

DÉTERMINANTS
DES PERTES FOÉTALES RECURRENTES
INEXPLIQUÉES

DÉFI

ETUDE CAS - TEMOINS

Hypothèse 1: thrombose

Hypothèse 2: vasculaire

Hypothèse 3: génétique

Hy1 Objectif principal de DéFI

Comparer
le taux de
microparticules
procoagulantes circulantes
entre
femmes cas et contrôles

Hy1 Objectif secondaire 1

**Statut thrombophilique
des couples?**

Hy2 Etude ancillaire

The First Assessment of Soluble CD146 in Women with Unexplained Pregnancy Loss: a New Insight? Thrombosis and haemostasis (nov 2005)

comparer les taux de sCD146
plasmatisques

des 100 premières femmes « Défi »

versus

leurs témoins appariées pour l'âge

Hy3 Objectif secondaire 2

**Etude de l'inactivation
préférentielle d'un X
chez la femme**

Hy3 résultats

- ◆ Pas de différence pour l'inactivation préférentielle d'un X entre les femmes cas (groupe précoce) et témoins

(human reprod 2007)

Stratégie

Etude cas témoin appariée 1:3

appariement selon l'âge de la femme

Population

- Cas : Couples avec pertes foetales

- Témoins : Couples, pas de FCS, ≥ 1 Grossesse, recrutement électoral.

Effectifs

Exposition au risque 5% Odd ratio 2,5 risque Béta à 20 %.

Stratification des cas

190: PF précoces :

✓ ≥ 2 FCS consécutives
inexpliquées

✓ < 23 SA

190: PF Tardives :

✓ ≥ 1 PF inexpliquée

✓ ≥ 23 SA

Témoins :

570

Résultats

- ◆ 268 couples cas complets
- ◆ 305 Cas femmes dont 200 précoces
- ◆ 292 couples témoins complets
- ◆ 600 Témoins femmes
- ◆ Cas particulier des femmes à FCS précoces
 - 3 à 4 FCS consécutives
 - vers 9 SA
 - 33 ans

Hy1 Statut thrombophilique des couples?

Pas de différence entre cas et témoins

(femmes, hommes ou couples) :

- ATCD de MVTE
- facteur V Leyden
- Mutation du II
- Facteur V leyden ou II

Résultats

Hy1

**Microparticules totales et
plaquettaires significativement
plus basses chez les cas**

**Hausse chez les cas pour les MP
endothéliales**

Signification???

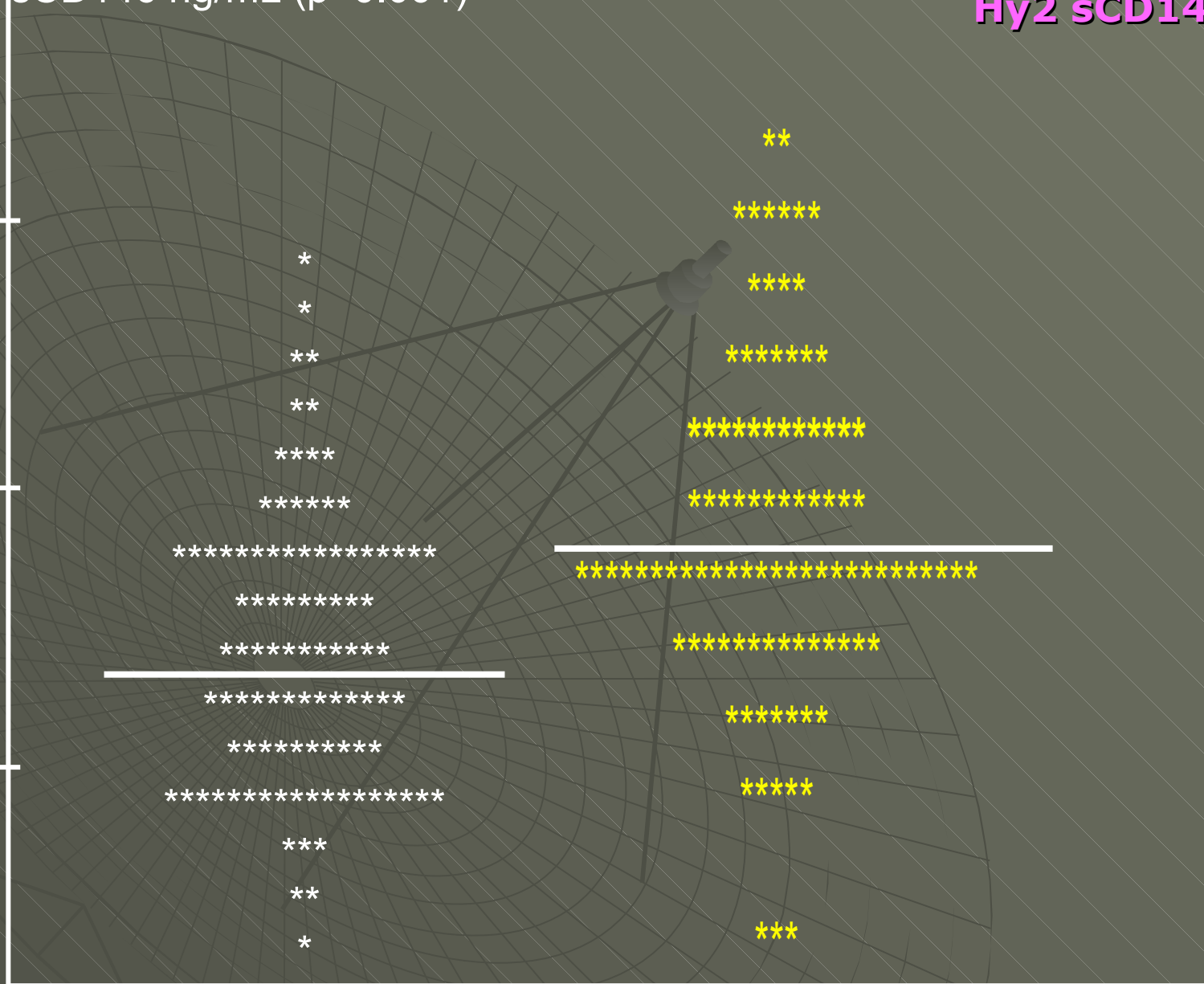
sCD146 ng/mL (p<0.001)

Résultats Hy2 sCD146

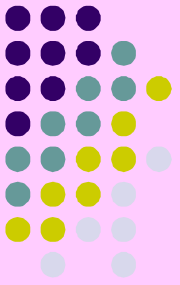
400
300
200

Controls

Cases



sCD146 µg/ml	n	Cas	Témoins appariés	p
totales	100	279.20 +/-61.2	241.13 +/-46.8	<0.001
précoces	83	283.28 +/-62.2	241.93 +/-43.9	<0.001
tardives	22	266.86 +/-49.2	241 +/-53.8	NS

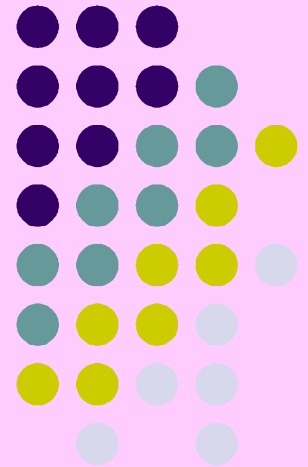


PREvention des Fausses couches Inexpliquées par Enoxaparine PREFIX





Essai thérapeutique
randomisé multicentrique en
double insu,
Enoxaparine 40mg versus
placebo,
dans les fausses couches
spontanées récurrentes
inexpliquées.





Coordinateur de l'étude

Dr Elisabeth Pasquier

Département de Médecine Interne et Pneumologie Brest

Promoteur

CHU de Brest

Investigateurs

CHU de Bordeaux

CHU de Brest

CHU de Caen

CHU de Dijon

CHG de Lorient

CHU de Marseille, hôpital Nord, hôpital Conception

CHU de Montpellier

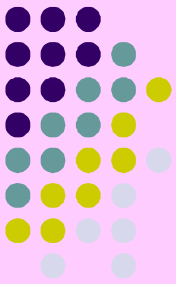
Paris: Hôpital Antoine Béchère, Hôpital Rothschild

CHU de Rouen

CHU de Saint Etienne

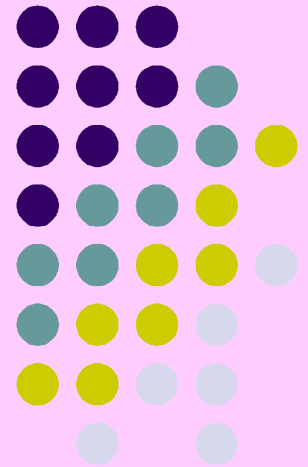
CHU de Strasbourg

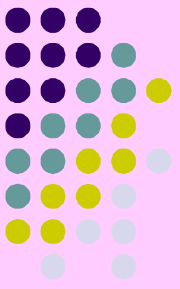
CHU de Toulouse





**Aucun essai
thérapeutique dans les
fausses couches
répétées inexpliquées
sans thrombophilie
maternelle repérée**





NEANMOINS

Attitude pragmatique fréquente :

Aspirine à dose anti-agrégante

ou (et)

Enoxaparine à dose préventive,

Sous la pression des couples et/ou des convictions médicales.

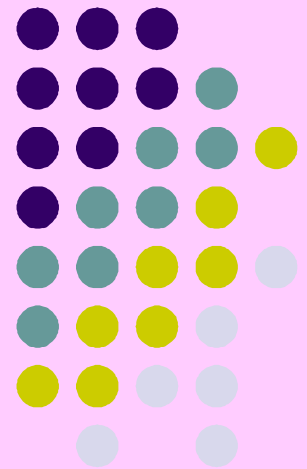


Objectif Principal de l'étude

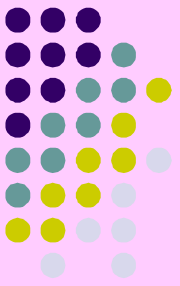
Démontrer l'efficacité d'un traitement par **énoxaparine 4000 UI** en une injection sous cutanée par jour versus placebo,

chez la femme enceinte ayant subi **au moins**

2 fausses couches consécutives idiopathiques et n'ayant pas de thrombophilie connue.



Critères de jugement principal

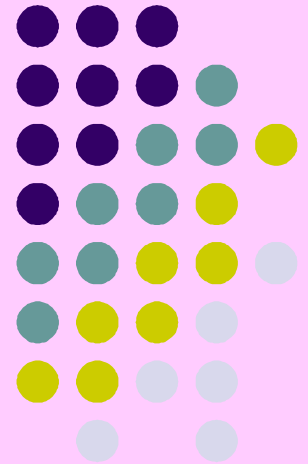


- **nombre de grossesses achevées avec enfant vivant et viable dans chaque bras en intention de traiter.**



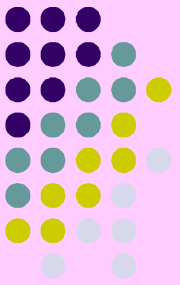
Matériels et Méthodes Stratégie

**essai thérapeutique
multicentrique en double
insu contre placebo.**



Matériels et Méthodes

Population



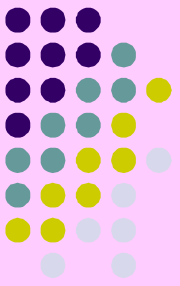
Femmes enceintes

Au moins deux fausses couches consécutives avant la 15ème semaine d'aménorrhée, sans cause identifiée.



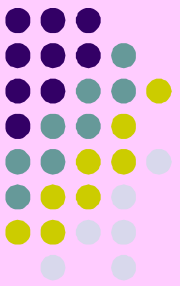
Critères d'inclusion

(suite)



- **caryotypes** des 2 parents normaux
- pas de **SAPL**
- pas d'anomalie **morphologique utérine**
- pas de **facteur V Leiden**
- pas de mutation **G20210A** du **gène de la prothrombine**
- pas de **déficit en protéine S C, ou en Antithrombine III**



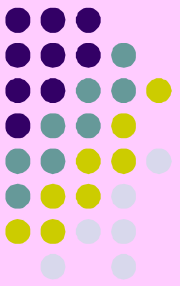


Critères de non inclusion

- **contre-indication au traitement anticoagulant**
- **antécédent de thrombopénie induite par l'héparine**
- **hypersensibilité connue aux héparines**
- **antécédent de maladie veineuse thrombo-embolique**
- **Nécessité d'une anti-coagulation ou d'un traitement anti-agrégant au long cours**



Matériels et Méthodes Traitement



- **Randomisation :**

-selon 2 bras, selon 2 strates : le centre et un critère combiné : âge et nombre de fausses couches antérieures

-1:1 à l'inclusion

- **Traitement**

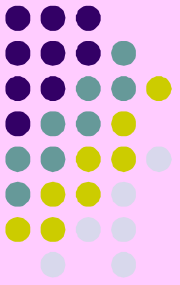
Cas : Enoxaparine 40 mg par jour

Témoins : placebo

Début : le plus tôt possible, jusqu'à la 35ème SA

Matériels et Méthodes

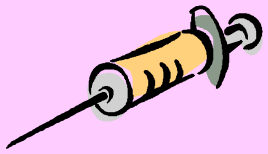
Echantillon



[BRIGHAM1999]

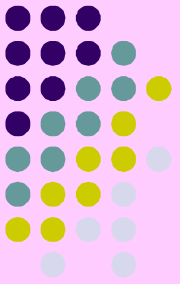
Nombre de fausses couches antérieures				
Âge	2	3	4	5
20	92	90	88	85
25	89	86	82	79
30	84	80	76	71
35	77	73	68	62
40	69	64	58	52
45	60	54	48	42





Matériels et Méthodes

Echantillon



- risque alpha de 5% risque bêta de 20%

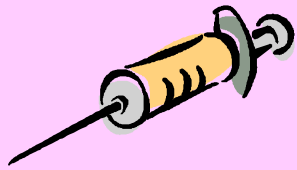
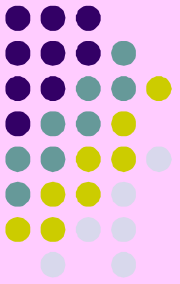
- Succès escompté :

70% groupe placebo versus
80% groupe traité

5% de perdues de vue

- **610 femmes en tout**
A inclure





- **Accepté PHRC national 2005**
- **Accepté par le CPP de Brest le 17 Août 2006**
- **Enregistré à l'AFSSAPS le 25 Août 2006**
- **Ouverture des premiers centres en Janvier 2007**
- **Durée de l'étude 3 ans**

Participation des CIC de Brest et
Marseille NORD

