

G Klimt HOPE (MoMa New York)

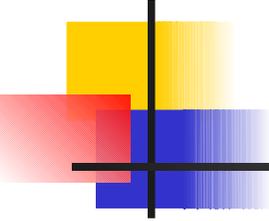
DIU HTA

28 Mai 2010

HTA ET
GROSSESSE

M BEAUFILS

OMS 1990

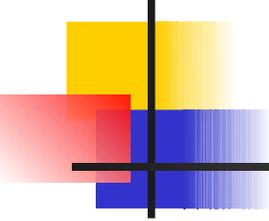


Il y a chaque jour dans le monde:

- 114 000 000 rapports sexuels
- 910 000 conceptions
- **390 000 naissances**
- 350 000 infections coïtales
- **3 900 morts maternelles**

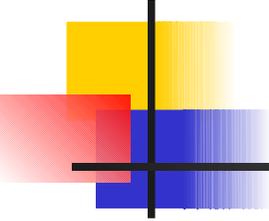
Estimation: 60000 HTA gravidiques, 18000 Pré-éclampsies

Définitions



- HTA : \square 140/90 mmHg
- Protéinurie: \square 0,3 g/24h
- Prééclampsie: HTA + Protéinurie \square 20 SA
- Prééclampsie « sévère »: \square 160/110 mmHg, protéinurie \square 2 g/24h...
- Éclampsie: Crise convulsive sans autre cause apparente.

Syndrome HELLP

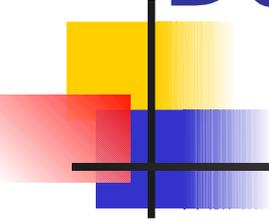


Hemolysis (généralement modérée)

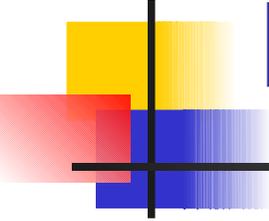
Elevated **L**iver enzymes (cytolyse
hépatique)

Low **P**latelet count (thrombopénie)

Données épidémiologiques



- ACOG: 6 à 8% (ACOG Tech Bull 1996; 219:1-8)
- NHLBI: 8% (Hypertension 2003; 41:437-445)
- Étude Zhang (éch 300 000 représentatif 39 M), Hypert Pregn 2003; 22:203-212.
 - HTA 5,9%
 - PE « modeste » 2%
 - PE « sévère » 0,6%
- Autre estimations PE: 2 à 3% (Shennan 2003, Saftlas 1990)



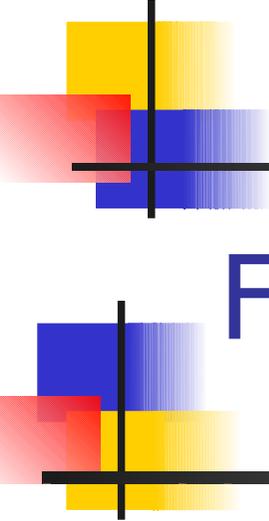
Les risques encourus

- Maternels
 - Éclampsie
 - HRP
 - (OAP, IRA, SHU, nécrose corticale)
- Foœtaux
 - Retard de croissance
 - Mort in utero ou néonatale

Risque de mort foetale suivant PA diastolique et Protéinurie

(Friedmann and Neff)

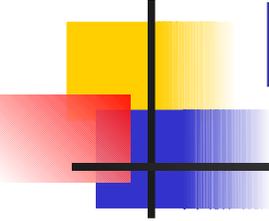
Protéinurie	PA diastolique (mm Hg)						Total
	< 65	65-74	75-84	85-94	95-104	105+	
Néant	2.5	1.5	1.0	1.4	3.1	3.3	1.0
Traces	2.2	1.3	1.2	1.5	2.8	4.5	1.1
1+	1.0	0.9	1.0	3.8	4.3	10.1	1.4
2+	0.0	5.3	3.1	0.0	9.0	11.1	2.7
3+	0.0	6.7	0.0	3.6	18.0	20.2	5.1
4+	0.0	0.0	0.0	0.0	23.1	17.9	6.6
Total	2.0	1.3	1.0	1.5	3.7	6.1	



Facteurs de risque

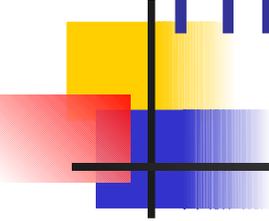
Cliquez pour modifier le style des sous-titres du masque

	Études	Patientes	RR brut (95% CI)	RR ajusté (95% CI)
Nulliparité	3	37 988	2.91 (1.28 - 6.61)	3.10 (1.55 - 6.17)
G. Gémellaire	5	53 028	2.93 (2.04 - 4.21)	4.17 (2.30 - 7.55)
PE antérieure	5	24 620	7.19 (5.85 - 8.83)	
Histoire familiale	2	692	2.90 (1.70 - 4.93)	
Age maternel < 17	1	161	2.98 (0.39 - 22.76)	
Age > 40	1	3140	1.96 (1.34 - 2.87)	
> 59 mois entre G				1.83 (1.72 - 1.94)
Diabète	3	56 968	3.56 (2.54 - 4.99)	5.58 (2.72 - 11.43)
Obésité	6	64 789	2.47 (1.66 - 3.67)	
PAS > 130 mm Hg	1	906	2.37 (1.78 - 3.15)	3.6 (2.0 - 6.6)
Sd Antiphospholipide	2	1802	9.72 (4.34 - 21.75)	



Le Tabac

- Effet **protecteur** dans toutes les études
- RR de PE = 0,68 (Conde Agudelo 1999, analyse de 35 études, 800 000 femmes).
- RR de PE = 0,50 (England 2007, 48 études)
- Mécanisme ?
- Nicotine pro-angiogénique (Maynard 2003)
- sFlt-1 plus basse chez les fumeuses (Powers 2005)
- Rôle du CO inhalé ? Inhibe sFlt-1 et sEng, inhibe apoptose placentaire (Karumanchi 2010)



Thrombophilies constitutionnelles

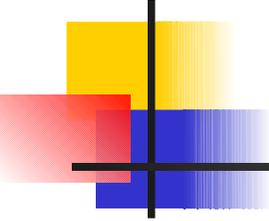
Engouement initial, puis déception

Méta-analyses Rey (2003), Lin (2005)

Peut-être Facteur V Leiden

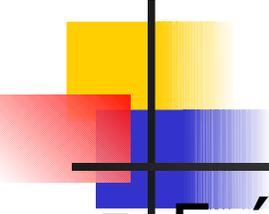
Étude GOPEC (2005): 600 familles, 7 gènes
candidats: rien

L'immunisation maternelle



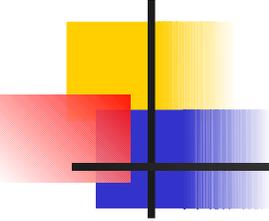
- Induction d'une tolérance immune maternelle
- Contact répété des muqueuses avec le sperme
- Réaction inflammatoire post-coïtale
- TGF- β spermatique, reconnaissance Ag HLA solubles du sperme
- Dévie la réaction immune vers le type Th-2

Un facteur de risque ?



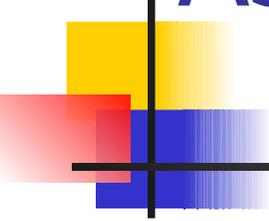
- Fréquence de PE plus élevée si "cohabitation sexuelle" récente ($p < .0001$)
- PE chez multipare: 4,7% avec le même partenaire, 24% avec nouveau partenaire (Robillard et coll Lancet 1994;344:973-75)
- IA: RR 1,85 (1,20-2,85) si donneur étranger vs conjoint (Smith et coll AJOG 1997;177:455-8)
- Contraception « barrière », ICSI
- "Immunisation orale" : RR 0,5 ($p=0.0003$) (Koelman et coll J Reprod Immunol 2003;46:155-166)

Aspects génétiques: l'histoire familiale



- Base de données Islandaise : 94 familles suivies sur 4 générations (H et F): Filles 23% PE, Belles-filles 10% (Arngrimson 1997)
- Si histoire familiale, RR 3.4 (1.5-7.6) (Cincotta et Brennecke 1998)
- Les Jumelles: Concordance 0 (héritabilité nulle) pour Thorton et al. (1999) ou Treolar (2001), héritabilité 0,54 pour Salonen (2000)

Aspects génétiques: quels gènes ?

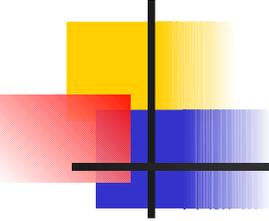


- **Gènes candidats**: Étude de 28 polymorphismes chez 600 pts et leur famille: Angiotensinogène, récepteurs AII, facteur V, eNOS, MTHFR, TNF- α : aucune association significative (GOPEC study Am J Hum Genet 2005; 77(1):127-131)
- **Études de liaison** : 7q36 (gène eNOS), 10q22 (gène STOX1, invasivité trophoblaste ?) (Van Dijk 2005)

Génétique: tout est simple

Table 2 Loci associated with preeclampsia

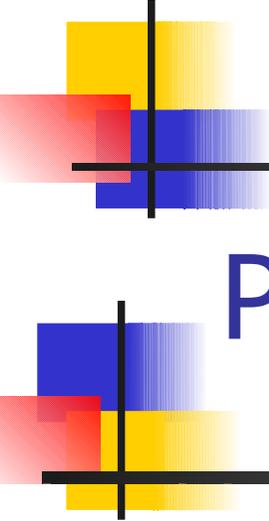
Country	Intake	Study design	Test	FC	Loci	Marker	Gene	P
A. Epigenetic loci associated with placental preeclampsia^a								
Australia/NZ	1984-1999	Family	VCL ^b	34	2p11.2	D2S388		1.36 ^c
Iceland	1984-1993	Multigenerational	GWS ^c	2	2p13	D2S292-D2S329		3.49 × 10 ⁻⁶
Finland	1994-1999	Case-control	Association	133	2p13	D2S286		0.03 ^d
Netherlands	1995-1997	Affected sibs	GWS	34	10q21.3	D10S1432	STOX1	
B. Locus associated with HELLP								
Netherlands	1995-1997	Affected sibs	GWS	38	12q24	PAH		2.1 ^e
C. Common loci associated with maternal preeclampsia								
Australia/NZ	1984-1999	Family	VCL	34	2q22.3	rs1424954	ACVR2A	0.007
Norway	1995-1997	Case-control	Association	1,138	2q22.3	rs1424941	ACVR2A	0.013
Iceland	1984-1993	Multigenerational	GWS	70	2q23.3	D2S321		2.08 ^f
D. Loci associated with the parahox paralogon								
Australia/NZ	1984-1999	Family	VCL	34	5q15	D5S644		3.12 ^g
Australia/NZ	1984-1999	Family	VCL	34	13q33.3	D13S173		3.10 ^h
Australia/NZ	1984-1999	Family	GWS	15	4q34	D4S450-D4S610		2.9 ⁱ
Finland	1997-1999	Multigenerational	GWS	15	4q32.1-3	D4S413-3046		0.003238
E. Loci associated with Finnish families								
Finland	1997-1999	Multigenerational	GWS	15	2p25.1	D2S168		0.000761
Finland	1997-1999	Case-control	Association	350	2p25.1	D2S1400		0.00036
Finland	1997-1999	Multigenerational	GWS	15	9p21	D9S169		0.000821



Le père, facteur de risque ?

« Dangerous Father »

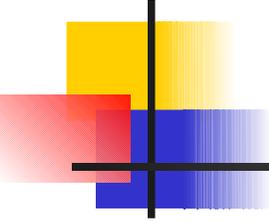
- Conflit immunologique, ou transmission d'un gène.
- Première PE chez multipare = changement de partenaire
- Après une PE (Lie 1998):
 - Même père: OR 11.8 (11.1-12.6)
 - Père différent: OR 8.2 (5.9-11.3)
 - **Mère différente: OR 1.8 (1.2-2.6)**
- RR pour fils de PE: 2,1 (Esplin 2001)



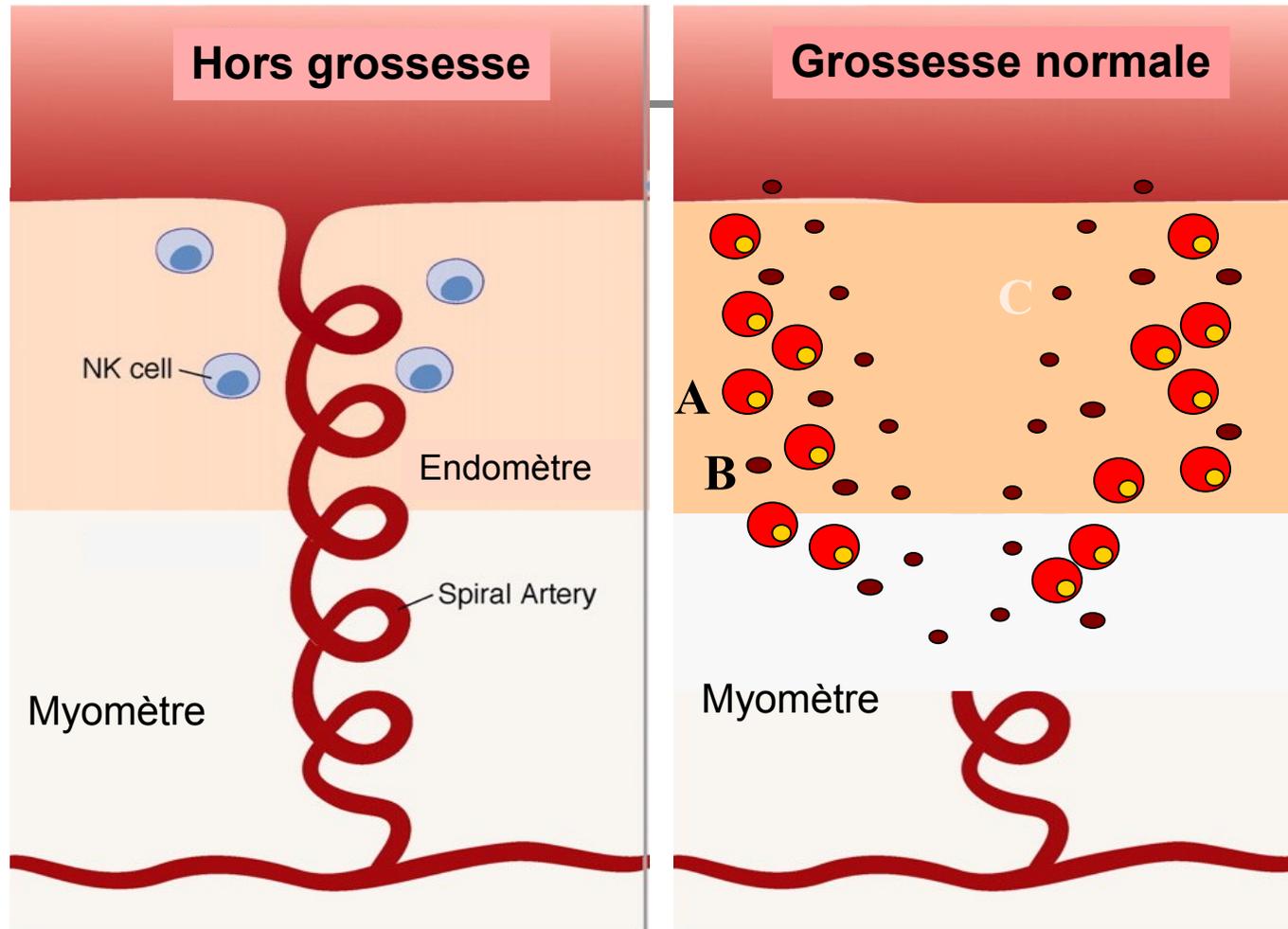
Physiopathologie

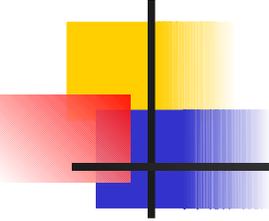
Cliquez pour modifier le style des sous-titres du masque

Formation du placenta

- 
-
- Apparition du syncytiotrophoblaste autour de l'oeuf.
 - Accrochage à la paroi utérine
 - Différentiation du trophoblaste invasif (HLA-G, MMP 9)
 - Colonisation de la décidua (invasion interstitielle)
 - **Invasion trophoblastique endovasculaire**
 - Communication entre l'oeuf et la circulation maternelle
 - **Augmentation de calibre** des artères spiralées
 - Ré-endothélialisation (pseudo-vasculogénèse)

L'invasion trophoblastique



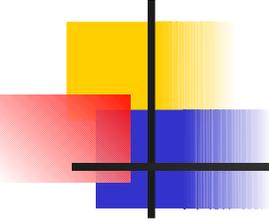


Les conditions d'une placentation adéquate

Pas de rejet

Angiogénèse

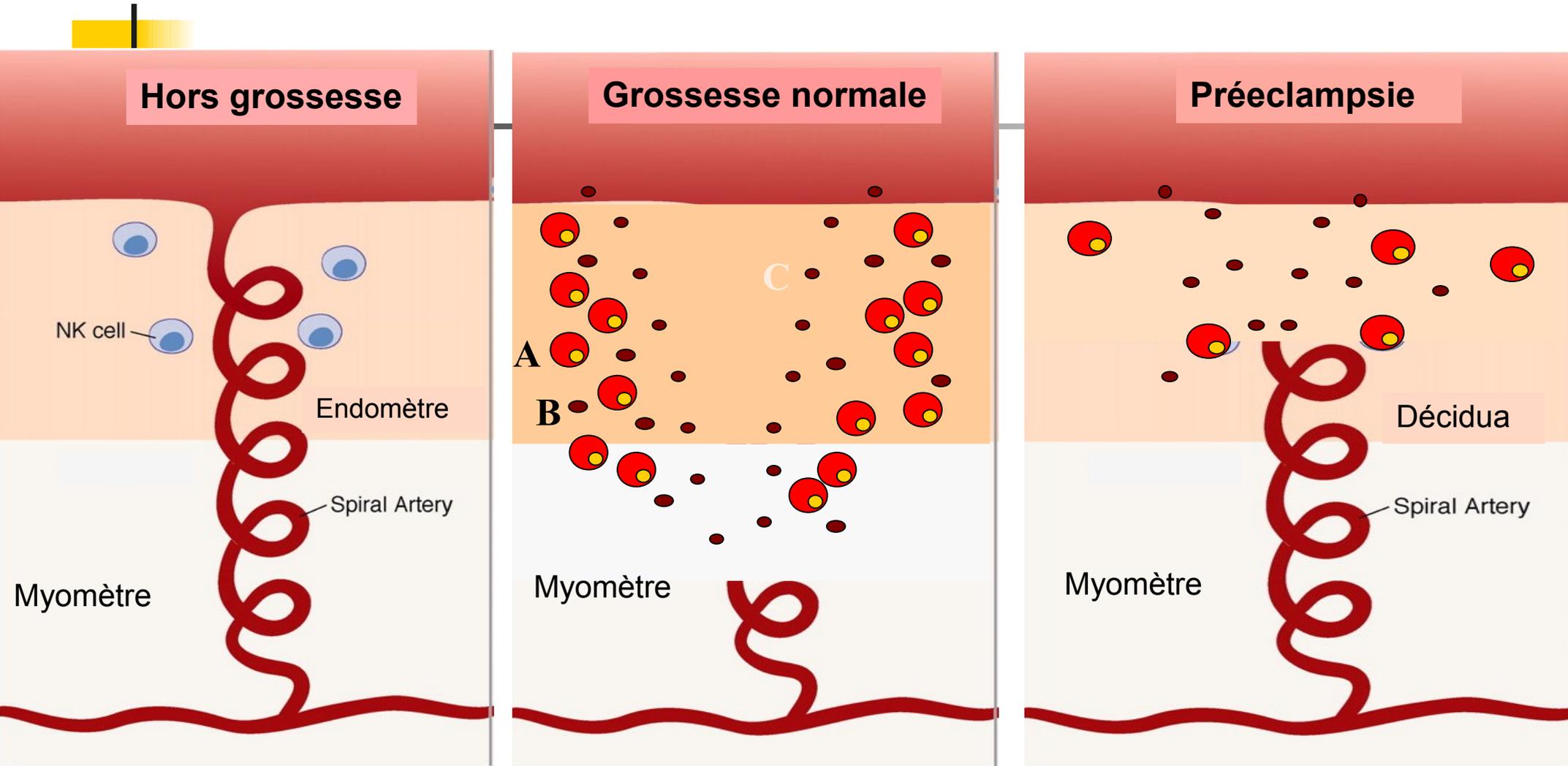
Protéolyse

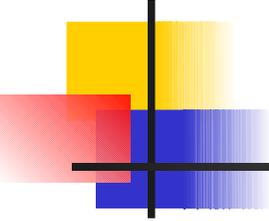


L'ischémie placentaire

- Les modèles expérimentaux d'HTA chez un animal gestant n'entraînent pas de PE.
- Ceux où l'on crée une ischémie ou une inflammation placentaires reproduisent la PE
- La PE est la conséquence d'une **anomalie très précoce de l'invasion trophoblastique endovasculaire**

Défaut de l'invasion trophoblastique





Une pathologie "en deux temps"

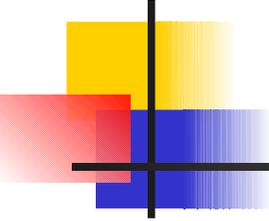
1) **Placentation défectueuse**, mauvais remodelage des artères spiralées

=> Placenta ischémique et hypoxique, en stress oxydatif

2) **Libération de substances "toxiques"** dans la circulation maternelle

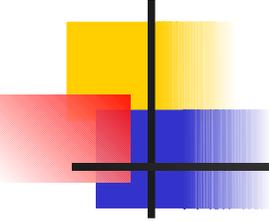
=> Dysfonction endothéliale généralisée, syndrome inflammatoire.

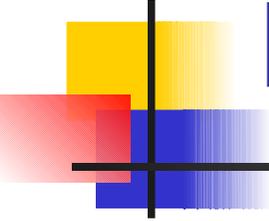
Pas de rejet de type "greffe"



- Le Trophoblaste **n'exprime pas les Ag de transplantation**, HLA A, B et D.
- Le CTEV (et lui seul) exprime HLA C, G et E.
- Peu de cellules B et T dans la décidua, hormis T "régulatrices".
- Cellules NK CD 56 "bright", de type uNK
- **Coopération HLA-C et NK dans l'invasion**

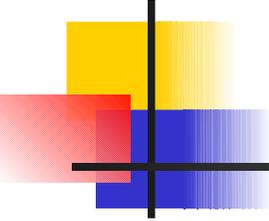
Cellules NK et HLA C

- 
- NK de type utérin (uNK): différentes des NK circulantes. Répertoire cytokines différent, faible potentiel cytotoxique.
 - Récepteurs KIR. Polymorphisme +++
 - **Coopération HLA-C et NK dans l'invasion**, via cytokines (IFN γ +++) **et production de VEGF.**
 - Certaines combinaisons phénotypiques KIR et HLA C sont défavorables.



Le HLA G

- Protection immune non spécifique
- Forme soluble circulante
- Inhibe cytotoxicité des NK
- Expression déficiente du HLA-G, ou certains polymorphismes, favoriseraient PE.



L'angiogénèse

- L'invasion trophoblastique suppose une **activité angiogénique** intense et contrôlée
- Rôle essentiel des facteurs de croissance, **VEGF et PlGF**, produits par le placenta
- Taux augmente tout au long de la grossesse
- Directement angiogéniques
- Stimulent vasodilatation NO dépendante et PGI₂

Foetus

*Décidua
maternelle*

Trophoblaste EV

uNK

HLAc (activation)

HLAG (bloque cytotoxicité)

Récepteurs KIR

Facteurs angiogéniques
VEGF, PlGF

Vasodilatation périphérique

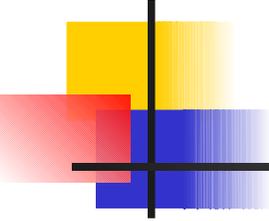
Cytokines
Enzymes protéolytiques

Invasion trophoblastique
Remodelage artères spiralées

Croissance et vascularisation
placentaires

Croissance foetale

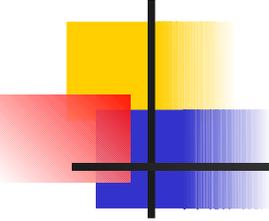
Un inhibiteur de l'angiogénèse

- 
- Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (**sFlt-1**) (variant du récepteur de VEGF), inhibiteur du VEGF et PlGF.
 - Surexprimé dans la PE
 - Stimulé par l'hypoxie (expression de HIF-1 et 2)
 - Baisse du VEGF et du PlGF libres circulants
 - **Réduit l'invasion trophoblastique**
 - **sFlt-1 induit PE chez le rat**

Maynard S et al JCI 2003;111:649-58

Levine RJ et al NEJM 2004;350:672-

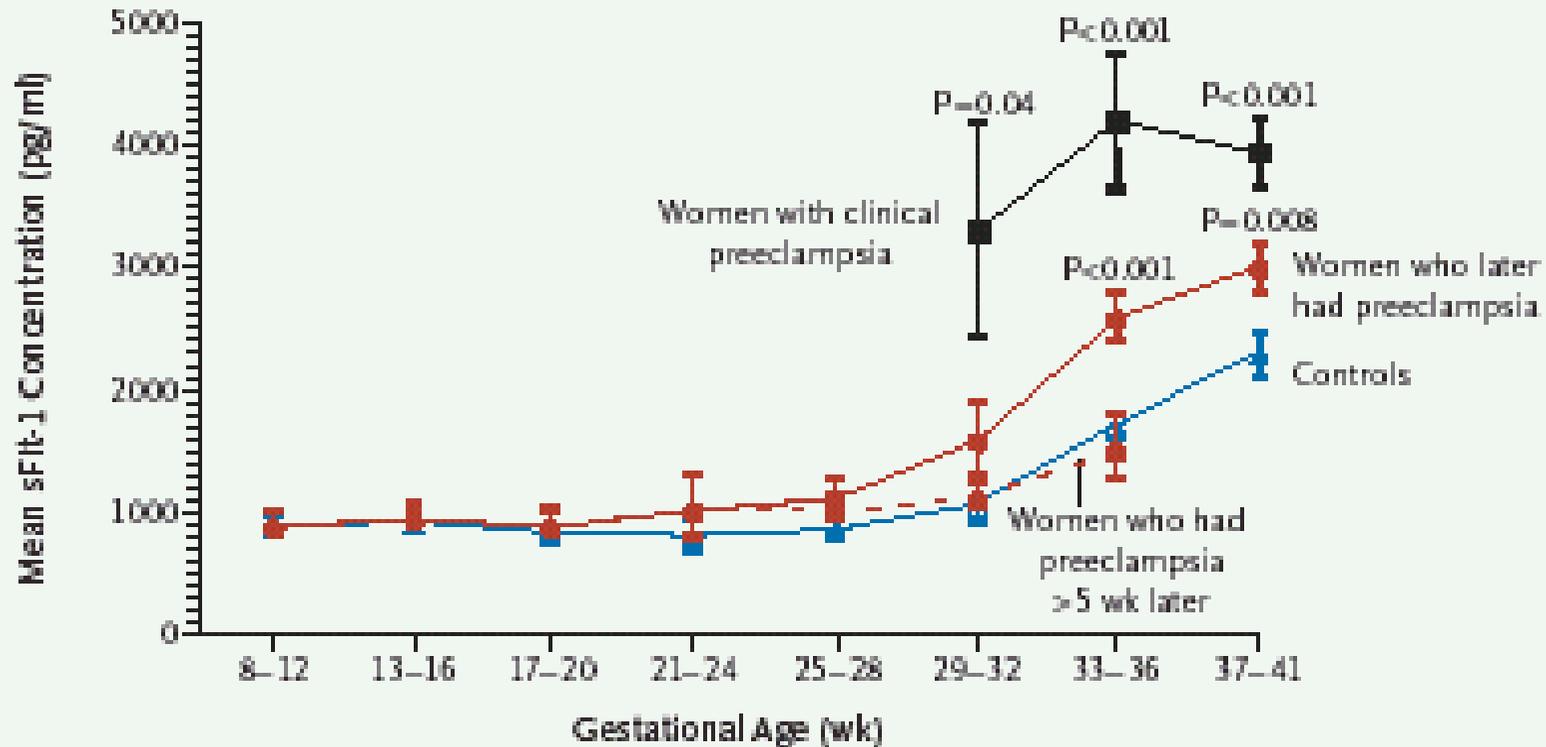
83



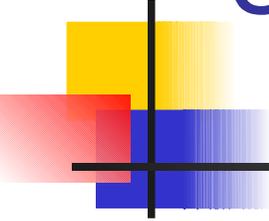
Qui produit la sFlt-1 ?

- En réponse à HIF 1 et 2
- Les cellules endothéliales produisent VEGF et Flt-1
- Les trophoblastes produisent (massivement) sFlt-1

sFlt-1 et prééclampsie



Levine RJ et al NEJM 2004;350:672-83



Un second inhibiteur de l'angiogénèse

- Toujours le groupe de Karumanchi
- S-Endoglin
- Co-récepteur du TGF- β
- Produit par le placenta
- Anti-angiogénique, hypertenseur
- Augmenté +++ PE et HELLP

Venkatesha et al Nature Med 2006; 12:642-649.

Administration de sFlt-1 et s-Eng

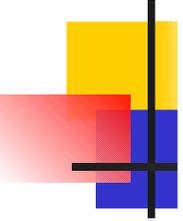
Table 1 Hemodynamic and biochemical data in pregnant rats

Groups	<i>n</i>	MAP ^a (mmHg)	Urine albumin/creatinine ^b (μg/mg)	Platelet count (× 1,000/μl)	LDH (U/L)	AST (U/L)	Fetal weight ^b (g)
Control (CMV)	6	83 ± 5	186 ± 94	1,098 ± 75	156 ± 32	54 ± 4	2.1 ± 0.5
sEng	6	104 ± 6*	432 ± 249	1,195 ± 78	188 ± 46	110 ± 13*	1.6 ± 0.4
sFlt1	6	117 ± 7*	2,295 ± 867*	1,131 ± 91	172 ± 53	94 ± 4*	1.75 ± 0.4
sFlt1+sEng	6	121 ± 9*	9,029 ± 4,043*	615 ± 67*	1,952 ± 784*	210 ± 92*	0.75 ± 0.3*

Data are presented as mean ± s.e.m. **P* < 0.05 compared to control group. ^aMAP = diastolic pressure + 1/3 pulse pressure. ^bFetal weight is the average weight of the litter for each group. Expression of sFlt1 and sEng were first confirmed in rat plasma by western blots (Supplementary Fig. 3) and circulating concentrations quantified using commercially available ELISA kits. Mean plasma concentrations of sFlt1 in the control, sEng, sFlt1 and sFlt1+sEng groups were 0.64 ng/ml, 0.66 ng/ml, 249 ng/ml and 204 ng/ml, respectively. Similarly, the concentrations of sEng in these four groups were 0.39 ng/ml, 129 ng/ml, 0.37 ng/ml and 123 ng/ml, respectively.

Venkatesha et al Nature Med 2006; 12:642-649.

Anticorps anti-récepteur AT1 (AT1-AA)

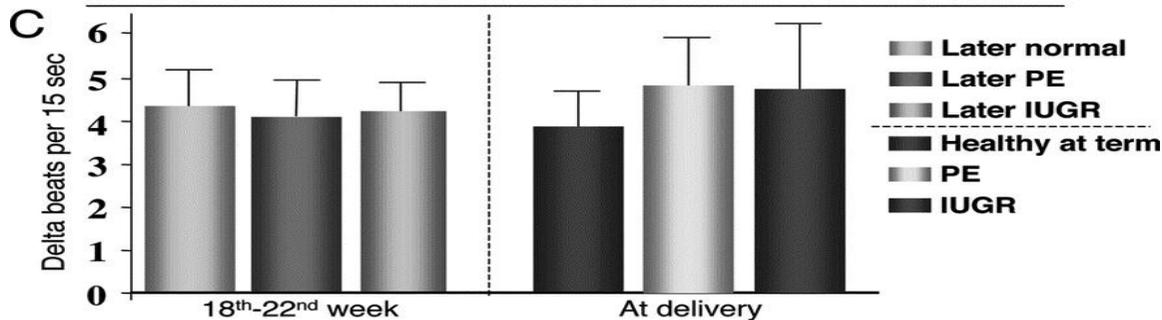
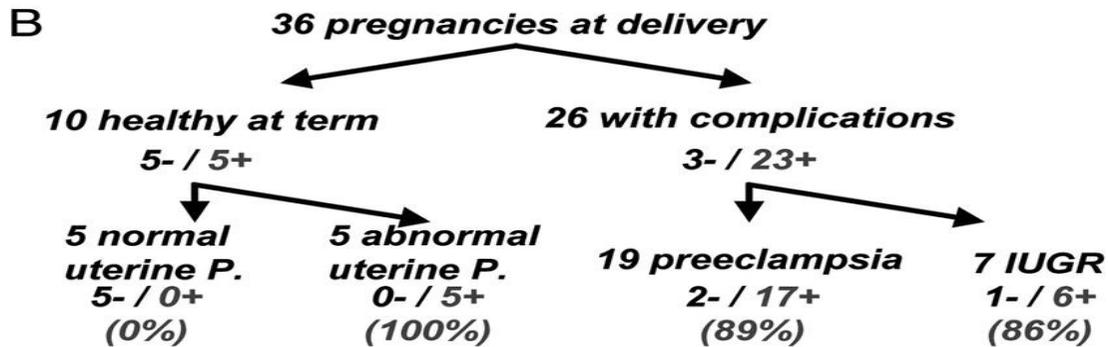
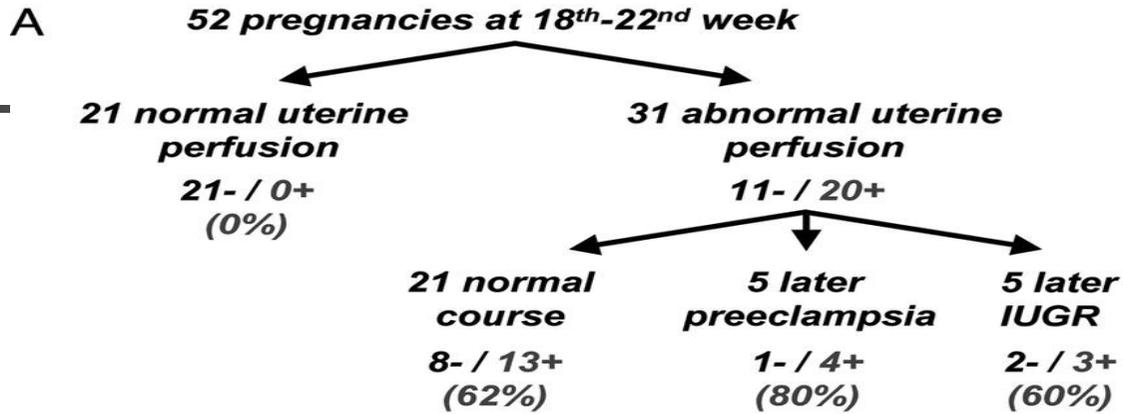
- 
- Anticorps agonistes, activant le récepteur AT1
 - Présents dans 18/20 grossesses PE ? (Xia 2003)
 - Stimulent Tissue Factor et NADPH-oxydase
 - AT1 active directement le gène de PAI-1
 - Diminution de l'invasion trophoblastique
 - Augmentation stress oxydatif
 - Inhibe angiogénèse médiée par VEGF
 - Tous effets bloqués par losartan

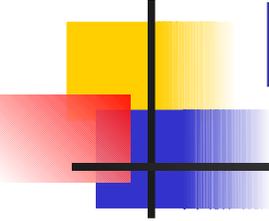
Dechend R et al Circulation 2003;107:1632-39

Davison J JASN 2004;15:2440-8

AT1-AA et perfusion utérine

Walther T et al Hypertension 2005;46:1275-79

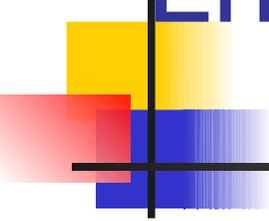




Encore en amont ?

- Déficit en COMT
- Production défectueuse de 2-méthoxy-oestradiol (2-ME)
- Serait à l'origine de l'ischémie initiale ?

Kanasaki K Nature 2008, 1117-1121



En bref

- Défaut de coopération immune entre NK maternelles et trophoblaste
- Mauvaise invasion trophoblastique endovasculaire
- Angiogénèse inhibée
- Protéolyse défectueuse
- Stress oxydatif
- Placentation défectueuse

« Maladaptation » materno-foetale

Mauvaise interaction HLAc - uNK

Invasion trophoblastique freinée

Ischémie placentaire

Hypoxie

HIF 1 et 2

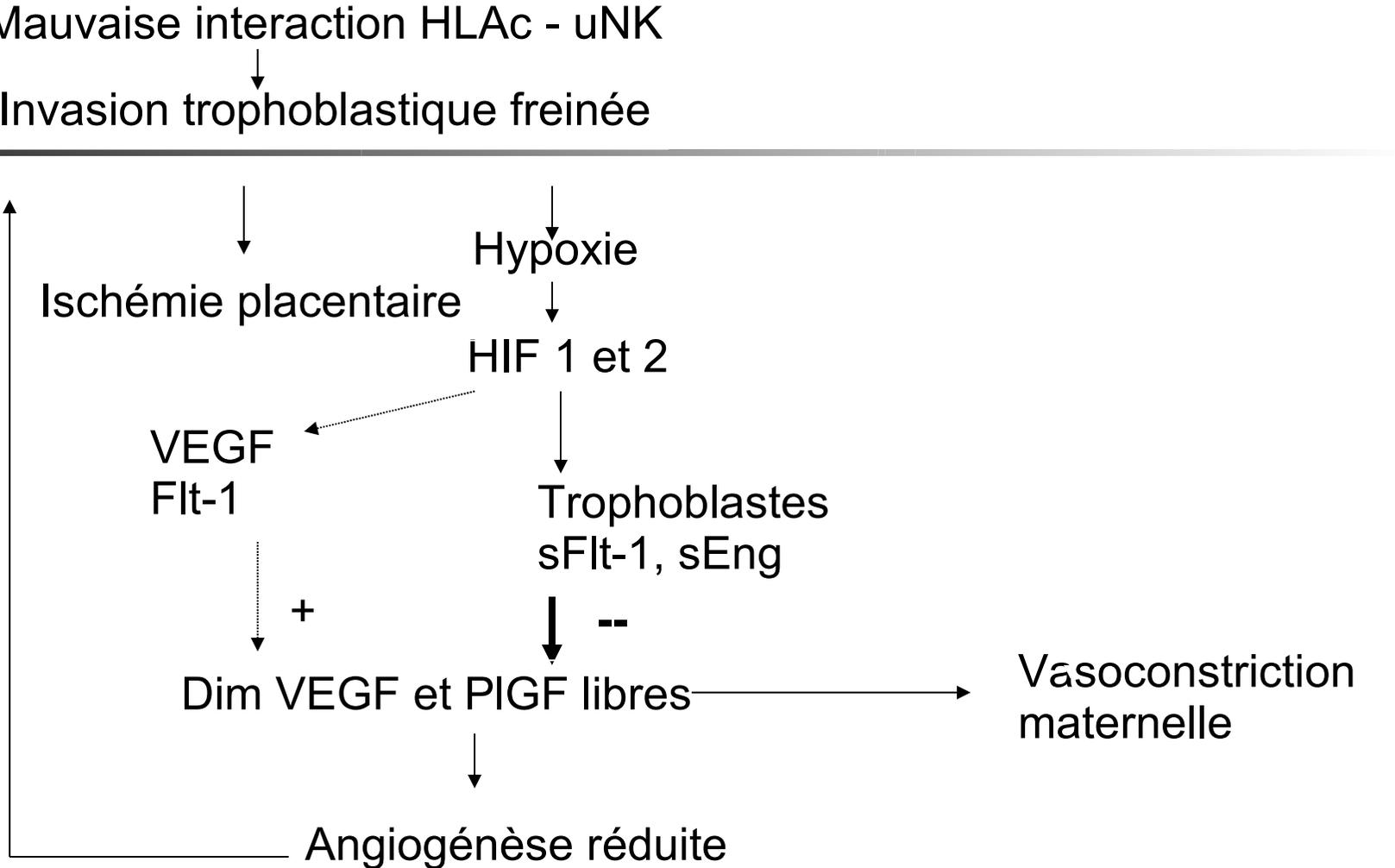
VEGF
Flt-1

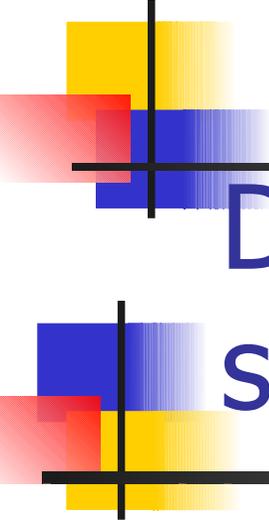
Trophoblastes
sFlt-1, sEng

Dim VEGF et PIGF libres

Vasoconstriction
maternelle

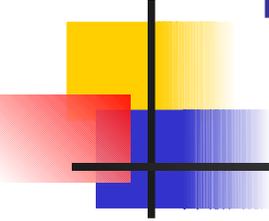
Angiogénèse réduite





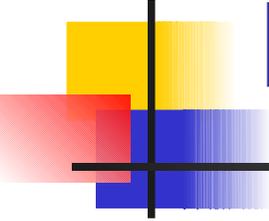
Du placenta ischémique aux symptômes maternels

Cliquez pour modifier le style des sous-titres du masque



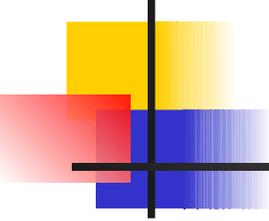
Dualité de la PE

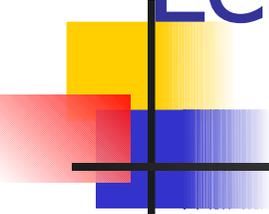
- Le syndrome clinique de PE est un **tronc commun final** (« seconde phase ») consécutif à une **ischémie placentaire**
- L'ischémie placentaire peut être conséquence:
 - Placentation défectueuse (**PE « placentaire »**)
 - Anomalies vasculaires maternelles (**PE « maternelle »**)
- Ces deux types diffèrent par:
 - Date d'apparition
 - RCIU



Deux types de prééclampsie

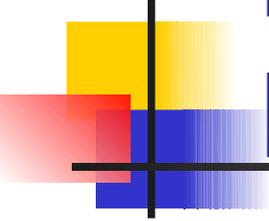
	Placentaire	Maternelle
Date d'apparition	< 34 sem	> 34 sem
Fréquence	20%	80%
Risque de complications	Élevé	Minime
Retard de croissance	Oui	Non
Caractère familial	Oui	Non
Morphologie placentaire	Anormale	Normale
Etiologie	Placentaire	Maternelle
Facteurs de risque	Histoire familiale	Vasculaires

- 
-
- Le placenta ischémique, hypoxique, en stress oxydatif, libère dans la circulation maternelle des substances "toxiques".
 - Celles-ci engendrent les symptômes maternels (HTA, protéinurie, coagulation...)
 - Par une **dysfonction endothéliale généralisée.**



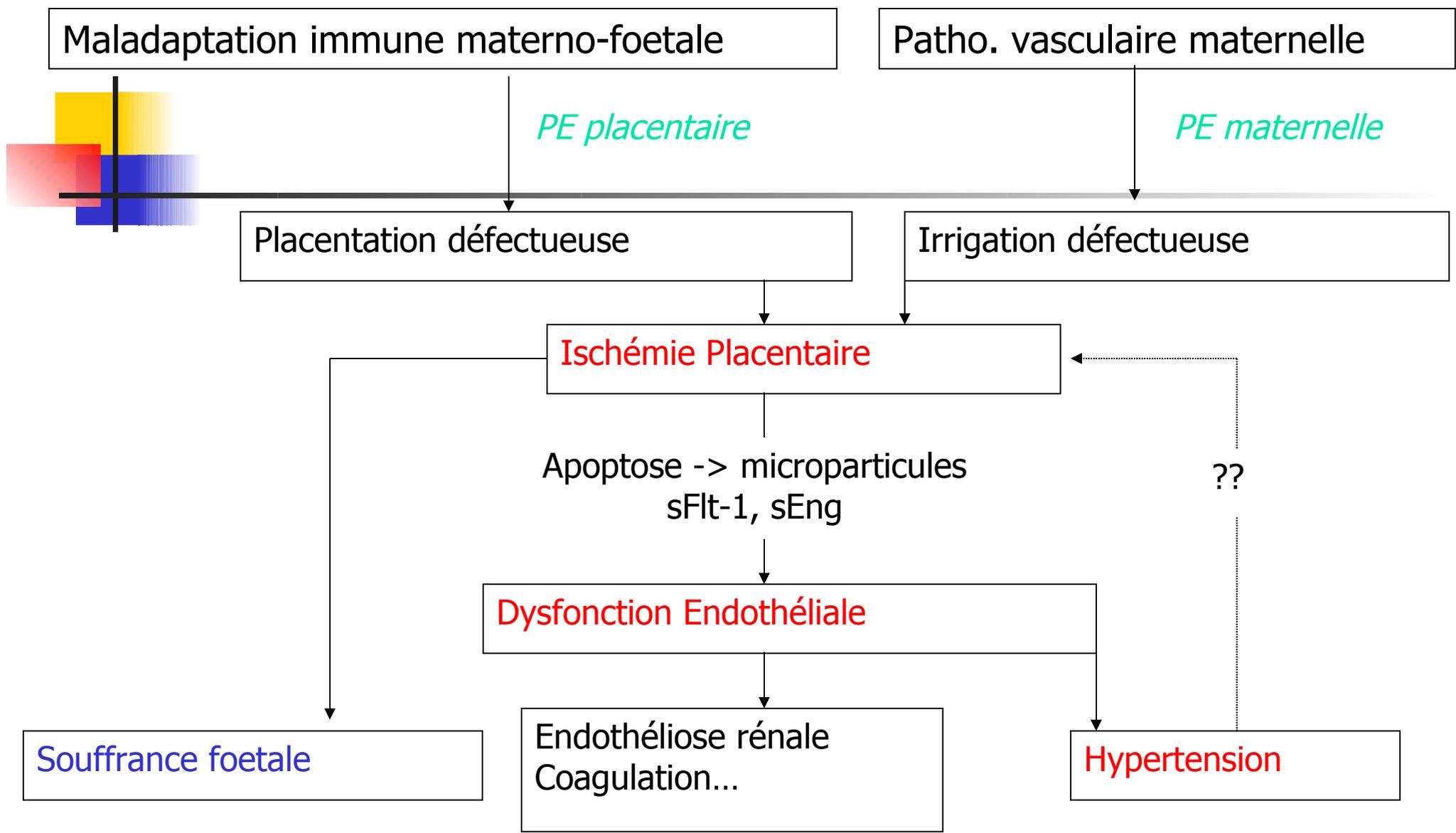
Les "substances" libérées

- **Débris trophoblastiques**, micro-particules
- Induisent syndrome inflammatoire généralisé (monocytes, PMN) (Redman Placenta 2003; 24 Suppl A:S21-S27)
- **sFlt-1** : anti-angiogénique, vasoconstricteur, induit protéinurie (Maynard JCI 2003 111:649-658).
- **S-Eng** : potentialise fortement sFlt-1. HELLP Sd (Venkatesha et al Nature Med 2006; 12:642-649)
- **Anticorps anti-AT1**: activent le SRA, PAI-1, Tissue Factor, vasoconstriction (Wallukat JCI 1999; 103(7):945-952)

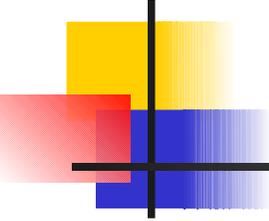


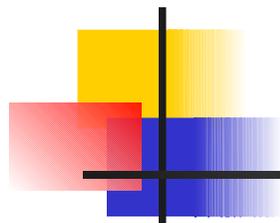
Le "tronc commun" final: Dysfonction endothéliale

- Inhibition du système NO (ADMA ?)
- Perte de la vasodilatation endothelium dépendante
- Déséquilibre des PG (Tx > PGI₂)
- Activation de l'hémostase
- Néphropathie (endothéliose)

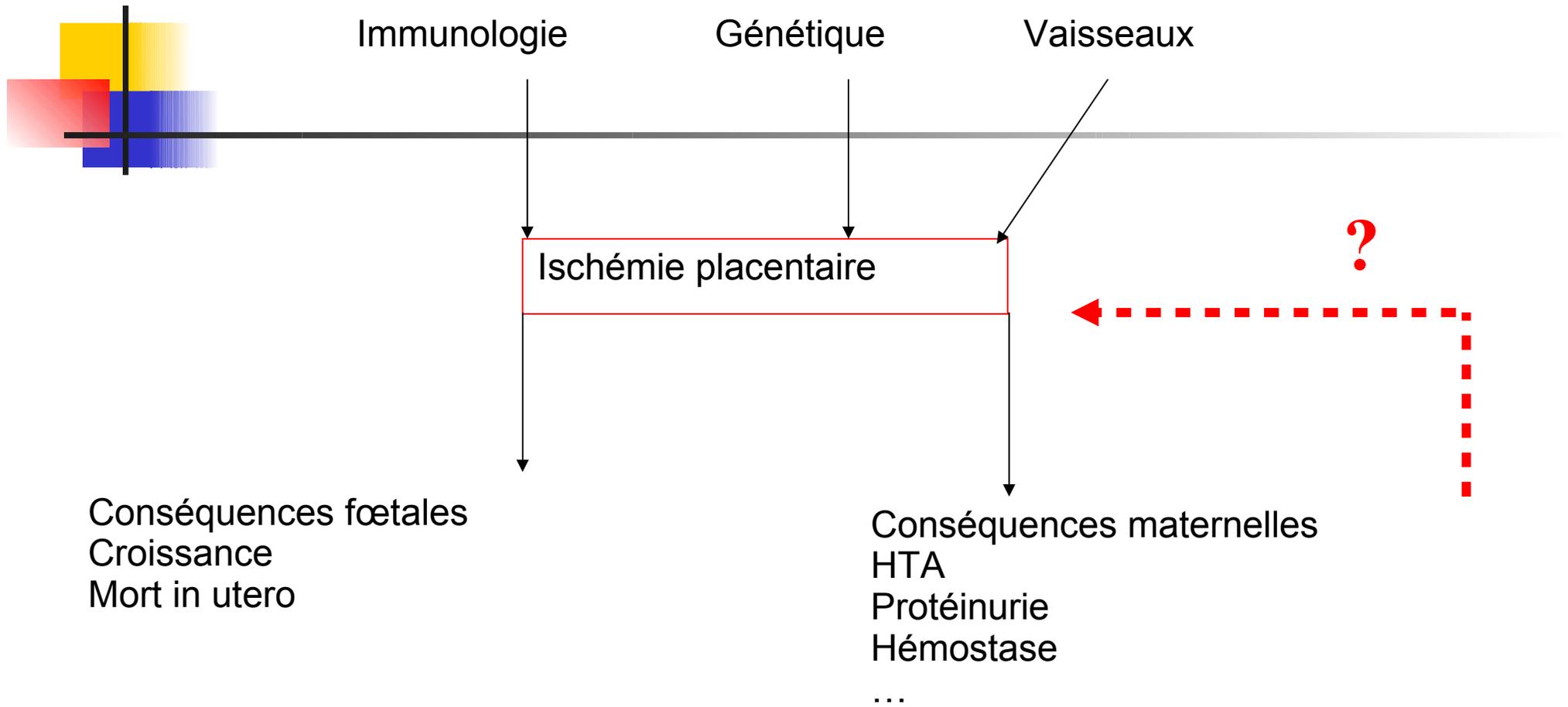


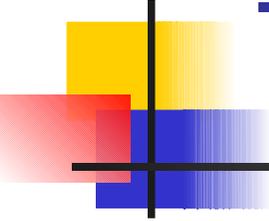
Encore bien des questions pendantes

- 
-
- Défaut de perfusion placentaire sans Sd maternel
 - Implique qu'il y a des facteurs de susceptibilité
 - Génétiques ? Environnementaux ?
 - Facteurs vasculaires maternels +++
 - Moduleraient la réponse maternelle
 -



Traitement

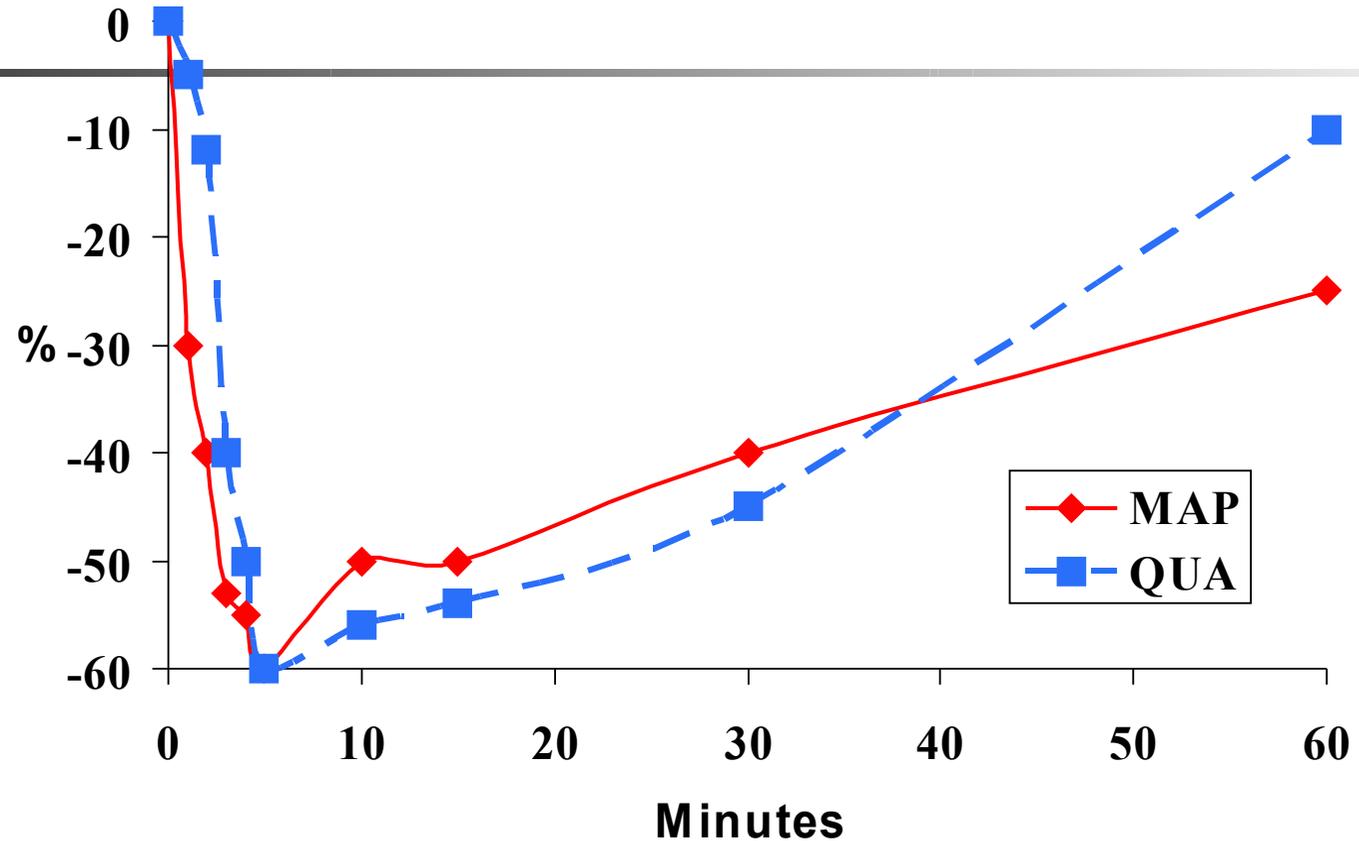




Traiter l'hypertension ?

- Traitement aigu: risque de MFIU
- Traitement chronique: risque de RCIU
- Études contrôlées: aucun effet bénéfique
- Limité à la sécurité maternelle

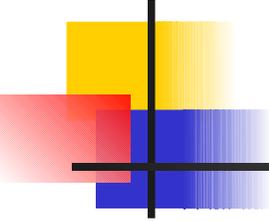
Pression artérielle et débit sanguin utérin



Effet d'un embol de diazoxide sur la PA moyenne (MAP)
Et le débit sanguin utérin (QUA). D'après Brinkman et Assali

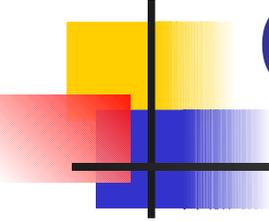
Tout antihypertenseur vs rien

28 essais, 3200 patientes



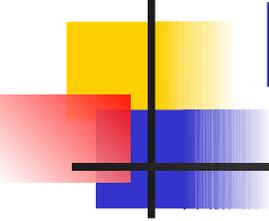
Critère	N Essais	N Patientes	RR (95% CI)
HT Sévère	19	2409	0.50 [0.41-0.61]*
Effets indésirables	11	934	1.53 [1.10-2.12]*
Prééclampsie	22	2702	0.97 [0.83-1.13]
Éclampsie	5	578	0.34 [0.01-8.15]
HELLP	1	197	2.02 [0.38-10.78]
HRP	10	1284	1.83 [0.77-4.37]
Mort foetale/NN	26	3081	0.73 [0.50-1.08]
Prématurité	14	1992	1.02 [0.89-1.16]
Hypotrophie	19	2437	1.04 [0.84-1.27]

From Abalos et al Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD002252.



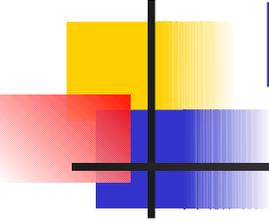
Comparaisons face à face

- 19 essais (1282 femmes) comparant deux types de médicaments
- BBs plus efficaces que méthyldopa pour éviter HT sévère (8 essais), autres comparaisons NS.
- Pas de différence significative entre médicaments pour prééclampsie, mort foetale, hypotrophie...
- Aucun médicament n'apparaît supérieur à un autre (methyldopa, BBs, CCBs).



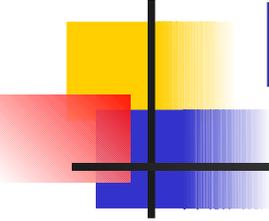
Limites statistiques

- Incidence de la mort périnatale $< 2\%$ dans HTA légère/modérée.
- Pour montrer une différence de 50%, il faudrait ± 2000 patientes/groupe.
- Tous les essais publiés sont trop petits, et même les méta-analyses n'ont pas une puissance suffisante.
- Donc on ne peut exclure un effet, mais s'il existe il est mineur



Méta-analyse von Dadelszen

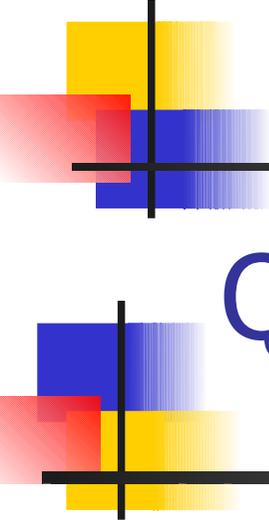
- Toutes études contrôlées dans la littérature
- 34 études, 2640 patientes
- Plus la PA est réduite par le traitement, plus le pourcentage d'hypotrophes augmente
- Chaque diminution de 10 mmHg de PAM est associée à une réduction de 176 g du poids



HTA « sévère » (hors PE)

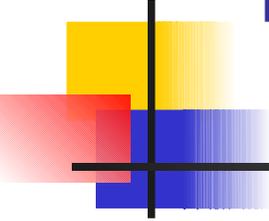
- Si PA > 160/100-110 à plusieurs reprises
- Pas d'essais contrôlés
- On admet (sans preuves) que le traitement est utile
- Objectif = sécurité maternelle
- Jamais vite, jamais fort ! Au risque de RCIU, voire de mort foetale.

Sibai BM NEJM 1996;335:257-65



Quels médicaments ?

Cliquez pour modifier le style des sous-titres du masque



Les bêta-bloquants

- RCIU plus fréquent qu'avec autres AHTs. RR 1.36 [1.02-1.82]¹
- Surtout si traitement précoce ^{2,3}
- Aténolol mais non Pindolol altère hémodynamique foetale ⁴
- Par baisse excessive du débit cardiaque maternel ? ⁵
- Labétalol ou pindolol seraient moins dangereux qu'aténolol.

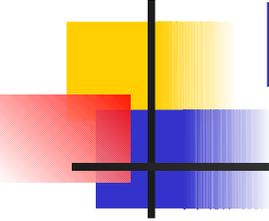
1 Magee L et al Cochrane Database Syst Rev 2000; 4:CD002863

2 Butters L et al BMJ 1990; 301:587-589

3 Bayliss H et al Hypertens Pregnancy 2002; 2:161-174

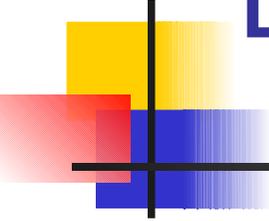
4 Montan S et al BMJ 1992; 304:946-949.

5 Easterling TR et al Obstet Gynecol 2001; 98:427-433



Les antagonistes calciques

- Usage très répandu dans certains pays
- Apparaissent dans les guidelines ESH/ESC 2003
- Petits essais non contrôlés
- Tératogènes dans certaines espèces animales, mais données humaines négatives (Sorensen 2001)
- Effet tocolytique
- Usage « déconseillé » dans les RCP
- Niveau de preuve très faible vs expérience très large ...



Les IEC tératogènes ?

- Classiquement contre-indiqués à partir du 2^e trimestre
- 29507 enfants, 209 exposés 1^{er} trimestre à un IEC, 202 à autre AHT, 29096 aucun AHT
- RR de malformation = 2,71 pour IEC
- Surtout CV (RR 3,72) et SNC (RR 4,39)
- Étude unique, résultat paradoxal, néanmoins:
- **Arrêt des IEC et ARA avant la grossesse, ou dès qu'elle est connue**

Quels antihypertenseurs dans la grossesse ?

Bonne sécurité

- Methyldopa (+)
- Hydralazine
- Labétalol, pindolol
- Alpha-bloquants

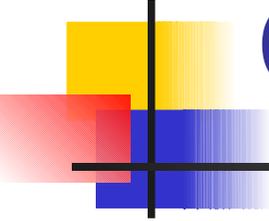
contre-indiqués

Déconseillés mais possibles

- Diurétiques
- Autres BBs ?

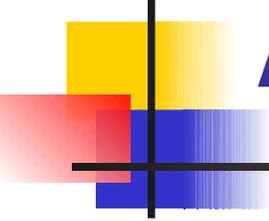
CCBs ?

IEC et ARA



Conclusion

- Traitement inutile dans les HTA modérées
- Médicaments de choix: Aldomet, labétalol. CCBs (??)
- Seule vraie contre-indication: IEC et ARA
- Jamais vite et jamais fort !
- Surveillance serrée
- Si les choses tournent mal, seule l'extraction y mettra fin.



Alors que faire ? Prévention

- Très précoce
- Antithrombotique
- Prostacycline vs thromboxane

- « One baby aspirin per day takes eclampsia away » (Sibai)

Barrière de Pessac

-30%

SUR LES

PLAQUETTES

FERODO



Du 12 octobre au 5 décembre 2009

* Offre valable sur les plaquettes Ferodo Semi plus, dans les centres participants. Garantie 2 ans ou 20000 km, pièces et main d'œuvre. Sans soude pour le graissage.

PREVENTION OF PRE-ECLAMPSIA BY EARLY ANTIPLATELET THERAPY

M. BEAUFILS
R. DONSIMONI

S. UZAN
J. C. COLAU

*Service de Néphrologie, Service de Gynécologie-Obstétrique, and
Service central de Biochimie, Hôpital Tenon, Paris, France*

Summary 102 patients at high risk of pre-eclampsia and/or fetal growth retardation were randomly allocated to treatment with 300 mg dipyridamole and 150 mg aspirin daily from 3 months' gestation onwards (group A) or to the control group (group B, no treatment). Group A was twice as likely as group B to have a normal pregnancy. Pre-eclampsia occurred in 6 patients in group B and none in group A. Major complications (fetal death or severe growth retardation) occurred in 9 patients in group B and none in group A. Platelet count and plasma volume were significantly higher in group A than in group B throughout pregnancy. The treatment did not produce serious adverse effects. Antiplatelet therapy given early in pregnancy to high-risk patients may thus protect against pre-eclampsia and fetal growth retardation.

Introduction

The most severe forms of pre-eclampsia are associated with

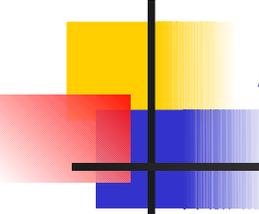
TABLE I—AGE, PARITY, AND OBSTETRIC HISTORY

	Group A (n=52)	Group B (n=50)
Age (yr, mean \pm SD)	28.17 \pm 4.8	27.94 \pm 4.7
Number with parity:		
1	3	0
2	20	21
3	15	16
\geq 4	14	13
Number with known HT	15	19
Number of following complications*		
Stillbirths	42 (32)	31 (27)
IUGR	10 (9)	12 (12)
Spont abortions	20 (13)	27 (21)
Number with:		
0 complications	14	15
1 complications	29	27
2 complications	5	8
\geq 3 complications	4	0

*Given as number of events, with number of patients in parentheses.

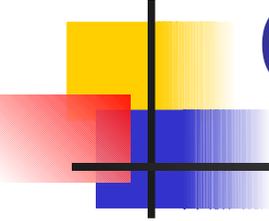
group A received daily 300 mg of dipyridamole and 150 mg of aspirin from 3 months of gestation until delivery. Group B was the control group. For ethical reasons the study was not double blind.

Patients were examined at least once a month, at both the obstetric and nephrological units of the hospital. Weight, oedema score, blood pressure (measured in the sitting position), proteinuria,



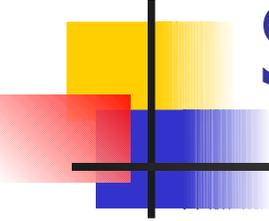
Aspirine

- Premiers essais enthousiastes (Beaufils 1985...) = petits essais, patientes à très haut risque
- Puis essais décevants (CLASP 1994...) = très grands essais, population à risque faible ou nul
- Au moins 3 méta-analyses confirment que l'aspirine est efficace en prévention de PE et de RCIU
- Efficacité d'autant meilleure que risque de base élevé
- Étude PARIS (méta-analyse sur données individuelles), Askie, Lancet 2007; 369(9575):1791-1798



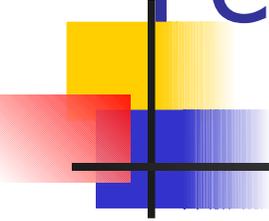
Conclusion: aspirine

- Prévention efficace
- Seulement chez femmes à haut risque
- Dose 100-150 mg/j
- Précoce +++
- Stop \pm 2 semaines avant accouchement



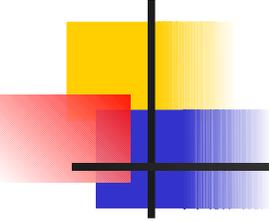
Si les choses tournent mal

- La seule issue est la fin de la grossesse
- □ 28 – 30 semaines: ne pas tenter de performances du traitement médical.
- Plus précoce: risque foetal élevé
- Parfois interruption pour sauvetage maternel !

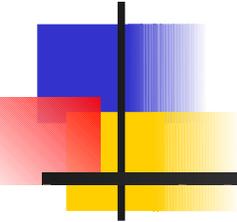


Perspectives

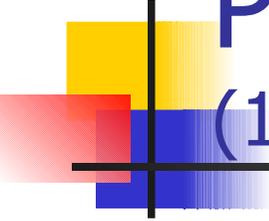
- Dérision du traitement symptomatique
- Tout traitement est précoce, préventif et vise à améliorer la fonction placentaire
- L'aspirine....
- Bloquer sFlt-1 ou saturer par VEGF ?
- Surcharge en arginine ou blocage ADMA ?
- Anti-oxydants: essais récents négatifs (Poston, 2006)



L'avenir



Cliquez pour modifier le style des sous-titres du masque



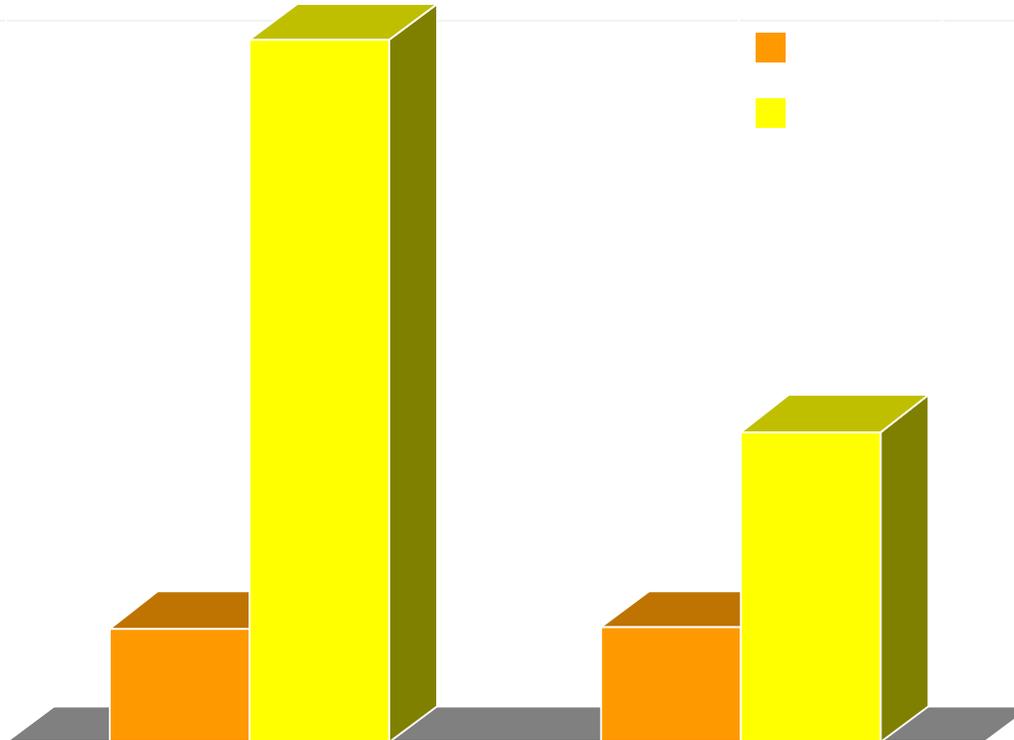
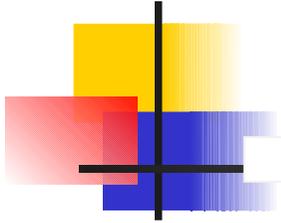
Persistance des facteurs de risque

(18 mois PP)

	Preeclampsia (n = 29)	Normotensive (n = 32)	<i>P</i>
sFlt-1 (pg/ml)	41.6 ± 6.7	30.4 ± 10.2	<0.01
VEGF (pg/ml)	424 (184, 628)	218 (149, 401)	0.06
Fasting glucose (mg/dl)	81 ± 7	80 ± 6	0.5
Fasting insulin (μU/ml)	14 (9, 18)	9.7 (7.3, 14.5)	0.05
HOMAIR1	2.8 (1.7, 4.0)	1.9 (1.5, 2.9)	0.04

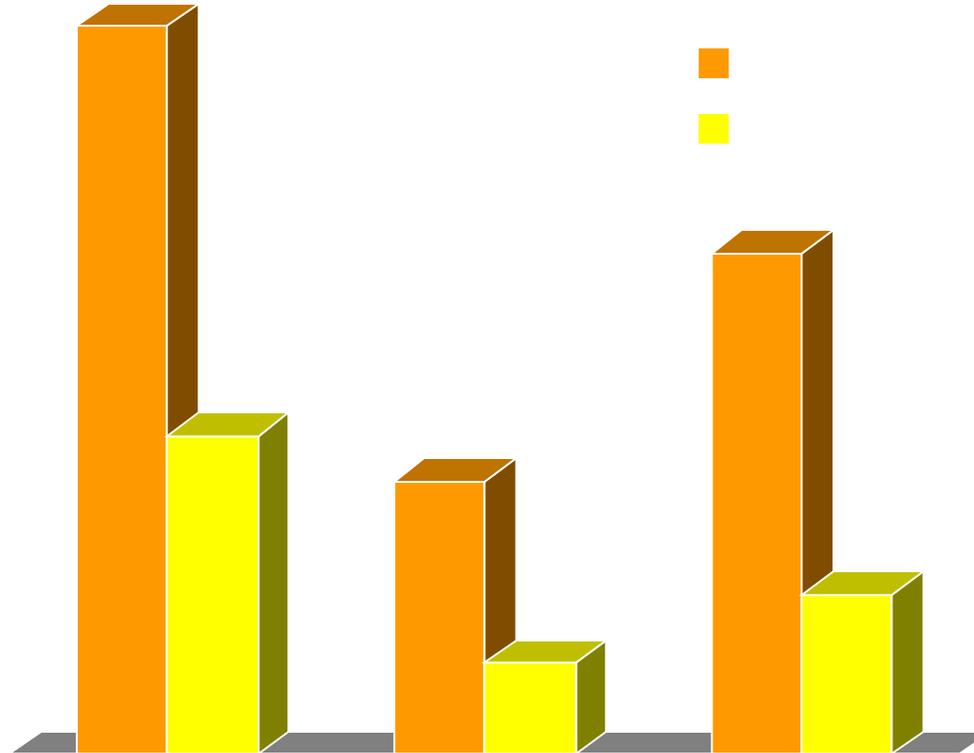
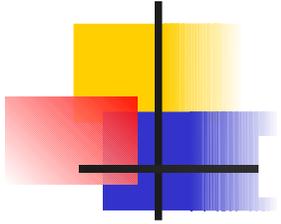
Wolf M et al JCEM 2004;89:6239-43

Grossesses après une prééclampsie



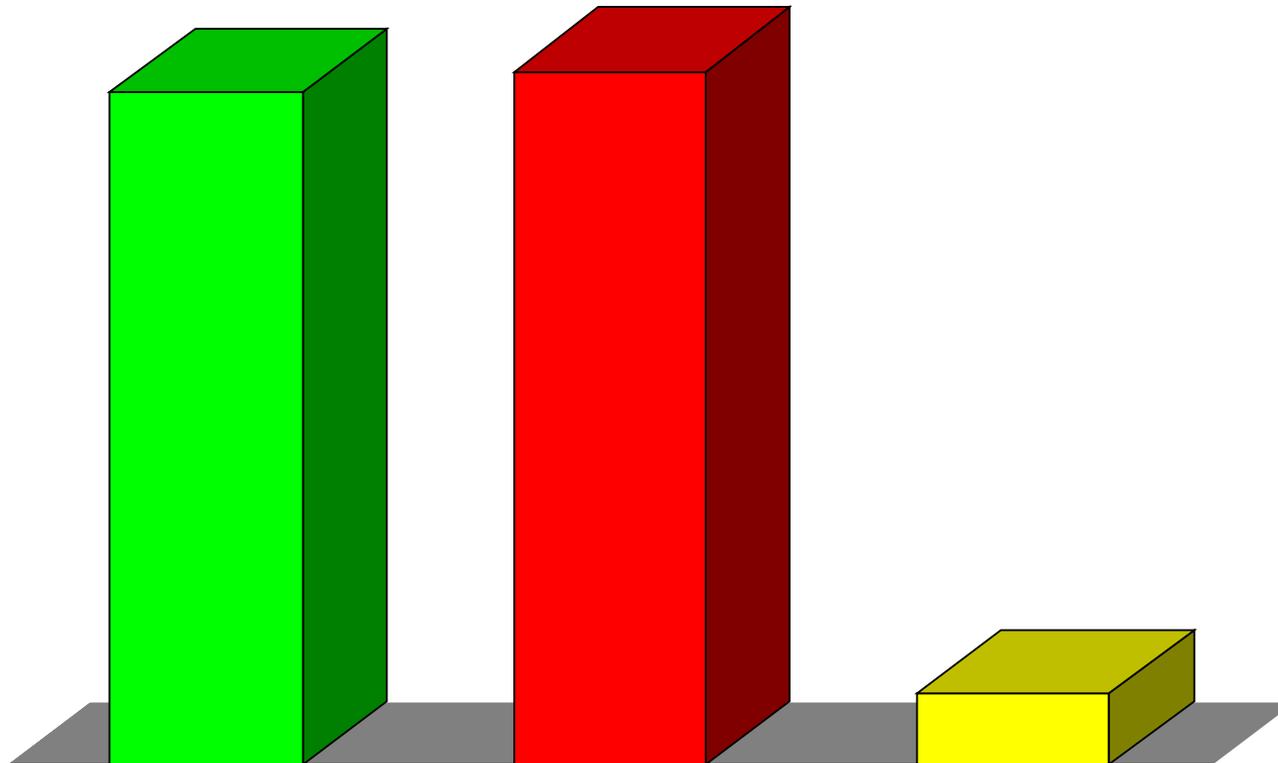
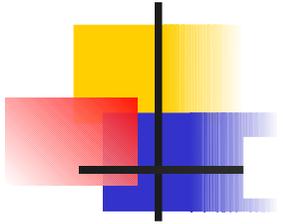
% occurrence of preeclampsia (mild and severe).
From Sibai Amer J Obstet Gynecol 1986;155:1011-16.

Hypertension après une prééclampsie

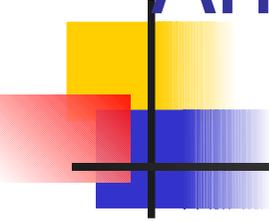


From Sibai Amer J Obstet Gynecol 1986;155:1011-16.

Prévalence de l'HTA chronique



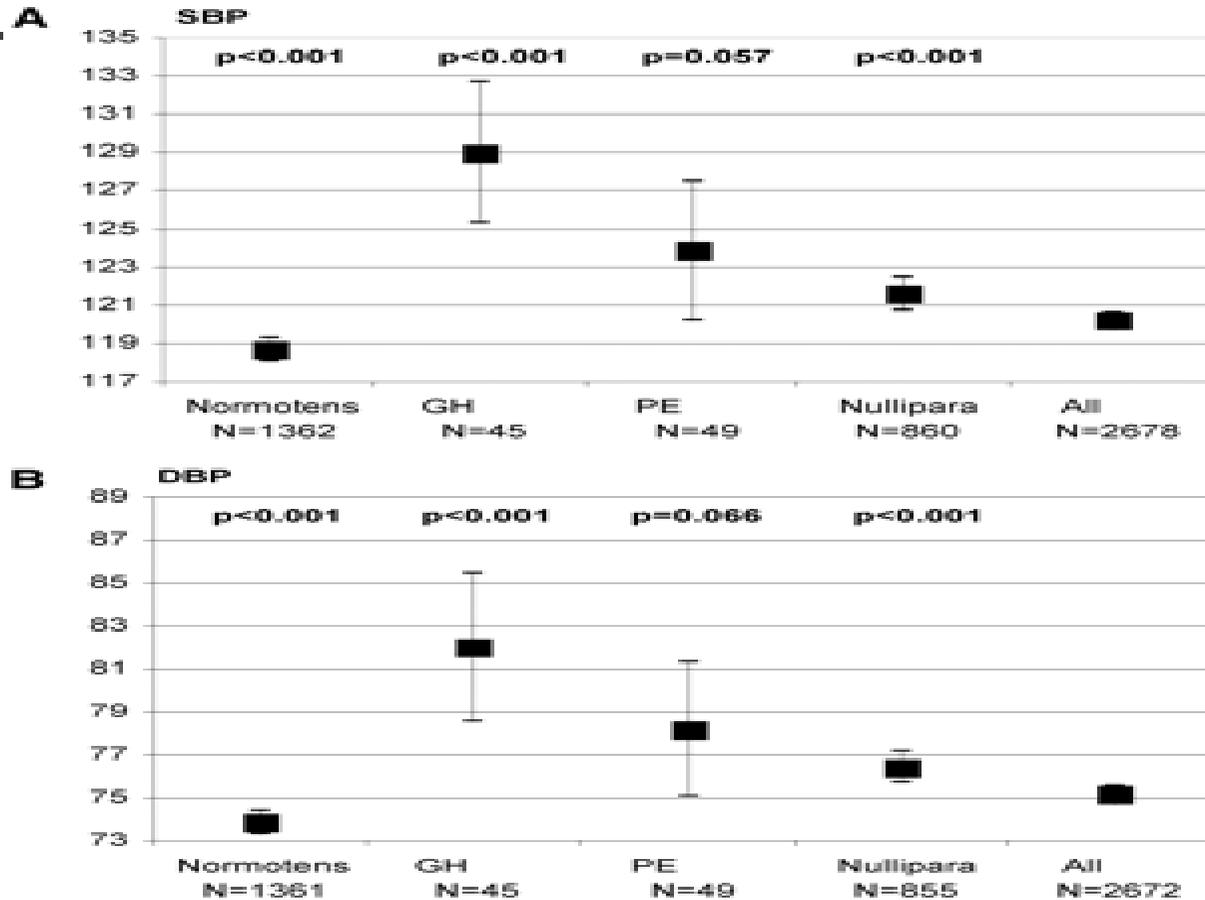
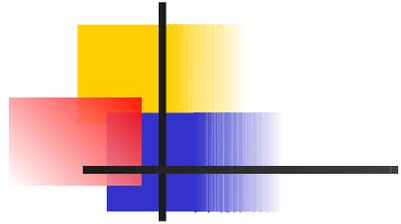
Fisher et al Medicine 1981;60:27



Analyse transversale d'une tranche d'âge

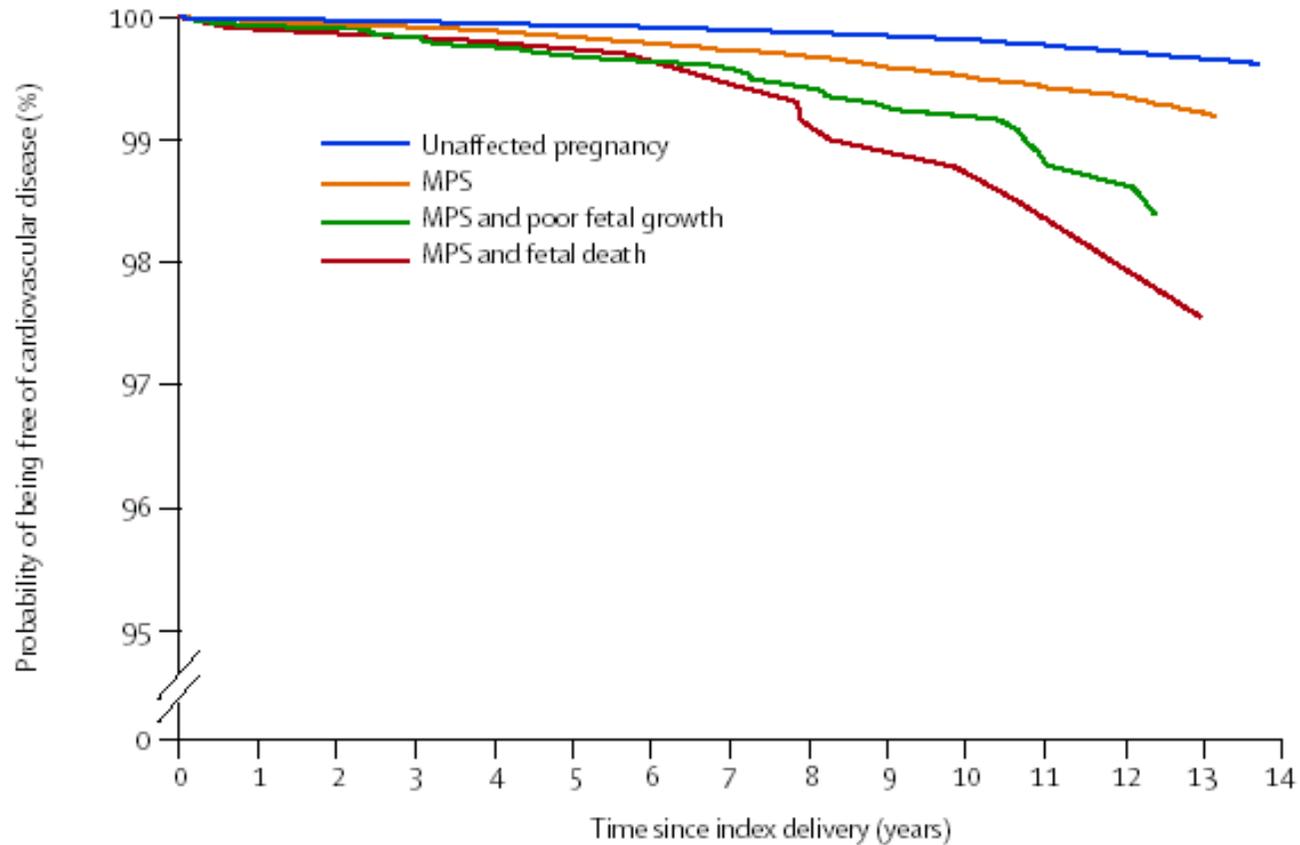
- Toutes les femmes nées en 1966 en Finlande, 2678 éligibles, 68% au moins une grossesse.
- 1463 étudiées, 94 sont HTA, 45 ont eu HTAG, 30 PE mild, 19 PE sévère.
- Les femmes ayant eu HTAG ou PE:
 - Plus souvent elles-mêmes hypotrophes ou prématurées
 - Plus souvent HTA
 - Plus souvent syndrome métabolique complet

PA à 31 ans chez 2678 femmes



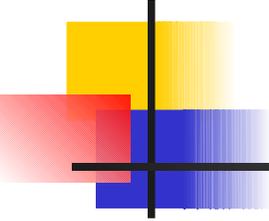
Pouta A et al Hypertension
2004;43:825

Pronostic CV après une grossesse HTA



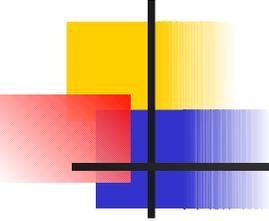
Ray JG, Lancet 2005;366:1797-1803

Risque CV après une grossesse HTA



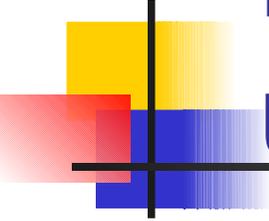
	Adjusted HR (95% CI)* for cardiovascular disease†
Maternal placental syndrome (n=75 380)‡	2.0 (1.7–2.2)
Placental abruption (n=11 156) or infarction (n=9303)	1.7 (1.3–2.2)
Gestational hypertension (n=20 942)	1.8 (1.4–2.2)
Pre-eclampsia (n=36 982)	2.1 (1.8–2.4)
Maternal placental syndrome and poor fetal growth (n=4390)	3.1 (2.2–4.5)
Maternal placental syndrome and intrauterine fetal death (n=1171)	4.4 (2.4–7.9)

Ray JG, Lancet 2005;366:1797-1803



Risque de mort par cardiopathie ischémique (129290 naissances)

RCIU et prématurité	6.8 (2.0-22.9)
Prématurité et PE	6.4 (1.9-21.3)
RCIU et PE	3.9 (1.3-11.6)
RCIU, PE, prématurité	16.1 (3.6-72.6)

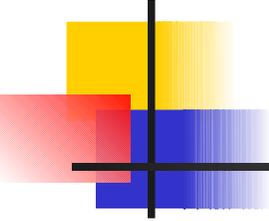


Risque d'HTA et de stroke après une PE

- Article Garovic. J Hypertens 2010
- Bellamy L, BMJ 2010
- [Chirurgie bariatrique. Bennett W BMJ 2010]
- Hypersensibilité Angio persistante. Saxena, Hypertension 2010.
- Smoking et CO: Karumanchi Hypertension 2010

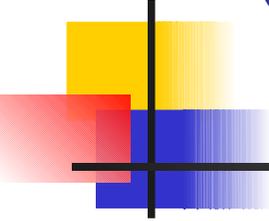
Risque de mort CV

(626272 naissances)



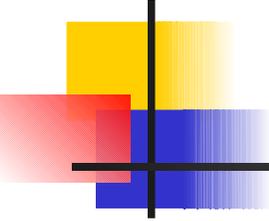
PE	Terme	Mère	Père
Non	> 37 s	1	1
Non	16-36 s	2.95 (2.12-4.11)	0.97 (0.79-1.20)
Oui	> 37 s	1.65 (1.01-2.70)	1.01 (0.81-1.27)
Oui	16-36 s	8.12 (4.31-15.33)	1.03 (0.55-1.82)

Irgens HU et al BMJ 2001;323:1215-



Conclusions

- Le schéma physiopathologique se met en place
- Avancée considérable sur les facteurs de croissance et l'angiogénèse
- La conduite thérapeutique n'a pas bougé
- Seule une logique de prévention reste de mise
- Gros travail sur la modulation de l'angiogénèse
- Risque CV pour l'avenir: logique de prévention



Conclusions (2)

- Il s'agit de femmes à haut risque CV
- La PE récidive !
- La fréquence de l'HTA et du Sd métabolique est bien plus élevée
- Le risque de mort CV est majoré
- Pour le cardiologue: il s'agit de patientes à surveiller très attentivement à l'avenir.