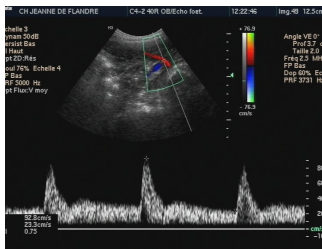




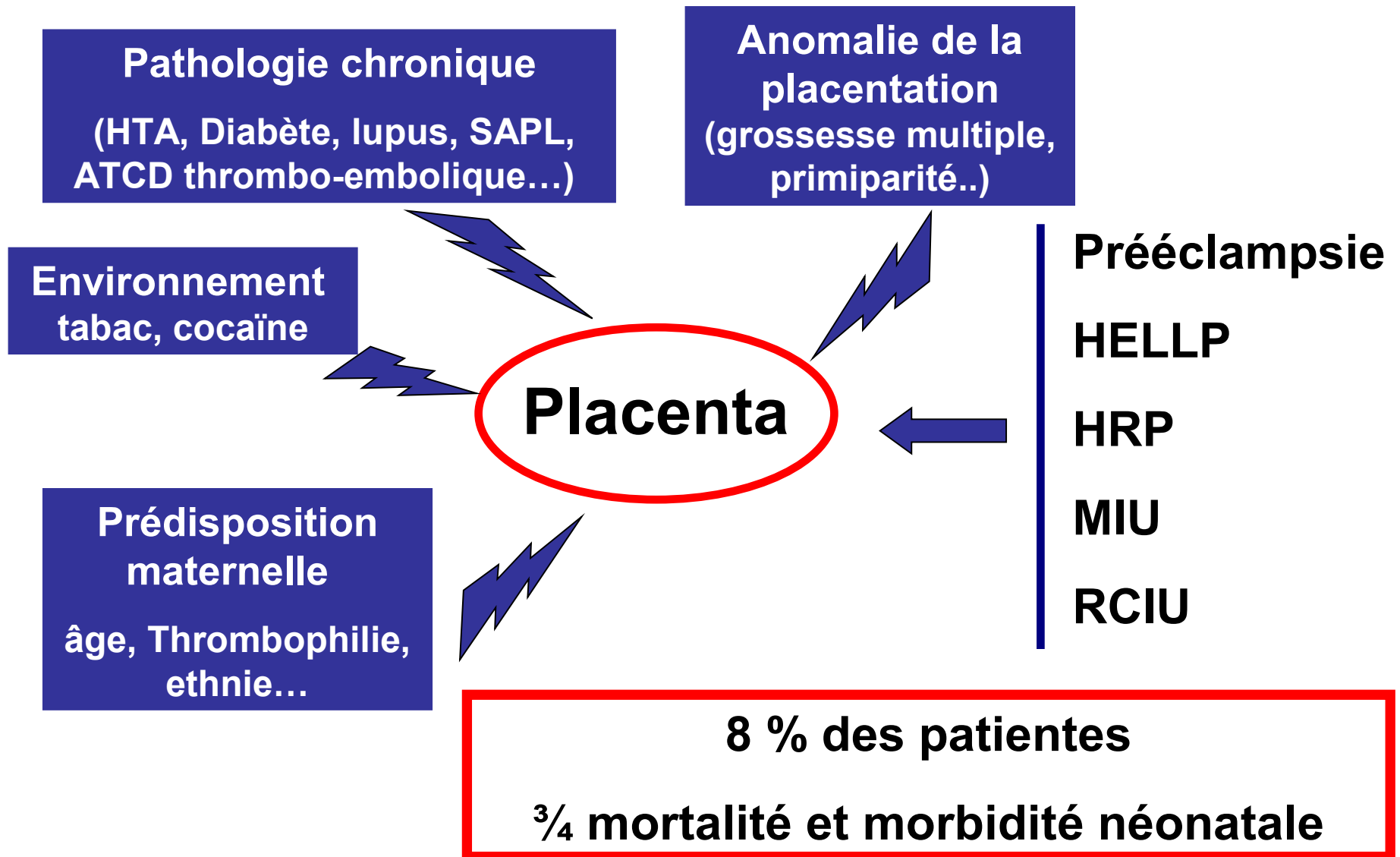
# ***Pathologies Vasculaires Placentaires et HBPM***

***V. Houfflin Debarge, JY Borg, JL Lorenzini***



Club de Périfoetologie, 22 novembre 2007

# Pathologies Vasculaires placentaires



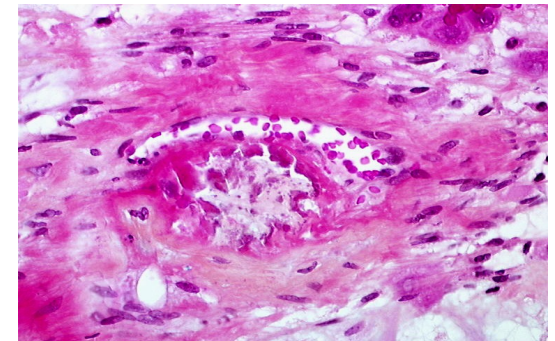
# Pathologies Vasculaires placentaires

Ischémie

Thrombose +  
++

Placenta

Inflammation



Physiopathologie complexe

Mécanismes nombreux et intriqués

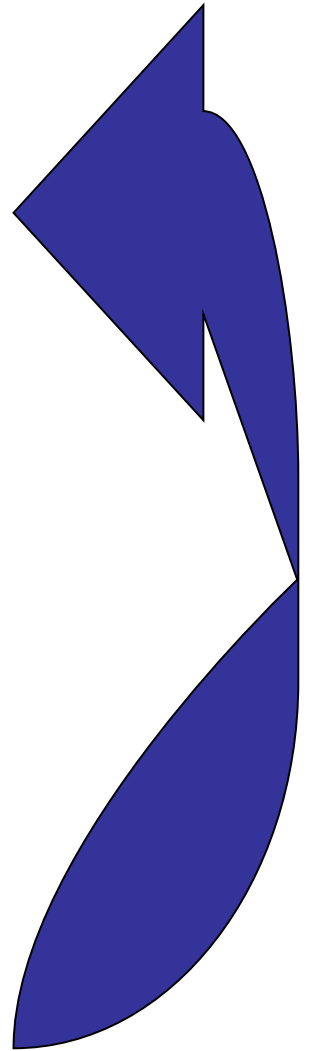
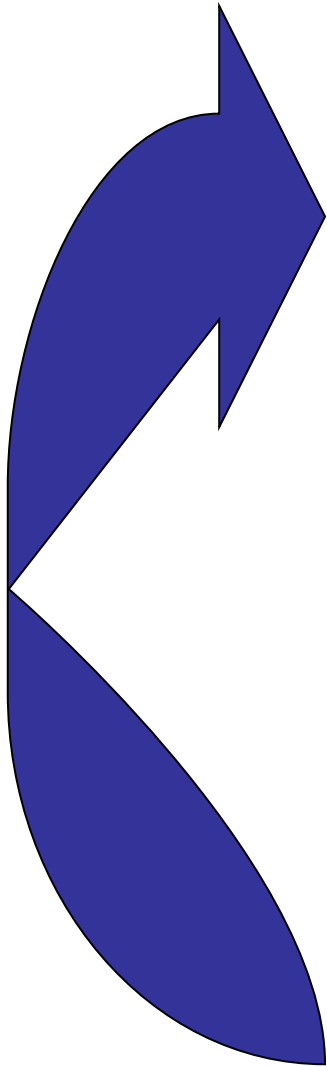
# Pathologies Vasculaires

**Placentaires**



**Lésions  
thrombotiques  
placentaires**

**Place de l'héparine?**



# *Héparine*

- ✓ **Anti thrombotique**
- ✓ **« Anti inflammatoire »**
- ✓ **Effet sur les cellules trophoblastiques**
  - Diminution de l'apoptose
  - Augmentation des propriétés invasives
- ✓ **Actions sur les facteurs de croissance et d'angiogénèse (VEGF, PlGF)**
- ✓ **Stimulation synthèse de NO : VD**
  - Doppler art Utérine (Torricelli M, Ultrasound Med Biol, 2006)
- ✓ **Liaison aux AC circulants (SAPL)**



**TTT préventif de la PVP ?**

# ***Héparine et grossesse***

**Ne passe pas**  
**La barrière placentaire**  
**Dans le lait**



**Pas de CI fœtale**

**Pas de CI allaitement**

**Complications**  
**maternelles rares**

**2800 patientes**



- **Saignement : 1.98 %**
- **Réaction cutanée : 1.8%**
- **Thrombopénie induite héparine : 0%**
- **Ostéoporose : 0.04%**

# Indications ?

## Contexte de thrombophilie

S

A

P

L

### Acquise

ATCD de thrombose  
ATCD de PVP

### Constitutionnelle

ATCD de thrombose  
ATCD de PVP  
Sans ATCD

Déf prot C

Déf Prot S

Mut FV, RPCA

Mut FII

Déf ATII

Mut MTHFR ?

⇒ F VIII ??

## Sans contexte de thrombophilie

ATCD de PVP

# ***Thrombophilie*** ***+ ATCD thrombo-embolique***

- Bien documenté
- Poursuite et adaptation du traitement anticoagulant prescrit au long cours
- Prescription HBPM en cours de grossesse

**→ *Recommandations ANAES, 2003***

**→ RPC, SFAR, 2005**



# ***SAPL Obstétrical***

## **AC anti phospholipides**

## **Def SAPL**

**Présence AC  
+**

- **Liaison aux phospholipides du trophoblaste → défaut implantation → FC**
- **Diminution de la circulation utéroplacentaire → Infarctus placentaire → PVP**
- **Effet prothrombotique → Lésion placentaire → PVP**



**≥ 3 FC avant 10SA**

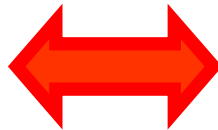
**≥ 1 N. prématurée < 34 SA  
en raison PE, RCIU, HRP**

**≥ plus 1 MIU après 10 SA**

# SAPL

- **Perte foétale jusqu'à 90% sans traitement**
- **Prééclampsie**
  - Risque de 50% (PE sévère chez 25% des patientes SAPL)
  - 11 à 17 % des PE ont des Ac anti phospholipides
- **RCIU**
  - Risque de 15-30%

**Complications**



⇒ **taux des Ac  
ATCD**

# ***SAPL obstétrical et prévention des complications obstétricales***

**Critères d'inclusion : Pertes fœtales**

**Naissance enfants vivants**

		<b>HBPM + Asprine</b>	<b>Aspirine</b>	<b>RR de perte foetale</b>
<b>Aspirine/ Aspirine + HBPM</b>	<b>Kutteh WH,1996</b>	<b>80%</b>	<b>44%</b>	<b>0,36 (0,15-0,84)</b>
	N= 50, non randomis†			
	<b>Rai R,1997</b>	<b>71%</b>	<b>42%</b>	<b>0,50 (0,30-0,84)</b>
	N=90, randomis†, ASR			
	<b>Farquharson RG,2002</b>	<b>78%</b>	<b>72%</b>	<b>0,78 (0,39-1,57)</b>
	N=98, randomis†, ASR + MIU			

**HBPM + Aspirine /  
Immunoglobulines**

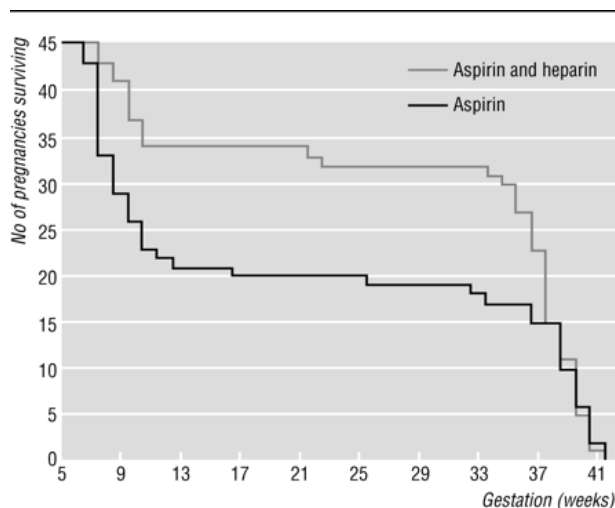
**Triolo G, 2003**

N= 40

Naissances vivantes : 84% si HBPM + Aspirine

57 % si Immunoglobulines

# ***SAPL Obstétrical et prévention des complications***



Rai R, BMJ, 1997

**5 à 12 %des complications thrombotiques**

## **Pertes foetales**

- 90% sans traitement
- 29% sous HBPM + Aspirine
- 58% sous aspirine seule

## **Complications Obstétricales**

### **TTT aspirine+ HBPM**

- Accouchement prématuré : 24 % (Rai, 1997)
- RCIU : 15 à 20 % (Backos, 1999; Bats, 2004)

# ***SAPL Obstétrical et prévention des complications obstétricales***

- Si ***Fausse couches précoces à répétition*** : traitement prophylactique avec **HBPM et aspirine**
- Si ***PVP***
  - Pas d'étude,
  - ACOG : **Aspirine + HBPM** à dose préventive (ou curative ?) Avis d'expert

**→ Décision multidisciplinaire**

# ***Thrombophilie constitutionnelle et PVP***

- ***Questions :***

- Quelles anomalies ?
- Lien avec PVP ?
- TTT Préventif ?



- ***Etudes***

- Nombreuses
- Souvent rétrospectives
- Petits effectifs, hétérogènes
- Contradictoires

- **Type de thrombophilie**

- Mut FV Leiden
- Mut F II
- RPCA
- Déficit Prot C
- Déficit Prot S
- Déficit en ATIII
- Mut MTHFR

- **ATCD**

- **Facteurs de risque**

# ***Thrombophilie constitutionnelle et PVP***

	<b>Pop Générale</b>	<b>PE sévère</b>	<b>HRP</b>	<b>RCIU</b>	<b>Perte</b>
	(%)	(n max = 406) (%)	(n max=102) (%)	(N max: 488) (%)	<b>foetale</b> (n=94) (%)
<b>FV Leiden</b>	1-10	3.7-26.5	0-25	2.8-35	7-11
<b>MTHFR</b>	8-16	6.7-24	0-15		13-15
<b>FII</b>	1-4	0-10.8	0-20	2.8-15.4	0-12.5
<b>Déf en prot S</b>	0.2	0.7-24.7		1-23	

# Exemple de la Mut FV de Leiden

## 1. Etude prospective observationnelle

Lindqvist PG, Thromb Haemost, 1999

Murphy RP, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000

1 Femmes  
FVL : 9,4%

### Facteur V de Leiden

	Positif (n=283)	Négatif (n=2737)	OR (95% IC)
Perte fœtale T2 et T3	2,1%	1,5%	1,4 (0,6-3,5)
Pré-éclampsie	1,8%	2%	0,9 (0,3-2,2)
RCIU	3,2	3,2	1 (0,5-2,50)

Pas de lien entre  
PVP et Mut FVL

## 2. Métaanalyses

Rey E, Lancet 2003

Lin L, Obstet Gynecol, 2005

Howley HE, Am J Obstet Gynecol, 2005

Dudding TE, Thromb Haemost 2004

Koyalewski G, Arch Int med

Mut FVL associée à PE, au RCIU et aux pertes fœtales > 2 ou 3

RR= 2



# ***PE et Thrombophilie***

- Etude multicentrique, prospective de cohorte
- Type cas témoin
- 5337 femmes
- Prélèvement à 24 SA (FV, FII, MTHFR)

113 PE / 458 témoins

OR ajusté sur FR de PE : 0,97 (0,4-2,4)

**Thrombophilie non associée à PE,  
même sévère ou précoce**

# TTT préventif en cas de Thrombophilie et ATCD pertes foetales

Reference	Population	Traitement	Issue
<b>Brenner B, 2000</b>	N=50 femmes et 61 grossesses <b>Thrombophilie</b> (Déf protS, FVL, FII, MTHFR) + 3 ASR Comparaison au P des G ant.	HBPM	<b>Taux de naissance vivantes : 20 % vs 75%</b>
<b>Carp H, 2003</b>	N= 85 <b>Perte fœtale &gt; 3 et thrombophilie</b> Prospectif non randomisé	HBPM (37) Pas de traitement (48)	<b>Naissances vivantes : 70,2 / 43,8%</b> <b>OR : 3,03 (1,12-8,36)</b>
<b>Gris JC, 2004</b>	N=160 <b>1 FCS &gt; 10 SA, Thrombophilie</b> (prot S, FVL, FII) Etude randomisée	Aspirine ou HBPM	<b>Naissances vivantes : 86% / 29%</b> <b>OR 16 (7-34)</b> <b>Moins de RCIU : 10%/30%</b>

↗ **Taux de naissances vivantes**



**Intérêt Héparine**

# Thrombophilie et ATCD PVP

## Riyazi, 1998

1) Thrombophilie (Prot S, RPCA, ACA) +  
ATCD PE, RCIU (n = 26)

**HBPM + Aspirine**

2) Femmes avec ATCD sans TB (n= 19)

**Aspirine seul**

Groupe HBPM+Aspirine:

PE : 85 à 38%, RCIU 54 à 15%

Groupe Aspirine:

PE : 84 à 32%, RCIU : 68 à 26%

**Réduction des complications avec le TTT**  
**Pas de différence entre les deux groupes**  
**sauf pour le poids de naissance > si**  
**HBPM**

## Kalk JJ, 2004

Population :

N= 58

Thrombophilie (AT, Prot C, Prot  
S, FII, RPCA)

+ PE

Traitement :

**HBPM et aspirine (26)**

**Aspirine (22)**

**Pas de TTT (10)**

Résultats :

**Si HBPM+ Aspirine : PE 30/ 50 %**

**OR : 0,55 (0,15-1,31)**

# ***Thrombophilie et ATCD PVP***

## ***Ogueh, 2001***

### **Population :**

N=24 femmes, 39 G

ATCD PVP

ATCD TE perso ou fam

+ TBP const ou acquise

**Groupe :** Hep non fractionnée (17)

Pas de ttt (22)

### **Résultats :**

FCS : 0%/18%

Pas d'amélioration des  
autres complications

## ***Kupferminc, 2001***

### **Population :**

N=33

Thrombophilie (Déf Prot S, FVL,  
FII, MTHFR)

+ ATCD PVP

Comparaison G précédente

**Traitement :** HBPM (40mg), + Aspirine

### **Résultats :**

Complication de la grossesse : 9.1%

Récurrence de PE : 3%

# ***Thrombophilie et ATCD PVP***

## ***Paidas MJ, 2004***

### **Population :**

N=41

Thrombophilie (FV, FII)

+ ATCD obst (PVP et ASR)

Comparaison à Grossesse précédente

### **Traitement.**

HNF ou HBPM

### **Résultats**

80% réduction des complications  
(OR : 0.21 ; 0.11-0.39)

## ***Grandone E, 2002***

### **Population :**

N=25 femmes et 31 G

Thrombophilie

+ ASR et PVP

Comparaison à la grossesse précédente

### **Traitement :**

HNF ou HBPM (n=22)

Aspirine n= 3

### **Résultats :**

Bon P 90% / 6,9 lors des grossesses  
précédentes

# ***Thrombophilie et ATCD PVP***

**Etudes rétrospectives**

**Faible effectif (58 max)**

**Population hétérogène:  
ATCD, FR,  
thrombophilie..**

**Traitements différents**

**→ Amélioration du  
pronostic /  
grossesse antérieure  
(→ 80-90% issue  
favorable)**

- Effet sur perte foétale  
> PVP ?**

# ***Thrombophilie et ATCD PVP***

**Cochrane 2003**

**Aucune recommandation possible  
sur thrombophilie et grossesse  
en l'absence d'étude de qualité**

# Thrombophilie et ATCD Obstétrical

- Etude randomisée, multicentrique : LIVE-ENOX
- Pop :  $\geq 3$  Avort T1 ou  $\geq$  MIU T2 ou  $\geq 1$  MIU T3, n=180

	Groupe 40 mg		Groupe 80 mg	
	grossesse ant	40mg	Gros Ant	80mg
PE	6,7	3,4	14,3	4,4
HRP	13,5	4,5	8,8	3,3
RCIU	22,5	10,8	24,2	7,9
N. vivante	28	79	28	71,4
Hgie PP		1,1		1,1



# ***PVP sans thrombophilie ?***

**Ferrazzani S, 2006**

**N=54**

**ATCD de PE**

**SAPL exclu**

**Pas évaluation Thrombophilie**

**Aspirine seule puis Aspirine + HBPM : Etude avant/après**

**HBPM+Asp > Asp**

**{ Age gestationnel de N  
Pds nné  
PE**

**+ amélioration/ grossesse précédente**

**Aucune étude avec population sans Thrombophilie**

# Conclusion

- Héparine potentiellement intéressante dans la prévention de la récurrence PVP
- Aucune étude de qualité ou d'effectif suffisant pour recommandation (en dehors du SAPL)
- Nécessité d'études randomisées

- FRUIT: ATCD de PE et RCIU + thrombophilie  
Aspirine ou aspirine + HBPM
- TIPPS: ATCD de PVP + thrombophilie  
HBPM ou absence de TTT
- SPIN : ATCD de perte fœtale <24 SA sans thrombophilie  
Placebo ou Aspirine+HBPM
- Alive : 2 FC ou MIU  
Placebo, Aspirine, Aspirine Fragmine
- Happy : ATCD PVP  
HBPM ou rien

# ***Conclusion***

- Toujours évaluer le risque de maladie thrombo-embolique pour ces patientes aux ATCD de PVP

→ Héparine en prévention de MTE

DISCUSSION MULTIDISCIPLINAIRE

INFORMATION DU COUPLE