



SAMEV

12^{ème} Congrès national de
médecine vasculaire

18-19 mai 2023

Hôtel Mercure , Alger

PREECLAMPSIE

**DE SA PHYSIOPATHOLOGIE A L'INTERET DU PLGF ET DU
sFlt-1 DANS SA PRISE EN CHARGE**

AKSAS Kahina, A. ZENATI, M.MAKRELOUF
Laboratoire Central de Biologie
CHU de Bab El Oued

LA PRÉÉCLAMPSIE : grave maladie

- ❑ Une maladie de **l'endothélium maternel**.
- ❑ Pathologie **de la grossesse** d'origine **placentaire**.
- ❑ Pathologie **non retrouvée chez l'animal**.
- ❑ Pathologie **multifactorielle**

La prééclampsie : grave maladie

La PE est un véritable problème de santé publique dans tous les pays du monde.

- 2% - 5% des grossesses / 20% des grossesse à risque
- Selon l'OMS, les **THG** sont la cause de:
 - **18%** de la **mortalité maternelle** mondiale
 - **26%** des **décès néonataux**
 - d'une **morbidité foétale** importante par le biais de la **prématurité** et du **RCIU** qu'elle induit étant donné que

l'induction de l'accouchement est le seul traitement curatif connu de cette pathologie

Diagnostic de la prééclampsie

HTAg + protéinurie > 0,3 g/24 h



➤ HTA : PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg

Au moins à 2 occasions consécutives, séparées d'au moins 6 heures

Non pas toujours



HTAg + Critère inverse

Critères inverses

Anomalie biologique

- Protéinurie $\geq 0.3\text{g}/24\text{h}$
- Créatinine $> 11\text{ g/l}$
- plaquette $< 100\ 000/\text{mL}$
- albuminémie $< 20\text{g/L}$
- ALAT \uparrow
- LDH \uparrow

Signes cliniques

- Céphalée persistante
- Troubles visuels
- Douleur abdominale
- OAP
- Éclampsie
- RCIU
- MFIU

Exploration de la **PHYSIOPATHOLOGIE** ⇒ Découverte des biomarqueurs

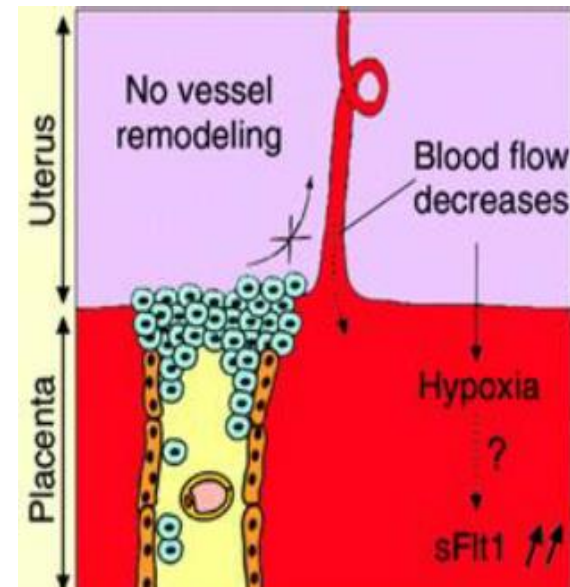
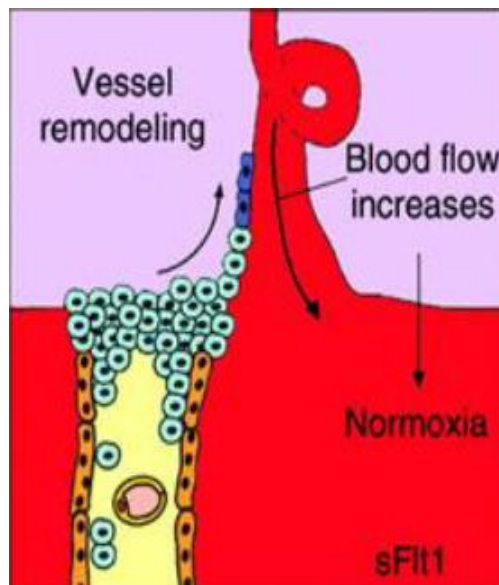
Maladies **multifactorielle** et **complexe** : Immunologiques / Génétiques

/Environnementales (hypoxie et malnutrition)/Inflammatoire / Le stress oxydant

⇒**Défaut d'invasion des artères utérines/CTEV**

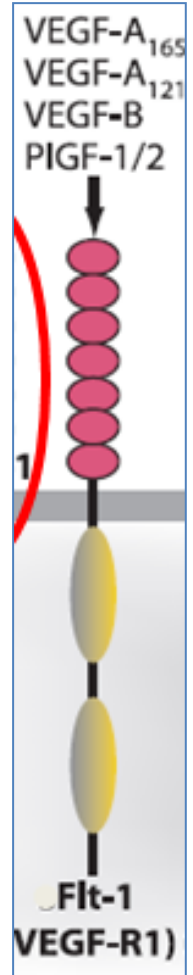
↘ **PLGF**

⇒**Défaut de remodelage vasculaire**



PLGF

- ❑ Facteur de croissance vasculaire
- ❑ Produit par le CV, le ST, et le CTEV
 - Stimule la **prolifération** et la **migration** des cellules endothéliales
 - Stimule l'**angiogenèse** et la **vasodilatation**
- ❑ Activités /récepteurs tyrosine kinase **Flt-1** exprimés sur les **cellules endothéliales maternelles**



↓ PLGF

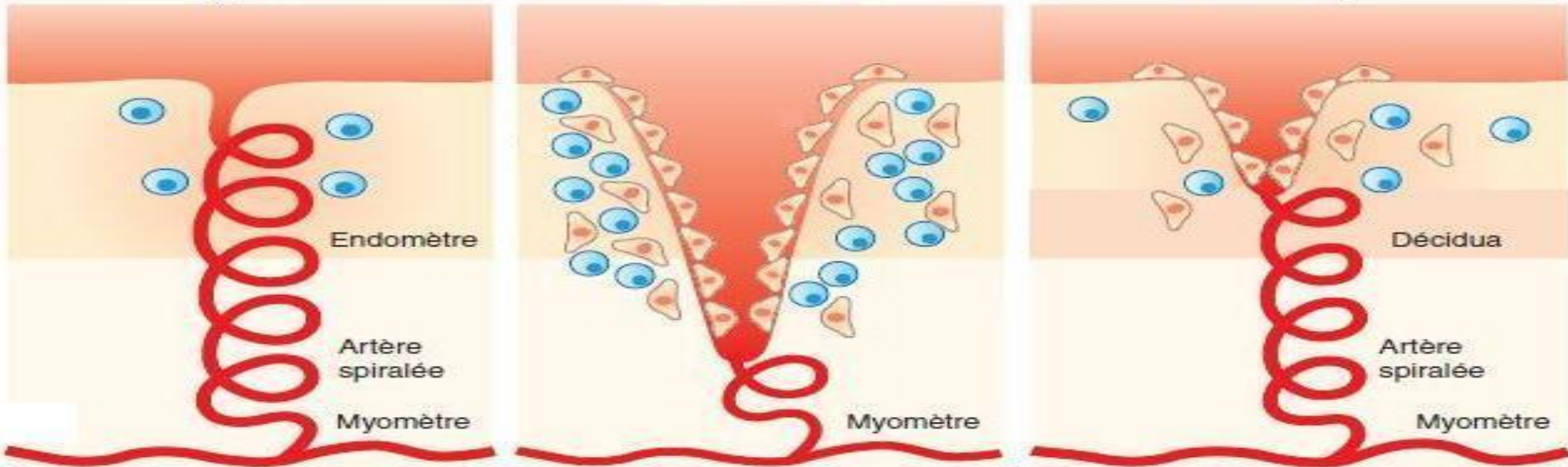
Défaut de remodelage vasculaire

⇒ LES ARTÈRES SPIRALÉES RESTENT **HYPERPLASTIQUE** CONSERVENT LEUR POTENTIEL **VASOCONSTRICTEUR** AVEC **↓ DU DÉBIT SANGUIN** DANS LA CHAMBRE INTERVILLEUSE.

Hors grossesse

Grossesse normale

Prééclampsie



Insuffisance de la perfusion utéro-placentaire



Ischémie utéro-placentaire (hypoxie)



Apoptose Placentaire

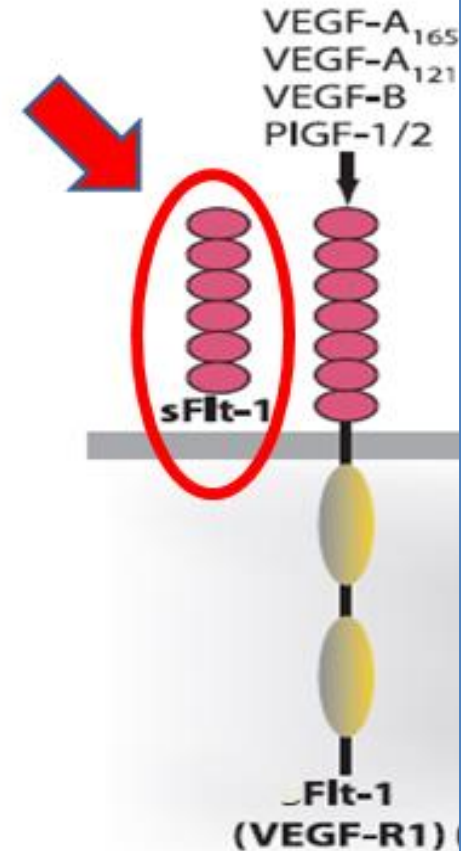
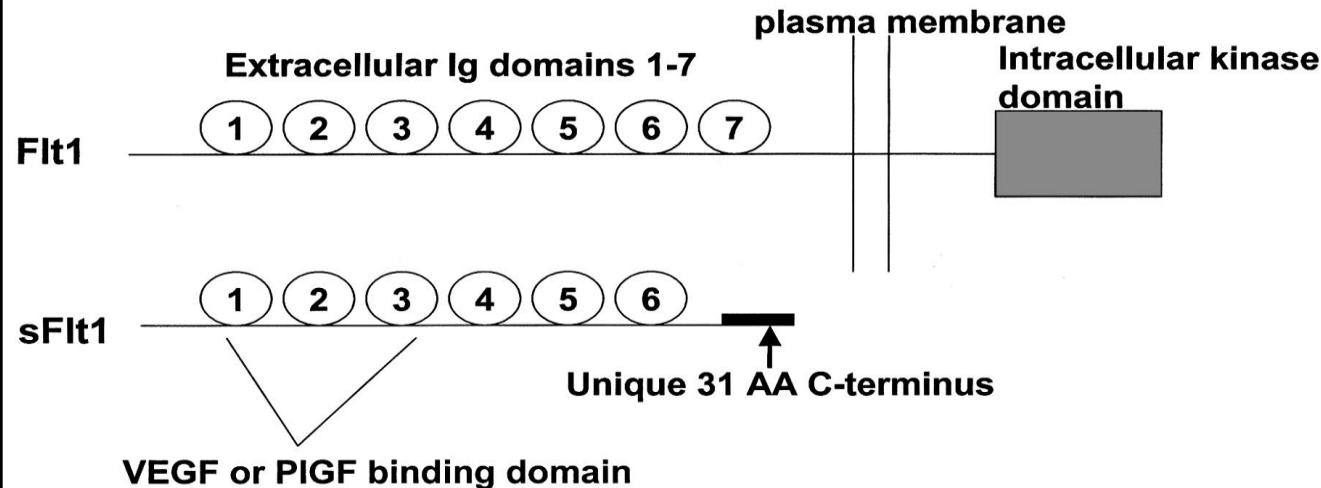


Libération dans la circulation maternelle molécules **endothélio-toxique**
Cytokines pro inflammatoires TNF- α et d'IL-1 + radicaux libres + lipides oxydés +
débris syncytiaux + s Endogline +
sFlt-1

sFlt1

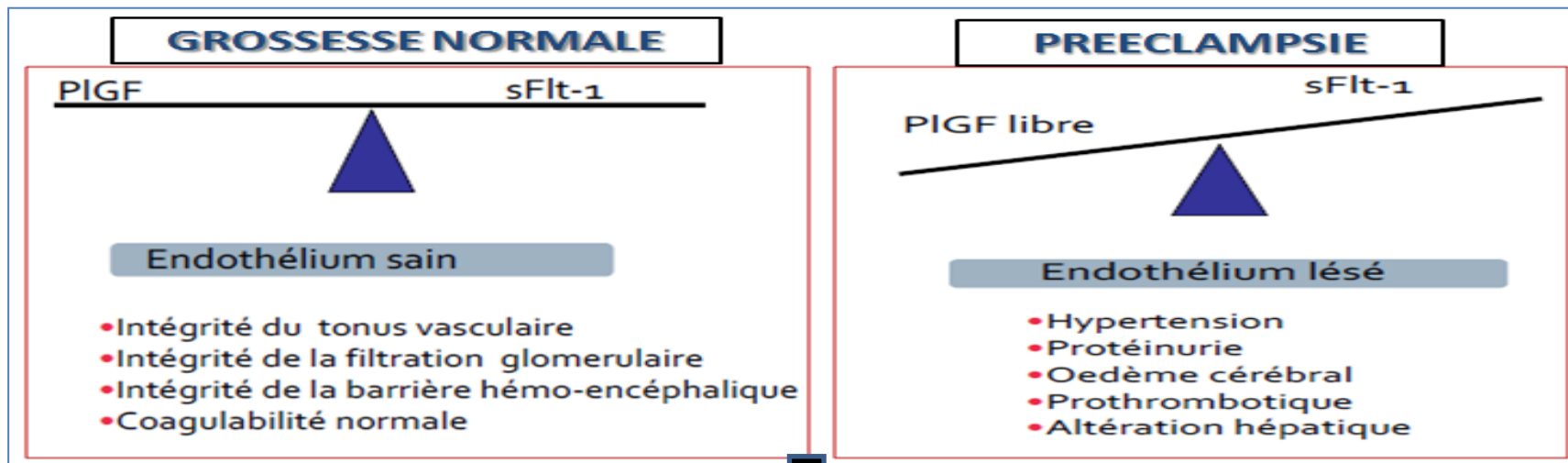
- ❑ Protéine **anti-angiogénique** (687 AA)
- ❑ Forme tronquée **Flt-1** récepteur naturel de PLGF
- ❑ Grossesse normale:

sFlt1 participe à l'homéostasie angiogénique



PREECLAMPSIE = DÉSÉQUILIBRE ANGIOGÉNIQUE

Entre facteurs proangiogéniques **PLGF** et antiangiogéniques **sFlt-1**



Activation des cellules endothéliales et leur altération fonctionnelle
= **Endothélioses** ⇔ Diverses **angiopathies**

DÉFAILLANCE MULTIVISCÉRALE

Physiopathologie conséquences I

▶ I

- ▶ Activation de la coagulation
- ▶ Agrégation des plaquettes
- ▶ Altération de la paroi capillaire avec conséquence
 - Fuite de protéines et de liquide dans l'interstitium

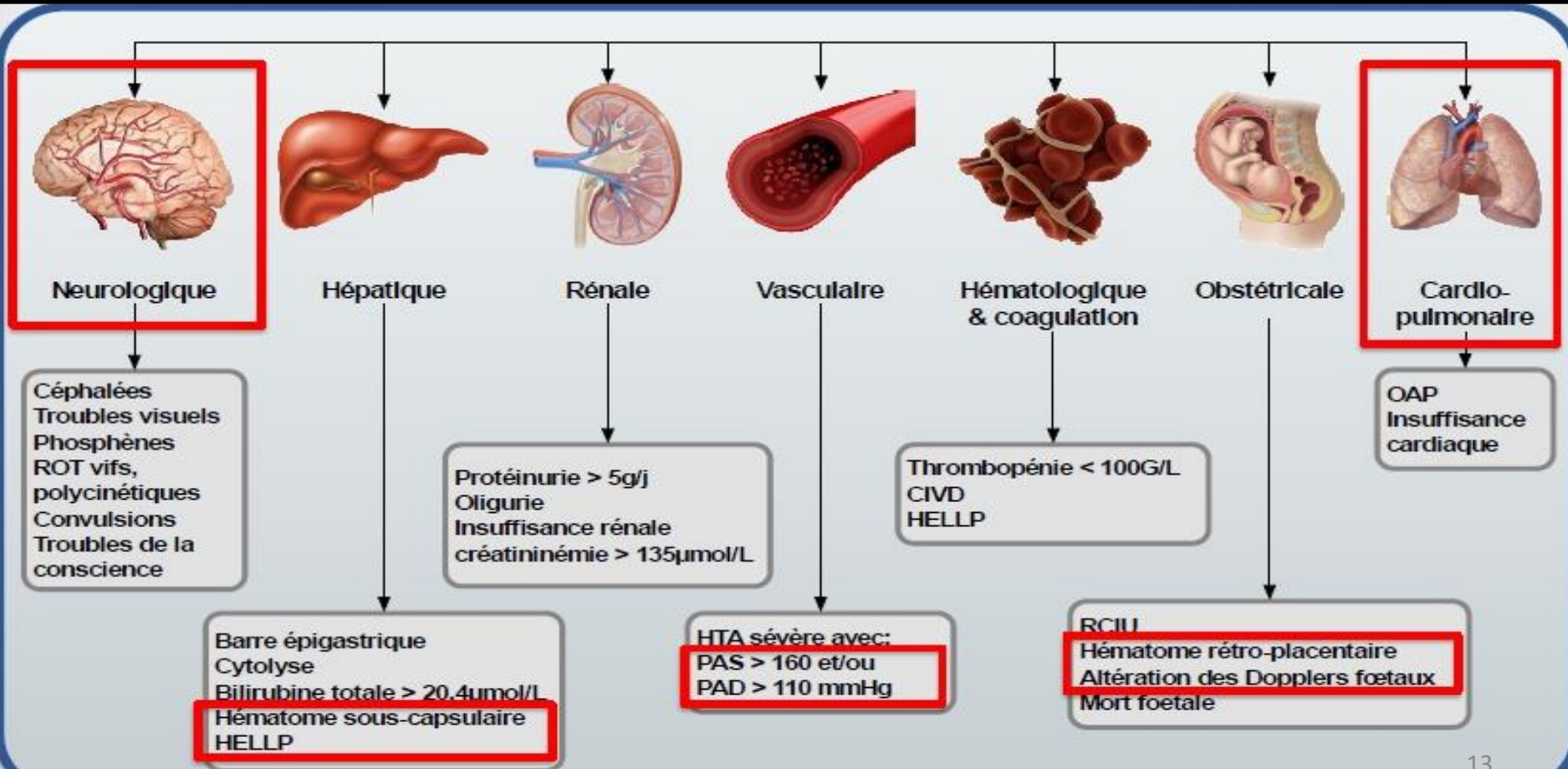
▶ II

Formation de micro-thrombies

- Atteinte potentielle de tous les organes maternels

Conséquence des micro-angiopathies

LA PRÉÉCLAMPSIE : ENDOTHELIOSE GENERALISEE



LA PRÉÉCLAMPSIE : Complications à long terme

La PE est reconnue comme **facteur de risque** de:

- **Maladies cardiovasculaires**
- **Maladies rénales**
- **AVC**

survenant plus tard dans la vie:

- Chez la mère (**après 05ans**)
- Chez l'enfant (**adulte**)

RÔLE DE LA BIOLOGIE

Place du laboratoire d'analyse médicale

Aujourd'hui, grâce à:

- Une **meilleure compréhension de la physiopathologie de la PE**
- Et au **développement des techniques de dosage**

l'exploration biologique de la prééclampsie a été rendue possible via le dosage automatisé du **PLGF** et **du sFlt-1**.

❑ **Au départ** l'utilisation de ces biomarqueurs n'avait comme objectif que le ***diagnostic et le pronostic materno-foetale*** de la prééclampsie.

Mais

❑ **Actuellement** ils sont surtout étudiés dans le cadre du ***dépistage précoce*** de cette maladie au cours des **deux premiers trimestres de grossesse**.

Intérêts du dosage du sFlt-1 et PLGF

- 1. Diagnostic de certitude de la PE**
2. Marqueurs de gravité de la PE
3. Dépistage précoce de la PE

1- Diagnostic de certitude

Le rapport **sFlt1/PlGF** permet de distinguer entre:

prééclampsie

l'hypertension gestationnelle

l'hypertension chronique

⇒ réduit le taux d'erreurs de diagnostic de la prééclampsie dans la population à haut risque.



The clinical value of PlGF and the sFlt1/PlGF ratio in the management of hypertensive pregnancy disorders: A retrospective real-world study in China

Hao Yang^{a,b,1}, Fang Guo^{a,c,1}, Qin Guo^b, Yifei Wang^b, Ping He^a, Hongbo Zhang^{b,d,*}, Shuaiyu Wang^{a,e,*}

	HP (n = 122)	GH (n = 144)	CH (n = 28)	PE (n = 72)	sPE (n = 76)	FGR/PA (n = 38)
Angiogenic markers						
sFlt1, pg/mL, median (IQR)	2892 (2048–4352)	3419 (2268–5192)	2804 (2130–5104)	6755 ^{a,b,c} (3504–8820)	10812 ^{a,b,c,d,e} (5473–15004)	3518 (2478–6070)
PlGF, pg/mL, median (IQR)	267 (176–510)	227 (113–447)	235 (136–479)	125 ^{a,b,c} (88–225)	73 ^{a,b,c,d,e} (36–116)	149 ^a (84–294)
sFlt1/PlGF, median (IQR)	11.4 (4.1–20.5)	15.7 (5.3–38)	10.5 (4.3–25.7)	46.3 ^{a,b,c} (17.5–96.4)	144.2 ^{a,b,c,d,e} (61.6–359.7)	27.7 ^a (11.9–64.9)

1- Diagnostic de certitude

1. Tous les signes cliniques de type douleurs abdominales, céphalées ou les anomalies biologiques citées plus haut **ne sont pas forcément des stigmates de PE.**
2. L'éclampsie, le syndrome HELLP et la stéatose aiguë gravidique peuvent apparaître de **façon inaugurale sans HTA** préalablement constatée et **sans protéinurie** initiale.
3. DC difficile à établir: gestantes déjà **hypertendues** ou présentant une **pathologie rénale : Dc PE surajoutée**
4. Existence de **formes atypiques** de PE : PE **précoce**, PE **tardive**, PE **Normotensive** et PE **normoprotéinurique**

Intérêts du dosage du sFlt-1 et PLGF

1. Diagnostic de certitude de la PE
- 2. Marqueurs de gravité de la PE**
3. Dépistage précoce de la PE

2- Intérêt pronostique (évaluation de la sévérité)

- Des taux sériques \nearrow de sFlt-1 et, en revanche, \searrow de PLGF sont corrélés à:
 - une \nearrow de la PA
 - à un dysfonctionnement endothélial
 - à la prématurité de l'accouchement
 - au RCIU
 - ainsi qu'à la sévérité et à la précocité de la PE.

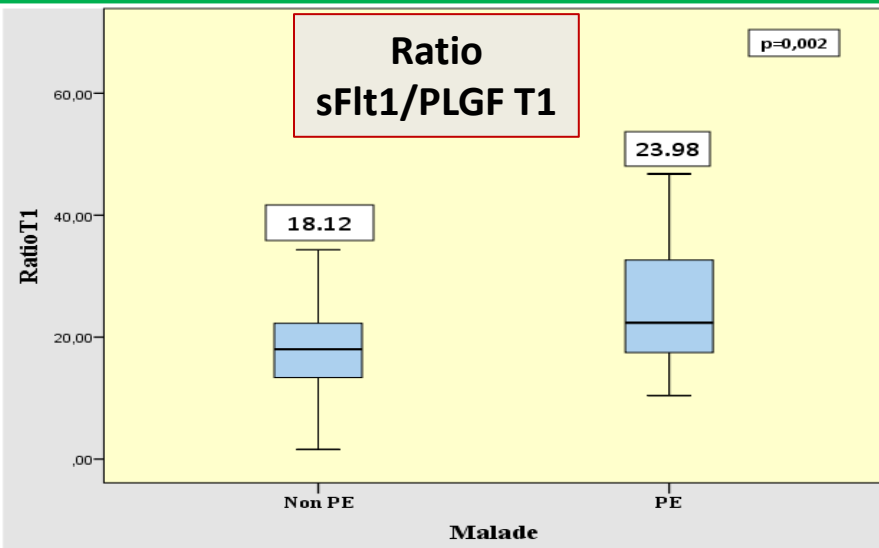
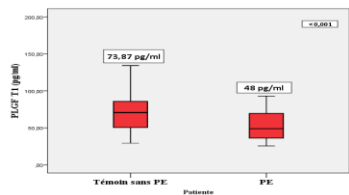
Ratio sFlt-1/PIGF serait donc non seulement un marqueur fidèle et fiable pour le Dc de la PE, mais contribuerait aussi à en évaluer la gravité.

Intérêts du dosage du sFlt-1 et PLGF

1. Diagnostic de certitude de la PE
2. Marqueurs de gravité de la PE
3. **Dépistage précoce de la PE au cours des deux premiers trimestres de grossesse**

Comparaison des taux des marqueurs angiogéniques entre témoins non PE et gestantes PE à T1

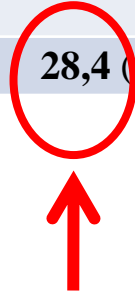
PLGF T1



Etude	Type d'étude	PE	Témoin	p
Notre étude	Cohorte prospective (195)	48 (36,3-67,5)	73,8	DS
Thadani 2004	Cas-témoins (40/80)	23±24	63±145	DS
Levine RJ. 2004	Cas-témoins (120/120)	90	142	DS
Poon LCY, 2009	Cas-témoin 157/418	25.8	33.7	DS
Crovetto F. 2015	Cohorte prospective (1156)	16,6	21,4	DS

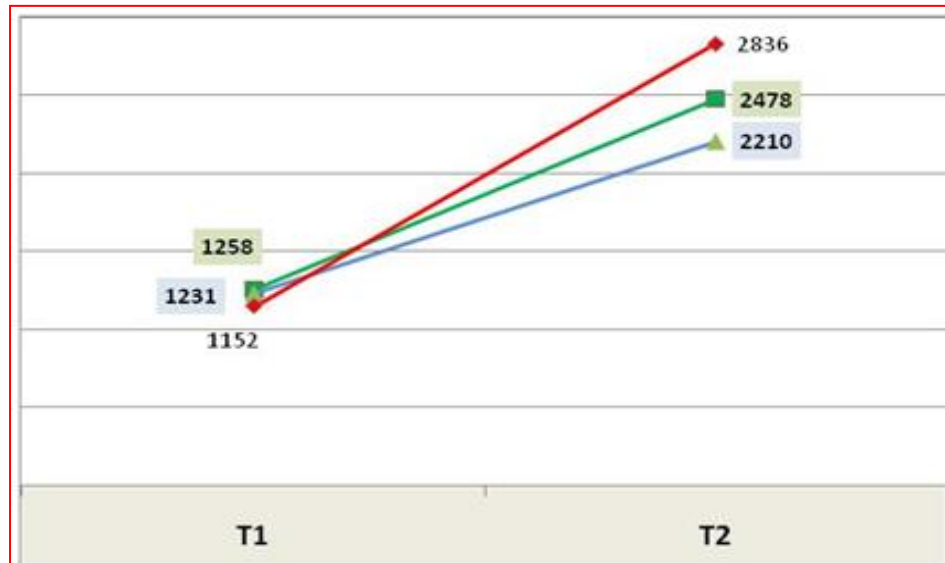
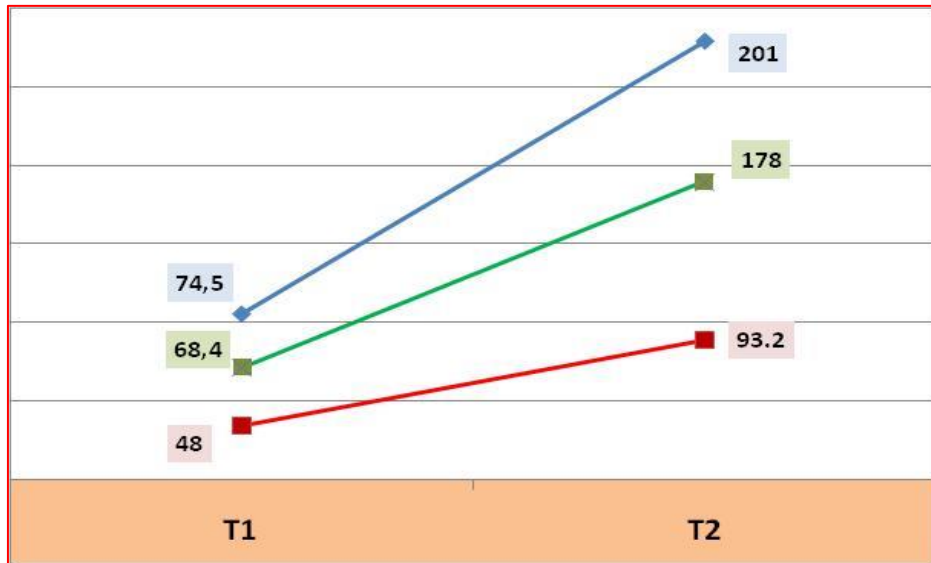
Comparaison des taux médians des marqueurs angiogéniques entre témoins non PE et gestantes PE à T2

Variables à T2	Non PE (n=170)	PE (n=25)	p
PLGF (pg/ml)	201 (164,25-244,75)	93,2 (79,38-111,91)	<0,000
sFlt1 (pg/ml)	2229 (1968-2589)	2836,5 (1956,5-3202)	0,03
Ratio	11,41 (9,28-13,75)	28,4 (21,93-34,05)	<0,000



Cinétique des marqueurs entre le premier et le deuxième trimestre

Variables	HTAg (n=11)	PE (n=25)+++++	Témoin (159)
Δ PLGF (pg/ml)	116 (75.94-164.35)	45.17 (23.9-61.42)**	127.7 (89.03-163.3)
Δ sFlt-1 (pg/ml)	1246 (764-1457.5)	1700 (655-2093.8)*	1022 (602-1455.5)
Δ RATIO	-5.68 (-8.32--1.12)	3.25 (-3.7-11.49)*	-6.04 (-11--1.32)



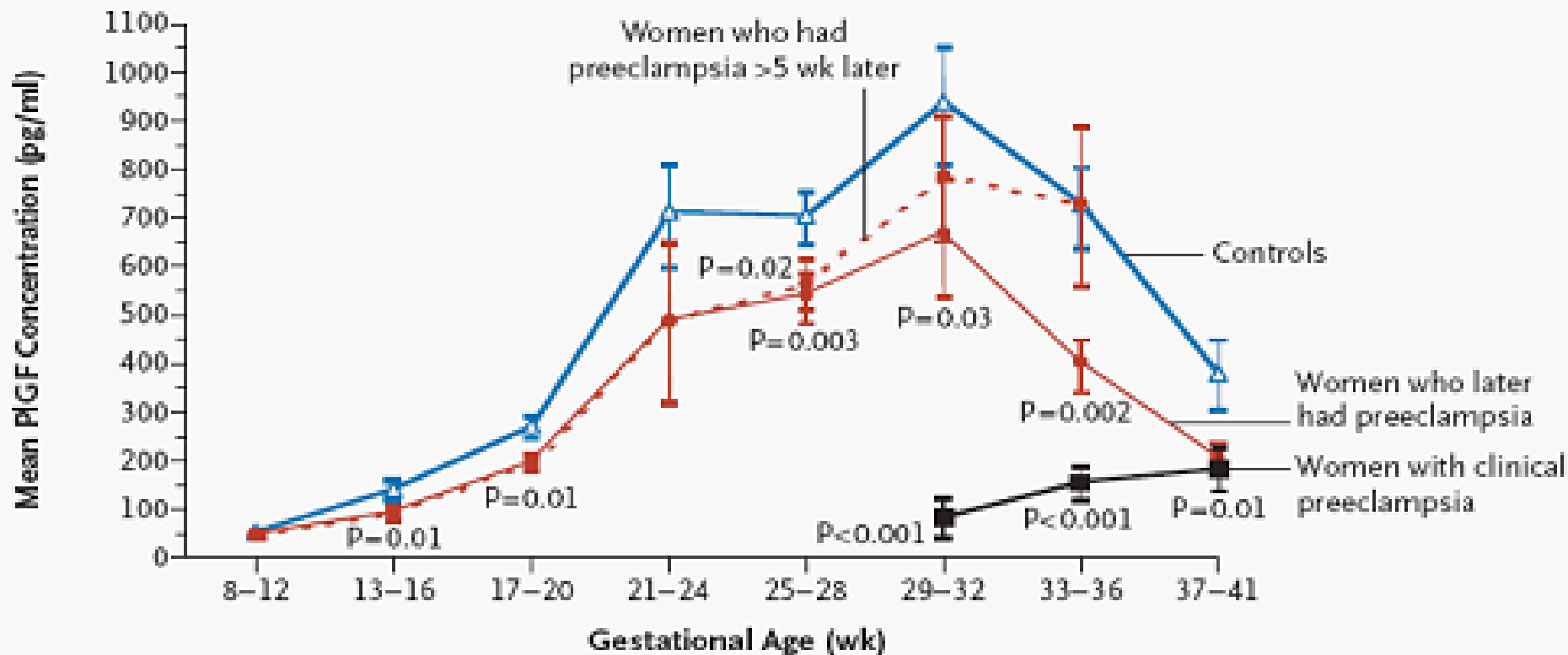
Le ratio Ratio sFlt1/PLGF T2 est le plus performant

Pour une valeur seuil de 18.4

- AUC = **0,96**
- La sensibilité = **88%**
- Spécificité = **95%**
- VPN = **98%**
- VPP = **72%**

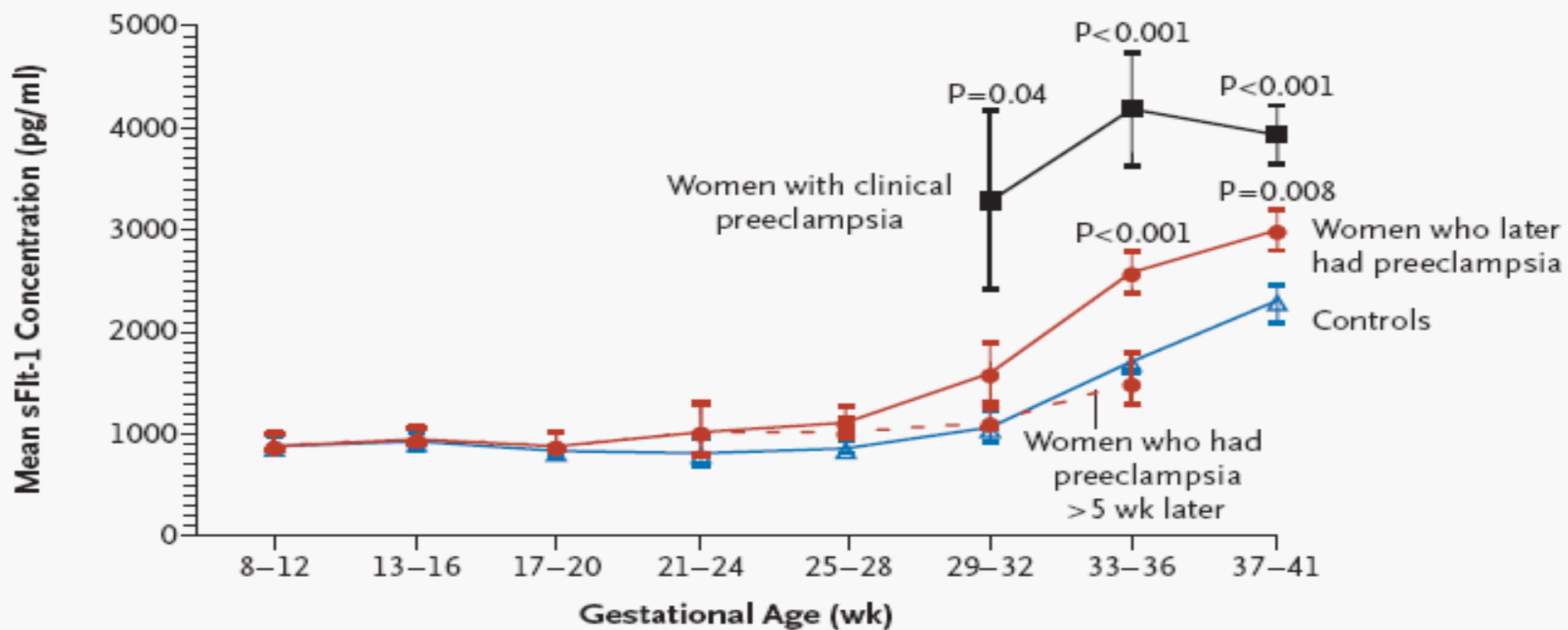


PLGF



Le taux de **PLGF** apparait significativement abaissé plus de **11 semaines avant** l'apparition de la PE.

sFlt-1



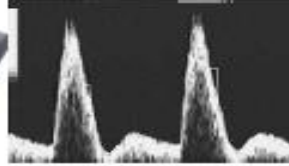
Conclusion

- ❑ L'exploration biologique de la PE, a permis de découvrir de nombreux marqueurs directement liés à sa physiopathologie dont les plus importants sont le **PLGF** et le **sFlt1**.
- ❑ Ces marqueurs présentent un triple intérêt: Diagnostic de certitude, prédiction à court terme et DEPISTAGE
- ❑ La définition **du seuil** de concentration pathologique permet **le dépistage et la prédiction de la PE**

Algorithmes de dépistage



Population à risque



TA
Doppler Utérin

Ratio sflt1/PLGF

Surveillance
Écho-obstétricale
renforcée

Dosage du
ratio sFlt-1/PIGF



- Age > 40 ans
- IMC > 30 kg/m²
- Grossesse multiple
- Antécédent de PE
- HTA chronique
- Protéinurie isolée
- ATCD néphrologiques, greffe rénale
- Diabète de type I ou II
- Perturbations hépatiques
- Thrombophilie
- RCIU vasculaire
- Marq sériques anormaux