

POINT ACTUALITES 2017

Pr Lionel Carbillon

Hôpital Jean Verdier

Université Paris 13



The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1993, by the Massachusetts Medical Society

Volume 329

OCTOBER 21, 1993

Number 17

PREVENTION OF PREECLAMPSIA WITH LOW-DOSE ASPIRIN IN HEALTHY, NULLIPAROUS PREGNANT WOMEN

Baha M. Sibai, M.D., Steve N. Caritis, M.D., Elizabeth Thom, Ph.D., Mark Klebanoff, M.D.,

Efficacité optimale de l'aspirine SI

- d'un traitement précoce (< 15-16 SA)
- au moins 100 mg (150 mg ?) asp chaque soir
- importance de l'observance +++
- ciblé sur groupe à risque :

QUELLE SÉLECTION ??

CLINICAL OPINION

Prevention of preeclampsia: A big disappointment

Baha M. Sibai, MD

Memphis, Tennessee

Preeclampsia is a multisystem disorder of unknown etiology. During the past 2 decades, numerous clinical reports and randomized trials described the use of various methods to prevent or reduce the incidence and severity of preeclampsia. These methods were used in an attempt to correct certain abnormalities such as biochemical imbalance, a pathophysiologic mechanism, or a dietary deficiency. There are at least 15 randomized trials evaluating the use of various antihypertensive drugs including diuretics for the prevention of preeclampsia. Results of these trials reveal no such benefit. There are few randomized trials evaluating magnesium (n = 2), zinc (n = 2), or fish oil supplementation (n = 3) to prevent preeclampsia. The majority of these trials had limited sample size; however, results reveal minimal-to-no benefit. There are 7 placebo-controlled trials evaluating calcium supplementation during pregnancy. Findings of these trials reveal that calcium supplementation does not reduce the incidence of preeclampsia in healthy nulliparous women. The majority of randomized trials for the prevention of preeclampsia have used low-dose aspirin. Results of early single-center trials demonstrated an average reduction of preeclampsia of 70% with low-dose aspirin. However, results of recent large multicenter trials (n = 7) that included >27,000 women revealed minimal-to-no benefit. Until the pathogenesis of preeclampsia is well defined, prevention of this syndrome with any modality remains unlikely. (Am J Obstet Gynecol 1998;179:1275-8.)

Key words: Preeclampsia, prevention, fish oil, calcium, aspirin

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812



AUGUST 17, 2017

VOL 377 NO. 7

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.

Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation

N. O'GORMAN¹, D. WRIGHT², L. C. POON^{1,3#} , D. L. ROLNIK¹, A. SYNGELAKI¹ ,
A. WRIGHT², R. AKOLEKAR^{1,4}, S. CICERO⁵, D. JANGA⁶, J. JANI⁷, F. S. MOLINA⁸,
C. DE PACO MATA LLANA⁹, N. PAPANTONIOU¹⁰, N. PERSICO¹¹, W. PLASENCIA¹², M. SINGH¹³
and K. H. NICOLAIDES^{1#}

Etude de validation de l'algorithme utilisé dans l'étude ASPRE

First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy

Leona C.Y. Poon, Nikos A. Kametas, Nerea Maiz, Ranjit Akolekar, Kypros H. Nicolaides

Hypertension. 2009;53:812-818.

- 7797 grossesses uniques,
- incluant 34 prééclampsies (PE) requérant un accouchement avant 34 SA (PE précoce) et 123 PE tardive
- Dans chaque cas, les mesures de PAM, des index de pulsatilité au DAU, PAPP-A et PlGF, ont été converties en MoM en fonction des caractéristiques maternelles dans le groupe contrôle.

First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy

Leona C.Y. Poon, Nikos A. Kametas, Nerea Maiz, Ranjit Akolekar, Kypros H. Nicolaides

Hypertension. 2009;53:812-818.

“Il est possible que la différence de performance de prédiction entre prééclampsie précoce et tardive reflète un spectre continu et large d’insuffisance placentaire.

Cette différence peut aussi être interprétée comme une preuve supplémentaire en faveur d’une expression clinique similaire de processus physiopathologiques distincts :

De récentes études ont suggéré que la prééclampsie précoce est associée à un état de vasoconstriction périphérique et des anomalies villosuses et vasculaires, tandis que dans la prééclampsie tardive la morphologie et l’histologie placentaires sont normales, mais avec plus de troubles du métabolisme glucidique et un état hyperdynamique avec basses résistances périphériques ressemblant à celui des patientes obèses hors grossesse.

Notre modèle incluant des variables reflétant la fonction placentaire, (PAPP-A and PlGF, DAU), il n’est pas surprenant que sa performance soit moins bonne pour la maladie tardive.”

A Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia

David Wright^a Ranjit Akolekar^b Argyro Syngelaki^b Leona C.Y. Poon^b
Kypros H. Nicolaides^{b, c}

- Modèle de prédiction « du temps de survie »
- À partir de risques « concurrents »
- Dans ce modèle l'âge gestationnel auquel survient la naissance pour prééclampsie est traitée comme une variable continue, au lieu d'une variable catégorielle subdivisant le groupe Prééclampsie en Prééclampsie précoce/Prééclampsie tardive

Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers

Ranjit Akolekar^{b, d} Argyro Syngelaki^{b–d} Leona Poon^b David Wright^a
Kypros H. Nicolaides^{b, c}

^aSchool of Computing and Mathematics, Plymouth University, Plymouth, ^bHarris Birthright Research Centre of Fetal Medicine, King's College Hospital, and ^cDepartment of Fetal Medicine, University College Hospital, London, and ^dDepartment of Fetal Medicine, Medway Maritime Hospital, Gillingham, UK

- Algorithme développé à partir de 58 884 grossesses uniques à 11-13 SA, incluant 1426 prééclampsies (2.4%)
- PAPP-A sérique disponible dans tous les cas
- IP au DAU pour 45 885 GRS, dont 1245 (2,7%) PREE
- PAM dans 35 215 GRS, dont 979 (2,8%) PREE
- PLGF sérique dans
- GRS, dont 385 (2,7%) PREE

Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers

Ranjit Akolekar^{b,d} Argyro Syngelaki^{b-d} Leona Poon^b David Wright^a
Kypros H. Nicolaides^{b,c}

Combinaison

- des caractéristiques démographiques maternelles
- des antécédents médicaux et obstétricaux

et de la mesure

- de l'index de pulsatilité de l'artère utérine
- de la pression artérielle moyenne
- de la protéine placentaire PAPP-A et le facteur de croissance placentaire PlGF à 11-13 SA

peut identifier 54% des PREE et 96% des grossesses qui évolueront vers une PREE < 34 SA

OBSTETRICS

Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history

Am J Obstet Gynecol 2015;213:62.e1-10.

David Wright, PhD; Argyro Syngelaki, RM; Ranjit Akolekar, MD;
Leona C. Poon, MD; Kypros H. Nicolaides, MD

L'objectif de cette étude de 120 492 grossesses uniques, incluant 2704 prééclampsies (2.2%) était de comparer la performance du dépistage à partir de caractéristiques et antécédents médicaux/obstétricaux maternels avec la méthode recommandée par le National Institute of Clinical Excellence

OBSTETRICS

Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history

Am J Obstet Gynecol 2015;213:62.e1-10.

David Wright, PhD; Argyro Syngelaki, RM; Ranjit Akolekar, MD; Leona C. Poon, MD; Kypros H. Nicolaides, MD

NICE : risque accru de prééclampsie “if 1 high risk factor or more than 1 moderate risk factor for pre-eclampsia”

FACTEURS DE RISQUE DE PREECLAMPSIE

Nouveau modele

Facteurs de risque élevé :

- HTA lors d'une grossesse antérieure
- Maladie autoimmune (lupus ou SAPL)
- Diabète type 1 ou 2
- antécédents personnels ou familiaux de prééclampsie
- Diabète, lupus, SAPL

- Maladie rénale chronique

Facteurs de risque modéré :

- âge 40 ans ou plus
- BMI de 35 kg/m² à la 1ère visite
- Âge et poids (en variables continues)

- Histoire familiale de prééclampsie

- Intervalle > 10 ans depuis la dernière GRS
- Histoire médicale d'hypertension chronique
- 1ère grossesse
- FIV
- Grossesse multiple
- Afro-Caribbean et South Asian racial origin

OBSTETRICS

Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history

Am J Obstet Gynecol 2015;213:62.e1-10.

David Wright, PhD; Argyro Syngelaki, RM; Ranjit Akolekar, MD;
Leona C. Poon, MD; Kypros H. Nicolaides, MD

- Facteur avec le plus fort risque = HTA
- Pas d'interaction avec âge, lupus érythémateux, SAPL, poids maternel
- Antécédents familiaux de prééclampsie, diabète, FIV : effet chez patientes sans HTA, pas d'effet si HTA
- L'amélioration de performance du test par ces caractéristiques maternelles et les antécédents obstétricaux, en comparaison des critères du NICE, était modeste.
- Mais permettait, en conjonction avec les rapports de vraisemblance calculés à partir de la PAM, du DAU, de la PAPP-A et du PlGF, d'établir un risque spécifique pour chaque patiente.

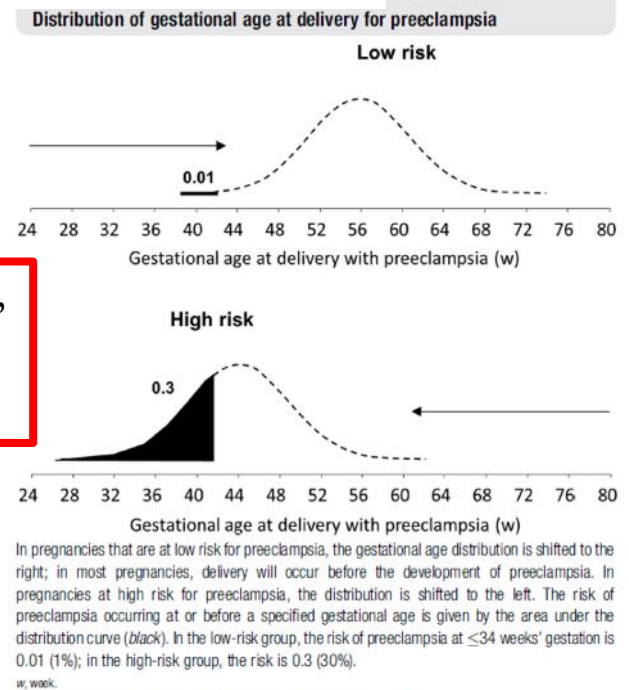
OBSTETRICS

Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history

Am J Obstet Gynecol 2015;213:62.e1-10.

David Wright, PhD; Argyro Syngelaki, RM; Ranjit Akolekar, MD;
Leona C. Poon, MD; Kypros H. Nicolaides, MD

- Utilisation du théorème de Bayes pour combiner le risque a priori calculé à partir des caractéristiques maternelles et des antécédents médicaux avec les résultats du DAU et des marqueurs biochimiques du 1^{er} trimestre
- POSTULAT** : si la grossesse pouvait continuer “indéfiniment”, toutes les femmes développeraient une prééclampsie ... en moy à 55 SA
- EFFET DES VARIABLES** à partir des caractéristiques maternelles, ant médicaux / obstét et biomarqueurs = modifient la moyenne de distribution de l'âge gestationnel à l'accouchement, de telle sorte que
 - Si bas risque : translation de la courbe vers la droite, de telle sorte que, pour la plupart des grossesses l'accouchement survient avant la prééclampsie
 - Si haut risque, la courbe se déplace à gauche, et plus la moyenne est basse, plus la probabilité de prééclampsie précoce est élevée



Wright. Competing risks model in screening for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2015.

LIMITES

- dans ce modèle :
 - Les naissances dont la cause est autre que la prééclampsie sont « censurées »
 - Suppose que l'accouchement et la survenue d'une prééclampsie sont des événements indépendants, ce qui n'est pas démontré
 - Suppose que l'accouchement et la survenue d'une prééclampsie sont des événements indépendants
 - La performance dépend fortement des caractéristiques de la population : dans ASPRE, l'incidence de PREE < 37 SA était bien plus faible que celle attendue (4,3% vs 7,6%), conséquence probable des différences entre les caractéristiques démographiques de la population avec celles de la population dans laquelle l'algorithme a été développé

Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia

W. PLASENCIA, N. MAIZ, S. BONINO, C. KAIHURA and K. H. NICOLAIDES

Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK

- modèle Gaussien multivarié à partir de la distribution des MoM de log IP, puis rapports de vraisemblance de log MoM IP étaient utilisés
- avec 4 variables maternelles IMC, nulliparité ou multiparité avec ou sans antécédent personnel de prééclampsie, antécédent familial de prééclampsie, ethnique

Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia

W. PLASENCIA, N. MAIZ, S. BONINO, C. KAIHURA and K. H. NICOLAIDES

Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK

<i>Performance of screening test</i>	<i>Pre-eclampsia</i>		
	<i>Total</i>	<i>Early</i>	<i>Late</i>
Area under receiver–operating characteristics curve			
Screening by history alone (mean (95% CI))	0.806 (0.795–0.816)	0.784 (0.773–0.796)	0.801 (0.790–0.812)
Screening by uterine artery PI (mean (95% CI))	0.677 (0.664–0.689)	0.895 (0.886–0.903)	0.620 (0.607–0.633)
Combined screening (mean (95% CI))	0.852 (0.842–0.861)	0.908 (0.899–0.915)	0.838 (0.828–0.848)
Detection rate for 10% false-positive rate			
Screening by history alone (%)	46.7	50.0	43.5
Screening by uterine artery PI (%)	41.1	81.8	30.6
Combined screening (%)	61.7	81.8	51.8

Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia

W. PLASENCIA, N. MAIZ, L. POON, C. YU and K. H. NICOLAIDES

Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK

- modèle Gaussien multivarié avec variables maternelles (nulliparité / multiparité sans antécédent personnel de prééclampsie ou multiparité sans antécédent personnel de prééclampsie, HTA chronique, log ratio de IP12 SA / IP 22 SA)
- Taux de prédiction de Prééclampsie précoce 91% pour taux de faux + de 5%