O. Diagnostic Accuracy of Different Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Placental Growth Factor Cut-Off Values in the Assessment of Preterm and Term Preeclampsia: A Gestational Age Matched Case-Control Study. Front Med (Lausanne). 2018; 5: 325 (9) Rana et al, Circulation 2012; 125: 911-9 (10) Baumann et al., submitted for publication (11) Zeisler et al. N Engl J Med 2016; 374; 13-22 (12) Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC; PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2019; 393: 1807-18 (13) Poon LC, Galindo A, Surbek D, Chantraine F, Stepan H, Hyett J, Tan KH, Verlohren S. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in the second and third trimesters of pregnancy: a comprehensive approach. Ultrasound Obstet Gynecol 2019 Sep 10 (14) Vatish M et al. sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Dec;48(6):765-771 	<p>IIa</p> <p>IV</p>
---	----------------------

Date: 2 décembre 2019

Déclaration de conflits d'intérêts :

Daniel Surbek: Conférences et Advisory Board Roche Diagnostics

Markus Hodel: Advisory Board Roche

Marc Baumann: Aucun

Olav Lapaire: Honoraires de consultant de Roche

Niveau de preuve	Grade de recommandation
Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	B Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)
IIa Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	Le point de bonne pratique Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive
III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	
IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.