INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

SEPTEMBRE 2024

AVIS

Utilisation des tests incorporant le facteur de croissance placentaire (PlGF) en cas de prééclampsie soupçonnée

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement

Québec

Utilisation des tests incorporant le facteur de croissance placentaire (PlGF) en cas de prééclampsie soupçonnée

Rédaction
Emmanuelle Tchekanda
Amélie Rousseau
Simon Bélanger

Collaboration
Cynthia Mbuya-Bienge

Coordination scientifique
Éric Potvin

Direction
Mélanie Caron

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors des réunions du 23 février 2023, du 30 mars 2023, du 28 septembre 2023 et du 30 mai 2024.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteures et auteur principaux
Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.
Amélie Rousseau, M. Sc.
Simon Bélanger, M. Sc., M. B. A.

Collaboratrice interne
Cynthia Mbuya-Bienge, M. Sc.

Coordonnateur scientifique
Éric Potvin, Ph. D.

Directrice (jusqu'en janvier 2024)
Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A

Directrice
Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

Repérage de l'information scientifique
Renaud Lussier, M.S.I., Ph. D.
Bin Chen, techn. docum.

Bureau – Méthodologies et éthique
Monika Wagner, Ph. D.
Hervé Zomahoun, Ph. D.
Claire-Marie Legendre, Ph. D.

Sous la coordination de
Olivier Demers-Payette, Ph. D.

Soutien administratif
Christine Lemire

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-98471-9 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des tests incorporant le facteur de croissance placentaire (PlGF) en cas de prééclampsie soupçonnée. Avis rédigé par Emmanuelle Tchekanda, Amélie Rousseau et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS; 2024. 60 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité des cliniciens sont :

D^re^ Annie Bibeau-Poirier, biochimiste clinique, CISSS de Laval, Hôpital Pierre-Le Gardeur, Terrebonne

D^re^ Geneviève Boisvert, médecin de famille, Clinique médicale Fleur de Lys, Rouyn-Noranda

D^re^ Valérie Carré, médecin obstétricienne et gynécologue, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, Cowansville

D^re^ Caroline Delisle, médecin de famille, GMF la Cigogne, Greenfield Park

D^re^ Suzanne Demers, médecin obstétricienne et gynécologue, CHU de Québec

M^me^ Andréa Houle, sage-femme, OSFQ – Chargée des affaires professionnelles

D^re^ Odile Kowalski, médecin de famille, Clinique médicale l'Envolée

D^r^ Artak Tadevosyan, biochimiste clinique, directeur scientifique, Clinique Ovo, Montréal

Autres consultations

D^re^ Isabelle Malhamé, médecin spécialiste en médecine interne générale, CUSM, Professeure adjointe, Département de médecine, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill – responsable clinique de la demande

D^r^ Amichai Meir Grunbaum, médecin biochimiste, CUSM, Professeure adjoint, Département de médecine, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill – responsable technique de la demande

Groupe de discussion

Pour ce rapport les membres du comité de suivi sont :

M^me^ Glenda Sandy, infirmière, santé publique du Nunavik

M^me^ Joanne Malec, infirmière à domicile, communauté innue (Uashat Mak Mani-Utenam) – autrefois en santé maternelle et infantile

M^me^ Kathie Truchon, infirmière en santé maternelle et infantile, communauté innue (Uashat Mak Mani-Utenam)

Lectrices externes

Pour ce rapport les lectrices externes sont :

D^re^ Katherine Thériault, médecin obstétricienne et gynécologue, médecine maternelle et fœtale, CHU de Québec

D^re^ Véronica Moramarco, médecin, obstétricienne et gynécologue, médecine maternelle et fœtale, CHUM

Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

D^re^ Ewa Sidorowicz, médecin interniste et directrice des services professionnels (DSP) retraitée, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Vice-présidente

D^re^ Madeleine Durand, médecin spécialiste, M. Sc., service de médecine interne du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), chercheuse au Centre de recherche du CHUM, professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Membres

M. Vincent Beaucher, chargé de cours, Université de Sherbrooke

D^re^ Stella Brunet, médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique au CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^re^ Natalie Cormier, médecin de famille, groupe de médecine de famille (GMF) - Harricana Amos, chargée d'enseignement clinique, Université de Montréal, GMF universitaire (GMF-U) Les Eskers

D^r^ Benoit Corriveau, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Direction régionale de santé publique de Montréal

D^re^ Paola Diadori, médecin spécialiste en neurologie, professeure agrégée de clinique, Départements de neuroscience et pédiatrie, Université de Montréal

D^r^ Guy Fink, professeur associé, Département de biochimie - génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^me^ Steffany Grondin, conseillère en génétique, Institut de cardiologie de Montréal

M. Jason Robert Guertin, professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

M^me^ Suzanne Kocsis Bédard, professionnelle de recherche, équipe de rhumatologie, Centre de recherche du CHUS, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^r^ Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, grappe OPTILAB Montréal – CHUM

M. Nicolas Martelin, économiste, chargé de cours et président de Prostperia

Autres contributions

Dr Emmanuel Bujold, médecin obstétricien et gynécologue, CHU de Québec – Centre Mère-Enfant Soleil

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des cliniciens consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Certains des cliniciens consultés par l'INESS ont également été interrogés par les demandeurs lors de travaux préliminaires réalisés en amont de la transmission du mandat d'évaluation à l'INESSS.

Les auteures et auteur de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Ses conclusions et ses recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY VI
SIGLES ET ACRONYMES XI
GLOSSAIRE XIII
INTRODUCTION 1
1 MÉTHODE D'ÉVALUATION 2
1.1 Question décisionnelle 2
1.2 Questions d'évaluation 2
1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise 3
1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de sélection des publications 3
1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique 3
1.3.3 Processus d'évaluation de la preuve scientifique 4
1.4 Données contextuelles et expérientielles 4
1.5 Évaluation économique 4
1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts 4
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION 6
2.1 Problématique 6
2.2 Tests incorporant le PlGF 6
2.2.1 Niveau d'implantation actuel au Québec 6
2.2.2 Principe analytique 6
2.2.3 Modalités d'administration du test à partir du laboratoire serveur 6
2.3 Comparateur 7
3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE 8
3.1 Recommandations des agences et des groupes de cliniciens à l'égard des tests incorporant le PlGF 8
3.2 Contexte social et politique 8
3.2.1 Aspects socioculturels liés au suivi de grossesse des femmes autochtones au Québec 9
3.2.2 Constats 10
4 DIMENSION POPULATIONNELLE 11
4.1 La prééclampsie et ses conséquences 11
4.1.1 Définition de la maladie 11
4.1.2 Issues défavorables causées par la prééclampsie 12
4.2 Épidémiologie de la prééclampsie 13
4.3 Facteurs de risque associés à la prééclampsie 13
4.4 Populations à risque élevé de la prééclampsie et de ses complications 14

4.5 Diagnostic et traitement de la prééclampsie 14
4.5.1 Évaluation clinique standard 14
4.5.2 Évaluation prédictive (soutien au diagnostic de la prééclampsie) 15
4.5.3 Traitement de la prééclampsie 16
4.6 Situation actuelle au Québec et au Canada 17
4.6.1 Prise en charge et parcours de soins actuels selon les cliniciens consultés 17
4.6.2 Besoins de santé non comblés 17
4.7 Constats 18
5 DIMENSION CLINIQUE DE L'ÉVALUATION 20
5.1 Validité clinique 20
5.1.1 Données issues de la documentation scientifique 20
5.2 Utilité clinique 35
5.2.1 Données issues de la documentation scientifique 35
6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE 42
6.1 Contraintes techniques de l'implantation du test 42
6.2 Respect d'un temps de réponse médicalement adéquat 42
6.3 Planification des hospitalisations 43
6.4 Autres considérations organisationnelles 44
6.5 Constats 45
7 DIMENSION ÉCONOMIQUE 46
7.1 Efficience 46
7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique 46
7.1.2 Modélisation économique *de novo* – INESSS 50
7.2 Analyse d'impact budgétaire 50
7.3 Constats 53
CONSTATS ET INCERTITUDES 54
RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS 57
RÉFÉRENCES 58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Questions d'évaluation 2

Tableau 2 Problèmes de santé caractéristiques de la prééclampsie lorsque concomitant à l'hypertension 11

Tableau 3 Facteurs de risque cliniques de prééclampsie qui peuvent être détectés en début de grossesse 14

Tableau 4 Études dont les résultats ont été dévoilés aux cliniciens 22

Tableau 5 Études dont les résultats des tests incorporant le PlGF n'ont pas été dévoilés 24

Tableau 6 Prédiction de la prééclampsie et de la période de validité des résultats par le rapport sFlt-1/PlGF 28

Tableau 7 Prédiction de la prééclampsie et de la période de validité des résultats par PlGF seul 29

Tableau 8 Performance clinique selon les études primaires publiées après les rapports du NICE et de HQO 30

Tableau 9 Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* des tests incorporant le PlGF 52

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Diagramme schématique de la pathophysiologie et des caractéristiques de la prééclampsie 12

Figure 2 Schéma du profil de variation des concentrations du facteur de croissance placentaire (PlGF) pendant une grossesse normale (trait continu) comparativement à une grossesse avec prééclampsie (trait interrompu). La concentration augmente au cours de la grossesse pour atteindre un plateau entre 26 et 30 semaines de gestation 16

RÉSUMÉ

Introduction

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à travers le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale.

Le mandat confié vise à évaluer les tests incorporant le facteur de croissance placentaire (PlGF) pour aider à éliminer ou établir un diagnostic en cas de prééclampsie (PE) soupçonnée chez des patientes se situant entre 20 et 37 semaines de grossesse. Les tests incorporant le PlGF incluent soit l'analyse du PlGF seul, soit en fonction de la concentration sérique maternelle de la fraction soluble du récepteur membranaire du VEGF de type 1 (sFlt-1) selon un rapport sFlt-1/PlGF. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) juge donc nécessaire que soit évaluée la pertinence d'utiliser des tests incorporant le PlGF en cas de prééclampsie soupçonnée.

Méthodologie

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès des cliniciens, des biochimistes cliniques et autres parties prenantes. Deux rapports d'évaluation des technologies réalisés par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) et Health Quality Ontario (HQO), publiés respectivement en 2022 et 2023, ont été repérés et utilisés comme point de départ des travaux. La méthodologie a été déployée autour de six questions d'évaluation portant sur les cinq dimensions de la valeur, soit les dimensions socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. De plus, un groupe de discussion composé d'infirmières membres des Premières Nations et exerçant auprès de ces communautés a été mis sur pied afin de s'enquérir des enjeux spécifiques à la prise en charge de la prééclampsie chez les femmes autochtones étant donné qu'il s'agit d'un groupe où la prévalence de la PE peut être élevée. Une revue de la littérature économique a été réalisée, ainsi qu'une évaluation de la possibilité d'effectuer une modélisation économique pour mesurer l'efficience des tests incorporant le PlGF. Une analyse d'impact budgétaire tenant compte des coûts liés à l'introduction des tests incorporant le PlGF au *Répertoire* a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système québécois de soins de santé. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une approche basée sur la valeur globale définie selon cinq dimensions, socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. Elle permet également de guider le processus de délibération du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage en vue de l'élaboration de recommandations.

Contexte de l’évaluation

La prééclampsie est un trouble hypertensif complexe de la grossesse et constitue l’une des causes les plus importantes de la mortalité et de la morbidité maternelles et périnatales. Les tests incorporant le PlGF sont utilisés en ajout à l’évaluation clinique standard réalisée pour établir ou exclure le diagnostic de la PE en cas de soupçon de la maladie. Plusieurs trousses commerciales de tests incorporant le PlGF sont homologuées par Santé Canada. Les tests incorporant le PlGF sont réalisés à partir d’un échantillon de plasma ou de sérum prélevé chez une femme enceinte.

Dimension socioculturelle

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et l’International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (IHSSP) recommandent l’utilisation des tests incorporant le PlGF, si disponibles, en cas de prééclampsie soupçonnée chez la femme enceinte. HQO est aussi en faveur du remboursement des tests incorporant le PlGF en Ontario, et le NICE recommande leur utilisation chez la femme enceinte entre 20^{+0} et 36^{+6} semaines de grossesse. Bien que rares, les cas de mortalité maternelle souvent liée à une augmentation des complications de la grossesse sont en croissance au Canada.

Dimension populationnelle

Au Québec, l’incidence de la prééclampsie a connu une augmentation, passant de 26,4 cas sur 1 000 accouchements en 1989 à 50,6 cas en 2012. Selon la SOGC, la PE est une hypertension gestationnelle avec protéinurie d’apparition nouvelle ou un ou plusieurs problèmes de santé – définis comme une dysfonction physiologique maternelle ou un signe de dysfonction utéro-placentaire. La PE est à l’origine d'issues maternelles défavorables telles qu’une lésion rénale aigüe évidente, d’affections neurologiques, d’un dysfonctionnement hépatique, d’œdèmes pulmonaires et de thrombocytopénie. La prééclampsie peut se dégrader en éclampsie caractérisée par des convulsions maternelles, ou en syndrome de HELLP (hémolyse, élévation d’enzymes hépatiques et faible numération plaquettaire) chez la mère, ce qui fait partie des causes principales de la morbidité et de la mortalité maternelles. La PE peut également être à l’origine d’issues fœtales défavorables, notamment le retard de la croissance intra-utérine (RCIU), la naissance prématurée et la mortinaissance.

Les facteurs de risque associés à la prééclampsie doivent être évalués en début de grossesse. Bien que la sensibilité des facteurs de risque soit limitée (< 40 %), leur usage permet entre autres de justifier le traitement jugé efficace par acide acétylsalicylique à faible dose en prévention de la PE, comme le préconise la SOGC. Le NICE recommande l’utilisation des tests incorporant le PlGF en cas de PE soupçonnée chez les femmes dont l’origine ethnique (africaine, caribéenne, asiatique) pourrait prédisposer à porter un fardeau plus élevé de la PE. Des facteurs de risque plus de deux fois plus élevés chez les femmes des Premières Nations et les femmes inuites comparativement aux femmes d’autres ethnicités ont été rapportés. L’implication des facteurs angiogéniques circulants

dans la pathogenèse de la maladie a été une avancée majeure dans le domaine de la prédiction et du pronostic de la prééclampsie. La concentration sérique maternelle du sFlt-1 augmente lorsque celle du PlGF diminue. Cependant, les différentes définitions attribuables à la « PE soupçonnée » pourraient complexifier la capacité des marqueurs angiogéniques à améliorer la prédiction des issues maternelles défavorables de la prééclampsie. Une telle approche soutient une évaluation des facteurs de risque, puisque des traitements préventifs peuvent être amorcés, car au-delà des traitements de soutien pouvant soulager certains symptômes de la maladie il n'existe à ce jour aucun autre traitement curatif de la PE en dehors de l'accouchement.

Dimension clinique

Deux rapports d'évaluation des technologies de la santé et cinq études primaires ont été retenus afin d'apprécier la performance clinique des tests incorporant le PlGF pour prédire la prééclampsie pendant une durée minimale de deux semaines et maximale de quatre semaines chez les femmes qui avaient moins de 35 semaines de grossesse. Différents seuils ont été utilisés en fonction de l'évaluation du rapport sFlt-1/PlGF ou de celle du PlGF uniquement pour aider à établir le diagnostic de la PE. La sensibilité des tests pour inclure ou prédire la présence de la PE était de 86,44 %, et les valeurs prédictives positives (VPP) étaient généralement élevées (VPP : 86,7 % à 100 %) avec un rapport sFlt-1/PlGF ≥ 85. Lorsqu'il s'agissait d'exclure la présence de la maladie durant 7 à 14 jours en cas de PE soupçonnée, les valeurs prédictives négatives (VPN) étaient généralement plus élevées (PlGF : VPN = 94,8 %; sFlt-1/PlGF : VPN = 99,2 %) avec un rapport sFlt-1/PlGF ≤ 33 ou ≤ 38. De plus, les tests incorporant le PlGF ont permis de prédire le niveau de gravité de la PE avec une sensibilité de 88,89 %.
Une revue systématique a toutefois révélé que la performance des tests incorporant le PlGF pourrait être altérée chez les femmes enceintes qui ont contracté la COVID-19. Trois études réalisées auprès de femmes enceintes présentant des comorbidités telles que l'obésité, l'hypertension chronique, les maladies rénales chroniques ou le diabète de types 1 et 2 ont montré que la sensibilité des tests incorporant le PlGF diminuait, autant pour prédire la PE que ses issues maternelles ou fœtales défavorables.

À la lumière de la littérature scientifique repérée, les tests incorporant le PlGF auraient une meilleure performance clinique pour exclure la PE que pour en confirmer la présence. Les cliniciens consultés sont aussi de cet avis. Les données probantes en appui à une utilisation répétée du test sont insuffisantes. Les cliniciens mentionnent qu'un deuxième test pourrait être utile dans de rares situations cliniques.

Malgré un niveau de preuve généralement faible, quelques avantages cliniques pour la mère et le nouveau-né ont été rapportés par le NICE et HQO. En effet, bien qu'empreintes d'incertitude, une meilleure planification des accouchements avec l'administration opportune des corticostéroïdes et la réduction du nombre des hospitalisations inutiles pourraient être observées. Les cliniciens québécois consultés à cet égard ont soutenu la pertinence d'utiliser les tests incorporant le PlGF comme ajout à l'évaluation clinique standard.

Dimension organisationnelle

L’accès équitable, en particulier dans les régions éloignées, demeure une considération importante pour l’implantation des tests incorporant le PlGF, d’autant plus qu’en vue d’assurer l’utilité clinique du résultat un temps de réponse de 24 h est requis. Il serait donc adéquat de rendre le résultat des tests disponible tous les jours et à tout moment. Toutefois, leur implantation devrait tenir compte de l’organisation du transport des échantillons et de la stabilité des protéines à examiner. De plus, il serait judicieux de sélectionner des trousses commerciales en fonction de leur compatibilité avec les plateformes disponibles dans les laboratoires. Le MSSS a déployé plusieurs analyseurs dans les laboratoires suprarégionaux et régionaux de la province. Toutefois, force est de constater que, dans un contexte d’analyse régionale, on pourrait difficilement respecter le délai de 24 heures de temps de réponse. Ainsi, des analyseurs pourraient devoir être déployés à l’échelle locale. Si les tests incorporant le PlGF étaient implantés, les centres tertiaires généralement achalandés pourraient bénéficier d’une réduction du nombre des hospitalisations préventives qui seraient inutiles suivant le test. De plus, il est anticipé que l’implantation du test nécessite la mise en place de procédures de laboratoire et d’algorithmes cliniques d’interprétation standardisés, et ce, en fonction des trousses utilisées. Des formations pour le personnel technique et les cliniciens prescripteurs seraient également requises.

Les consultations réalisées chez des cliniciens et des infirmières exerçant auprès des communautés autochtones révèlent la nécessité de former des professionnels de la santé sur la sécurisation culturelle. En effet, il est anticipé que la bienveillance des personnes intervenant auprès des patientes autochtones favorisera une bonne communication entre les deux groupes et valorisera l’importance des soins obstétricaux et l’utilisation des tests incorporant le PlGF chez les femmes enceintes au sein de ces communautés.

Aucune donnée probante soutenant l'utilité clinique d'une approche systématique de l'utilisation du test lors de la détection du diabète de grossesse n'a été repérée.

Selon les cliniciens, une étude postimplantation permettrait de mesurer l’impact du test dans les territoires éloignés, notamment en informant sur la diminution des coûts de transport, la réduction du nombre des issues défavorables et de patientes concernées.

Dimension économique

Efficience

L'analyse des évaluations économiques repérées dans la littérature suggère que les tests incorporant le PlGF en complément à l’évaluation clinique standard pourraient être efficients ou permettre une réduction des coûts comparativement à l’utilisation des standards de soins seuls, pour exclure *rule out* et pour inclure *rule in* la prééclampsie. Cela est davantage coût-efficace que lorsqu’ils sont utilisés exclusivement pour exclure *rule out* la prééclampsie. Ces conclusions sont toutefois limitées, puisqu’elles sont grandement tributaires de l’effet des tests sur les hospitalisations et les issues

maternelles et néonatales, qui demeurent incertains dans le contexte clinique québécois. Compte tenu de cette incertitude, l'INESSS n'a pas réalisé de modélisation économique *de novo*. L'efficience de l'introduction des tests incorporant le PlGF à la pratique clinique québécoise ne peut donc pas être appréciée.

Analyse d'impact budgétaire

Selon les hypothèses retenues, l'introduction des tests incorporant le PlGF au *Répertoire* pourrait entrainer des coûts de 492 K$ au cours des trois premières années, selon le type de test utilisé. Il est estimé que 7 230 tests seront effectués sur cet horizon. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net lié à l'introduction des tests incorporant le PlGF au *Répertoire* pourrait varier de 295 K$ à 788 K$ en trois ans.

Conclusion

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire les tests incorporant le PlGF au *Répertoire*.

Précisions accompagnant la recommandation :

- L'INESSS reconnaît le potentiel des tests incorporant le PlGF dans la prise en charge de la prééclampsie soupçonnée, mais il tient à mettre en garde contre les défis organisationnels à prévoir pour un déploiement élargi de ces tests, notamment dans les régions éloignées qui pourraient potentiellement en bénéficier davantage sur le plan clinique.
- La pertinence clinique du test peut être compromise par le non-respect du temps de réponse requis de 24 heures;
- L'INESSS souligne qu'il serait avantageux que le MSSS travaille en étroite collaboration avec toutes les parties prenantes afin d'optimiser l'accès aux tests incorporant le PlGF dans une perspective d'équité.
- L'INESSS favorise la mise sur pied d'un comité provincial clinique multidisciplinaire dont le mandat serait de coordonner une collecte de données d'utilité clinique en contexte réel et de promouvoir l'usage judicieux des tests incorporant le PlGF.
- Le ou les laboratoires désignés devront satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

SUMMARY

Use of Placental Growth Factor (PlGF) Testing in Suspected Preeclampsia

Introduction

A request to introduce a new test to the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the *Répertoire*) was submitted to the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) through the mechanism for evaluating new medical biology tests.

The mandate given is to evaluate tests incorporating placental growth factor (PlGF) to help rule out or establish a diagnosis of suspected pre-eclampsia (PE) in patients between 20- and 37-weeks' gestation. Tests incorporating PlGF include either analysis of PlGF alone, or according to the maternal serum concentration of the soluble fraction of the membrane receptor for VEGF type 1 (sFlt-1) based on an sFlt-1/PlGF ratio. The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) therefore considers it necessary to evaluate the relevance of using tests incorporating PlGF in cases of suspected preeclampsia.

Methodology

The evaluation process included a review of the scientific literature, a grey literature search, and consultations with clinicians, clinical biochemists, and other stakeholders. Two technology appraisal reports by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and Health Quality Ontario (HQO), published in 2022 and 2023 respectively, were identified and used as a starting point for the work. The methodology was based on six evaluation questions covering the five value dimensions: socio-cultural, population, clinical, organizational, and economic. In addition, a focus group of First Nations nurses practicing in these communities was set up to investigate issues specific to the management of preeclampsia in indigenous women, given that this is a group where the prevalence of PE can be high. A review of the economic literature was conducted, as well as an evaluation of the possibility of economic modeling to measure the efficiency of tests incorporating PlGF. A budgetary impact analysis was conducted, taking into account the costs associated with introducing PlGF-incorporated tests into the *Répertoire*. Costs were projected over a three-year time horizon from the perspective of the Quebec healthcare system. All scientific, contextual, and experiential data were interpreted and evaluated using a value-based approach defined according to five dimensions: sociocultural, population-based, clinical, organizational, and economic. It is also used to guide the deliberative process of the Standing Deliberative Committee (SDC) - Diagnostic Approaches and Screening, in order to develop recommendations.

Evaluation Background

Preeclampsia is a complex hypertensive pregnancy disorder and one of the most important causes of maternal and perinatal mortality and morbidity. Tests incorporating PlGF are used in addition to the standard clinical evaluation conducted to establish or exclude PE diagnosis when the disease is suspected. Several commercial test kits incorporating PlGF are approved by Health Canada. Tests incorporating PlGF are performed on a plasma or serum sample taken from a pregnant woman.

Socio-Cultural Dimension

The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) and the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (IHSSP) recommend the use of tests incorporating PlGF, if available, in cases of suspected preeclampsia in pregnant women. HQO also supports the reimbursement of PlGF-incorporated tests in Ontario, and NICE recommends their use in pregnant women between 20+0 and 36+6 weeks of pregnancy. Although rare, cases of maternal mortality often linked to increased pregnancy complications are on the rise in Canada.

Population Dimension

In Quebec, the incidence of preeclampsia has risen from 26.4 cases per 1,000 deliveries in 1989 to 50.6 cases in 2012. According to the SOGC, PE is gestational hypertension with new-onset proteinuria or one or more health problems - defined as maternal physiological dysfunction or evidence of uteroplacental dysfunction. PE is the cause of adverse maternal outcomes such as obvious acute kidney injury, neurological conditions, liver dysfunction, pulmonary edema, and thrombocytopenia. Preeclampsia can progress to eclampsia, characterized by maternal convulsions, or to HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) in the mother, which is one of the main causes of maternal morbidity and mortality. PE can also cause adverse fetal outcomes, including intrauterine growth retardation (IUGR), premature birth and stillbirth.

Risk factors associated with preeclampsia should be evaluated early in pregnancy. Although the sensitivity of risk factors is limited (< 40%), their use can, among other things, justify treatment deemed effective with low-dose acetylsalicylic acid to prevent PE, as advocated by the SOGC. NICE recommends the use of tests incorporating PlGF in cases of suspected PE in women whose ethnic background (African, Caribbean, Asian) may predispose them to carry a higher burden of PE. Risk factors more than twice as high in First Nations and Inuit women compared to women of other ethnicities have been reported. The involvement of circulating angiogenic factors in the pathogenesis of the disease has been a major advance in the prediction and prognosis of preeclampsia. The maternal serum concentration of sFlt-1 increases as that of PlGF decreases. However, the various definitions attributable to “suspected PE” may complicate the ability of angiogenic markers to improve prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia. Such an approach supports an evaluation of risk factors, since preventive treatments can

be initiated, since beyond supportive treatments that can alleviate certain symptoms of the disease, to date, there is no other curative treatment for PE outside of childbirth.

Clinical Dimension

Two health technology evaluation reports and five primary studies were selected to evaluate the clinical performance of tests incorporating PlGF in predicting preeclampsia for a minimum of two weeks and a maximum of four weeks in women who were less than 35 weeks pregnant. Different thresholds were used based on the evaluation of the sFlt-1/PlGF ratio or that of PlGF alone to help establish the diagnosis of PE. The sensitivity of the tests to include or predict the presence of PE was 86.44%, and positive predictive values (PPV) were generally high (PPV: 86.7% to 100%) with an sFlt-1/PlGF ratio ≥ 85. When the aim was to exclude the presence of disease for 7 to 14 days in cases of suspected PE, negative predictive values (NPV) were generally higher (PlGF: NPV = 94.8%; sFlt-1/PlGF: NPV = 99.2%) with an sFlt-1/PlGF ratio ≤ 33 or ≤ 38. In addition, tests incorporating PlGF predicted the level of PE severity with a sensitivity of 88.89%. However, a systematic review revealed that the performance of PlGF-incorporated tests may be impaired in pregnant women who have contracted COVID-19. Three studies of pregnant women with co-morbidities such as obesity, chronic hypertension, chronic kidney disease, or type 1 and 2 diabetes showed that the sensitivity of PlGF-incorporated tests decreased, both in predicting PE and its adverse maternal or fetal outcomes.

In light of the scientific literature identified, PlGF-incorporated tests perform better clinically for excluding PE than for confirming its presence. The clinicians consulted were also of this opinion. There is insufficient evidence to support repeated use of the test. Clinicians mentioned that a second test could be useful in rare clinical situations.

Despite the generally low level of evidence, some clinical benefits for mother and newborn have been reported by NICE and HQO. In fact, although there is some uncertainty, better planning of deliveries with timely administration of corticosteroids and a reduction in the number of unnecessary hospitalizations could be observed. Quebec clinicians consulted in this regard supported the relevance of using PlGF tests as an addition to standard clinical evaluation.

Organizational Dimension

Equitable access, particularly in remote areas, remains an important consideration for the implementation of PlGF-incorporated tests, especially as a 24-hr response time is required to ensure the clinical usefulness of the result. It would therefore be appropriate to make test results available every day, at any time. However, their implementation should take into account the organization of sample transportation and the stability of the proteins to be examined. In addition, it would be wise to select commercial kits on the basis of their compatibility with the platforms available in laboratories. The MSSS has placed several analyzers in the province's supra-regional and regional laboratories. However, it is clear that, in a regional analysis context, it would be difficult to meet the 24-hour response time. As a result, analyzers may have to be installed locally. If tests

incorporating PlGF were implemented, generally busy tertiary centers could benefit from a reduction in the number of preventive hospitalizations that would be unnecessary following the test. In addition, it is anticipated that implementation of the test will require standardized laboratory procedures and clinical interpretation algorithms, depending on the kits used. Training for technical staff and prescribing clinicians would also be required.

Consultations with clinicians and nurses working with indigenous communities reveal the need to train healthcare professionals in cultural safety. In fact, it is anticipated that the benevolence of those working with indigenous patients will foster good communication between the two groups and promote the importance of obstetrical care and the use of PlGF-incorporated tests in pregnant women in these communities.

No evidence was found to support the clinical utility of a systematic approach to the use of the test in the detection of gestational diabetes.

According to clinicians, a post-implementation study would make it possible to measure the impact of the test in remote areas, in particular by providing information on the reduction in transportation costs, the reduction in the number of unfavorable outcomes, and the number of patients involved.

Economic Dimension

Efficiency

Analysis of the economic evaluations identified in the literature suggests that tests incorporating PlGF as an adjunct to standard clinical evaluation could be efficient or cost-saving compared to using standard of care alone, to rule out and rule in preeclampsia. This is more cost-effective than when they are used exclusively to rule out preeclampsia. These conclusions are limited, however, as they are highly dependent on the effect of the tests on hospitalizations and maternal and neonatal outcomes, which remain uncertain in the Quebec clinical situation. Given this uncertainty, the INESSS did not conduct de novo economic modeling. The efficiency of introducing PlGF-incorporated tests into Quebec clinical practice cannot therefore be evaluated.

Budget Impact Analysis

According to the assumptions made, the introduction of tests incorporating PlGF into the *Répertoire* could entail costs of $492 K over the first three years, depending on the type of test used. It is estimated that 7,230 tests will be performed over this period. Sensitivity analyses show that the net impact of introducing PlGF tests into the *Répertoire* could vary from $295 K to $788 K over three years.

Conclusion

In light of the above findings, the INESSS recommends that the Minister introduce tests incorporating the PlGF into the *Répertoire*.

Details accompanying the recommendation:

- The INESSS recognizes the potential of PlGF-incorporated tests in the management of suspected preeclampsia but would like to caution against the organizational challenges involved in wider implementation of these tests, particularly in remote areas that could potentially benefit more clinically.
- The clinical relevance of the test may be compromised by failure to meet the required 24-hour response time.
- The INESSS stresses that it would be advantageous for the MSSS to work closely with all stakeholders to optimize access to PlGF tests from an equity perspective.
- The INESSS favors the creation of a multidisciplinary provincial clinical committee whose mandate would be to coordinate the collection of clinical utility data in real-life settings, and to promote the judicious use of PlGF-incorporated tests.
- The designated laboratory(ies) must meet ISO 15189 requirements.

SIGLES ET ACRONYMES

AAS	Acide acétylsalicylique
ALT	Alanine aminotransférase
ASC	Aire sous la courbe
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AST	Aspartate aminotransférase
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
CDP-ADD	Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage
DSU	Decision support unit
EAG	groupe d'évaluation externe, de l'anglais external assessment group
ETS	Évaluation des technologies de la santé
FMF	de l'anglais Fetal medicine foundation
HELLP	Hémolyse, augmentation des enzymes hépatiques, faible numération plaquettaire
HQO	Health Quality Ontario
HRQoL	Qualité de vie liée à la santé
IHSSP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IMC	Indice de masse corporelle
INAHTA	de l'anglais International Netweork of agencies for health technologies
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPD	Issues périnatales défavorables
ISO	Organisation internationale de normalisation, de l'anglais « International organization for standardization »
MMAT	de l'anglais Mixed methods appraisal tool
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
PE	Prééclampsie
PlGF	Facteur de croissance placentaire
QUADAS	Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies
RCDU	Ratio coût-utilité différentiel
RCIU	Restriction de croissance intra-utérine
ROBIS	Risk of bias in systematic reviews
SA	Semaine de grossesse
sFlt-1	Forme soluble du récepteur au VEGF de type 1

SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VPP	Valeur prédictive positive
VPN	Valeur prédictive négative

GLOSSAIRE

Aménorrhée

L'aménorrhée est l'absence de menstruation.

Éclampsie

L'éclampsie est une aggravation de l'hypertension chez les patientes atteintes de prééclampsie, qui cause des crises épileptiques ou des troubles de la conscience sans problèmes neurologiques préexistants.

Hypertension

L'hypertension est une pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg en cabinet (ou à l'hôpital), d'après la moyenne d'au moins deux mesures prises sur le même bras après 5 minutes de repos et à 15 minutes d'intervalle.

Prééclampsie

La prééclampsie est une hypertension gestationnelle avec protéinurie d'apparition nouvelle ou un ou plusieurs problèmes de santé définis comme une dysfonction physiologique maternelle ou un signe de dysfonction utéro-placentaire.

Protéinurie

La protéinurie est définie comme un rapport protéine/créatinine urinaire ≥ 30 mg/mmol ou un rapport albumine/créatinine ≥ 8 mg/mmol dans un échantillon d'urine aléatoire, ou un rapport albumine/créatinine ≥ 0,3 g/jour dans une collecte urinaire de 24 heures.

Tests incorporant le PlGF

Analyse permettant de détecter le PlGF seul et/ou le rapport sFlt-1/PlGF.

Valeur pondérée

La valeur pondérée est une valeur relative et moyenne basée sur une convention de calcul. Le calcul de la valeur pondérée est toujours effectué pour la production d'un résultat. Les éléments de calcul sont les suivants : le temps d'exécution d'une analyse (temps travaillé), le temps de soutien à l'exécution d'une analyse (25 % du temps d'exécution), le temps rémunéré non travaillé (31 % du temps total) ainsi que le coût des réactifs et les taxes.

INTRODUCTION

Nature de la demande présentée à l'INESSS

La demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée par le Centre universitaire de santé McGill (CUSM) et transmise à l'INESSS à travers le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale[1].

Cet avis a pour but de présenter au ministre de la Santé et des Services sociaux une recommandation relative à l'introduction au *Répertoire* des tests incorporant le facteur de croissance placentaire (PlGF) pour aider à éliminer *rule out* ou à établir *rule in* un diagnostic de prééclampsie en cas de suspicion de cette maladie chez des patientes entre 20^{+0} et 36^{+6} semaines de grossesse. Il est à noter que cette évaluation a été réalisée selon une perspective provinciale.

Description de la demande et évaluation préliminaire

Demandeur	Centre universitaire de santé McGill
Nom de l'analyse	Tests incorporant le PlGF (PlGF et rapport sFlt-1/PlGF)
Objectif	Aide à établir ou à écarter un diagnostic de prééclampsie en cas de prééclampsie soupçonnée
Population cible	Patientes qui présentent une suspicion de prééclampsie entre les 20^{+0} et 36^{+6} semaines de grossesse
Intervention proposée	Mesure de la concentration sérique/plasmatique des marqueurs angiogéniques PlGF et sFlt-1 à l'aide d'une trousse commerciale homologuée par Santé Canada utilisée conjointement avec une évaluation clinique standard.
Comparateurs	L'analyse proposée est un test de prédiction de prééclampsie en cas de suspicion de la maladie. Toutefois, l'intervention composée d'une évaluation clinique standard combinée aux tests incorporant le PlGF a pour comparateur l'évaluation clinique standard employée seule.
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	L'analyse est proposée pour une hiérarchisation régionale. Le temps de réponse proposé dans la demande initiale est de 24 heures. Une fois le sérum ou le plasma prélevé de la patiente, soit en service prénatal, en triage obstétrique, en clinique d'obstétrique ou à l'urgence, l'échantillon est ensuite envoyé au laboratoire et apprêté pour une analyse sur un automate.
Valeur pondérée*	La valeur 60 est employée dans le cas où la trousse commerciale Élecsys[MC] sFlt-1/PlGF est utilisée.
Analyses prévues annuellement	Au cours de la première année suivant l'introduction de l'analyse, de 900 à 1 500 tests sont à prévoir dans la province de Québec. Pour les 2[e] et 3[e] années suivant l'introduction de l'analyse, de 1 875 à 3 075 tests et de 2 500 à 4 100 tests sont prévus, respectivement.

[1] Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Biologie médicale* [site Web]. Consultable à : https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biologie-medicale/.

1 MÉTHODE D'ÉVALUATION

1.1 Question décisionnelle

Les tests incorporant le PlGF devraient-ils être ajoutés à l'évaluation clinique standard pour les femmes avec suspicion de prééclampsie et être inscrits au *Répertoire*?

1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et une consultation menée auprès des cliniciens en obstétrique-gynécologie, en médecine fœto-maternelle, en médecine obstétricale, en médecine familiale, en biochimie clinique et chez les sages-femmes. Pour répondre à la question décisionnelle, six questions d'évaluation ont été formulées. Elles sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 Questions d'évaluation

DIMENSION	QUESTION D'ÉVALUATION
Socioculturelle	Quelles sont les caractéristiques du contexte socioculturel entourant l'introduction au *Répertoire* des tests incorporant le PlGF pour évaluer l'état des femmes en cas de prééclampsie soupçonnée?
Populationnelle	Dans quelle mesure l'introduction du test au *Répertoire* pourrait-elle contribuer à un meilleur état de santé et de bien-être pour la population féminine dans un souci d'équité?
Clinique	Quelle est la performance clinique des tests incorporant le PlGF pour évaluer l'état des femmes en cas de prééclampsie soupçonnée (précision diagnostique, sensibilité et spécificité)?
	Quels sont les avantages anticipés de l'utilisation des tests incorporant le PlGF dans la prise en charge des cas de prééclampsie soupçonnée comparativement à la prise en charge actuelle – pronostic, décision thérapeutique, mortalité et morbidité maternelle et fœtale, qualité de vie, risques de complications?
Organisationnelle	Quels seraient les impacts organisationnels engendrés par l'implantation éventuelle de tests incorporant le PlGF pour évaluer l'état des femmes soupçonnées de prééclampsie à l'échelle provinciale?
Économique	Comparativement aux standards de soins, est-ce que l'ajout d'un résultat de tests incorporant le PlGF est efficient dans l'évaluation du risque et la prise en charge des femmes enceintes chez qui on soupçonne la prééclampsie? Quel est l'impact budgétaire associé à l'ajout d'un test incorporant le PlGF au *Répertoire*?

1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise

1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de sélection des publications

La stratégie de repérage a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) de l'INESSS. La littérature scientifique a été recherchée en interrogeant les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et Cochrane Database of Systematic Reviews (EBM Reviews) à l'aide de mots clés du vocabulaire libre et contrôlé (MeSH) (Annexe A du document *Annexes complémentaires*).

La littérature grise a été recherchée sur les sites d'organisations d'intérêt ou de sociétés savantes afin d'y repérer des guides de pratique clinique, des consensus de cliniciens ou des énoncés de positions relatives à l'utilisation des tests incorporant le facteur de croissance placentaire en cas de prééclampsie soupçonnée (Annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les références des documents retenus ont également été consultées afin de compléter la recherche documentaire. Les données transmises par le centre demandeur ainsi que les monographies des trousses commerciales ont été examinées pour compléter la collecte d'information.

Les critères de sélection et d'exclusion des publications figurent à l'annexe C.
La sélection des études (Annexe D du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée par deux professionnelles, et l'extraction de l'information et des résultats d'intérêt (Annexe E du document *Annexes complémentaires*) a été faite par une seule professionnelle, mais vérifiée par une deuxième.

1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des études (Annexe F du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée en double aveugle au moyen de la grille QUADAS2 pour les études primaires, de la grille AMSTAR 2 pour les revues systématiques, la grille ROBIS pour les rapports d'évaluation des technologies de la santé et la grille AGREE II pour les guides de pratique clinique.

Étant donné qu'il n'existe présentement aucune grille d'évaluation de la qualité méthodologique pour l'appréciation des rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS), ces derniers ont été évalués de manière complémentaire au moyen de trois outils validés, soit la liste de l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) pour apprécier la façon dont l'information a été rapportée et juger des limites de l'analyse, la grille AMSTAR-2 pour évaluer la revue systématique, et la grille ROBIS pour estimer le risque de biais de la revue systématique. L'évaluation des consultations auprès des patientes, qui ont été réalisées dans certains articles, a été effectuée à l'aide de l'outil Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) pour étude qualitative.

Les désaccords ont été réglés par consensus.

1.3.3 Processus d'évaluation de la preuve scientifique

Pour chaque indication identifiée, un niveau de preuve scientifique a été attribué selon les quatre critères d'appréciation suivants : qualité des études, cohérence/fiabilité, précision et transférabilité. Une définition détaillée de ces critères et une synthèse de l'appréciation qui en découle sont présentées à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

1.4 Données contextuelles et expérientielles

Afin de mobiliser les parties prenantes, un comité consultatif a été mis sur pied. Il était composé de cliniciens issus des domaines médicaux suivants : obstétrique-gynécologie, médecine fœto-maternelle, médecine obstétricale, médecine familiale, pratique professionnelle des sages-femmes et biochimie clinique. L'information et les perspectives pertinentes à l'évaluation sont résumées sous une forme narrative qui expose les principaux constats et incertitudes exprimés par les membres du comité. En raison de préoccupations soulevées par certains membres du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage, l'INESSS a réalisé une consultation auprès d'infirmières issues des Premières Nations et exerçant auprès des femmes enceintes afin de déterminer les enjeux spécifiques à ces communautés.

1.5 Évaluation économique

Une recension des études économiques a été réalisée selon la stratégie de recherche documentaire qui figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. L'évaluation de la qualité méthodologique des études retenues a été effectuée avec l'outil *BMJ checklist* [Drummond et Jefferson, 1996]. La transférabilité des données issues de la littérature économique au contexte québécois a été évaluée selon la grille élaborée par Welte et ses collaborateurs [Welte *et al*., 2004]. Les résultats de ces évaluations figurent à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*. Une analyse d'impact budgétaire tenant compte des coûts liés à l'ajout au *Répertoire* des tests incorporant le PlGF a également été effectuée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une approche basée sur la valeur globale définie selon cinq dimensions : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. Les constats issus de cette démarche évaluative ont guidé le processus de délibération du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage en vue de l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l’intégrité de la démarche d’évaluation, tous les membres des comités et les cliniciens consultés ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d’intérêts et de rôles, directs ou indirects; ils sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

La prééclampsie est un trouble hypertensif complexe de la grossesse et elle constitue l'une des causes les plus importantes de mortalité et de morbidité maternelles et périnatales. De ce fait, il s'avère nécessaire de surveiller l'évolution de cette maladie afin d'en détecter rapidement toute aggravation et de procéder à une prise en charge adéquate.

2.2 Tests incorporant le PlGF

Les tests incorporant le facteur de croissance placentaire ont été développés dans le but d'aider à éliminer ou à établir un diagnostic de prééclampsie.

2.2.1 Niveau d'implantation actuel au Québec

À ce jour, au Québec, bien que certains laboratoires privés offrent la détection du PlGF, les tests incorporant le facteur de croissance placentaire (PlGF et rapport sFlt-1/PlGF) ne sont pas inscrits au *Répertoire* et ne sont officiellement pas disponibles dans les établissements publics du réseau québécois de la santé.

2.2.2 Principe analytique

Le principe de l'analyse est basé sur une méthode immunologique dont le produit est détecté par électrochimiluminescence et dont le cycle analytique a une durée totale de 18 'minutes [Roche-GmbH, 2020]. Les concentrations de PlGF et sFlt-1 sont ainsi déterminées par immunoanalyse dans le sang maternel. Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration en deux points, qui est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé, et d'une courbe de référence. La calibration est réalisée suivant les recommandations du fabricant.

En date du 30 septembre 2023, plusieurs trousses commerciales définies comme des tests incorporant le PlGF ont été homologuées par Santé Canada, notamment :

- Elecsys^{MC} sFlt-1 / Elecsys^{MC} PlGF
- Delfia Xpress^{MC} PlGF 1-2-3
- Brahms sFlt-1 Kryptor / Brahms PlGF Kryptor

2.2.3 Modalités d'administration du test à partir du laboratoire serveur

Les tests incorporant le PlGF sont réalisés à partir d'un échantillon de plasma ou de sérum prélevé chez une patiente admise soit en service prénatal, soit en triage obstétrique, soit en clinique obstétrique ou à l'urgence. L'échantillon est ensuite acheminé au laboratoire de biochimie clinique, reçu et traité de manière préanalytique

par la ligne automatisée. L'analyse est ensuite effectuée sur la plateforme compatible avec la trousse commerciale utilisée.

2.3 Comparateur

Les tests incorporant le facteur de croissance placentaire sont utilisés en complément à une évaluation clinique standard. Dans ce cas, le comparateur devient l'utilisation d'une évaluation clinique standard qui n'inclut pas les tests incorporant le PlGF.
Les composantes de l'évaluation clinique standard selon la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada sont rapportées dans la section 4.5.1 de cet avis.

3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

3.1 Recommandations des agences et des groupes de cliniciens à l'égard des tests incorporant le PlGF

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada recommande depuis 2022 l'utilisation de tests incorporant le PlGF pour l'évaluation de l'état des femmes en cas de prééclampsie soupçonnée, lorsque ces tests sont disponibles [SOGC, 2022]. L'Ontario Health a recommandé le remboursement des tests incorporant le PlGF en ajout à l'évaluation clinique standard en guise de soutien au diagnostic de prééclampsie en cas de suspicion de la maladie chez les femmes enceintes qui se trouvent entre 20^{+0} et 36^{+6} semaines de grossesse [HQO, 2023].

À l'échelle internationale, l'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy [2022] a modifié ses lignes directrices pour y intégrer l'utilisation des marqueurs angiogéniques (si disponibles) dans le cadre du diagnostic de la prééclampsie [ISSHP, 2022].

En Europe, des trousses commerciales de tests incorporant le PlGF (Triage PlGF; Elecsys immunoassay ratio sFlt-1/PlGF et DELFIA Xpress PlGF1-2-3) ont été recommandées par le NICE [2022] en soutien à l'évaluation clinique standard pour aider à l'orientation des décisions et des soins en cas de prééclampsie soupçonnée chez les femmes avant terme – entre 20^{+0} et 36^{+6} semaines de grossesse. De même dans un guide de pratique clinique élaboré par un groupe de cliniciens internationaux, plusieurs déclarations consensuelles sur l'utilisation du rapport sFlt-1/PlGF pendant la grossesse ont été formulées [Verlohren *et al.*, 2022]

Les détails sur les différentes recommandations et lignes directrices publiées par les organisations de santé à l'échelle nationale et internationale ainsi que par les groupes de cliniciens internationaux sont rapportés dans le tableau E-3 (Annexe E du document *Annexes complémentaires*).

3.2 Contexte social et politique

L'évaluation des tests incorporant le PlGF pour préciser la prise en charge des femmes en cas de prééclampsie soupçonnée s'inscrit dans un contexte où des publications récentes de différents médias canadiens répertoriés sur le site Web de la SOGC [2023][2], témoignent de l'intérêt du public pour la santé maternelle, notamment face à la recrudescence des cas de mortalité (voir aussi la section 4.5), et de l'enjeu associé à leur

[2] Information recueillie sur la page Web de la SOGC à l'adresse suivante : https://www.sogc.org/fr/fr/content/about/Prevention_de_la_mortalite_maternelle_au_Canada.aspx?hkey=bded799d-11cc-447d-bcfc-d80d172f94cc, consultée le 05 mai 2023.

sous-déclaration. En effet, depuis les années 1990, le taux de mortalité maternelle est passé de 5,1 à 11,9 décès sur 100 000 naissances vivantes au Canada [SOGC, 2023][3].

À cet égard, l'actuel ministre responsable des Services sociaux, M. Lionel Carmant, a souligné l'importance de relever les défis qui persistent relativement aux fins de grossesses défavorables et à la mortalité maternelle malgré les progrès importants de la province en matière de santé maternelle. Il précise qu'au Québec la mortalité maternelle demeure extrêmement rare grâce à la qualité et aux standards des soins prodigués aux femmes enceintes. Cependant, plus de la moitié des décès maternels actuels seraient évitables. De ce fait, il sera bientôt obligatoire, au Québec, de déclarer chaque décès maternel au coroner comme le prévoit le projet de loi numéro 45.

La sous-déclaration des cas de mortalité maternelle pourrait conduire à une appréciation erronée du nombre réel des décès à travers le pays et les provinces [SOGC, 2023]. C'est dans cette optique que la SOGC s'efforce de mettre au point une stratégie systématique pour prévenir la mortalité maternelle au pays en sensibilisant davantage les individus aux problèmes entourant les décès liés à la grossesse, avec la promotion de changements à observer chez les personnes, dans les systèmes de santé et dans les collectivités afin de réduire le nombre des décès [SOGC, 2023].

3.2.1 Aspects socioculturels liés au suivi de grossesse des femmes autochtones au Québec

Les données de la littérature sur la prise en charge des femmes autochtones en cas de prééclampsie soupçonnée sont rares, voire inexistantes. Dans le but d'explorer cette question, l'INESSS a jugé nécessaire de consulter des infirmières membres des Premières Nations et (ou) exerçant auprès de ces communautés afin de s'enquérir des enjeux spécifiques à la prise en charge des femmes autochtones du Québec en cas de prééclampsie soupçonnée. Il est important de mentionner d'entrée de jeu que les propos recueillis dans ce groupe de discussion reposent sur un nombre restreint d'infirmières. En effet, seules trois infirmières ont pu être réunies, et certains de leurs propos ont pu corroborer ceux évoqués par quelques cliniciens du comité consultatif. Les détails relatifs au guide de déroulement des travaux du groupe de discussion ont été rapportés à l'annexe L du document *Annexes complémentaires*.

Il ressort de cette discussion qu'une fraction non négligeable des femmes enceintes autochtones : vivent parfois dans des conditions précaires, vivent des grossesses en bas âge et n'adhèrent pas parfaitement au suivi de leur grossesse. De plus, certaines développent une réticence à solliciter des soins en établissements de santé par crainte pour leur sécurité et leur intégrité, se disant victimes de traumatisme en raison de leur expérience antérieure. De ce fait, elles ont besoin que les professionnels prennent le temps de discuter avec elles à propos de l'importance du suivi de grossesse et d'être rassurées par le système avec la garantie de recevoir une prise en charge digne et

[3] Information recueillie sur la page Web de la SOGC à l'adresse suivante : https://www.sogc.org/fr/fr/content/about/Prevention_de_la_mortalite_maternelle_au_Canada.aspx?hkey=bded799d-11cc-447d-bcfc-d80d172f94cc, consultée le 05 mai 2023.

équitable si elles étaient amenées à se rendre dans les centres hospitaliers de la région. Les infirmières consultées ont également évoqué l'importance d'offrir au personnel soignant des cours sur la sécurisation culturelle, ce qui contribuerait à créer une relation de confiance entre la patiente et les professionnels de la santé. Dans le même ordre d'idées, l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)[4] a annoncé la création d'un comité qui aura pour mandat de proposer des actions concrètes pour que les femmes autochtones soient traitées aussi bien que les non-autochtones.

3.2.2 Constats

- Les organisations d'intérêt et les sociétés savantes telles que le NICE et HQO recommandent l'utilisation des tests incorporant le PlGF en cas de prééclampsie soupçonnée. La SOGC et l'IHSSP recommandent aussi leur utilisation lorsque ces tests sont disponibles.
- Les publications récentes témoignent de l'intérêt du public canadien et québécois pour la santé maternelle, notamment face à la recrudescence des cas de mortalité et à l'enjeu que représente leur sous-déclaration.

[4] Groupe de concertation sur l'amélioration des soins aux Premières Nations et Inuits (https://ici.radio-canada.ca/espaces-autochtones/1992022/racisme-joyce-action-joliette-infirmieres-oiiq).

4 DIMENSION POPULATIONNELLE

4.1 La prééclampsie et ses conséquences

4.1.1 Définition de la maladie

La prééclampsie est un trouble hypertensif complexe de la grossesse, dont la définition a évolué au fil des années. Selon la SOGC, il s'agit d'une hypertension gestationnelle avec protéinurie d'apparition nouvelle où se manifestent un ou plusieurs problèmes de santé – définis comme une dysfonction physiologique maternelle ou un signe de dysfonction utéro-placentaire [SOGC, 2022; Verlohren *et al.*, 2022]. Le tableau 2 ci-dessous regroupe les problèmes de santé caractéristiques de la PE qui ont été rapportés par la SOGC. Les facteurs prédictifs indépendants d'une issue maternelle défavorable en cas de PE sont notamment la douleur thoracique, une faible dyspnée, une saturation en oxygène < 97%, une faible numération plaquettaire, un taux élevé de créatinine sérique, des taux élevés d'aspartate aminotransférase (AST) sériques en plus d'un âge gestationnel bas. En outre, un déséquilibre angiogénique comprend, par exemple, un rapport sFlt-1/PlGF > 85 au test de Roche [SOGC, 2022].

Tableau 2 Problèmes de santé caractéristiques de la prééclampsie lorsque concomitant à l'hypertension

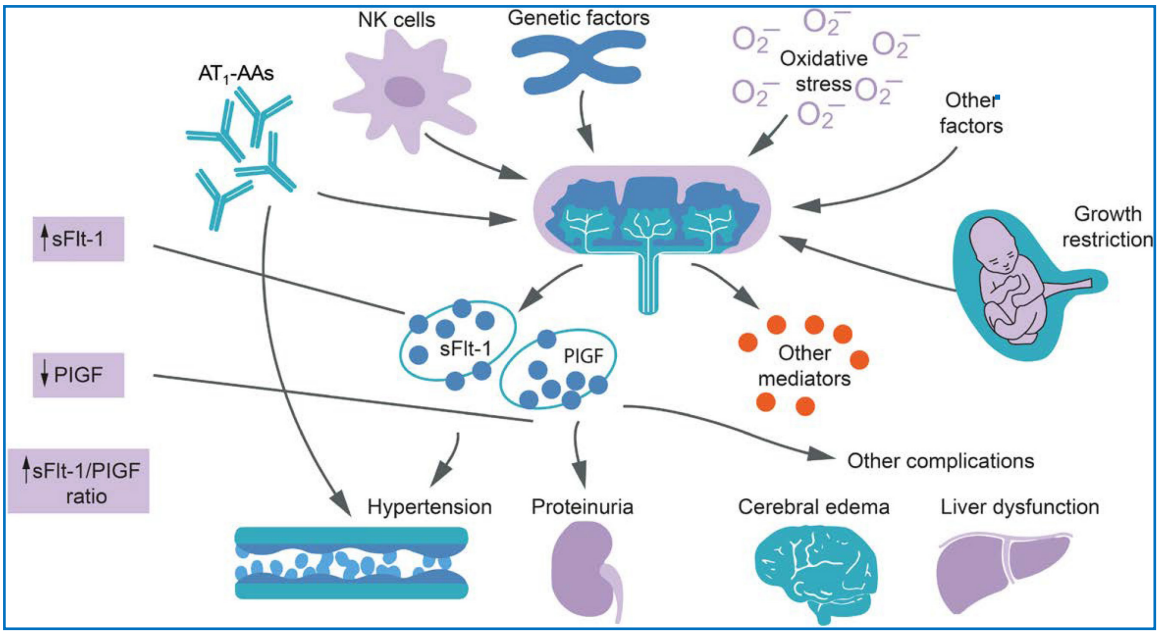
Système touché	Problèmes de santé
Dysfonction physiologique maternelle	
Système nerveux central	Céphalées intenses et symptômes visuels
Cardiorespiratoire	Douleur thoracique, dyspnée Saturation en oxygène < 97 %
Hématologique	Faible numération plaquettaire
Rénale	Taux élevé de créatinine sérique
Hépatique	Douleur épigastrique ou au quadrant supérieur droit Taux élevés d'AST (aspartate aminotransférase) et d'ALT (alanine aminotransférase)
Dysfonction utéro-placentaire	
	Cardiotocographie ou examen de réactivité fœtale atypique ou anormal Retard de croissance intra-utérin Oligohydramnios Absence ou inversion du flux télédiastolique à la vélocimétrie Doppler de l'artère ombilicale Déséquilibre angiogénique

Source : Tableau modifié d'après [SOGC, 2022].

4.1.2 Issues défavorables causées par la prééclampsie

Chez la mère, la PE est à l'origine d'issues défavorables (Figure 1) telles qu'une lésion rénale aigüe évidente, des affections neurologiques, un dysfonctionnement hépatique, des œdèmes pulmonaires et de la thrombocytopénie [SOGC, 2022]. Elle peut se dégrader en éclampsie caractérisée par des convulsions maternelles, ou en syndrome de HELLP (hémolyse, élévation d'enzymes hépatiques et faible numération plaquettaire) chez la mère; elle fait partie des causes principales de la morbidité et de la mortalité maternelles.

Figure 1 Diagramme schématique de la pathophysiologie et des caractéristiques de la prééclampsie



Sigles : AT_1-AAs : auto-anticorps dirigés contre le récepteur d'angiotensine II agoniste de type 1; NK : *natural killer cells*; O_2 : oxygène

Source : figure adaptée de Stepan *et al.*, 2023.

La PE peut également être à l'origine d'issues fœtales défavorables, notamment le retard de la croissance intra-utérine (RCIU), la naissance prématurée et la mortinaissance [Stepan *et al.*, 2023; SOGC, 2022].

Il est à noter que, selon l'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, les notions de PE légère ou de PE grave ne devraient plus être employées dans la pratique clinique, puisque toute femme atteinte d'une prééclampsie serait à risque de développer des issues défavorables graves [ISSHP, 2022].

4.2 Épidémiologie de la prééclampsie

Au Québec, l'incidence de la prééclampsie a connu une augmentation, passant de 26,4 cas sur 1 000 accouchements en 1989 à 50,6 cas en 2012 [Auger *et al.*, 2016]. Selon l'Agence de la santé publique du Canada, le taux d'hypertension gestationnelle était de 46,2 sur 1 000 accouchements et celui des cas de PE s'élevait à 11,5 sur 1 000 accouchements en 2010-2011 [ASPC, 2018].

À l'échelle mondiale, la prééclampsie touche de 2 à 8 % des grossesses et elle est annuellement responsable de plus de 70 000 décès maternels et de plus de 500 000 décès fœtaux [Stepan *et al.*, 2023]. Bien que le taux de mortalité maternelle demeure bas au Canada, la SOGC [2023][5] a relevé une augmentation de la mortalité maternelle depuis les dernières années. Les cliniciens consultés ont souligné qu'au Québec une aggravation des facteurs de risque tels que l'augmentation de l'âge à l'accouchement, l'immigration, l'augmentation du nombre de grossesses gémellaires et l'obésité seraient à l'origine d'un nombre grandissant de femmes susceptibles de présenter des signes et symptômes de la prééclampsie.

4.3 Facteurs de risque associés à la prééclampsie

Il existe des facteurs de risque associés à la prééclampsie, qui peuvent être évalués en début de grossesse [SOGC, 2022]. Ils sont généralement catégorisés en facteurs de risque élevés et modérés (Tableau 3). Il est à noter que la classification d'un facteur de risque comme étant élevé ou modéré peut varier d'une publication à l'autre. À titre d'exemple, l'obésité constitue un facteur de risque indépendant d'après le modèle de la Fetal Medicine Foundation (FMF), alors qu'elle pourrait souvent être associée à d'autres facteurs de risque de la PE et être considérée comme un facteur de risque élevé, comme l'indique la SOGC [2022]. On estime que les femmes ont un risque élevé de PE si elles ont au moins un facteur de risque élevé ou au moins deux facteurs de risque modéré [SOGC, 2022]. Bien que la sensibilité des facteurs de risque soit limitée (< 40 %), leur usage permet, entre autres, de justifier le traitement jugé efficace par acide acétylsalicylique à faible dose en prévention de la prééclampsie [SOGC, 2022].

[5] Information recueillie sur la page Web de la SOGC à l'adresse suivante : https://www.sogc.org/fr/fr/content/about/Prevention_de_la_mortalite_maternelle_au_Canada.aspx?hkey=bded799d-11cc-447d-bcfc-d80d172f94cc, consultée le 05 mai 2023.

Tableau 3 Facteurs de risque cliniques de prééclampsie qui peuvent être détectés en début de grossesse

Critères d'évaluation	Facteurs de risque élevé	Facteurs de risque modéré
Grossesse antérieure	Antécédent de PE	▪ Antécédent d'hématome rétroplacentaire ▪ Antécédent de mortinaissance ▪ Antécédent de RCIU
Données démographiques	IMC prégravidique > 30 kg/m^2	Âge maternel > 40 ans
Problèmes de santé préexistants	▪ Hypertension chronique ▪ Diabète sucré prégestationnel ▪ Insuffisance rénale chronique ▪ Lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides	
Grossesse en cours	Procréation assistée	▪ Nulliparité ▪ Grossesse multifœtale*

Sigles : IMC : indice de masse corporelle; PE : prééclampsie; RCIU : retard de croissance intra-utérin.

Note de bas de tableau : *La grossesse multifœtale est un facteur de risque élevé d'après les lignes directrices publiées par [Verlohren *et al.*, 2022]

Source du tableau : adapté de [SOGC2022]

4.4 Populations à risque élevé de la prééclampsie et de ses complications

Les femmes d'origine africaine, asiatique et caribéenne portent un fardeau plus élevé relativement à la prééclampsie, et elles sont généralement plus susceptibles de développer des complications graves lors des grossesses comme les retards de croissance intra-utérins [HQO, 2023; NICE, 2022]. Le NICE et Health Quality Ontario ont souligné que, chez ces populations, le risque de développer la PE avant terme serait près de deux fois plus élevé que chez les femmes caucasiennes. Par ailleurs, une étude de He et ses collaborateurs [2017] a rapporté des facteurs de risque plus de deux fois plus élevés chez les femmes des Premières Nations et les femmes inuites comparativement aux femmes d'autres ethnicités. Les auteurs ont rapporté la présence de PE chez 3,5 % des 19 770 femmes des Premières Nations et 4,7 % des 3 930 femmes inuites. Par ailleurs, ils ont observé que seulement 1,5 % des 225 380 femmes non autochtones étaient touchées par cette maladie [He *et al.*, 2017].

4.5 Diagnostic et traitement de la prééclampsie

4.5.1 Évaluation clinique standard

Le diagnostic de la PE repose essentiellement sur une évaluation clinique standard qui constitue la méthode diagnostique de référence pour cette maladie [ISSHP, 2022; NICE, 2022; SOGC, 2022]. Il a été estimé qu'environ 30 % des grossesses pourraient être évaluées pour déceler la PE en raison de l'apparition des signes et symptômes cliniques

associés à cette maladie. Toutefois, les signes cliniques de la PE peuvent être non spécifiques et ils pourraient prolonger le temps avant le diagnostic ou le complexifier [Verlohren *et al.*, 2022]. Selon la SOGC, le diagnostic est établi aussi bien dans le cadre de la surveillance maternelle que dans celui de la surveillance fœto-placentaire.

En contexte de surveillance maternelle, il est recommandé d'effectuer une évaluation complète pour diagnostiquer la PE et d'évaluer :

- l'âge gestationnel et la présence de douleur thoracique et de dyspnée;
- la saturation en oxygène,
- la numération plaquettaire,
- la créatinine sérique,
- l'alanine aminotransférase (ALT) ou l'aspartate aminotransférase (AST) [SOGC, 2022].

En contexte de surveillance fœto-placentaire, il est recommandé :

- de réaliser le dosage des marqueurs angiogéniques si disponible – sachant qu'un déséquilibre angiogénique renforce le diagnostic de PE,
- d'effectuer l'échographie fœtale pour évaluer la croissance fœtale, le volume de liquide amniotique et la vélocimétrie Doppler des artères utérine et ombilicale [SOGC, 2022].

4.5.2 Évaluation prédictive (soutien au diagnostic de la prééclampsie)

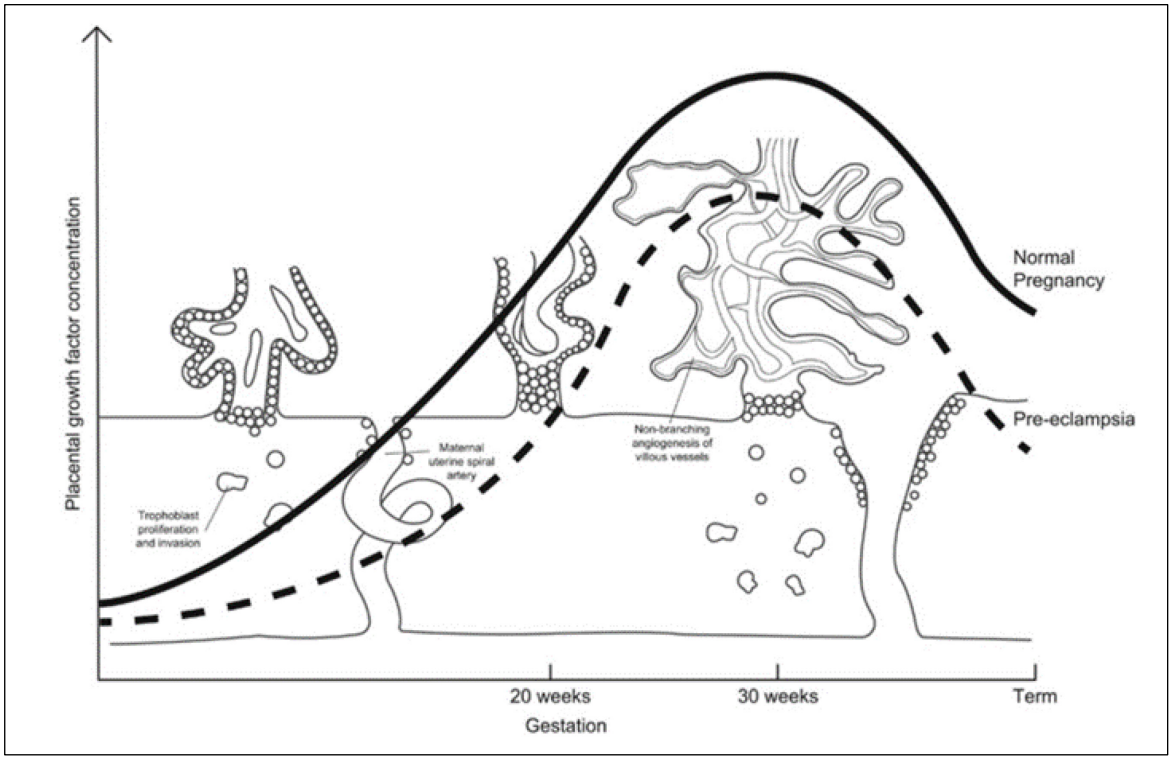
Selon la SOGC, les tests permettant de détecter les facteurs angiogéniques à l'instar des tests incorporant le PlGF (détection du PlGF ou du rapport sFlt-1/PlGF) pourraient être utilisés en soutien à l'évaluation clinique standard pour prédire précocement la prééclampsie en cas de suspicion de la maladie[6] [SOGC, 2022]. Cependant, la capacité des marqueurs angiogéniques à prédire des issues maternelles défavorables demeure inconnue [SOGC, 2022].

La concentration sérique maternelle de la fraction soluble du récepteur membranaire du VEGF de type 1 (sFlt-1) augmente lorsque celle du facteur de croissance placentaire diminue. Le PlGF est impliqué dans l'angiogenèse placentaire et sa concentration augmente au cours de la grossesse, atteignant un plateau entre 26 à 30 semaines de gestation (Figure 2). Les niveaux anormalement bas de PlGF pendant la grossesse sont un indicateur du dysfonctionnement du placenta, qui est associé à la PE. La protéine sFlt-1 constitue un antagoniste de PlGF qui cause une vasoconstriction et des dommages endothéliaux pouvant conduire à une restriction de la croissance fœtale et à la prééclampsie. Cette protéine est anormalement élevée en cas de PE [Chau *et al.*, 2017].

[6] Selon les cliniciens, la prééclampsie soupçonnée ou suspicion de prééclampsie fait référence à un tableau clinique partiel ou atypique de prééclampsie. Les patientes ne présentent pas toujours franchement les critères diagnostiques de la prééclampsie, tels qu'établis par la SOGC.

La sensibilité ou la spécificité des tests dépend des seuils de détection choisis. Dans le cas des tests incorporant le PlGF, les seuils de détection pourraient varier en fonction des spécifications du fabricant de la trousse utilisée et de l'âge gestationnel [Verlohren *et al.*, 2022; Roche-GmbH, 2020]. Il est à noter que, chez certaines sous-populations telles que les femmes atteintes d'obésité et celles avec grossesses multiples, l'interprétation des tests incorporant le PlGF demeure problématique en raison d'un nombre limité de données et d'études cliniques portant sur ces sous-populations [NICE, 2022; SOGC, 2022; Verlohren *et al.*, 2022]. De plus, les données actuellement disponibles s'avèrent immatures pour permettre de statuer sur les valeurs seuils à employer pour détecter les facteurs angiogéniques chez ces sous-populations [SOGC, Stepan *et al.*, 2023; 2022; Verlohren *et al.*, 2022]

Figure 2 Schéma du profil de variation des concentrations du facteur de croissance placentaire (PlGF) pendant une grossesse normale (trait continu) comparativement à une grossesse avec prééclampsie (trait interrompu). La concentration augmente au cours de la grossesse pour atteindre un plateau entre 26 et 30 semaines de gestation



Source : Adaptée de [Chau *et al.*, 2017]

4.5.3 Traitement de la prééclampsie

Il n'existe pas de traitement curatif de la prééclampsie en dehors de l'accouchement. Une personne qui a reçu un diagnostic de PE sera surveillée de manière à prolonger autant que possible l'âge gestationnel jusqu'à l'apparition claire d'un indicateur, chez la mère ou chez le fœtus, incitant à procéder à l'accouchement [HQO, 2023]. Cependant, la SOGC

recommande, à titre préventif, l'utilisation de l'acide acétylsalicylique à faible dose avant 16 semaines d'aménorrhée et jusqu'à 36 semaines de grossesse [SOGC, 2022].

4.6 Situation actuelle au Québec et au Canada

4.6.1 Prise en charge et parcours de soins actuels selon les cliniciens consultés

- Dans les établissements publics du Québec, le diagnostic de la PE est réalisé à l'aide d'une évaluation clinique standard (voir la section ci-dessus). Toutefois, certains laboratoires privés offrent la détection du PlGF seul.
- Une patiente qui a reçu un diagnostic clair de PE à moins de 32 semaines de grossesse est généralement transférée vers un centre spécialisé.
- En cas de PE légère, une période de 36 à 37 semaines est visée avant de provoquer l'accouchement.
- Le test ne substitue pas la capacité des cliniciens à établir un diagnostic de PE. Cependant, il existe des cas de prééclampsie dont le diagnostic pourrait être clarifié grâce à l'utilisation du test.
- Actuellement, la plupart des cas de PE et de retard de croissance sont diagnostiqués.
- Lorsqu'une PE est fortement soupçonnée hors des grands centres urbains, on procède généralement immédiatement à une hospitalisation de 24 à 48 heures afin d'observer la patiente et de statuer sur le diagnostic. Toutefois, généralement, peu de patientes sont transférées.

4.6.2 Besoins de santé non comblés

- Selon HQO [2023], le diagnostic de la PE à l'aide d'une évaluation clinique standard présente de nombreux défis liés à la manifestation de la maladie, qui, malgré sa gravité, pourrait se présenter sous une forme asymptomatique. Par ailleurs, la présence ou l'absence de l'hypertension artérielle ne permet pas une inclusion ou une exclusion définitive de la PE. Un diagnostic précoce de la maladie en cas de PE soupçonnée aiderait à mieux planifier les accouchements des patientes qui développeront la maladie ou à administrer un traitement antihypertensif à celles qui ne souffrent pas de la prééclampsie, mais qui ont uniquement une pression artérielle élevée en fin de grossesse [HQO, 2023].
- Selon les cliniciens consultés, les tests incorporant le PlGF auraient une utilité encore plus importante dans les régions éloignées, notamment là où les gynécologues seraient moins accessibles.
- La pratique actuelle peut entrainer des hospitalisations prénatales jugées inutiles. Cela pourrait exposer les patientes à une morbidité liée aux infections nosocomiales, qui autrement seraient évitées dans un contexte où une meilleure

planification des hospitalisations serait en vigueur chez les femmes en cas de PE soupçonnée.

- Selon le gouvernement du Québec, la mortalité maternelle est extrêmement rare et évitable en raison de l'accessibilité et de la gratuité de services de santé de bonne qualité. Toutefois, les issues défavorables de la grossesse représentent toujours un risque non négligeable de morbidité à court ou à long terme chez les mères[7].

4.7 Constats

- La PE est une maladie hétérogène qui fait partie des troubles hypertensifs de la grossesse et constitue l'une des causes importantes de mortalité et de morbidité maternelles.
- Il existe des facteurs de risque associés à la PE, qui peuvent être modérés ou élevés. La sensibilité de ces facteurs de risque est limitée et inférieure à 40 %.
- Les femmes venant de certains groupes ethniques sont plus à risque de développer la PE et les complications associées, et donc de porter le fardeau de la maladie.
- Bien que la mortalité maternelle demeure très faible au Canada, une augmentation récente a été observée, ce qui est attribué à la diversification de la population et à l'augmentation du nombre des accouchements chez les femmes de plus de 35 ans ainsi que des comorbidités.
- Selon la SOGC, la méthode diagnostique de référence pour la PE est l'évaluation clinique standard. Le diagnostic de la PE pourrait inclure les tests incorporant le PlGF s'ils sont disponibles. Le traitement curatif de la PE est l'accouchement.
- Dans les établissements publics du Québec, le diagnostic de la PE est réalisé à l'aide de l'évaluation clinique standard. Le diagnostic pourrait devenir complexe en cas d'absence de symptômes malgré la gravité de la maladie et engendrer des hospitalisations prénatales potentiellement inutiles, notamment dans les régions éloignées.

[7] Information recueillie du site du gouvernement du Québec, consultable à l'adresse https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-sante-bien-etre/surveillance-de-la-sante-maternelle-et-foeto-infantile/sante maternelle/#:~:text=Au%20Qu%C3%A9bec%2C%20la%20mortalit%C3%A9%20maternelle,long%20terme%20chez%20les%20m%C3%A8res (Consultée le 30 juin 2023).

- Bien qu'elles soient rares au Québec, les issues défavorables de la grossesse représentent toujours un risque non négligeable.
- Le test ne remplace pas la capacité des cliniciens à établir un diagnostic de PE. Cependant, il existe des cas de PE dont le diagnostic pourrait être clarifié grâce à l'utilisation du test.

5 DIMENSION CLINIQUE DE L'ÉVALUATION

5.1 Validité clinique

5.1.1 Données issues de la documentation scientifique

Une recherche structurée de la documentation scientifique a permis de repérer deux rapports d'évaluation des technologies (ETS) sur la pertinence d'utiliser les tests incorporant le PlGF en contexte de PE soupçonnée. Ils ont été produits par le NICE [2022] et HQO [2023].

Les données sur la performance clinique recueillies dans les deux rapports d'ETS sont généralement rapportées en fonction de trois principaux critères :

- le seuil de concentration des marqueurs angiogéniques (selon la trousse commerciale);
- l'âge gestationnel auquel le test est utilisé;
- la capacité du test à prédire (inclure) ou non (exclure) la PE.

Le rapport du NICE [2022] repose sur la revue systématique de Frampton et ses collaborateurs [2021] qui constitue également l'ossature du rapport de HQO [2023]. Dans ce dernier, l'étude clinique de Hughes et ses collaborateurs [2023], qui n'était pas achevée au moment de la publication du rapport du NICE, a également été incluse [HQO, 2023; Hughes *et al.*, 2023]. Les deux rapports ont essentiellement évalué les performances et utilités cliniques de différentes trousses commerciales permettant de mesurer le PlGF uniquement ou sous forme de rapport sFlt-1/PlGF. Le tableau 4 ci-dessous présente les différentes études basées sur l'utilisation conjointe des tests incorporant le PlGF et l'évaluation clinique standard, avec des résultats dévoilés aux cliniciens. Dans le tableau 5, les études répertoriées reposent uniquement sur l'utilisation des tests incorporant le PlGF sans évaluation clinique standard additionnelle. Leurs résultats n'ont pas été dévoilés aux cliniciens. Les performances cliniques publiées dans les rapports d'ETS du NICE [2022] et de HQO [2023] proviennent, entre autres, des études cliniques INSPIRE, PROGNOSIS, PARROT, ROPE, PETRA et PELICAN dont les caractéristiques sont présentées dans les tableaux 4 et 5. La description méthodologique de ces études vaut également pour la section portant sur l'utilité clinique.

Dans le cadre de cette évaluation menée par l'INESSS, la revue de littérature a également permis de repérer et d'inclure au présent rapport huit études primaires et une revue systématique avec méta-analyse, qui ont été publiées après les deux rapports d'ETS du NICE et de HQO. Toutefois, uniquement cinq de ces nouvelles études ont rapporté des données sur la performance clinique (Tableau 8). Il s'agit notamment des publications de Hanson et ses collaborateurs [2022]; Kifle et ses collaborateurs [2022]; Karge et ses collaborateurs [2022]; Binder et ses collaborateurs [2022] et Ciciu et ses collaborateurs [2023]. Une étude rétrospective portant sur les données recueillies de

l'étude clinique PROGNOSIS[8] et rapportant la survenue de la PE au sein de différentes cohortes de femmes enceintes a également été retenue [Dathan-Stumpf *et al.*, 2022]. Il s'est avéré également pertinent d'évaluer la performance des tests incorporant le PlGF chez les femmes atteintes de la COVID-19 et de certaines comorbidités telles que l'obésité, la PE superposée, le diabète de types 1 et 2, la maladie rénale aigüe et l'hypertension préexistante [Kosinska-Kaczynska *et al.*, 2023; Binder *et al.*, 2022; Tanner *et al.*, 2022]. Notons toutefois que l'étude de Tanner et ses collaborateurs [2022] a été retenue malgré le fait qu'elle incluait des échantillons provenant de femmes entre 15 et 20 semaines de grossesse. Plusieurs de leurs échantillons étaient également prélevés à un âge gestationnel entre 24 et 29 semaines ainsi qu'entre 33 et 37 semaines.

Somme toute, la qualité méthodologique des rapports d'ETS est jugée bonne, celle des revues systématiques est jugée modérée tout comme celle des études primaires (Annexe F du document *Annexes complémentaires*).

[8] *PRediction of Short-term Outcome in preGNant wOmen with Suspected preeclampsia Study* [Hund *et al.*, 2014].

Tableau 4 Études dont les résultats ont été dévoilés aux cliniciens

Étude [auteurs, année] Pays (établissements) Devis	Population (n)	Interventions (n)	Résultats
Triage PlGF (non homologué par Santé Canada)			
PARROT [Hayes-Ryan *et al.*, 2021] Irlande (sept unités de maternité) ECR *stepped-wedge* en grappes	Femmes présentant une grossesse unique, entre 20^{+0} et 36^{+6} semaines de grossesse avec des signes ou des symptômes évocateurs d'une PE évolutive (n = 2 039)	PLFG + prise en charge régulière (n = 1 057) vs Prise en charge régulière seule (n = 1 234)	Comparaison des résultats cliniques : mesures composites de la morbidité maternelle et néonatale.
PARROT [Duhig *et al.*, 2019] Royaume-Uni (onze unités de maternité) ECR *stepped-wedge* en grappes	Femmes présentant une grossesse unique, âgées de 18 ans et plus, entre 20^{+0} et 36^{+6} semaines de grossesse et avec PE soupçonnée (n = 1 023)	PlGF + prise en charge régulière (n = 576) vs Prise en charge régulière seule (n = 447)	Précision du test; Comparaison des résultats cliniques : temps jusqu'au diagnostic de la prééclampsie, issues maternelles défavorables graves, issues périnatales défavorables, âge gestationnel à l'accouchement.
MAPPLE [Sharp *et al.*, 2018] Royaume-Uni, Allemagne, Autriche et Australie (quatre centres) Étude prospective observationnelle multicentrique	Femmes enceintes à $< 35^{+0}$ semaines de gestation, avec PE soupçonnée ou retard de croissance fœtale (n = 396)	Étude MAPPLE (cohorte avec PlGF révélé) vs Étude PELICAN (cohorte avec PlGF masqué)	Comparaison des résultats cliniques : mortalité périnatale, issues périnatales défavorables, poids à la naissance et âge gestationnel à l'accouchement.
[Ormesher *et al.*, 2015] Royaume-Uni (un hôpital) Étude prospective observationnelle	Femmes enceintes à $> 20^{+0}$ semaines de grossesse, avec PE soupçonnée et/ou retard de croissance fœtale, atteintes d'une maladie chronique (hypertension, maladie rénale ± diabète) (n = 260)	n.d. étude de cohortes	Issue de grossesse; impact sur la pratique clinique (fréquence de la surveillance maternelle/ fœtale, hospitalisation et moment de l'accouchement); précision diagnostique des autres seuils de PlGF.

Étude [auteurs, année] Pays (établissements) Devis	Population (n)	Interventions (n)	Résultats
Elecsys rapport sFlt-1/PlGF			
INSPIRE [Cerdeira *et al*., 2019] Royaume-Uni (un hôpital) ECR	Femmes enceintes de 18 ans et plus entre 24^{+0} et 37^{+0} semaines de grossesse avec PE soupçonnée (n = 370)	Prise en charge régulière + résultats du test sFlt-1/PlGF révélé (n = 186) vs Prise en charge régulière résultats du test sFlt-1/PlGF masqué (n = 184)	Comparaison des résultats cliniques : hospitalisation due à la PE au cours des 24 heures ou 7 jours suivant le test ou à l'accouchement, incidence de la PE durant les 7 jours ou à l'accouchement, poids à la naissance, admission dans une unité de néonatologie, score APGAR à l'accouchement, nombre de plaquettes, fonction rénale et hépatique mesurées à l'aide de tests sanguins au moment de la première évaluation clinique et au moment de l'accouchement.
PreOS, [Klein *et al.,* 2016] Allemagne (quatre centres) Autriche (un centre) Étude prospective observationnelle multicentrique	Femmes enceintes de 18 ans et plus à > 24^{+0} semaines de grossesse avec PE soupçonnée (n = 209)	Étude avant/ après : Décisions cliniques avant la connaissance des résultats du test (rapport sFlt-1/PlGF) vs Décisions révisées ou confirmées après l'obtention des résultats	Comparaison des résultats cliniques : admission à l'hôpital, déclenchement de l'accouchement, déclenchement de la maturation pulmonaire du fœtus, modification de l'intensité de la surveillance de la mère et début ou modification de la pharmacothérapie.
BRAHMS Kryptor rapport sFlt-1/PlGF			
Andersen *et al.,* 2021 Danemark (un centre) Étude observationnelle rétrospective	Femmes enceintes après 20^{+0} semaines de gestation avec PE soupçonnée (n = 501)	n.d. étude de cohortes	Précision du test : âge gestationnel à l'accouchement, poids à la naissance, retard de croissance fœtale.

Sigles : APGAR : *Appearance, Pulse, Grimace, Activity and Respiration*; ECR : étude contrôlée *randomisée*; n.d. : non disponible; PE : prééclampsie; PlGF : facteur de croissance placentaire; sFlt-1 : fraction soluble du récepteur membranaire du VEGF de type 1

Tableau 5 Études dont les résultats des tests incorporant le PlGF n'ont pas été dévoilés

Étude [auteurs, année] Pays (établissements) Devis	Population (n)	Interventions (n)	Résultats
Triage PlGF (non homologué par Santé Canada)			
PETRA, [Barton *et al.,* 2020] États-Unis et Canada (24 centres) Cohorte prospective observationnelle multicentrique	Femmes enceintes âgées de 18 à 45 ans entre 20^{+0} et 35^{+0} semaines de grossesse avec des signes ou des symptômes de PE (n = 757)	n.d. Étude à bras unique	Précision du test : temps jusqu'à l'accouchement.
PEACHES, [Bramham *et al.,* 2016] Royaume-Uni et Irlande (sept centres) Étude rétrospective observationnelle multicentrique	Femmes enceintes entre 20^{+0} et 40^{+6} semaines de grossesse avec ou sans maladies chroniques (maladie rénale chronique et/ou hypertension chronique) et avec ou sans PE (n = 579)	n.d. Étude à bras unique	Précision du test : diagnostic de PE superposée nécessitant un accouchement au cours des 14 jours après le test; concordance (cohorte de validation de l'étude PELICAN).
PELICAN [Chappel *et al.*, 2013] Royaume-Uni et Irlande (sept unités de maternité) Étude prospective observationnelle multicentrique	Femmes de 16 ans et plus avec grossesse unique ou gémellaire entre 20^{+0} et 40^{+6} semaines de grossesse avec des signes ou des symptômes de PE soupçonnée (n = 649)	n.d. Étude à bras unique	Précision du test : prédiction de la nécessité d'accouchement en raison de la PE au cours des 14 jours suivant le test chez les femmes avant la 35^{e} semaine de grossesse.
Elecsys rapport sFlt-1/PlGF			
[Hughes *et al.,* 2022] Nouvelle-Zélande (un centre) Étude prospective observationnelle	Femmes avec grossesse unique entre 20^{+0} et 36^{+6} semaines de gestation avec une PE soupçonnée (n = 222	n.d. Étude à bras unique	Précision du test : prédiction de l'accouchement ≤ 14 jours, exclusion de la PE ≤ 1 semaine, exclusion de la PE ≤ 4 semaines et prédiction des issues périnatales.
[Wang *et al*., 2021] Chine (un centre) Étude prospective observationnelle	Femmes âgées de 18 ans et plus avec grossesse unique entre 20^{+0} et 36^{+0} semaines de gestation avec une PE soupçonnée (n = 200)	n.d. Étude à bras unique	Précision du test : prédiction de la PE.
PROGNOSIS Asia [Bian *et al*., 2019] Chine, Hong Kong, Japon, Singapore, Corée du Sud, Thaïlande (25 centres) Étude prospective observationnelle multicentrique	Femmes enceintes entre 20^{+0} (18^{+0} au Japon) et 36^{+6} semaines de gestation (n = 764 et n = 690 pour l'analyse des effets sur le fœtus)	n.d. Étude à bras unique	Précision du test : exclusion *rule out* de la PE au cours de la semaine suivant la visite de référence et inclusion *rule in* de la PE au cours des 4 semaines suivant la visite de référence. Comparaison des résultats cliniques : prédiction à 1 ou 4 semaines des issues fœtales défavorables, temps jusqu'à l'accouchement et accouchement avant terme.

Étude [auteurs, année] Pays (établissements) Devis	Population (n)	Interventions (n)	Résultats
ROPE [Rana *et al*., 2018] États-Unis (un centre) Étude prospective observationnelle	Femmes avec une grossesse unique ≤ 37^{+0} semaines de gestation (n = 402)	n.d. Étude à bras unique	Précision du test : prédiction de la PE avec des caractéristiques sévères au cours des 2 semaines suivant l'évaluation. Comparaison des résultats cliniques : temps jusqu'à l'accouchement, poids à la naissance.
PROGNOSIS [Zeisler *et al*., 2016] Argentine, Australie, Autriche, Belgique, Canada, Chili, Allemagne, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Pérou, Espagne, Suède, Royaume-Uni (30 centres) Étude prospective observationnelle multicentrique	Femmes avec grossesse unique âgées de 18 ans et plus entre 24^{+0} et 36^{+6} semaines de gestation avec PE soupçonnée Cohorte de développement : n = 500 Cohorte de validation : n = 550	n.d. Étude à bras unique	Précision du test : prédiction de l'absence *rule out* de la PE au cours de la semaine qui suit la visite de référence et prédiction de la présence *rule in* de la PE au cours des 4 semaines suivant la visite de référence.
[Baltajian *et al*., 2016] États-Unis (un centre) Étude prospective observationnelle	Femmes âgées de 18 ans et plus avec une grossesse unique ≤ 37^{+0} semaines de gestation (n = 103)	n.d. Étude à bras unique	Précision du test : prédiction des issues maternelles défavorables (y compris fonction hépatique élevée, décollement placentaire) œdème pulmonaire, hémorragie cérébrale, convulsions, insuffisance rénale aigüe ou décès) et issues fœtales et néonatales défavorables (y compris faible poids à la naissance avec ou sans anomalies au Doppler de l'artère ombilicale, décès fœtal ou néonatal).
[Saleh *et al.,* 2016] Pays-Bas (un centre) Étude prospective observationnelle	Femmes avec grossesse unique et une PE soupçonnée ou confirmée (n = 107)	n.d. Étude à bras unique	Précision du test : prédiction des issues maternelles défavorables selon le modèle fullPIERS au cours des 2 semaines suivant la prise de sang et des issues fœtales et néonatales défavorables.
BRAHMS Kryptor rapport sFlt-1/PlGF			
[Salahuddin *et al.,* 2016] États-Unis (un centre) Étude observationnelle de cas-témoins	Femmes avec grossesse unique avec PE soupçonnée (n = 412)	Échantillons de l'étude ROPE (n = 412) vs témoins normatifs (n – 434)	Précision du test : issues maternelles défavorables (y compris coagulation intravasculaire disséminée, œdème pulmonaire, hémorragie cérébrale, crise d'épilepsie, insuffisance rénale aigüe ou décès) et issues fœtales et néonatales défavorables (faible poids à la naissance pour l'âge gestationnel, Doppler anormal de l'artère utérine, décès fœtal ou néonatal); concordance des tests.

Étude [auteurs, année] Pays (établissements) Devis	Population (n)	Interventions (n)	Résultats
DELFIA Xpress PlGF 1-2-3			
COMPARE [McCArthy *et al.,* 2019] Royaume-Uni (deux centres) Analyse rétrospective de trois études de cohortes prospectives (PEACHES, PELICAN-1 et PELICAN-2)	Femmes ≤ 37^{+0} semaines de gestation avec PE soupçonnée ou retard de croissance fœtale (n = 396)	Trois bras de trois études différentes	Précision du test : prédiction du temps jusqu'à l'accouchement au cours des 14 jours suivant le test pour les femmes avant 35^{+0} semaines de gestation; concordance des tests.
DELFIA Xpress rapport sFlt-1/PlGF (DELFIA Xpress sFlt-1 non homologué par Santé Canada)			
[Bremner *et al*., 2022] Royaume-Uni (deux centres) Étude prospective observationnelle	Femmes avec grossesse unique âgées de 18 ans et plus entre 20^{+0} et 40^{+6} semaines de gestation avec PE soupçonnée (n = 369)	n.d. Étude à bras unique	Précision du test : exclusion ou inclusion de la PE durant 7 et 28 jours.

Sigles : ECR : étude contrôlée *randomisée*; n.d. : non disponible; PE : prééclampsie; PlGF : facteur de croissance placentaire; sFlt-1 : fraction soluble du récepteur membranaire du VEGF de type 1.

5.1.1.1 Performance globale du test dans la prédiction de la prééclampsie

La concentration du PlGF et la mesure du rapport sFlt-1/PlGF et leurs données sur la performance clinique ont été évaluées dans le but de montrer leur capacité à prédire la prééclampsie à partir de différentes trousses commerciales (Elecsys ratio, DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 ou DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 /DELFIA Xpress sFlt-1, BRAHMS Kryptor sFlt-1/PlGF, Quidel Triage PlGF), dont deux n'ont pas été homologuées par Santé Canada (DELFIA Xpress sFlt-1 et Quidel Triage PlGF). Ces données sont présentées dans les tableaux 7 et 8. Dans certaines études, la performance clinique de la détection du marqueur angiogénique sFlt-1 est également évaluée. Toutefois, seules les données portant sur la détection du PlGF seul et/ou du rapport sFlt-1/PlGF ont été retenues (Tableau 4). Les données complètes comprenant les intervalles de confiance sont rapportées dans les tableaux de l'annexe E du document *Annexes complémentaires*. La revue systématique de HQO [2023] a généralement précisé les études et les trousses qui étaient spécifiquement utilisées pour étayer la performance clinique des tests incorporant le PlGF. Seules ces données seront également rapportées dans les sections concernées. Telles que reflétées dans les tableaux 6 et 7, la majorité des données retenues détenant un niveau de preuve scientifique acceptable proviennent d'études cliniques uniquement prospectives et portant sur l'utilisation du rapport Elecsys^{MC} sFlt-1/PlGF combiné à l'évaluation clinique standard, comparativement aux autres trousses commerciales. En ce qui concerne la prédiction de l'accouchement en raison de la PE, les données repérées ne provenaient pas d'études où l'évaluation clinique standard avait été associée au test incorporant le PlGF. Une VPN = 100 a été rapportée pour exclure un accouchement pendant une semaine et le prédire dans deux semaines avec une VPP = 91. Diverses données liées à l'accouchement ont été rapportées dans l'étude COMPARE en employant le rapport Elecsys^{MC} sFlt-1/PlGF pour des VPN > 86,6 [HQO, 2023].

Utilisation répétée des tests incorporant le PlGF

Zeisler et ses collaborateurs [2019] ont évalué si un test répété après deux à trois semaines permettait d'identifier des femmes à risque de développer la prééclampsie (sFlt-1/PlGF > 38) après une exclusion préalable (sFlt-1/PlGF ≤ 38), sans toutefois que la preuve scientifique soit suffisante [HQO, 2023]. Les rapports d'ETS du NICE [2022] et de HQO [2023] et les données repérées dans la littérature n'ont pas permis de soutenir une quelconque valeur ajoutée attribuée à une utilisation répétée des tests incorporant le PlGF pendant une grossesse.

Tableau 6 Prédiction de la prééclampsie et de la période de validité des résultats par le rapport sFlt-1/PlGF

Temps de validité du test	*Cut-off* (seuil)	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Trousse Elecsys (sFlt-1/PlGF)					
INSPIRE, groupe révélé, 24 à 34 SA (n= 186)					
Exclusion (1 semaine)	< 38	95,8	79,6	41,1	99,2
INSPIRE, Elecsys + évaluation clinique groupe révélé, 24 à 37 semaines (N = 186)					
Inclusion (4 semaines)	≥ 85	57,1	94,7	71,4	NR
INSPIRE Elecsys ratio (groupe masqué), 24 à 37semaines (n = 184)					
Inclusion (4 semaines)	≥ 85	64,3	95,5	72	NR
BRAHMS Kryptor (sFlt-1/PlGF)					
BRAHMS Kryptor sFlt-1/PlGF (n = 84)					
1 semaine	33	92,0	77,0	49	97
	85	76,0	92,00	70	94
BRAHMS Kryptor sFlt-1/PlGF (n = 186)					
4 semaines	33	82,0	78,0	57	93
	85	64,0	92,0	75	88
DELFIA Xpress (sFlt-1/PlGF)					
Âge gestationnel de 20- 33 SA + 6 jours (n = 136)					
Exclusion (1 semaine)	< 50	50,0	89	40,9	92,1
Inclusion (1 semaine)	≥ 70	38,9	89,8	36,8	90,6
Exclusion (4 semaines)	< 50	55,6	98,0	90,9	86,0
Inclusion (4 semaines)	≥ 70	50,0	99	94,7	84,6
Âge gestationnel ≥ 34 SA (n = 128)					
Exclusion (1 semaine)	< 50	52,6	78,9	30,3	90,5
Inclusion (1 semaine)	≥ 70	21,1	93,6	36,4	87,2
Exclusion (4 semaines)	< 50	50,0	81,6	45,5	84,2
Inclusion (4 semaines)	≥ 70	23,3	95,9	63,6	80,3

Tableau 7 Prédiction de la prééclampsie et de la période de validité des résultats par PlGF seul

Temps de validité du test	*Cut-off* (seuil)	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
DELFIA Xpress PlGF 1-2-3					
Âge gestationnel de 20- 33 SA + 6 jours (n = 136)					
Exclusion (1 semaine)	≥ 150 pg/ml	72,2	78,0	33,3	94,8
Inclusion (1 semaine)	< 50 pg/ml	38,9	90,7	38,9	90,7
Exclusion (4 semaines)	≥ 150 pg/ml	80,6	90,0	74,4	92,8
Inclusion (4 semaines)	< 50 pg/ml	47,2	99,0	94,4	83,9
Âge gestationnel ≥ 34 SA (n = 128)					
Exclusion (1 semaine)	≥ 150 pg/ml	84,2	34,9	18,4	92,7
Inclusion (1 semaine)	< 50 pg/ml	26,3	86,2	25,0	87,0
Exclusion (4 semaines)	≥ 150 pg/ml	83,3	36,7	28,7	87,8
Inclusion (4 semaines)	< 50 pg/ml	26,7	87,8	40,0	79,6
Quidel Triage PlGF					
Âge gestationnel < 35 SA (n = 50)					
Inclusion (2 semaines)	< 12 pg/ml	51,2	100	100	31,0
	< 100 pg/ml	95,1	33,3	86,7	60,0
Âge gestationnel < 35 SA (n = 128)					
Inclusion (en tout temps)	< 12 pg/ml	50,0	100	100	56,2
	< 100 pg/ml	77,1	33,3	89,3	79,2

Tableau 8 Performance clinique selon les études primaires publiées après les rapports du NICE et de HQO

Étude, année, pays	Devis	Population	Intervention (trousse)	Total (N)	Contexte d'évaluation	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	ASC [IC95%]
[Ciciu *et al.*, 2023] Roumanie	Étude prospective	Femmes avec symptômes de PE > 20 SA divisées en trois groupes : (1) avec PE, (2) sans PE, mais avec HG et (3) groupe témoin	Rapport sFlt-1/PlGF (Elecsys)	127	Comparaison entre PE et HG	86,44	92,0	n.d.	n.d.	0,943 [0,870 – 0,982]
					Distinction PE grave, PE modérée	88,89	95, 65			0,940 [0,845 – 0,985]
[Karge *et al.*, 2022] Allemagne	Étude rétrospective	Femmes avec diagnostic de PE et/ou HELLP < 34 SA et ≥ 34 SA[a]	PlGF seul, rapport sFlt-1/PlGF (trousse non spécifiée)	141	EIP : sFlt-1/PlGF	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,880 [0,824 - 0,936] 0,914 [0,857 – 0,972][b] 0,931 [0,845 – 0999][c] 0,754 [0,552 – 0,956][d]
					EIP : PlGF					0,866 [0,807 - 0,925] 0,892 [0,826 – 0,958][b] 0,912 [0,811 – 1,000][c] 0,781 [0,596 – 0,966][d]
[Hanson *et al.*, 2022] Estonie	Étude rétrospective	Femmes à risque faible de PE entre 25 SA et 37 SA	Rapport sFlt-1/PlGF (test BRAHMS sFlt-1 Kryptor/ BRAHMS PlGF plus Kryptor PE ratio)	178	Prédiction de la PE pour 30 jours	n.d.	83,3 (FP : 3 %)	n.d.	n.d.	n.d.
[Kiffle *et al.*, 2022] Royaume-Uni	Étude prospective	Femmes avec PE soupçonnée entre 24 SA et 37 SA.	PlGF seul, rapport sFlt-1/PlGF (Elecsys)	370	Prédiction de la PE pour 7 jours.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,89[e]
										0,94[f]
[Binder *et al.*, 2022]	Analyse rétrospective	Femmes avec PE soupçonnée < 32 SA et ≥ 32 SA	PlGF seul, rapport sFlt/PlGF	142	IPD	65	87,2	66,7	86,4	0,86 [0,77 – 0,94][e]
					IMD	63,6	80,9	21,6	96,4	0,91 [0,84 – 0,97][f]

Sigles : FP : faux positifs; n.d. : données non disponibles; HG : hypertension gestationnelle; IPD : issues périnatales défavorables; IMD : issues maternelles défavorables; PE : prééclampsie; SA : semaine de grossesse; VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive.

Notes de bas de tableau :

[a] : Cette étude a été retenue, car elle ne se limite pas qu'aux cas de HELLP, mais elle porte également sur les cas de prééclampsie;

[b] : Prédiction des issues périnatales défavorables dans un groupe de femmes au poids normal;

[c]: Prédiction des issues périnatales défavorables dans un groupe de femmes en surpoids;

[d]: Prédiction des issues périnatales défavorables dans un groupe de femmes atteintes d'obésité.

[e]: ASC du PlGF

[f]: ASC du rapport sFlt-1/PlGF

5.1.1.1.1 Prédiction de la présence de prééclampsie *rule in*

- *Récapitulatif des rapports du NICE et de HQO*

Les données provenant des rapports d'ETS révèlent que l'utilisation du PlGF uniquement avec la trousse Triage permettrait de prédire la prééclampsie chez les femmes qui sont en deçà de 35 semaines de grossesse, pour une durée minimale de deux semaines à une durée illimitée avec une VPP variant de 86,7 % à 100 %. De plus, considérant les trousses Elecsys[MC] ou BRAHMS Kryptor, le rapport sFlt-1/PlGF qui se trouve au-dessus de la valeur seuil supérieure (≥ 85) en cas de PE soupçonnée chez une femme entre 24 et 37 SA (semaines de grossesse) permettrait d'inclure la présence de PE durant une période de quatre semaines [HQO, 2023]. Les valeurs prédictives positives qui autrement sont plus faibles en cas d'exclusion de la PE (intervalle de 30,3 % à 41,1 %) pour une durée d'une semaine après le premier test se situent entre 63,6 % et 94,7 % pour inclure la présence de la PE durant quatre semaines [HQO, 2023; NICE, 2022]. Les valeurs de VPN et de VPP issues des trousses DELFIA Xpress 1-2-3 et DELFIA Xpress rapport sFlt-1/PlGF étaient généralement faibles pour la capacité des tests incorporant le PlGF à prédire la PE en dedans de 28 jours (tableaux 8 et 9) [HQO, 2023].

- *Publications repérées par l'INESSS après les rapports du NICE et de HQO*

Cinq des études repérées ultérieurement à la publication des rapports d'ETS ont rapporté d'une part l'habileté des tests incorporant le PlGF à prédire la PE et le niveau de gravité de la maladie avec une sensibilité respective pouvant atteindre 86,44 % et 88,89 % [Ciciu *et al.*, 2023; Binder *et al.*, 2022; Hanson *et al.*, 2022; Karge *et al.*, 2022; Kifle *et al.*, 2022]. D'autre part, ces études soutiennent la possibilité d'utiliser ces tests pour prédire les issues maternelles défavorables causées par cette maladie (sensibilité : 65 %; spécificité : 87,2 %) [Binder *et al.*, 2022]. En outre, la prédiction des issues périnatales défavorables avait des valeurs d'ASC inversement proportionnelles à l'IMC de la patiente. En effet, plus l'IMC est élevé et plus les valeurs d'ASC sont faibles [Karge *et al.*, 2022]. Deux études, dont l'une était une deuxième analyse de l'étude prospective à répartition aléatoire *(randomisée)* INSPIRE réalisée par Kifle et ses collaborateurs [2022] et l'autre rétrospective de Hanson et ses collaborateurs [2022], ont respectivement délimité la période de validité de la prédiction de la PE à 7 jours avec des valeurs ASC de 0,89 (PlGF seul) et 0,94 (rapport sFlt-1/PlGF) et à 30 jours avec une spécificité de 83,3 % et 3 % de faux positifs [Hanson *et al.*, 2022; Kifle *et al.*, 2022]. Il est à noter que, dans l'étude de Hanson et ses collaborateurs [2022], 6,7 % des femmes à faible risque d'avoir une PE l'ont développée malgré un rapport sFlt-1/PlGF ≤ 38 [Hanson *et al.*, 2022]. Lorsqu'il s'agit de la prédiction de PE pour une période de 7 jours ou de celle des issues maternelles défavorables, on peut constater que les valeurs ASC du test reposant uniquement sur le PlGF (0,86 et 0,89) sont inférieures à celles du rapport sFlt-1/PlGF (0,91 et 0,94) [Binder *et al.*, 2022; Kifle *et al.*, 2022]. Cette différence pourrait traduire une meilleure capacité du rapport à prédire la PE et les complications ou issues défavorables pouvant en découler. Ces éléments ont été davantage détaillés dans la section 5.1.1.2 de ce document.

5.1.1.1.2 Prédiction de l'absence de la prééclampsie *rule out*

- *Récapitulatif des rapports du NICE et de HQO*

Dans l'étude INSPIRE pour laquelle l'intervention portait sur l'évaluation du rapport sFlt-1/PlGF avec la trousse Elecsys[MC] combinée à l'évaluation clinique standard, les données sur la précision de l'exclusion de la PE révèlent que la VPN est généralement plus élevée (VPN = 99,2) pour un rapport sFlt-1/PlGF inférieur à 38. Ainsi, le rapport sFlt-1/PlGF permettrait d'exclure la PE pendant une semaine [HQO, 2023]. En utilisant la trousse BRAHMS Kryptor[MC] (VPN = 97) avec un seuil de 33 dans le cadre d'une autre étude, Andersen et ses collaborateurs [2021] confirment que les tests incorporant le PlGF combinés à l'évaluation clinique standard permettent effectivement d'exclure la PE en cas de suspicion de la maladie chez les femmes entre 20 (ou 24) et 34 semaines de grossesse ou moins, durant une semaine [HQO, 2023]. Les données issues des trousses DELFIA Xpress 1-2-3 et DELFIA Xpress rapport sFlt-1/PlGF (Tableaux 8 et 9) n'ont pas été significatives pour corroborer la capacité des tests incorporant le PlGF à exclure la PE, car elles étaient employées dans un autre contexte et sans évaluation clinique standard associée. Les valeurs de VPN étaient élevées (> 90), permettant l'exclusion de la PE en une semaine [HQO, 2023]. Les VPP se révèlent plus élevées pour inclure la PE que pour l'exclure [HQO, 2023; NICE, 2022].

- *Publications repérées par l'INESSS après les rapports du NICE et de HQO*

Parmi les études publiées ultérieurement aux rapports d'ETS, seule celle de Dathan-Stumpf et ses collaborateurs [2022] utilisant le rapport sFlt-1/PlGF évoque une exclusion de la prééclampsie chez 82,83 % (82/99) des femmes avec suspicion de la maladie, en utilisant la trousse Elecsys[MC]. Une semaine après le test, aucun cas de PE n'a été rapporté chez ces patientes [Dathan-Stumpf *et al.*, 2022]. Selon les auteurs, le rapport sFlt-1/PlGF pourrait être employé pour exclure la PE lorsque celle-ci est improbable dans un avenir prévu d'une semaine. Par ailleurs, si le rapport sFLt-1/PlGF indique qu'il y a une probabilité de PE, il ne devrait pas y avoir d'exclusion de la maladie. Tout comme pour les rapports d'ETS du NICE [2022] et de HQO [2023], les données repérées dans la littérature n'ont pas permis de soutenir une quelconque valeur ajoutée attribuée à une utilisation répétée des tests incorporant le PlGF durant une grossesse.

5.1.1.1.3 Effet de la COVID-19 sur la performance clinique de tests incorporant le PlGF

Les femmes enceintes vivent des changements immunologiques et cardiopulmonaires au cours de leur grossesse. Ces changements pourraient les rendre plus susceptibles de développer des complications lorsqu'elles sont infectées par le virus SARS-CoV-2 [INSPQ, 2022]. Dans la même veine, un des cliniciens consultés a suggéré d'évaluer l'interprétation du test et sa performance clinique lorsque la patiente serait atteinte de la COVID-19. À cet égard, une revue systématique avec méta-analyse regroupant sept études a été réalisée par Kosinska-Kaczynska et ses collaborateurs [2023] afin d'évaluer l'impact de la COVID-19 sur les résultats du rapport sFlt-1/PlGF chez les femmes atteintes d'une maladie hypertensive de grossesse. Les valeurs du rapport étaient plus élevées chez les patientes atteintes de la COVID-19 grave (64,7 ± 53,5)

comparativement à celles atteintes de la COVID non grave (30,7 ± 56,5). Les femmes atteintes de la COVID-19 et d'hypertension avaient un rapport plus élevé (187 ±121,8) comparativement à celles qui étaient atteintes de la COVID-19 sans hypertension (21,6 ± 8,6). La différence moyenne standardisée de 2,46 [IC95 % : 0,99 à 3,93] entre les deux derniers groupes s'est avérée statistiquement significative (p = 0,001). La COVID-19 pourrait de ce fait toucher la valeur du rapport sFlt-1/PlGF en causant des faux positifs.

5.1.1.2 Performance des tests en présence de comorbidités connues

Performance des tests incorporant le PlGF chez les femmes atteintes d'obésité

Les membres du comité consultatif ont également appuyé l'importance d'évaluer l'interprétation du test et sa performance clinique dans les cas d'obésité. Une étude menée en Allemagne par Karge et ses collaborateurs [2022] a classifié les femmes en fonction de leur IMC en trois groupes, à savoir ceux des femmes au poids normal (IMC < 25 kg/m^2), des femmes en surpoids (IMC > 25 – 29,9 kg/m^2) et des femmes atteintes d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2). Le rapport sFlt-1/PlGF avait des valeurs d'ASC plus élevées pour la prédiction des issues périnatales défavorables (IPD) chez les femmes en surpoids [ASC = 0,931 (IC95 % : 0,845 – 0,999; p < 0,001)] et les femmes au poids normal [ASC = 0,91 (IC95 % 0,857 – 0,972, p < 0,001)] comparativement aux femmes atteintes d'obésité [ASC = 0,754 (IC95 % : 0,552 – 0,956)]. L'exclusion des IPD par le rapport sFlt-1/ PlGF (< 38) chez les femmes qui n'étaient pas touchées était de 10 % (8/84) chez les femmes au poids normal, et de 17 % (5/29) chez les femmes en surpoids. Parmi les femmes touchées par les IPD, 25 % (7/28) étaient atteintes d'obésité et avaient un rapport sFlt-1/PlGF < 38. Deux de ces femmes obèses avec des IPD ont eu un accouchement avant terme iatrogénique avec admission du nouveau-né aux soins néonataux [Karge *et al.*, 2022].

Performance des tests incorporant le PlGF en présence de comorbidités médicales (hypertension, diabète, etc.)

Une étude réalisée en Australie par Tanner et ses collaborateurs [2022] a mené à l'identification de femmes atteintes de PE et des comorbidités suivantes : hypertension chronique préexistante (50 %), maladie rénale chronique (43 %), diabète de type1 (14 %) et diabète de type 2 (7%). Les valeurs du rapport sFlt-1/PlGF étaient significativement plus élevées chez les femmes qui se situaient entre 24 et 29 SA, et entre 33 et 37 SA (p < 0,001) qui ont développé une prééclampsie comparativement à celles qui n'en n'ont pas développé. L'une des femmes atteintes de diabète de type 1 qui n'avait pas développé la PE avait un rapport sFlt-1/PlGF relativement élevé de 76,4. À cet égard, les auteurs ont recommandé la prudence lors de l'interprétation des valeurs du PlGF et du rapport sFlt-1/PlGF chez les femmes présentant des comorbidités [Tanner *et al.*, 2022]. Dans le cas d'une PE superposée chez les femmes atteintes d'une hypertension chronique, les valeurs du rapport sFlt-1/PlGF [114,5 (58,1 – 273,4) en une semaine n = 25 et 41,1 (11,2 – 119,3) en tout temps n = 52] demeuraient significativement plus élevées (p < 0,001) contrairement aux femmes déjà atteintes d'hypertension chronique

qui n'avaient pas développé de prééclampsie après ajustement selon les facteurs de confusion (IMC, statut de fumeuse, pression artérielle et présence de retard de croissance intra-utérin : RCIU) [Binder *et al.*, 2022]. Binder et ses collaborateurs [2022] ont rapporté une augmentation de 20,6 % de la fréquence de détection de tous les évènements périnataux défavorables confondus avec une probabilité postérieure de 96,9 % et une perte de spécificité de 5,7 % (probabilité postérieure de 91,8 %).
De même, une augmentation de 35,1 % de la détection de toutes les issues maternelles défavorables confondues se traduisait également par celles de la VPP (9,6 %) et de la VPN (3,1 %) sans baisse notoire de la spécificité (2,4 % avec une probabilité postérieure de 67,2 %). Les auteurs ont également montré qu'au-dessus du 97,5^{e} percentile le rapport sFlt-1/PlGF avait une précision de 8,4 % supérieure à celle d'une protéinurie *de novo* pour prédire des issues périnatales défavorables, alors que sa précision était semblable à celle du RCIU pour les prédire. Relativement à la prédiction des issues maternelles défavorables, la différence de précision entre le rapport sFlt-1/PlGF, la protéinurie et le RCIU n'était pas perceptible [Binder *et al.*, 2022].

5.1.1.3 Perspective des cliniciens

- Les cliniciens ont reconnu le test du PlGF seul comme ayant une performance comparable à celle du rapport sFlt-1/PlGF. Toutefois, un des cliniciens consultés a souligné que les valeurs de PlGF seraient moins fiables au-delà de 32 semaines de grossesse.
- Le test aurait une meilleure performance lorsqu'il s'agit d'exclure la PE.
- L'interprétation du test dépend de la trousse utilisée et pourrait ne pas être transposable d'une trousse à l'autre. Les seuils devront également être déterminés en fonction de la détection du PlGF seul ou du rapport sFlt-1/PlGF avec la validation jugée conforme. Selon l'un des cliniciens consultés, les seuils fixés pourraient également varier en fonction de l'âge gestationnel de la patiente.
- Les cliniciens ont souligné que la répétition du test devrait être effectuée sur un nombre infime de patientes, par exemple celles présentant un nouveau symptôme. Ainsi, il a été envisagé de limiter l'utilisation du test à une fois par grossesse en cas de PE soupçonnée, sous réserve de futures données scientifiques justifiant son usage répété.
- Il est à noter que les cas asymptomatiques de PE ou la présence de facteurs de risque ne justifieraient pas l'utilisation du test, mais pourraient conduire à un suivi de grossesse plus rapproché chez la patiente.
- L'indication du test pour les patientes en post-partum n'a pas été considérée en raison d'un nombre restreint des cas qui présentent généralement moins d'enjeux de décision clinique, puisque l'accouchement s'est déjà produit.

5.1.1.4 Constats

Au vu de la performance clinique des tests incorporant le PlGF aussi bien avec que sans comorbidités, en considérant les positions des cliniciens consultés, les constats suivants ont pu être dégagés :

- Les tests incorporant le PlGF sont susceptibles de prédire la survenue de la PE durant quatre semaines et de l'exclure durant une à deux semaines ou jusqu'à l'apparition d'un nouveau symptôme, lorsqu'ils sont combinés à l'évaluation clinique standard.
- Le rapport sFlt-1/PlGF s'est révélé adéquat dans la prédiction des issues périnatales défavorables.
- Chez les femmes atteintes d'obésité, ou d'autres comorbidités telles que l'hypertension chronique, la maladie rénale chronique ou les diabètes de type 1 et 2, les tests incorporant le PlGF devraient être interprétés avec prudence.
- Le bien-fondé d'une utilisation répétée du test n'a pas été démontré.

5.2 Utilité clinique

5.2.1 Données issues de la documentation scientifique

La recherche de la documentation scientifique portant sur l'utilité clinique des tests incorporant le PGLF pour prédire la PE chez les femmes entre 20^{+0} et 36^{+6} semaines de grossesse en cas de suspicion de la maladie a permis de recenser deux rapports d'ETS et trois études primaires publiées après la parution de ces rapports [Dathan-Stumpf *et al.*, 2022; Hanson *et al.*, 2022; Hastie *et al.*, 2022; NICE, 2022]. Il est à noter que, dans son évaluation de l'utilité clinique des tests incorporant le PlGF, le rapport de HQO a majoritairement interprété les données et les conclusions de celui du NICE publié en juillet 2022 en y ajoutant une nouvelle étude prospective publiée en 2023, qui ne figurait pas dans le rapport du NICE [HQO, 2023]. Cette étude portait notamment sur la valeur prédictive du rapport sFlt-1/PlGF en cas de PE soupçonnée sur une population de Nouvelle-Zélande [Hughes *et al.*, 2023]. Somme toute, la description méthodologique des différentes études cliniques concernées a été rapportée dans les tableaux 6 et 7 de la section précédente. La perspective des cliniciens consultés et les conclusions des rapports d'ETS du NICE et de HQO sont présentées dans cette section.

5.2.1.1 Effets du test sur les naissances précoces et l'administration des corticostéroïdes anténataux

Le test n'est pas un substitut de l'évaluation clinique, mais il pourrait renforcer la preuve scientifique pour aider à prendre une décision clinique. Par ailleurs, un résultat faible de PlGF pourrait ne pas toujours être associé à la PE; il pourrait également être lié à d'autres conditions concernant le placenta. Selon l'étude clinique PARROT, la proportion des accouchements avant 37 SA n'a pas nécessairement augmenté entre le groupe utilisant le test en ajout aux soins standards et celui qui recevait les soins standards seulement [NICE, 2022].

Plusieurs femmes avec un résultat de PlGF inférieur à 12 pg/ml et ayant accouché avant 35 SA ont reçu des corticostéroïdes anténataux 7 jours avant la naissance.
Une différence de 23 % a été rapportée entre le groupe masqué et le groupe révélé (39 % contre 16 %). Un risque atténué d'hémorragie intraventriculaire et de syndrome de détresse respiratoire a été rapporté. Il se traduisait par une différence de neuf nuits passées aux soins intensifs ou à l'unité de haute dépendance [NICE, 2022].

5.2.1.2 Influence des tests incorporant le PlGF sur la durée de l'hospitalisation

La preuve scientifique soutenant une diminution du nombre des hospitalisations grâce à l'utilisation des tests incorporant le PlGF pour exclure la prééclampsie en cas de suspicion de la maladie s'est avérée faible voire nulle d'après les rapports d'ETS du NICE et de HQO.

Dathan-Stumpf et ses collaborateurs [2022] ont mené en Allemagne une étude basée sur trois groupes de femmes, dont le premier était celui de l'étude PROGNOSIS, le deuxième était constitué de cas de la pratique clinique de routine, et le troisième était un groupe au sein duquel la prééclampsie avait été prédite. Cette étude visait à évaluer l'impact du rapport sFlt-1/PlGF dans la prédiction à court terme de PE et dans l'utilisation des ressources de santé chez les femmes enceintes. Les auteurs ont rapporté un séjour d'hospitalisation significativement plus court (p = 0,0093) dans la pratique médicale de routine avec une valeur médiane de 1 jour [IQR = 4] comparativement aux 4 jours [IQR : 8] rapportés dans l'étude PROGNOSIS. Cette différence n'était toutefois pas observée lorsqu'un groupe de prédiction de PE (médiane de 3 jours [IQR = 2]) était directement comparé au groupe PROGNOSIS. Les auteurs soutiennent que cette réduction du nombre de jours d'hospitalisation pourrait bénéficier aux pourvoyeurs de soins en réduisant la quantité de ressources en santé et potentiellement le fardeau économique associé [Dathan-Stumpf *et al.*, 2022].

5.2.1.3 Récapitulatif des conclusions du NICE [2022] et de HQO [2023]

Les données se rapportant aux différents aspects d'utilité clinique dans les deux rapports d'ETS sont présentées à l'annexe E dans le tableau E-1 du document *Annexes complémentaires*. En définitive, les conclusions des deux rapports d'ETS sont semblables en ce qui concerne l'utilité clinique des tests incorporant le PlGF. Leur utilisation combinée à une évaluation clinique standard chez les patientes entre 20^{+0} et

36^{+6}semaines de grossesse améliore l'exactitude de prédiction de la PE (Elecsys, DELFIA PlGF, Triage PlGF) avec un niveau de preuve modéré.

- Temps pris pour établir le diagnostic de la PE (triage PlGF)

Malgré un faible niveau de preuve, l'utilisation des tests incorporant le PlGF pourrait permettre de réduire le temps pris pour établir le diagnostic de PE. En effet, l'étude PARROT a révélé une diminution de 64 % [IC95 % : 13 % - 85 %; p = 0,027] du temps nécessaire pour établir le diagnostic de la PE. Cette réduction n'a toutefois pas été corroborée par l'étude PARROT Irlande qui ne relève aucune différence significative entre les groupes comparés [HQO, 2023]

- Temps pris jusqu'à l'accouchement (triage PlGF)

Le temps pris jusqu'à l'accouchement a été analysé dans l'étude PARROT pour une différence de 1,2 jour entre les groupes révélés et masqués. Toutefois, lorsque les résultats étaient stratifiés en fonction du niveau de PlGF, le temps jusqu'à l'accouchement était plus court chez les femmes qui avaient un niveau très bas de PlGF (< 12 pg/ml) dans le groupe révélé et quel que soit leur âge gestationnel. D'ordre général, le temps jusqu'à l'accouchement était plus long chez les femmes en dessous de 35 semaines de grossesse. Dans l'étude MAPPLE, il était de 6 jours [IC95 % 2,0 à 10,0 jours] plus court dans le groupe révélé comparativement au groupe masqué [HQO, 2023].

- Complications et issues maternelles défavorables et graves (triage PlGF)

Dans l'étude PARROT, les effets défavorables chez la mère étaient définis suivant le modèle fullPIERS développé pour prédire les issues maternelles défavorables pouvant survenir 48 heures après l'admission de la mère à l'hôpital avec une prééclampsie. Les issues maternelles défavorables incluaient le dysfonctionnement majeur d'organes et le décès. La fréquence d'issues maternelles défavorables s'est révélée de 1,6 % [RC = 0,32; IC95 % : 0,11 – 0,96; p = 0,043] plus faible dans le groupe révélé comparativement au groupe masqué. Aucun décès maternel n'a été rapporté dans les études PARROT ou MAPPLE. L'étude PARROT Irlande rapporte un seul décès dans le groupe « intervention ». Ce décès est survenu dix semaines après l'accouchement et en raison de complications associées à la condition cardiaque de la patiente.

- Issues périnatales et néonatales défavorables

Les études PARROT et MAPPLE ont rapporté des mortinaissances ou des décès intra-utérins dans les deux bras de l'étude. Le niveau de preuve a été jugé faible pour peu ou pas de différence entre les groupes révélé et masqué. En effet, une fréquence 0,5 % dans le groupe révélé comparativement à 3 % dans l'étude MAPPLE avait été rapportée, tandis qu'elle était à 1 % pour les deux groupes dans l'étude PARROT.

Par ailleurs, l'utilisation des tests incorporant le PlGF est associée à un faible niveau de preuve et résulte en peu ou pas de différence en ce qui concerne :

- la durée du séjour aux soins intensifs néonataux (triage PlGF);

- l'âge gestationnel à l'accouchement – une différence d'âge gestationnel d'environ une semaine et demie a été observée chez les femmes du groupe révélé comparativement à celles du groupe masqué. Il est à noter que ce critère serait un inconvénient si l'accouchement était devancé en raison d'un test incorporant le PlGF;
- l'accouchement prématuré;
- l'admission de la mère à l'hôpital;
- l'admission néonatale à l'hôpital (unité de soins spécialisés);
- la durée du séjour de la mère à l'hôpital [NICE, 2022].

5.2.1.4 Impact des tests incorporant le PlGF sur les accouchements par voie naturelle

Dathan-Stumpf et ses collaborateurs [2022] ont également rapporté, dans une cohorte de femmes du « monde réel » et constituée de cas de la pratique clinique de routine, que celles qui avaient eu une évaluation du rapport sFlt-1/PlGF tendaient à avoir significativement plus d'accouchements par voie naturelle [60,14 % (IC95 % 54,16 – 65,91)], et ce, indépendamment de leur statut de PE, comparativement à celles de la cohorte PROGNOSIS [36,45 % (IC95 % : 29,83 – 43,48)]; $p < 0,0001$ où un nombre plus important de femmes avaient subi des accouchements par césarienne [63,55 % (IC95 % : 29,83 – 43,48)]; $p < 0,0001$ [Dathan-Stumpf *et al.*, 2022].

5.2.1.5 Altération des marqueurs angiogéniques et prédiction des complications de la prééclampsie

Hastie et ses collaborateurs [2022] ont réalisé une étude prospective en Afrique du Sud auprès de patientes qui avaient reçu un diagnostic de PE. Relativement aux issues maternelles défavorables, les patientes qui avaient développé une éclampsie avaient des concentrations de PlGF 57 % moins élevées et 4,71 fois plus de variation du rapport sFlt-1/PlGF comparativement aux femmes du groupe de référence (avec PE sans symptômes sévères). De plus, les patientes qui avaient développé un œdème pulmonaire avaient un profil moins altéré de PlGF et du rapport, tandis que celles qui développaient le syndrome HELLP, la coagulation intravasculaire disséminée ou une atteinte rénale grave avaient un profil de marqueurs angiogéniques significativement altéré.
Les concentrations de PlGF circulant étaient de 74 % plus basses que la concentration normale, et le rapport sFlt-1/PlGF était plus de 10 fois plus élevé. En cas d'hypertension grave, la concentration de PlGF était plus basse de 41 % et le rapport sFlt-1/PlGF devenait 2,91 fois plus élevé. De plus, le PlGF et le rapport étaient significativement plus élevés chez les femmes avec deux issues défavorables ou plus que chez celles qui n'en avaient qu'une ($p = 0,002$ et 0,028) [Hastie *et al.*, 2022]. L'étude de Hanson et ses collaborateurs [2022] a rapporté qu'une patiente avec un rapport de plus de 38 avait une probabilité plus de 10 fois plus élevée de développer la prééclampsie [RC = 13 (IC95 % 4,9 – 34,2)] [Hanson *et al.*, 2022].

Concernant les issues défavorables chez l'enfant, la naissance d'un enfant de petit poids pour l'âge gestationnel (moins d'un 10e percentile) était associée à une diminution de 68 % des concentrations de PlGF et à un rapport près de 8 fois plus élevé. Chez les femmes qui avaient un enfant dont le poids pour l'âge gestationnel était moins du 3e percentile, le PlGF diminuait de 59 %, et le rapport augmentait à près de 5 fois sa concentration chez les enfants dont le poids à la naissance était supérieur au 3e percentile [Hastie *et al.*, 2022].

5.2.1.6 Expérience de soins et qualité de vie

Les personnes atteintes de PE soupçonnée pourraient subir un impact négatif sur leur quotidien, surtout si, en raison d'une hospitalisation, elles perdaient des jours de travail ou développaient de l'anxiété [HQO, 2023]. De ce fait, certains cliniciens ont souligné que l'utilisation des tests incorporant le PlGF serait d'un apport psychologique considérable lorsqu'il s'agit de rassurer les femmes enceintes et potentiellement inquiétées par le déroulement de leur grossesse.

Selon les mères, les tests incorporant le PlGF :

- pourraient les rassurer lorsqu'elles sont à risque de développer la PE, notamment en raison d'un historique de PE avant terme, de la présence de complications de l'hypertension lors d'une grossesse antérieure ou de leur origine ethnique. À cet égard, elles craindraient des risques et complications chez elles ou chez le bébé [NICE, 2022];
- seraient perçus comme étant minimalement effractifs et corroborant les préférences et les valeurs des participantes, qui saluaient son utilisation en cas de PE soupçonnée [HQO, 2023];
- développeraient chez elles une confiance plus avérée à l'égard du plan de traitement [NICE, 2022];
- seraient bénéfiques aussi bien pour les membres de la famille que pour les donneurs de soins qui sont les premiers répondants en cas d'urgence [HQO, 2023];
- devraient être interprétés et expliqués en présence du médecin. En effet, les mères révèlent que la réception des résultats des tests incorporant le PlGF sans la présence de leur médecin pourrait augmenter leur anxiété et avoir une influence négative sur leur expérience.

5.2.1.7 Perspective des cliniciens

Selon les cliniciens consultés,

- l'impact du test serait éventuellement moins grand à l'intérieur d'une région urbaine, mais son utilisation demeure pertinente dans les centres tertiaires dans un contexte de restriction du nombre des lits d'hospitalisation;

- l’analyse permettrait, chez les femmes plus à risque, d’avoir un suivi un peu plus serré. Le test servirait donc davantage à mieux cibler les interventions et à effectuer des transferts de soins pour que la mère et l’enfant soient dans un milieu adéquat pour la prise en charge des prématurés – moins de 24 semaines ou moins de 29 semaines;
- une utilisation spécifique et non généralisée du test est préconisée. Une valeur ajoutée pour les grossesses de 34 à 37 semaines suivies dans les centres périphériques serait de pouvoir les mener à terme grâce à l’analyse;
- les conclusions hâtives de PE sur la base de suspicion clinique pourraient être réduites grâce à l’utilisation de l’analyse;
- le test aiderait à réaliser une prise en charge idéale en diminuant potentiellement le nombre des allers-retours à l’hôpital ou en modifiant le temps d’hospitalisation;
- le test pourrait aider à réduire le nombre des accouchements prématurés en accord avec les lignes directrices qui sont de plus en plus conservatrices relativement à l’âge gestationnel à l’accouchement;
- l’utilisation des tests incorporant le PlGF serait d’un apport psychologique considérable lorsqu’il s’agit de rassurer les femmes enceintes et potentiellement inquiétées par le déroulement de leur grossesse;
- ce test pourrait contribuer à rassurer la patiente comme dans le cas du test de la fibronectine fœtale, qui permet d’identifier les femmes qui présentent des symptômes de travail prématuré.

5.2.1.8 Perspective des médecins traitants consultés par le NICE [2022] sur l’utilité clinique du test

Selon les cliniciens, les tests incorporant le PlGF permettraient :

- une meilleure évaluation du risque;
- la planification d’un accouchement sécuritaire;
- la prévention des prises de décision stressantes de dernière minute;
- d’aider à décider des hospitalisations ou du transfert des patientes à une unité spécialisée sans toutefois orienter la décision de provoquer l’accouchement.

5.2.1.9 Constats

Considérant les données issues de la documentation scientifique, les perspectives des patientes rapportées dans les rapports du NICE et de HQO, tout comme celles des infirmières et des cliniciens consultés, les principaux constats suivants ont été dégagés de l'utilisation clinique des tests incorporant le PlGF :

- Le calcul du rapport sFlt-1/PlGF en particulier permettrait de prédire la PE et les issues périnatales défavorables.
- Ils renseignent sur la présence d'un dysfonctionnement utéro-placentaire.
- Ils pourraient permettre de prédire les complications de la PE.
- Ils auraient un impact favorable sur les hospitalisations des femmes chez qui on soupçonne une PE.
- Ils auraient un impact psychologique favorable chez les patientes soumises au test.
- Ils devraient être disponibles pour les patientes qui ont un risque élevé de PE.
- Leur utilisation permettrait une planification sécuritaire des accouchements aussi bien pour la mère que pour le nouveau-né.

6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

L'implantation des tests incorporant le PlGF aurait inéluctablement des implications organisationnelles dans le réseau de la santé au Québec. Dans l'ensemble, les cliniciens consultés et la documentation scientifique ont laissé entrevoir des contraintes techniques liées au test, au temps de réponse médicalement acceptable pour obtenir les résultats, et à la planification des hospitalisations et transferts des patientes vers des établissements avec centres pour grands prématurés. Tous ces points s'apparentent aux enjeux liés à l'implantation de ce test qui ont été évoqués par les cliniciens, mentionnés dans les rapports de HQO [2023] et du NICE [2022] et rapportés dans les sections ci-dessous.

6.1 Contraintes techniques de l'implantation du test

- Selon les cliniciens, les tests incorporant le PlGF pourraient être implantés dans les laboratoires. Toutefois, le facteur de croissance placentaire est une molécule qui a une garantie de stabilité de trois jours après le prélèvement des échantillons. La stabilité peut être prolongée si les échantillons sont conservés sur glace sèche ou à - 20 °C. Cet aspect devrait être pris en considération dans un contexte d'hiérarchisation régionale.
- La trousse Delfia Xpress de PerkinElmer permet l'analyse de dix échantillons de patientes simultanément. Il serait souhaitable de rentabiliser chaque trousse en réalisant les dix analyses. Ainsi, il pourrait être nécessaire d'accumuler les échantillons avant de procéder aux tests. Dans le cas où il n'y aurait qu'un échantillon, il serait donc possible qu'il y ait un gaspillage des réactifs à défaut d'accumuler les échantillons afin de réduire le coût de revient du test. Toutefois, certaines trousses telles que Elecsys (Roche) permettraient des analyses individuelles des échantillons, ce qui représente moins de gaspillage.
- Une contrainte majeure de certaines trousses est l'obligation d'utiliser une plateforme spécifique qui ne semble pas être disponible dans le réseau de la santé, notamment les trousses DELFI Xpress^{MC} PlGF 1-2-3 et BRAHMS sFlt-1 Kryptor /Brahms PlGF Kryptor.

6.2 Respect d'un temps de réponse médicalement adéquat

- Selon les cliniciens, l'analyse devrait être disponible localement tous les jours et à tout moment. En effet, dans le contexte d'une analyse régionale, un délai de 24 heures de temps de réponse semblerait irréaliste en raison de l'éloignement géographique de certains établissements.
- Il faudrait également s'assurer de l'organisation du transport des échantillons en vérifiant qu'au moins un laboratoire par grappe permet d'implanter la technologie.

- Au vu de l'urgence associée à la maladie, et sachant qu'au-delà de 24 heures une PE n'est plus soupçonnée, les cliniciens s'accordent pour préciser qu'un délai raisonnable du temps réponse nécessaire pour le test devrait être visé pour établir définitivement la hiérarchie du test.
- Dans les régions éloignées, le volume des échantillons à analyser pourrait représenter un facteur limitatif du test. Il est à noter que, dans un contexte régional et avec une série de jours fériés, le temps mis pour le transport des échantillons et leur analyse pourrait se prolonger à plus de cinq jours, compromettant ainsi la limite de validité d'un test d'exclusion de la prééclampsie (sept jours).

6.3 Planification des hospitalisations

- Selon les cliniciens, les centres tertiaires généralement achalandés pourraient bénéficier d'un délestage grâce à une réduction du nombre des hospitalisations inutiles.
- L'utilisation de l'analyse proposée s'avèrerait intéressante dans les zones rurales ou des régions reculées. En cas d'hésitation concernant le diagnostic de PE en région, le transfert des patientes peut souvent être effectué par mesure de précaution. Le fait d'avoir accès aux tests incorporant le PlGF pourrait permettre de rassurer les patientes et de les garder plus longtemps dans leur lieu de résidence.
- Les tests ont un impact sur l'aspect organisationnel de la prise en charge d'une femme en cas de PE soupçonnée. En effet, dès le moment où le test serait employé, les transferts pourraient être planifiés plus aisément et pourraient, entre autres, augmenter les chances pour la mère et son nouveau-né de se trouver dans le même établissement après l'accouchement.
- L'organisation du transport des patientes et les délais associés à leur transfert devraient être clairement établis en fonction des résultats des tests.
- Selon les cliniciens, la prise en charge des femmes autochtones soupçonnées de PE est souvent faite d'urgence et en dernière minute. Les professionnelles qui exercent dans les communautés autochtones sont d'avis que l'utilisation des tests incorporant le PlGF pourrait rendre les interventions et décisions cliniques plus sereines, c'est-à-dire en permettant au personnel professionnel de planifier les décisions et aux femmes de ne pas se trouver dans des conditions d'urgence qui peuvent être stressantes.

6.4 Autres considérations organisationnelles

- Certains cliniciens consultés ont suggéré de réaliser les tests incorporant le PlGF conjointement avec ceux de l'hyperglycémie provoquée effectués entre les 24^{e} et 28^{e} semaines de grossesse ou autour de la 32^{e} semaine pour détecter le diabète chez la femme enceinte. Cette proposition a également été faite en particulier pour la population cible des femmes autochtones. Toutefois, aucune donnée probante soutenant l'utilité clinique de cette approche systématique n'a été repérée pour l'utilisation des tests incorporant le PlGF.
- Il apparait important de baliser l'utilisation de ce test dans les hôpitaux en le limitant aux seuls prescripteurs qui peuvent y avoir recours. Pour les cliniciens, il sera important de connaître le test et sa performance clinique pour pouvoir le prescrire.
- Dans le cas où un médecin de famille aurait besoin de le prescrire, ce serait en collaboration avec ses collègues spécialistes de l'établissement de référence.
- L'implantation du test pourrait requérir des formations en laboratoire dans le cadre de procédures validées (contrôle de la qualité interne et externe) et standardisées.
- Advenant l'implantation des tests incorporant le PlGF, de l'information relative à leur utilité devrait être transmise aux patientes.
- L'accès équitable, en particulier dans les zones rurales et les zones non desservies par des soins obstétricaux, demeure une considération importante pour l'implantation du test [HQO, 2023].
- Les cliniciens s'attendent à l'hétérogénéité des méthodes associées à ce test, qui varieraient d'un centre à l'autre et dont il faudra tenir compte lors de l'implantation du test. À cet égard, une interaction entre les professionnels sera requise afin de bien cibler les soins appropriés pour certaines patientes chez qui le diagnostic demeurerait flou. Une proposition d'algorithme d'utilisation des tests incorporant le PlGF est présentée à l'annexe K du document *Annexes complémentaires*.
- Le MSSS a déployé plusieurs analyseurs dans les laboratoires suprarégionaux et régionaux de la province. Une meilleure représentation de la plateforme Roche avec les analyseurs Cobas^{MC}, qui sont compatibles avec la trousse commerciale Élecsys^{MC} sFlt-1/PlGF, est à noter.
- Selon les cliniciens, une étude postimplantation permettrait de mesurer l'impact du test dans les territoires éloignés, notamment en informant sur la diminution des coûts de transport, la modification des issues défavorables, le nombre de patientes concernées et l'impact psychologique du test sur les patientes.

- Dans le cas des femmes autochtones, la formation des professionnels de la santé en cours de sécurisation culturelle et celle de la patiente autochtone et des femmes en général sur la PE pourraient valoriser l'utilisation des tests incorporant le PlGF chez les femmes enceintes.

6.5 Constats

Au regard des pertes de réactif potentiellement générées par le nombre insuffisant des échantillons à tester, considérant l'hétérogénéité entre les trousses commerciales disponibles, considérant le besoin d'encadrer l'utilisation de la nouvelle analyse, considérant la nécessité d'instaurer une équité d'accès aux tests incorporant le PlGF, les constats suivants ont été dégagés de la dimension organisationnelle :

- La nécessité de rendre le test accessible dans les zones rurales ou dans les zones non desservies par les soins obstétricaux devrait être prise en considération dans le choix du niveau d'hiérarchisation des tests incorporant le PlGF.
- Le choix stratégique de la trousse commerciale à utiliser serait judicieux pour aider à l'analyse des petits nombres d'échantillons.
- Les intervenants qui prescrivent et qui réalisent le test devraient recevoir de la formation sur l'utilisation et l'interprétation des tests incorporant le PlGF.
- La prescription du test devrait être limitée aux cliniciens qui peuvent y avoir recours et en concertation avec des collègues spécialistes du test, le cas échéant.
- Les patientes devraient être informées à propos de l'utilisation du test et de son rôle en cas de suspicion de prééclampsie.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Une revue rapide de la littérature grise a permis de recenser un rapport d'évaluation des technologies de la santé non publié du NICE [2022]. Le volet économique de ce rapport comporte deux sections, soit : 1) une revue systématique d'études économiques réalisées jusqu'en novembre 2020 puis mise à jour le 15 mars 2021 [NICE, 2022] et 2) un modèle économique *de novo*. La modélisation économique a été réalisé par un groupe d'évaluation externe *(external assessment group's* – EAG), puis revue par une équipe de l'Université de Sheffield *(decision support unit – DSU)* qui a été mandatée par le NICE suivant la recommandation de son comité consultatif[9] [Kearns *et al*., 2022].

Afin d'apprécier l'efficience des tests basés sur le PlGF dans la prise en charge des femmes enceintes chez qui on soupçonne la prééclampsie, l'INESSS a procédé à une mise à jour du rapport d'ETS du NICE. Pour ce faire, une recherche documentaire structurée (23 février 2023) dont la stratégie de recherche paraît à l'annexe A du document *Annexes complémentaires* a été effectuée, en plus d'une revue de la littérature grise. Un diagramme de flux relatant la démarche de recherche documentaire est présenté à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*. À l'issue de ses travaux, l'INESSS a recensé deux études supplémentaires [Chantraine *et al.*, 2021; Khosla *et al.*, 2021].

Parallèlement à cette démarche, l'INESSS a repéré un rapport d'ETS de Health Quality Ontario (HQO) portant spécifiquement sur la pertinence des tests incorporant le PlGF dans la prise en charge de la PE. Ce rapport, publié en mai 2023, comporte aussi une revue de la documentation scientifique économique couvrant la période du 1er janvier 2015 au 21 avril 2022, mais il n'inclut pas de modélisation économique *de novo*. À l'issue de sa recherche documentaire, le HQO a retenu 13 études économiques qui satisfaisaient à ses critères d'inclusion, dont 10 avaient déjà été repérées par le NICE [2022] qui n'a retenu qu'une seule étude de plus [Ohkuchi *et al.*, 2021]. HQO n'a pas retenu cette étude. Enfin, les deux mêmes études [Chantraine *et al.*, 2021; Khosla *et al.*, 2021] indiquées par l'INESSS dans sa mise à jour par Frampton *et al*., [2021], ont été retenues par le HQO.

L'annexe H du document *Annexes complémentaires* présente un tableau sommaire dans lequel figure l'ensemble des publications économiques recensées. Les principales caractéristiques de ces études de même que leurs conclusions y sont présentées.
La section suivante présente une synthèse narrative inspirée de l'appréciation de la documentation scientifique réalisée par le NICE [2022] et par le HQO [2023]. Bien que

[9] Le comité consultatif du NICE a suggéré des modifications en raison de lacunes méthodologiques dont l'hétérogénéité des populations, l'intervention et les standards de soins parmi les études cliniques utilisées pour la modélisation. Il a aussi souligné des faiblesses quant à la considération des issues de santé néonatales.

certaines de ces sources ne répondent pas à tous les critères d'inclusion et d'exclusion de l'INESSS, elles sont présentées à titre informatif. L'évaluation de la qualité des études selon l'outil *BMJ checklist* [Drummond et Jefferson, 1996] et leur transposabilité au contexte québécois selon la grille élaborée par Welte et ses collaborateurs [2004] sont respectivement présentées à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*.

7.1.1.1 Revue de la documentation scientifique - NICE

Frampton et ses collaborateurs [2021] ont identifié 11 études économiques portant sur l'usage d'un test diagnostique de la PE chez les femmes dont l'âge gestationnel était situé entre 20^{+0} et 36^{+6} semaines. Parmi celles-ci, six portaient sur le test Elecsys (ratio sFlt-1/PlGF), deux sur le test Triage PlGF, deux ont évalué plus d'un test incorporant le PlGF (Elecsys (ratio sFlt-1/PlGF), Triage PlGF et BRAHMS kryptor (ratio sFlt-1/PlGF), et une seule n'a pas précisé le test utilisé. La majorité des études sont des analyses coût-efficacité et des analyses de coûts présentant aussi une analyse d'impact budgétaire dans certains cas. La plupart des études utilisaient un arbre décisionnel comme approche analytique pour modéliser les issues liées à la prise en charge des femmes chez qui on soupçonnait une prééclampsie, selon l'utilisation d'une des trousses mentionnées en ajout à l'évaluation clinique standard comparativement à l'évaluation clinique seule. Une seule étude n'a pas utilisé de modélisation alors qu'une autre a utilisé un arbre de décision avec une simulation de Monte Carlo. Une seule étude a évalué les avantages pour la santé en années de vie gagnées ajustées selon la qualité (AVAQ), deux ont considérés les issues maternelles et fœtales alors que les autres études ont évalué les économies potentielles liées à une prise en charge optimisée.

Les études retenues par le NICE [2022] suggèrent que l'ajout d'un test diagnostique au standard de soins a le potentiel de réduire les issues maternelles défavorables et le nombre des femmes susceptibles de recevoir un traitement inapproprié, principalement des hospitalisations, en raison de diagnostics faussement positifs. Parmi les études retenues, six présentent des réductions de coûts de 194,41 $ (2023)[10] à 5 989,49 $ (2023) par femme soumise à un test incorporant le PlGF en complément au standard de soins, comparativement au standard de soins seul. Aussi, cinq études rapportent une réduction des coûts entre 53,78 $(2023) et 1 255,40 $ (2023) pour les femmes qui ont subi un second test. L'étude de Myrhaug et ses collaborateurs (2020) suggère des coûts additionnels de 7 672,99 $ (2023) par cas supplémentaire de PE adéquatement diagnostiqué.

[10] Les devises étrangères ont été converties en dollars canadiens de 2023 selon la parité du pouvoir d'achat par l'outil de conversion de l'OCDE (OCDE (2023), Parités de pouvoir d'achat (PPA) (indicateur). doi: 10.1787/c0bc06ba-fr (Consulté le 9 juin 2023) et ajusté à l'inflation selon la feuille de calcul de l'inflation de la Banque du Canada (https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/). Lorsque l'année de la devise n'est pas rapportée, l'année de publication est employée pour la conversion.

7.1.1.2 Revue de la documentation scientifique – INESSS

Les deux analyses de coûts [Chantraine *et al.*, 2021; Khosla *et al.*, 2021] identifiées par l'INESSS et publiées à la suite de la mise à jour par Frampton et ses collaborateurs [2022] avaient pour objectif d'évaluer l'efficience des tests utilisant le rapport sFlt-1/PlGF en ajout au standard de soins comparativement au standard de soins seul. En s'appuyant sur les intrants cliniques de l'étude observationnelle rétrospective PROGNOSIS, l'étude de Chantraine et ses collaborateurs [2021], réalisée selon la perspective du payeur de soins belge, montre que des réductions de coûts de 1 346,03 $ (2023) par personne pourraient être observées en raison de la réduction du nombre des hospitalisations. L'étude de Khosla et ses collaborateurs [2021], réalisée selon la perspective du payeur de soins étasunien et reposant sur les paramètres cliniques d'une étude de cohortes observationnelle prospective, avait pour objectif d'évaluer l'incidence de la PE et la distribution des valeurs du rapport sflt-1/PlGF chez 459 femmes enceintes entre 23^{+0} et 34^{+6} semaines d'âge gestationnel. Il en résulte que l'utilisation des tests incorporant le PlGF ajoutés au standard de soins par rapport au standard de soins seul réduirait de 34 % le nombre de femmes admises à l'hôpital pour suspicion de PE. Cela pourrait engendrer une réduction des coûts de 1 292,55 $ (2023) par personne.

7.1.1.3 Modélisation *de novo* (Decision Support Unit – DSU) – NICE

Kearns et ses collaborateurs [2022] ont réalisé une analyse coût-utilité dans laquelle l'ajout d'un test incorporant le PlGF aux standards de soins[11] est comparé aux standards de soins seuls. Notons que, parmi les cinq tests évalués, seul Elecsys (ratio sFlt-1/PlGF) était étudié en ajout au standard de soins alors que les autres tests étaient évalués seuls. Afin de prédire l'impact des tests sur les issues de santé, les auteurs ont consulté sept cliniciens pour estimer la proportion de femmes enceintes qui pourraient être admises à l'hôpital à la suite d'une évaluation à l'aide du standard de soins et selon les résultats d'un test incorporant le PlGF. Dans le scénario de base, tous les tests ont été utilisés dans le but d'exclure *rule out* la PE.

Les coûts inclus dans l'analyse sont ceux du test incorporant le PlGF, ceux liés à la prise en charge de l'hypertension gestationnelle et de la PE, ceux liés aux ressources maternelles ainsi que ceux liés à la prise en charge néonatale. Les AVAQ estimés pour l'intervention et pour le comparateur ont été dérivés tenant compte de la qualité de vie associée à l'accouchement, des manifestations maternelles et néonatales défavorables et des soins postpartum. Certaines analyses de scénario ont été réalisées, notamment, pour envisager l'usage du test afin d'exclure *rule out* et pour prédire *rule in* la PE, et en excluant toutes les issues néonatales ou seulement celles à long terme.

[11] L'analyse coût-utilité incluait 2 comparateurs, soit 1- les lignes directrices DG23 du NICE pour le diagnostic de la prééclampsie chez les femmes enceintes et 2- le standard de soins utilisé dans l'étude INSPIRE.

Résultats du scénario de base

Les résultats du scénario de base montrent que toutes les stratégies comprenant un test incorporant le PlGF génèrent une augmentation des coûts et des AVAQ lorsqu'on les compare aux standards de soins (DG-23 et ceux de l'étude INSPIRE). Le différentiel de coûts varie de 5,71 $ à 95,81 $ (2023) par personne et le différentiel d'AVAQ varie de 0,0007 à 0,0058 par personne sur un horizon à vie. Lorsqu'il est comparé au standard de soins du DG23, le ratio coût-utilité différentiel (RCUD) du test Triage (PlGF) est de 96 610 $/AVAQ gagnée alors que celui de toutes les autres stratégies comprenant un test incorporant le PlGF est inférieur à 33 635 $/AVAQ. Ces dernières stratégies sont toutes considérées comme « coût-efficaces » à une propension à payer de 40 770 $/AVAQ. Bien que certaines différences soient observées en coûts et en AVAQ entre les différentes stratégies, celle pour laquelle les avantages de santé nets sont les plus importants concerne l'ajout du test Elecsys (ratio sFlt-1/PlGF) aux standards de soins alors que et les bénéfices les plus faibles sont associés aux standards de soins seuls.

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité réalisées vont dans le même sens que les analyses du scénario de base (RCUD < 25 481 $/AVAQ). Toutefois, lorsque les issues néonatales sont exclues, tous les RCUD des diverses stratégies sont supérieurs à 40 770 $/AVAQ. Les résultats sont sensibles au contexte d'utilisation du test. Lorsque le test sert à la fois à exclure *rule out* et à prédire *rule in* la PE, les différentes stratégies sont dominantes (moins coûteuses et plus efficaces) que les standards de soins (à l'exception des tests Triage (PlGF) et DELFIA (ratio sFlt-1/PlGF) comparativement au standard de soins de l'étude INSPIRE (RCUD d'environ 30 578 $/AVAQ). Lorsque les tests incorporant le PlGF sont considérés pour exclure *rule out* et prédire *rule in* la PE et que les issues néonatales sont exclues, toutes les stratégies comprenant le test sont dominantes par rapport au standard de soins DG23, alors que les résultats sont plus variables lorsque les stratégies sont comparées aux standards de soins de l'étude INSPIRE. En somme, lorsque les tests incorporant le PlGF sont utilisés pour exclure *rule out* et pour inclure *rule in* la PE, cela est davantage « coût-efficace » que lorsqu'ils sont utilisés exclusivement pour exclure *rule out* la PE.

7.1.1.4 Transposabilité au contexte québécois

Les études économiques recensées par l'INESSS laissent présager que l'intégration des tests incorporant le PlGF en ajout aux standards de soins pourrait réduire les coûts voire même être efficiente pour la prise en charge des femmes enceintes soupçonnées d'être atteintes de PE, et ce, comparativement aux standards de soins seuls. Toutefois, quoique les résultats issus de ces études puissent être prometteurs, ils sont grandement appuyés sur une réduction potentielle des hospitalisations qui demeure à être démontrée et dont l'ampleur est difficilement tangible dans les études cliniques analysées. Par ailleurs, les scénarios pour lesquels les stratégies sont efficientes considèrent à la fois les issues de santé chez la mère et le nouveau-né, ce qui pourrait favoriser l'efficience de

l'intervention. L'appréciation de la transférabilité des résultats issus de la documentation scientifique à la pratique clinique québécoise est présentée à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*.

7.1.2 Modélisation économique *de novo* – INESSS

Bien que la récente analyse coût-utilité réalisée *de novo* par Kearns et ses collaborateurs [2022] montre que l'ajout des tests incorporant le PlGF engendre une faible augmentation des coûts et des avantages pour la santé, ces résultats sont grandement sensibles aux différents postulats émis, notamment, quant à l'effet des tests sur les issues de santé maternelles et néonatales. Par conséquent, la réalisation d'une analyse de l'efficience par l'INESSS aboutirait sans doute aux mêmes résultats empreints d'incertitude et de limites, sans compter qu'elle serait appuyée sur des intrants cliniques et économiques similaires à ceux employés par Kearns et ses collaborateurs [2022]. À l'instar des conclusions de HQO, pour l'ensemble de ces raisons et dans un souci d'utilisation judicieuse de ses ressources, l'INESSS n'a pas réalisé de modélisation économique *de novo*.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire prenant en considération les coûts liés à l'ajout potentiel des tests basés sur le PlGF pour évaluer les femmes avec grossesse non gémellaire, entre les 20^{+0} et 36^{+6} semaines de grossesse, et avec suspicion de PE a été réalisée. Les coûts présentés au *Répertoire* sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois advenant une implantation régionale de l'analyse proposée.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre les deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel les tests incorporant le PlGF ne sont pas introduits au *Répertoire* et 2) un nouveau scénario selon lequel ils y sont ajoutés. Elle repose sur des renseignements obtenus de diverses sources comprenant la consultation des cliniciens engagés dans la prise en charge des femmes de PE. Les intrants utilisés sont détaillés à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*. Les principales hypothèses formulées pour les fins de l'analyse sont mentionnées ci-dessous :

- Selon les données de l'Institut de la statistique du Québec, il y aurait 82 500 femmes enceintes (sauf celles avec grossesse gémellaire) chaque année au Québec (Institut de la statistique du Québec). Il est estimé qu'environ 5 % d'entre elles pourraient être touchées par la PE au cours de leur grossesse [Auger *et al.*, 2016].
- Aucune étude permettant d'estimer la proportion des cas de PE qui se développent entre 20^{+0} et 36^{+6} semaines de grossesse n'a été repérée dans la littérature. L'INESSS s'est donc basé sur l'hypothèse émise dans l'évaluation réalisée par HQO [2023] et a considéré une proportion de 70 %.

- Il a été considéré qu'environ 24 % des cas de PE suspectée sont réellement atteints de la condition. Cela représente la proportion médiane de cas de PE avérée par rapport aux cas soupçonnés, calculée à partir des données disponibles dans la littérature (Annexe H du document *Annexes complémentaires*).
- Selon les cliniciens consultés, l'évaluation clinique seule permet généralement d'établir le diagnostic de PE. Il est estimé qu'environ 30 % des cas de PE soupçonnés nécessiteront l'utilisation d'un test incorporant le PlGF.
- L'utilisation répétée des tests incorporant le PlGF pendant une même grossesse n'a pas été considérée dans l'analyse, puisque les données de la littérature repérée ne soutiennent pas ce type d'utilisation. Les cliniciens consultés ont par ailleurs affirmé que ce type d'usage toucherait un nombre négligeable de cas (section 5.1.1.3).
- Il est attendu que les tests basés sur le PlGF s'implanteront progressivement dans les établissements québécois advenant leur ajout au *Répertoire.* L'établissement à l'origine de la demande estime d'ailleurs le taux d'utilisation des tests, sur 3 ans, à 33 %, 75 % et 100 %. L'INESSS a revu à la baisse ces estimations, considérées comme trop optimistes. Les taux d'utilisation suivants ont été retenus sur 3 ans : 30 %, 60 % et 90 %.
- Comme mentionné précédemment, la majorité des données probantes détenant un niveau de preuve scientifique favorable proviennent d'études cliniques qui ont évalué le rapport sFlt-1/PlGF. L'analyse principale de l'INESSS estime ainsi que seul ce type d'analyse serait utilisé afin d'évaluer les cas de PE suspectée.
- La valeur pondérée soumise pour le test du ratio sFlt-1/PlGF est de 67 $[12]. Cette valeur pondérée tient compte de l'utilisation de la trousse commerciale Elecsys[MC] de Roche Diagnostics GmbH.
- Puisque les laboratoires suprarégionaux et régionaux de la province sont équipés des analyseurs nécessaires à la réalisation des tests incorporant le PlGF, aucun coût lié à l'achat d'équipement n'a été considéré dans l'analyse.
- L'analyse inclut les frais de transport associés aux envois intragrappe réalisés par les laboratoires locaux où l'équipement n'est pas disponible. La valeur pondérée pour chacun de ces envois est de 1,9 $ (code : 70003 au *Répertoire*).

[12] La valeur pondérée fournie par l'établissement demandeur en 2021 (60 $) a été ajustée à l'inflation selon la feuille de calcul de l'inflation de la Banque du Canada (https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/).

Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au tableau 9. Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses, notamment la proportion des cas de PE soupçonnés qui nécessiteront un test basé sur le PlGF, ainsi que la valeur pondérée associée à l'analyse.

Tableau 9 Résultats de l'analyse principale concernant l'impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* des tests incorporant le PlGF

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario *statu quo* : sans ajout au *Répertoire*				
Nombre de tests incorporant le PlGF	0	0	0	0
Coûts	0 $	0 $	0 $	0 $
Nouveau scénario : ajout au *Répertoire* des tests incorporant le PlGF				
Nombre de tests incorporant le PlGF	1 204	2 409	3 613	7 227
Coûts	82 054 $	164 109 $	246 163 $	492 326 $
Impact net*	82 054 $	164 109 $	246 163 $	492 326 $
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			295 395 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			787 721 $

* L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel les analyses sont ajoutées au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout des analyses).

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation de la prévalence de la prééclampsie (3 à 8 %), de la proportion de cas de prééclampsie avérés par rapport au nombre total de cas soupçonnés (16 à 35 %), du taux d'utilisation des tests incorporant le PlGF (+ 10 %) ainsi que leur valeur pondérée (60 à 74 $).

Selon les hypothèses retenues, l'introduction des tests incorporant le PlGF au *Répertoire* pourrait entrainer des coûts de 492 K$ au cours des trois premières années, selon le type de test utilisé. Il est estimé que 7 230 tests seront effectués durant cette période. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net lié à l'introduction des tests incorporant le PlGF au *Répertoire* pourrait varier de 295 K$ à 788 K$ sur trois ans.

Comme mentionné précédemment, l'analyse principale de l'INESSS considère que seul le ratio sFlt-1/PlGF est employé pour évaluer les cas de PE suspectée. Toutefois, selon les cliniciens consultés, le test du PlGF seul pourrait avoir une performance comparable à celle du rapport sFlt-1/PlGF (section 5.1.1.3). Par conséquent, une analyse de scénario a été réalisée en considérant que 50 % des cas seraient évalués à partir du rapport sFlt-1/PlGF, et 50 % des cas à partir d'un test du PlGF seul. En considérant un coût associé au test du PlGF seul de 45 $ (information fournie par l'établissement à l'origine de la demande), l'impact net lié à l'introduction des tests incorporant le PlGF au *Répertoire* s'élèverait alors à 412 K$ sur 3 ans.

L'impact net rapporté ne retient aucun coût lié à l'achat d'équipement; il pourrait ainsi être sous-estimé advenant le déploiement des tests incorporant le PlGF à l'échelle locale. À titre d'exemple, des coûts supplémentaires d'environ 70 000 $ par analyseur pourraient être attendus advenant un tel déploiement. Une analyse d'impact budgétaire présentant cette perspective devrait alors être réalisée pour capter ces coûts et tous les autres coûts pertinents.

Par ailleurs, notons que certaines trousses requièrent l'usage d'un appareil spécifique dont l'acquisition pourrait engendrer des coûts supplémentaires. Bien que les analyses de sensibilité tiennent compte de la variation du nombre d'analyses réalisées, il est difficile d'évaluer avec certitude la volumétrie d'analyses sur l'horizon temporel projeté. Enfin, les résultats de l'analyse d'impact budgétaire pourraient être influencés par la variation de la valeur pondérée associée aux tests du PlGF qui, comme l'ont mentionné les cliniciens consultés, est sensible au volume d'analyses effectuées au sein de l'établissement de santé compte tenu de la durée de vie des réactifs employés (Section 6.1).

7.3 Constats

- L'analyse des évaluations économiques repérées dans la littérature suggère que l'intégration des tests incorporant le PlGF au standard de soins pourrait être efficiente par rapport au standard de soins seul.
- Les résultats sont toutefois empreints d'une incertitude importante, puisqu'ils sont grandement appuyés sur une réduction potentielle du nombre des hospitalisations et une amélioration des bénéfices de santé néonataux qui demeurent à être vérifiée dans le contexte québécois et dont l'ampleur est difficilement quantifiable dans les études cliniques analysées.
- Compte tenu de l'incertitude associée aux données cliniques, il n'est actuellement pas possible d'évaluer l'efficience de l'intégration des tests incorporant le PlGF au standard de soins par rapport au standard de soins seul.
- L'introduction des tests incorporant le PlGF au *Répertoire* pourrait engendrer des coûts de 492 K$ au cours des trois premières années.
- La nécessité de rendre les tests incorporant le PlGF accessibles à l'ensemble des patientes pourrait entraîner des coûts supplémentaires, liés notamment à l'achat d'équipement.

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales lignes directrices et des positions prises par différentes sociétés savantes, ainsi que la perspective des cliniciens permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence des tests incorporant le PlGF chez les femmes entre 20^{+0} et 36^{+6} semaines de grossesse en cas de prééclampsie soupçonnée.

Au regard de la dimension socioculturelle

- Les organisations d'intérêt et les sociétés savantes telles que le NICE et HQO recommandent l'utilisation des tests incorporant le PlGF en cas de prééclampsie soupçonnée. La SOGC et l'ISSHP recommandent aussi leur utilisation lorsque ces tests sont disponibles.
- Les publications récentes témoignent de l'intérêt du public canadien pour la santé maternelle, notamment face à la recrudescence des cas de mortalité et à l'enjeu associé à leur sous-déclaration.

Au regard de la dimension populationnelle

- La PE est une maladie hétérogène faisant partie des troubles hypertensifs de la grossesse et constituant l'une des causes importantes de mortalité et de morbidité maternelles.
- Il existe des facteurs de risque associés à la PE et pouvant être modérés ou élevés. La sensibilité de ces facteurs de risque est limitée et inférieure à 40 %.
- Les femmes venant de certains groupes ethniques sont plus à risque de développer la PE et les complications associées, et donc de porter le fardeau de la maladie.
- Bien que la mortalité maternelle demeure très faible au Canada, une augmentation récente est observée, ce qui est attribué à la diversification de la population et à l'augmentation du nombre des accouchements chez les femmes de plus de 35 ans ainsi qu'à des comorbidités.
- Selon la SOGC, la méthode diagnostique de référence pour la PE est l'évaluation clinique standard. Le diagnostic de la PE pourrait inclure les tests incorporant le PlGF s'ils sont disponibles. Le traitement curatif de la PE est l'accouchement.
- Dans les établissements publics du Québec, le diagnostic de la PE est réalisé à l'aide de l'évaluation clinique standard. Le diagnostic pourrait devenir complexe en cas d'absence de symptômes malgré la gravité de la maladie et engendrer des hospitalisations prénatales potentiellement inutiles, notamment dans les régions éloignées.

- Bien qu'elles soient rares au Québec, les issues défavorables de la grossesse représentent toujours un risque non négligeable.
- Le test ne substitue pas la capacité des cliniciens à établir un diagnostic de PE. Cependant, il existe des cas de PE dont le diagnostic pourrait être clarifié grâce à l'utilisation du test.

Au regard de la dimension clinique

Performance clinique

- Les tests incorporant le PlGF sont susceptibles de prédire la survenue de la PE durant quatre semaines et de l'exclure durant une à deux semaines ou jusqu'à l'apparition d'un nouveau symptôme, lorsqu'ils sont combinés à l'évaluation clinique standard.
- Le rapport sFlt-1/PlGF s'est révélé adéquat dans la prédiction des issues périnatales défavorables.
- Chez les femmes atteintes d'obésité, ou d'autres comorbidités telles que l'hypertension chronique, la maladie rénale chronique, les diabètes de type 1 et 2, les tests incorporant le PlGF devraient être interprétés avec prudence.
- Le bien-fondé d'une utilisation répétée du test n'a pas été démontré.

Utilité clinique

- Le calcul du rapport sFlt-1/PlGF en particulier permettrait de prédire la PE et les issues périnatales défavorables.
- Les tests incorporant le PlGF renseignent sur la présence d'un dysfonctionnement utéro-placentaire.
- Les tests incorporant le PlGF pourraient permettre de prédire les complications de la PE.
- Les tests incorporant le PlGF auraient un impact favorable sur l'hospitalisation des femmes chez qui on soupçonne une PE.
- Les tests incorporant le PlGF auraient un impact psychologique favorable chez la patiente soumise au test.
- Les tests incorporant le PlGF devraient être disponibles pour les patientes qui présentent un risque élevé de PE.
- L'utilisation des tests incorporant le PlGF permettrait une planification sécuritaire des accouchements, aussi bien pour la mère que pour le nouveau-né.

Au regard de la dimension organisationnelle

- La nécessité de rendre les tests incorporant le PlGF accessibles dans les zones rurales ou dans les zones moins bien desservies devrait être prise en considération dans le choix du niveau d'hiérarchisation des tests incorporant le PlGF.
- Le choix stratégique de la trousse commerciale à utiliser serait judicieux pour aider à l'analyse des petits nombres d'échantillons.
- Les professionnels de la santé devraient recevoir une formation sur l'utilisation et l'interprétation des tests incorporant le PlGF, plus spécifiquement sur l'utilisation du ratio sFlt-1/PlGF qui semble nouvelle au Québec.
- La prescription du test devrait être limitée aux cliniciens qui peuvent y avoir recours et en concertation avec des collègues spécialistes du test, le cas échéant.
- Les patientes pourraient être informées sur l'utilisation du test en cas de suspicion de prééclampsie.

Au regard de la dimension économique

- L'analyse des évaluations économiques repérées dans la littérature suggère que l'intégration des tests incorporant le PlGF au standard de soins pourrait être efficiente par rapport au standard de soins seul.
- Les résultats sont toutefois empreints d'une incertitude importante, puisqu'ils sont grandement appuyés sur une réduction potentielle des hospitalisations qui demeure à être démontrée et dont l'ampleur est difficilement observable dans les études cliniques analysées.
- Compte tenu de l'incertitude associée aux données cliniques, il n'est actuellement pas possible d'évaluer l'efficience de l'intégration des tests incorporant le PlGF au standard de soins par rapport au standard de soins seul.
- L'introduction des tests incorporant le PlGF au *Répertoire* pourrait engendrer des coûts de 492 K$ au cours des trois premières années.
- La nécessité de rendre les tests incorporant le PlGF accessibles à l'ensemble des patientes, y compris celles qui habitent dans des régions éloignées, pourrait entraîner des coûts supplémentaires liés, notamment, à l'achat d'équipement. Une analyse économique qui tiendrait compte de l'ensemble de ces coûts devrait être réalisée.

RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS

Les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'INESSS (CDP-ADD) reconnaissent le potentiel de la pertinence clinique du test, mais ils soulignent le fait que les contraintes organisationnelles représentent un obstacle majeur au déploiement du test au Québec.

Les membres du CDP-ADD ont souligné certaines limites du processus d'évaluation, comme l'absence de consultation d'un groupe de patientes et d'une analyse économique qui tiendrait compte du déploiement du test à l'échelle régionale et locale.

Les membres du CDP-ADD se sont prononcés en majorité en faveur de l'introduction des tests incorporant le PLGF au *Répertoire*.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire les tests incorporant le PlGF au *Répertoire*.
Précisions accompagnant la recommandation
▪ L'INESSS reconnaît le potentiel des tests incorporant le PlGF dans la prise en charge de la prééclampsie soupçonnée, mais il tient à mettre en garde contre les défis organisationnels à prévoir pour un déploiement élargi de ces tests, notamment dans les régions éloignées qui pourraient potentiellement en bénéficier davantage sur le plan clinique. ▪ La pertinence clinique du test peut être compromise par le non-respect du temps de réponse requis de 24 heures; ▪ L'INESSS souligne qu'il serait avantageux que le MSSS travaille en étroite collaboration avec toutes les parties prenantes afin d'optimiser l'accès aux tests incorporant le PlGF, dans une perspective d'équité. ▪ L'INESSS favorise la mise sur pied d'un comité provincial clinique multidisciplinaire dont le mandat serait de coordonner une collecte de données d'utilité clinique en contexte réel et de promouvoir l'usage judicieux des tests incorporant le PlGF. ▪ Le ou les laboratoires désignés devront satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

RÉFÉRENCES

Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Agence de la santé publique du Canada, Hypertension maternelle au Canada [Internet]. Ottawa (ON). Public Health Agency of Canada, Maternal hypertension in Canada [Internet], Ottawa (ON): Public Health Agency of Canada; 2021 [cited 2020 Feb 19] 2018;

Andersen LLT, Helt A, Sperling L, Overgaard M. Decision Threshold for Kryptor sFlt-1/PlGF Ratio in Women With Suspected Preeclampsia: Retrospective Study in a Routine Clinical Setting. J Am Heart Assoc 2021;10(17):e021376.

Auger N, Luo ZC, Nuyt AM, Kaufman JS, Naimi AI, Platt RW, Fraser WD. Secular Trends in Preeclampsia Incidence and Outcomes in a Large Canada Database: A Longitudinal Study Over 24 Years. Can J Cardiol 2016;32(8):987 e15-23.

Binder J, Kalafat E, Palmrich P, Pateisky P, Khalil A. Should angiogenic markers be included in diagnostic criteria of superimposed pre-eclampsia in women with chronic hypertension? Ultrasound Obstet Gynecol 2022;59(2):192-201.

Chantraine F, Van Calsteren K, Devlieger R, Gruson D, Keirsbilck JV, Dubon Garcia A, et al. Enhancing the value of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia: Cost analysis from the Belgian healthcare payers' perspective. Pregnancy Hypertens 2021;26:31-7.

Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. J Hum Hypertens 2017;31(12):782-6.

Ciciu E, Pasatu-Cornea AM, Dumitru S, Petcu LC, Salim C, Tuta LA. Utility of sFtl-1 and Placental Growth Factor Ratio for Adequate Preeclampsia Management. Healthcare (Basel) 2023;11(3):29.

Dathan-Stumpf A, Rieger A, Verlohren S, Wolf C, Stepan H. sFlt-1/PlGF ratio for prediction of preeclampsia in clinical routine: A pragmatic real-world analysis of healthcare resource utilisation. PLoS ONE 2022;17(2):e0263443.

Drummond MF et Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. BMJ 1996;313(7052):275-83.

Frampton G, Pickett K, Ribeiro SI, Woods L, Cooper K, Hazell L, et al. Placental growth factor (PlGF)-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia. CONFIDENTIAL UNTIL PUBLISHED, Placental growth factor (PlGF)-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (update of DG23) 2021;

Hanson E, Rull K, Ratnik K, Vaas P, Teesalu P, Laan M. Value of soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor test in third trimester of pregnancy for predicting preeclampsia in asymptomatic women. J Perinat Med 2022;50(7):939-46.

Hastie R, Bergman L, Walker SP, Kaitu'u-Lino T, Hannan NJ, Brownfoot F, et al. Associations Between Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Placental Growth Factor and Disease Severity Among Women With Preterm Eclampsia and Preeclampsia. J Am Heart Assoc 2022;11(16):e024395.

He H, Xiao L, Torrie JE, Auger N, McHugh NG, Zoungrana H, Luo ZC. Disparities in infant hospitalizations in Indigenous and non-Indigenous populations in Quebec, Canada. CMAJ 2017;189(21):E739-E46.

Health Quality Ontario (HQO). Placental Growth Factor (PLGF)-Based Biomarker Testing to help diagnose pre-eclampsia in people with suspected pre-eclampsia: Recommandation. A health technology assessment Ont Health Technol Assess Ser [Internet] 2023;2023 May: 23 (May: 23(3)):1-146.

Hughes RCE, Phillips I, Florkowski CM, Gullam J. The predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio in suspected preeclampsia in a New Zealand population: A prospective cohort study. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2023;63(1):34-41.

Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. BMC Pregnancy Childbirth 2014;14:324.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). COVID-19 (SRAS-coV-2): Synthèse des connaissances en appui aux recommandations intérimaires sur les mesures de prévention en milieu de travail pour les travailleuses enceintes ou qui allaitent. Garon, S., Cambron-Goulet, E., Kossowski A., Goulet, L., Perrault-sullivan G., Lo, E., Tran, M., Rouleau, I. . Synthèse des connaissances https://wwwinspqqcca/publications/2919-mesures-travailleuses-enceintes-allaitent-covid19 2022;

International Society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP). The 2021 International Society for the study of hypertension in pregnancy classification, diagnosis and management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertension: An International journal of Women's cardiovascular health 2022;27(2022):148-69.

Karge A, Desing L, Haller B, Ortiz JU, Lobmaier SM, Kuschel B, Graupner O. Performance of sFlt-1/PlGF Ratio for the Prediction of Perinatal Outcome in Obese Pre-Eclamptic Women. J 2022;11(11):27.

Khosla K, Espinoza J, Perlaza L, Gencay M, Mueller AL, Harris JM, et al. Cost effectiveness of the sFlt1/PlGF ratio test as an adjunct to the current practice of evaluating suspected preeclampsia in the United States. Pregnancy Hypertens 2021;26:121-6.

Kifle MM, Dahal P, Vatish M, Cerdeira AS, Ohuma EO. The prognostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) biomarkers for predicting preeclampsia: a secondary analysis of data from the INSPIRE trial. BMC Pregnancy Childbirth 2022;22(1):520.

Kosinska-Kaczynska K, Malicka E, Szymusik I, Dera N, Pruc M, Feduniw S, et al. The sFlt-1/PlGF Ratio in Pregnant Patients Affected by COVID-19. J 2023;12(3):29.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. National Institute for Health and Care Excellence 2022:1 - 27.

Ohkuchi A, Masuyama H, Yamamoto T, Kikuchi T, Taguchi N, Wolf C, Saito S. Economic evaluation of the sFlt-1/PlGF ratio for the short-term prediction of preeclampsia in a Japanese cohort of the PROGNOSIS Asia study. Hypertens Res 2021;44(7):822-9.

Roche-GmbH. Elecsys PIGF. Roche GmbH; cobas 2020.

Société des obstétriciens et gynécologiques du Canada (SOGC). Prevention de la mortalité maternelle au Canada. SOGC https://wwwsogcorg/fr/fr/content/about/Prevention_de_la_mortalite_maternelle_au_Canadaaspx?hkey=bded799d-11cc-447d-bcfc-d80d172f94cc 2023;

Société des obstétriciens et gynécologiques du Canada (SOGC). Directives clinique n 426: Troubles hypertensifs de la grossesse: Diagnostic, prédiction, prévention et prise en charge J Obstet Gynaecol Can 2022;44(5):572-97.

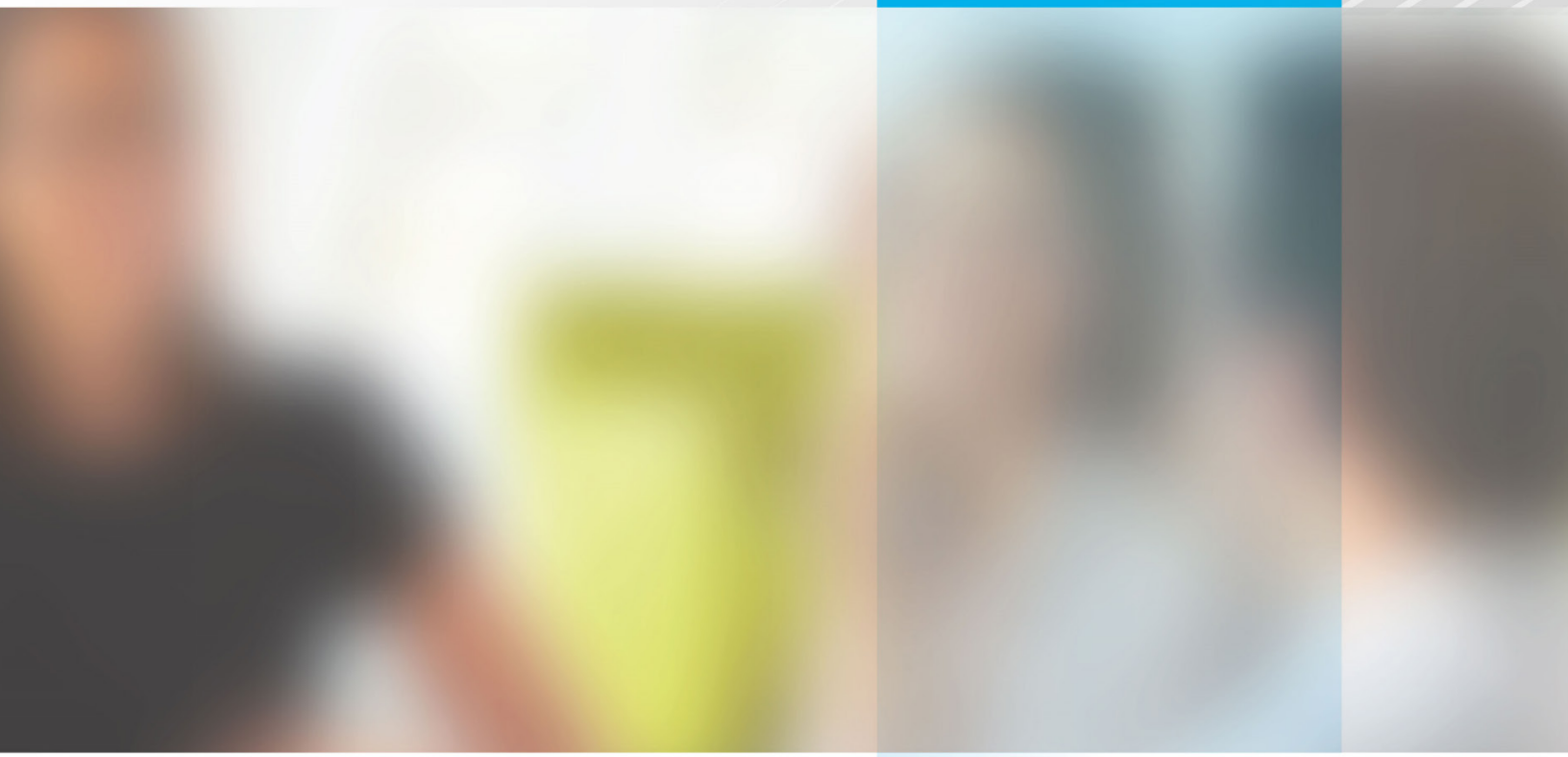
Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, Vatish M. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2023;61(2):168-80.

Tanner MS, de Guingand D, Reddy M, Rowson S, Rolnik DL, Davey MA, et al. The effect of comorbidities on the sFLT-1:PlGF ratio in preeclampsia. Pregnancy Hypertens 2022;29:98-100.

Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. Pregnancy Hypertens 2022;27:42-50.

Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. Pharmacoeconomics 2004;22(13):857-76.

Zeisler H, Llurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. Ultrasound Obstet Gynecol 2019;53(3):367-75.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec