

Conférences

- 9 h 00** **Reproduction et nutrition : programmation foetale**
R. Levy (Biologie de la Reproduction, Paris)
- 9 h 15** **Sang de cordon et cellules souches hématopoïétiques**
J.F. Schved (Hémostase, Montpellier)
- 9 h 30** **Pronostic obstétrical et périnatal de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)**
P. Sagot (Gynécologie-Obstétrique, Dijon)
- 9 h 45** **Discussion** animée par J.F. Schved

AMP et hémostase

Modérateurs : P. Clément (Biologie de la Reproduction, Paris), P. Edelman (Gynécologie, Paris)

- 10 h 10** **Epidémiologie du risque thrombotique maternel en AMP**
O. Thiebaugeorges (Gynécologie-Obstétrique, Nancy), P. Edelman
- 10 h 20** **Faut-il pratiquer un bilan d'hémostase pour les patientes en AMP ?**
E. de Maistre (Hémostase, Dijon)
- 10 h 30** **Les médicaments modifiant l'hémostase ont-ils un intérêt pour améliorer les résultats de la Fécondation In Vitro (FIV) ?**
J.M. Antoine (Gynécologie-Obstétrique, Paris)
- 10 h 40** **Table ronde animée par P. Clément et P. Edelman :**
Comment évaluer le risque thrombotique maternel ?
- 11 h 00** **Pause**

Gynécologie et hémostase

Modérateurs : H. Cohen (Gynécologie-Obstétrique, Paris), P. Nguyen (Hémostase, Reims)

- 11 h 30** **Nouvelles contraceptions et hémostase**
C. Biron-Andréani (Hémostase, Montpellier)
- 11 h 40** **Patientes à risque hémorragique et gestes invasifs en début de grossesse**
J.P. Bernard (Gynécologie-Obstétrique, Paris)
- 11 h 50** **Discussion**

Deux aspects de la prise en charge des thrombopénies au cours de la grossesse

Modérateurs : A.S. Ducloy-Bouthors (Anesthésie-Réanimation, Lille),
V. Houfflin-Debargé (Gynécologie-Obstétrique, Lille), T. Lecompte (Hémostase, Nancy)

- 12 h 00** **Pour une prise en charge pragmatique**
F. Boehlen (Hémostase, Genève)
- 12 h 10** **Les explorations biologiques spécialisées ont-elles encore leur place ?**
P. Nguyen
- 12 h 20** **Discussion**
- 12 h 30** **Pause déjeuner**

Conférence

- 14 h 00** **Les déterminants périnatals de la santé tout au long de la vie**
U. Simeoni (Néonatalogiste, Marseille)
- 14 h 20** **Discussion** animée par B. Godeau (Médecine Interne, Paris)

Trois situations graves en Obstétrique

Modérateurs : A. Benachi (Gynécologie-Obstétrique, Paris),
D. Benhamou (Anesthésie-Réanimation, Paris)

1/ Exposés cliniques

- Placenta accreta : stratégies chirurgicales françaises ou belges

- 14 h 35** **Placenta accreta – L' attitude française**
L. Sentilhes (Gynécologie-Obstétrique, Angers)
- 14 h 45** **Placenta accreta – L'attitude belgo-allemande**
F. Chantraine (Gynécologie-Obstétrique, Liège), J.M. Foidart (Gynécologie-Obstétrique, Liège)
- 14 h 55** **Discussion**

- L'embolie amniotique

- 15 h 05** **Prise en charge de l'embolie amniotique**
L. Mandelbrot (Gynécologie-Obstétrique, Paris)
- 15 h 15** **Discussion**

- Le sepsis

- 15 h 25** **Sepsis et grossesse**
A. Benachi, C. Fischer (Anesthésie-Réanimation, Paris)
- 15 h 40** **Discussion**
- 15 h 50** **Pause**

Trois situations graves en Obstétrique (suite)

Modérateurs : D. Benhamou, V. Houfflin-Debarge

2/ Les Progrès thérapeutiques, techniques et biologiques

- 16 h 15** **Le cell-saver dans l'hémorragie du post-partum**
A.S. Ducloy-Bouthors
- 16 h 25** **Résultat de l'enquête prospective multicentrique sur l'utilisation précoce de Facteur VII activé dans l'hémorragie de la délivrance**
G. Lavigne (Hémostase, Nimes)
- 16 h 35** **L' IGFBP – 1, marqueur de l'embolie amniotique ?**
M. Legrand (Anesthésie-Réanimation, Paris), F. Muller (Biochimie, Paris)
- 16 h 45** **Nouvelles recommandations concernant l'utilisation du plasma frais congelé**
A. Godier (Anesthésie-Réanimation, Paris)
- 16 h 55** **Table ronde** animée par D. Benhamou et V. Houfflin-Debarge

Conférence : News en Vasculaire

- 17 h 15** **Thrombose Veineuse Superficielle (TVS) : quoi de neuf ?**
Maladie de Mondor : est-ce du passé ?
Anévrisme de l'aorte chez la femme : plus grave qu'on ne le croit !
J.P. Laroche (Médecine Vasculaire, Montpellier)
- 17 h 30** **Discussion**

Prévention de l'hémorragie en Chirurgie (et en Obstétrique ?)

- 17 h 40** **Importance de l'interrogatoire dans l'évaluation du risque hémorragique en pré-opératoire. Mise en place d'un questionnaire standardisé**
N. Ajzenberg (Hémostase, Paris)
- 18 h 00** **Fin de séance**

EMPREINTES et EPIGENETIQUE

« L’empreinte » est un concept proposé par Konrad Lorenz il y a plus de 70 ans quand il étudia le comportement des oies cendrées : il constata que les oisillons nouveaux-nés adoptent pour objet maternel l’être vivant qu’ils voient dans les premiers jours de leur vie. Cet attachement est irréversible ; il en fit lui-même les frais et dut se comporter pendant plusieurs semaines comme la mère adoptive de la petite oie Martina. Il proposa alors de dénommer « empreinte affective » ce phénomène et pressentit très rapidement qu’il avait un substrat biologique. De fait, la découverte de la base anatomique de cette acquisition chez les oiseaux est maintenant achevée : il s’agit d’une région de leur cerveau – l’hyperstriatum ventro-médian – qui rassurons-nous n’a pas d’équivalent chez l’être humain.

Si l’on ne peut, bien entendu, pas affirmer que l’empreinte affective ait une base épigénétique, K. Lorenz avait le premier mis en évidence un comportement acquis par un individu ayant des bases biologiques irréversibles, secondairement à un stimulus sensoriel.

Parallèlement à ces travaux, le biologiste Conrad H. Waddington proposait à la même période l’épigénétique comme une branche de la biologie qui étudierait les interactions génome/environnement pouvant permettre d’expliquer le phénotype d’un individu (et de tenter de résoudre les problèmes posés à la génétique classique par les différences phénotypiques des vrais jumeaux ou entre cellules somatiques d’un même organe).

Le concept « d’empreinte » n’allait pas tarder à être récupéré par la génétique. En effet, au début des années 1980, soit une petite dizaine d’années après l’attribution du prix Nobel (qui popularisa réellement les concepts de l’éthologie), des généticiens qui travaillaient sur l’expression génique proposèrent de nommer « empreinte parentale » (un cas particulier d’empreinte génomique) le phénomène suivant : certains loci donnent lieu à une expression parentale unique – ils ne codent selon les cas que pour le gène paternel ou maternel – l’allèle de l’autre parent étant systématiquement réprimé. Ces gènes sont en nombre limité (plusieurs dizaines à plusieurs centaines dans le génome humain) et jouent un rôle clé dans le développement fœtal. Mais l’élucidation des mécanismes qui permettent cette expression monoparentale a mis en évidence les bases moléculaires de l’épigénétique : méthylation de l’ADN et/ou méthylation-acétylation des histones (dans le cas le plus simple : l’hyperméthylation de l’ADN et l’hypo-acétylation des histones ayant un effet répresseur). Dans tous les cas, la séquence nucléotidique n’est pas modifiée.

On l’aura compris, ce qui est en cause ici ce sont les modifications environnementales « les empreintes » que subit un individu durant sa vie (singulièrement à son début) et qui sont susceptibles de modifier la fonctionnalité de son génome ; cette altération peut être irréversible et intéressera donc l’être humain en question toute sa vie. D’autres sont même génétiquement transmissibles et sont capables de modifier très rapidement le génome d’une race. Certains d’entre eux – décrit par U. Siméoni – sont des mécanismes adaptatifs protecteurs au moment du stimulus environnemental initial pour devenir plus tard, quand les conditions changent, délétères et pathogènes. On aura également bien intégré que ces phénomènes épigénétiques sont particulièrement présents dans l’ontogénèse c’est-à-dire dans les domaines chronologiques couverts par la gynécologie-obstétrique et la pédiatrie à l’âge où les « empreintes » ont un grand impact.

Philippe Edelman
Club de Périfoetologie

UTILISATION THERAPEUTIQUE DU SANG DE CORDON PLACENTAIRE

Jean-François Schved

Laboratoire d'Hématologie - CHU Montpellier

La découverte de la présence de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pluripotentes dans le sang de cordon placentaire a permis la réalisation de la première greffe de moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques issues de sang de cordon en 1989 par l'équipe d'Eliane Gluckmann chez un enfant porteur de la maladie de Fanconi.

Les cellules souches hématopoïétiques contenues dans le sang placentaire ont plusieurs avantages : d'une part elles sont immunologiquement peu différenciées et donc moins agressives pour le receveur que les CSH adultes issues de la moelle osseuse. Ceci permet d'avoir une exigence moindre en matière de compatibilité, principale restriction aux greffes de CSH. En effet alors que la meilleure situation pour la greffe de moelle est une compatibilité sur les 6 locus HLA entre donneur et receveur, pour les CSH cordonales, 1 ou 2 mismatches sont acceptables.

Les cellules cordonales ont d'autres avantages :

- d'une part la possibilité de les garder au très long cours dans des banques permet d'avoir les cellules souches à disposition, d'autant que ces banques reliées en réseau constituent un pool disponible important, offrant une grande diversité génétique. Ceci évite le processus très lourd nécessaire lorsque l'on utilise les CSH sanguines ou médullaires d'un donneur, apparenté ou non, de convocation du donneur potentiel et vérification de toutes les compatibilités. Plusieurs mois sont ainsi gagnés.

- les cellules cordonales greffées induisent moins de réaction greffon contre autre (GVH) qui est une grande complication de la greffe de moelle.

- le risque de maladie transmissible par des virus latents est pratiquement écarté dans la mesure où les procédures de qualification des cellules bancaées sont respectées.

- le prélèvement est totalement indolore, il concerne un liquide biologique, le sang cordonal, qui habituellement est détruit. Il y a donc une absence totale de risque pour le donneur.

- enfin l'extension des banques de cellules de sang de cordon permet d'envisager la disponibilité d'une plus haute fréquence d'haplotypes rares comparés au registre de moelle osseuse.

C'est la raison pour laquelle l'Agence de la Biomédecine a créé le réseau français de sang placentaire permettant l'harmonisation des pratiques de prélèvement, conservation et cession des unités de sang placentaire destinées à une utilisation thérapeutique allogénique. Neuf banques sont agréées en France. Le but est d'obtenir 10 000 unités de sang placentaire en 2010 et 30 000 en 2014.

Les indications des greffes de sang placentaire sont en effet de plus en plus larges : leucémies (leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique, leucémie myéloïde chronique), lymphome non hodgkinien, myélodysplasie, myélome, aplasie médullaire, maladie de Fanconi, déficits immunitaires congénitaux de l'enfant, drépanocytose, béta thalassémie.

Le développement des banques de sang placentaire nécessite une étroite collaboration entre les médecins, sages-femmes et soignants des maternités, les services effectuant les génotypes HLA, tous les laboratoires impliqués dans la qualification des greffons et les unités de thérapie cellulaire. Les greffes de cellules issues du cordon placentaire constituent la voie de développement la plus importante de la thérapie cellulaire dont les applications s'étendront probablement bien au-delà de l'hématologie maligne et non maligne et de l'oncologie.

EPIDEMIOLOGIE DES ACCIDENTS THROMBO-EMBOLIQUES EN AMP

O. Thiébauges*, F Guillet-May**, T. Lecompte[#], P. Edelman***

* Service Obstétrique, Hôpital Paule de Viguier, 330, avenue de Grande-Bretagne - TSA 70034 - 31059 Toulouse cedex 9, Tel : 0567771253, mail : thiebauges.o@chu-toulouse.fr

** Service AMP, Maternité Régionale Universitaire de Nancy, 10 rue du Dr Heydenreich, 54000 Nancy,

[#] Hémostase médicale CHUN, Réunions de Concertation Pluridisciplinaire EPS Nancy-Lorraine, Nancy Université (faculté de médecine), Inserm U 961

*** Club de Périfoetologie – 14 rue Pau Casals – 92100 Boulogne-Billancourt

De nombreux cas d'accidents thrombo emboliques (ATE) au cours de procédures d'aide médicale à la procréation (AMP) ont été publiés. Leur incidence est faible, estimée entre 0.08 et 0.11 % par cycle de traitement . Toutefois, la gravité de ces accidents potentiellement mortels, rend nécessaire une bonne connaissance de leurs particularités et de leurs facteurs de risques dans ce contexte.

Les accidents thrombo emboliques décrits en AMP sont artériels dans 30 % des cas et veineux dans 70 % . Ces derniers ont la particularité d'intéresser majoritairement le territoire cave supérieur (88 %). Une embolie pulmonaire est associée dans 4 à 12 % des cas .

Les ATE sont en partie liées à la stimulation ovarienne qui entraîne une hyperoestrogénie avec augmentation de nombreux facteurs de la coagulation . S'ils ont été décrits au cours de stimulations simples (10 cas rapportés), les ATE surviennent surtout au cours de Fécondation In Vitro, particulièrement en cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne non contrôlée . Ce syndrome d'hyperstimulation est présent dans 95 % des thromboses artérielles et 70 % des thromboses veineuses . Un rôle important joué par l'injection d'HCG est suggéré par la chronologie des ATE au cours des cycles. En effet, parmi les cas rapportés, un seul est survenu avant cette injection . Les accidents artériels sont survenus, en moyenne, 10.5 jours après le transfert embryonnaire pour les FIV et 8.2 jours après l'injection d'HCG pour les stimulations. Les accidents veineux sont survenus 40 jours après transfert et 26.6 jours après l'HCG . Une grossesse était retrouvée dans 69 % des cas . Dans une étude norvégienne, en population (n=613 232), les accidents thromboemboliques apparaissaient plus fréquents après une AMP, non seulement en cours de grossesse (OR 4.4 [2.7-7.5]) mais aussi dans le post partum (OR 2.1 [1.1-4.3]) .

Au travers de 2 séries, l'incidence des ATE en cours d'AMP a été estimée entre 0.08 et 0.11 % par cycle de traitement . Le risque thrombo embolique apparaît donc faible, du même ordre que celui observé en cours de grossesse . Ceci représente toutefois un risque 10 fois supérieur au risque de base des femmes en âge de procréer (2 à 3 par an pour 10000 femmes) . En cas de syndrome d'hyperstimulation, le risque est de 1/128 , ce qui correspond à un risque 20 à 40 fois supérieur au risque de base . Pour apprécier le risque thrombo embolique au cours de l'AMP, il est bien entendu nécessaire de considérer l'ensemble des facteurs de risques d'ATE dont certains sont liés à la fertilité (tabac, obésité, âge). Une thrombophilie était retrouvée chez 41 % des patientes ayant un ATE en cours d'AMP, ce qui est du même ordre que pour les autres femmes jeunes ayant un ATE . Les thrombophilies sont moins fréquentes (19 %) en cas d'accident artériel . Il faut souligner la forte prévalence rapportée (10 à 48 %) d'anticorps anti phospholipides dans les populations de femmes bénéficiant d'une FIV . La signification exacte de ces anticorps en l'absence d'antécédents thrombo-emboliques n'est toutefois pas établie, ne permettant pas de faire une recommandation concernant leur éventuel dosage avant FIV. Après un accident en cours de FIV, leur dosage présente un intérêt, notamment pour la gestion d'une grossesse ultérieure.

Au total, les ATE sont des évènements rares mais graves en cours d'AMP. Ils surviennent surtout après le transfert embryonnaire et sont favorisés par le syndrome hyperstimulation ovarienne. Les accidents artériels surviennent plus précocément que les accidents veineux. Ces derniers ont la particularité d'intéresser plus souvent le territoire cave supérieur. Dans tous les cas, une appréciation du risque thrombo-embolique avant AMP est nécessaire pour proposer une prophylaxie adaptée.

FAUT-IL PRATIQUER UN BILAN D'HEMOSTASE POUR LES PATIENTES EN AMP ?

E. de Maistre

Laboratoire d'Hémostase – CHU de Dijon

L'hémostasien peut être sollicité par ses collègues obstétriciens pour discuter d'une éventuelle exploration dans certains dossiers de PMA. En cas d'antécédents thrombotiques veineux (1^{er} degré), nous pouvons nous aider des recommandations publiées en 2009 par les sociétés savantes d'hémostase (GEHT) et de médecine vasculaire (SFMV), une recherche de thrombophilie étant proposée avant la prescription d'une contraception oestroprogestative ou le démarrage d'une grossesse. Elle doit par contre se limiter aux inhibiteurs (antithrombine, protéines C et S), au polymorphisme en position 20210 sur le gène de la prothrombine, au polymorphisme V Leiden et aux antiphospholipides en cas d'antécédents personnels. Le dosage de l'homocystéine n'a pas été retenu par les experts faute d'un bénéfice clairement établi d'un traitement par folates sur le risque de récurrence de thrombose veineuse. Concernant les échecs de FIV/ICSI, de nombreuses études ont été publiées fin 90 / début 2000, avec des résultats sur de petites séries et souvent divergents. Les études en faveur d'une recherche de thrombophilie étaient liées à la forte prévalence du polymorphisme sur le gène MTHFR, mais depuis, ce polymorphisme n'est plus retenu comme facteur de risque. De toute façon, la prescription de folates est fréquente chez ces patientes, pour des raisons obstétricales et non pas de thrombophilie. Les dernières études se sont intéressées à la mutation V Leiden de part sa grande prévalence, mais sans retenir de relation causale. La recherche d'anticorps antiphospholipides a été proposée par certaines équipes, même si les échecs de PMA ne font pas partie des tableaux obstétricaux du syndrome des antiphospholipides. Les résultats positifs observés ont souvent été sur de faibles effectifs, et avec souvent un titre faible en anticorps ; il faudrait renouveler ces études avec les nouveaux critères de Sapporo (seuil de positivité au 99^e percentile). Les tableaux d'hyperstimulation ovarienne sévère sont associés à un risque thrombotique bien établi. Les premières études avaient montré une forte prévalence de thrombophilie, mais avec une exploration à la phase aiguë et les difficultés d'interprétation connues des résultats des taux d'inhibiteurs (antithrombine, protéine S en particulier) et une forte prévalence du polymorphisme sur le gène MTHFR. Ces résultats n'ont pas été confirmés par la suite.

Pour conclure, le bilan de thrombophilie peut être proposé avant une procédure FIV ou ICSI en cas d'antécédents thrombotiques veineux ; par contre son utilité n'est pas démontrée en cas d'échec de PMA, y compris la recherche d'antiphospholipides.

LES MEDICAMENTS MODIFIANT L'HEMOSTASE ONT-ILS UN INTERET POUR AMELIORER LES RESULTATS DE LA FIV ?

Pr Jean-Marie Antoine

Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction, Hôpital Tenon, Paris
jemantoine@aol.com

L'intérêt théorique de l'aspirine à faible dose en FIV est d'améliorer le taux de succès en augmentant le flux sanguin au niveau du site d'implantation par vasodilatation et inhibition de l'agrégation des plaquettes, et en réduisant la réaction inflammatoire et les contractions utérines. Ce médicament étant économique, facilement disponible et associé à peu d'effets secondaires et de risques notamment tératogènes, même un effet significatif limité est potentiellement intéressant.

Une amélioration des taux d'implantation a été rapportée dans des petites séries ciblées de transferts d'embryons congelés avec Doppler utérin anormal (1) ou de receveuses d'ovocytes avec épaisseur endométriale inférieure à 8 mm (2). Malgré des résultats parfois surprenants (3), l'élargissement à des populations non ciblées a abouti à une absence d'effet significatif sur le taux de grossesse d'après 3 méta-analyses (4-6) ou à un faible effet bénéfique d'après une seule méta-analyse portant sur 10 études et 2.801 cycles : risque relatif de grossesse clinique par transfert à 1,15 - intervalle de confiance à 95% : 1,03 – 1,27 (7).

Une série plus récente ne montre pas d'amélioration du taux de grossesse (8), mais une réduction du risque de maladie hypertensive de la grossesse après FIV de 26,9% dans le groupe contrôle (taux particulièrement élevé) à 3,6% – $p < 0,05$ (9). Cet effet n'est pas confirmé sur des effectifs beaucoup plus importants (10).

Chez les femmes à haut risque d'hyperstimulation ovarienne, l'aspirine à faible dose permettrait de réduire de 8,4% à 0,25% ($p < 0,001$) la fréquence de survenue d'une hyperstimulation (11).

L'administration d'héparine de bas poids moléculaire a amélioré les taux d'implantation et de grossesse chez des femmes avec thrombophilie et au moins trois échecs en FIV (12). Elle est sans effet chez celles sans thrombophilie avec seulement deux échecs (13).

Au total, l'intérêt de l'aspirine est possible mais toujours à confirmer formellement dans des indications ciblées : anomalie de l'index doppler utérin, receveuses d'ovocytes avec épaisseur endométriale inférieure à 8 mm, haut risque de maladie hypertensive ou d'hyperstimulation ovarienne. En population non sélectionnée il est nul ou faible, suggéré par une seule méta-analyse.

De même, l'intérêt d'une héparine de bas poids moléculaire n'est validé qu'en cas de thrombophilie.

- 1 Wada I Hum Reprod. 1994, 9, 10, 1954-7
- 2 Weckstein Fertil Steril 1997, 68, 927-30
- 3 Rubinstein Fertil Steril 1999, 71, 825-9
- 4 Gelbaya Hum Reprod Update 2007, 13,357-64
- 5 Poustie Cochrane Database 2007: CD004832
- 6 Khairy M, Fertil Steril 2007, 88, 822-831
- 7 Ruopp MD, Fertil Steril 2008, 90, 71-76.
- 8 Lambers M, Fertil Steril 2009, 92:923-929
- 9 Lambers M, Hum Reprod 2009, 24, 2447-2450
- 10 Haapsamo M, Hum Reprod oct 2010 Advance Access
- 11 Varnagy A, Fertil Steril 2010, 93, 2281-4
- 12 Oublan H, Hum Fertil 2008, 11, 4, 246-53
13. Urman B, Hum Reprod 2009, 24, 7, 1640-1647

GYNECOLOGIE et HEMOSTASE

"NOUVELLES" CONTRACTIONS ET MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

Dr. C. BIRON-ANDREANI, Pr. P-E. Morange

Laboratoire d'Hématologie, CHU Hôpital Saint-Eloi, Montpellier

Laboratoire d'Hématologie, CHU La Timone, Marseille

Dès le début des années 60, les inconvénients cardio-vasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) et métaboliques de la contraception orale (CO) oestroprogestative ont été mis en évidence. L'incidence annuelle de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est estimée à 20.2 pour 100 000 chez les femmes âgées de 15-24 ans, 39.3 chez celles de 25 à 39 ans, la mortalité annuelle pour les mêmes groupes est respectivement de 0.3 pour 100 000 et 0.4 pour 100 000. Le risque absolu de MTEV chez les utilisatrices d'une CO oestroprogestative est de 2.3 pour 10 000 par an.

Afin de diminuer ce risque de MTEV, de nouvelles contraceptions orales contenant des doses moindres d'œstrogène et différents types de progestatifs (P) ont été progressivement utilisées. Une réduction du risque pour des doses d'œstrogène inférieures à 50 µg est mise en évidence dans la littérature y compris récemment pour des doses inférieures à 30 µg. Le débat dans les années 1995 s'est centré sur les nouvelles CO utilisant des P dits de 3^{ième} génération. A partir des années 1995, plusieurs études dont un rapport de la WHO rapportent un risque relatif multiplié par 2 voir 3 pour les P de 3^{ième} génération en comparaison aux P de 2^{ième} génération. L'explication physiopathologique serait que les P de deuxième génération compenseraient mieux les effets procoagulants des œstrogènes que les P de troisième génération. Une autre controverse dans les années 2000 concerne le risque thrombotique des CO utilisant la drospirénone (4^{ième} génération). Deux études prospectives en 2007 ne retrouvent pas de surrisque à l'utilisation de cette CO. Les données les plus récentes sont 2 larges études publiées en 2009 dans le BMJ: une étude cas-contrôle dans la population hollandaise et une étude de cohorte au Danemark. Les conclusions sont: un risque persistant de MTEV à l'utilisation de CO oestroprogestatives, un risque moindre avec de faibles doses d'œstrogène et au delà d'une durée d'utilisation d'un an, pour la même dose d'œstrogène un risque supérieur avec le désogestrel, le gestodène ou la drospirénone en comparaison au levonorgestrel. Les CO progestatives et les stérilets hormonaux ne sont pas associés à une augmentation du risque. Ces données ont relancé la polémique sur l'impact ou non du progestatif.

Très récemment, une CO utilisant le valériate d'estradiol et le diegonest a été mise sur le marché. Le valérate d'estradiol délivre dans l'organisme de l'estradiol (17βE) similaire à celui produit par

l'organisme permettant l'hypothèse d'un impact amélioré sur l'hémostase et le risque de MTEV. A ce jour, il n'existe pas de données cliniques publiées.

Les alternatives aux CO oestroprogestatifs, patch oestroprogestatif, anneau vaginal, restent peu évaluées à ce jour. La prudence oriente le choix vers le stérilet ou les progestatifs seuls.

L'histoire clinique et notamment les antécédents personnels et familiaux de MTEV doivent être pris en considération et doivent rester un critère majeur de décision en matière de bilan biologique et de choix thérapeutique.

1. World Health Organization (1995) Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*, **346**, 1575-1582.
2. Royal college of obstetricians and gynecologists. Guideline No.40 2004
3. Lideggard O et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339, b2890
4. Van Hylckama A et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of estrogen dose and progestogen type: results of the MAGE case-control study. *BMJ* 2009; 339, b2921
5. Shapiro S and Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 33-38
6. Wu O. oral contraceptives and venous thromboembolism: identifying the safest option. *Expert Reviews* 2009; 7: 1513-1516

Recommandations de l'OMS

• Classification

- catégorie 1 : pas de limitation d'emploi
 - « always usable »
- catégorie 2 : bénéfiques > risques
 - « broadly usable »
- catégorie 3 : risques > bénéfiques
 - « use with caution »
- catégorie 4 : risque inacceptable
 - « do not use »

www.who.int/reproductive-health/publications/mec/index.htm

Thrombophilie

	Oestro- progestatifs	Progestatifs seuls
Mutation FVL et FII	4	2
Déficits en AT, PC et PS		

Recommandations OMS CO-MTEV

	Oestro-progestatifs	Progestatifs seuls
Atcd de MTEV	4	2
AF de MTEV (1 ^{er} degré)	2	1
TVS		
Varicophlébite	1	1
Phlébite spf	2	1

www.who.int/reproductive-health/publications/mec/index.htm

PRELEVEMENTS DE DEBUT DE GROSSESSE CHEZ LES PATIENTS A RISQUE HEMORRAGIQUE

Jean-Pierre Bernard

CEDEF - 15, rue Pottier - 78150 Le Chesnay

La grande majorité des patientes accepte ou sollicite un dépistage des aneuploidies en début de grossesse. Parmi elles un certain nombre présente un risque hémorragique augmenté. Comment ce risque modifie-t-il la prise en charge des patientes dans ce dépistage et dans la réalisation des gestes invasifs qui en découlent?

Depuis le début de son fonctionnement, l'unité Prima Facié s'est fixée comme but de rechercher les corrélations qui peuvent exister entre les paramètres cliniques biologiques et échographiques accessibles au premier trimestre et certaines complications obstétricales foetales ou maternelles. Les complications pour les quelles une corrélation est recherchée sont les suivantes:

La survenue d'une prééclampsie ou d'un RCIU

La survenue d'une hémorragie au cours de la grossesse de l'accouchement ou dans ses suites immédiates.

- La survenue d'un accouchement prématuré.
- L'existence d'une malformation foetale majeure
- L'existence d'une anomalie chromosomique chez le foetus.

En ce qui concerne le risque hémorragique, les éléments qui sont pris en compte au premier trimestre sont cliniques échographiques et biologiques.

Les éléments cliniques sont :

- Les antécédents d'hémorragie (particulièrement obstétricales), l'existence d'une pathologie interférant sur l'hémostase de façon acquise (par exemple thrombopénie) ou héréditaire (maladie de Willebrand)

- La prescription d'une thérapeutique anticoagulante ou anti-agrégante plaquettaire.

Les éléments échographiques sont : la recherche de trouble de la localisation placentaire ou de son implantation l'existence de cicatrices utérines et leur localisation.

Les examens biologiques sont prescrits en fonction des antécédents.

Dans notre série, sur 4820 patientes 4,7% présentent un antécédent ou un traitement les exposant au risque hémorragique dès le premier trimestre. D'autres patientes sont exposées à un risque hémorragique en fin de grossesse. En effet, bien que le risque de césarienne soit significativement lié au degré de recouvrement de l'orifice interne par le trophoblaste, il est classique de nier la valeur pronostique de la localisation placentaire au premier trimestre. Celui-ci est de 33% lorsque le recouvrement est de plus de 40 mm ce qui correspond à 1% seulement des patientes. De même, le

risque de trouble de l'implantation augmente avec le nombre de cicatrices utérines ; mais il faut encore que la localisation placentaire soit en regard de cette cicatrice. Cette conjonction ne se rencontre que dans 5% des utérus cicatriciels.

Dans notre recrutement, la majorité des patientes qui sont dans le groupe à risque le sont du fait d'un traitement anticoagulant ou d'un traitement anti-aggrégant plaquettaire.

Le premier élément à prendre en compte est une augmentation du taux de faux-positifs du dépistage des aneuploidies, c'est-à-dire du nombre de patientes qui ont un risque supérieur à 1/250. Dans notre série, ce taux est proche de 11% chez les patientes à risque hémorragique augmenté. Cela s'explique par un âge maternel un peu plus élevé et d'un dosage de PAPP-A plus bas dans cette même population.

La perception du risque hémorragique peut interférer avec la réalisation des gestes invasifs.

La littérature est muette sur ce sujet à l'exception d'observations de morts maternelles en rapport ou tout du moins concomitantes de l'arrêt des anticoagulants pour permettre le geste invasif.

Il n'existe pas d'élément bibliographique pour juger d'un éventuel risque foetal supérieur. Les AVK ne sont pas utilisés au premier trimestre, les héparines ne passent pas la barrière placentaire. L'aspirine passe, mais les concentrations sériques maternelles sont faibles et les séries observationnelles d'enfants exposés à son administration in utero ne font pas état de trouble de l'hémostase.

La réalisation du geste doit se faire en respectant les pratiques habituelles du maniement de ces traitements. Ces pratiques ne sont pas univoques car dans certaines pathologies cardiaques ou neurologiques le risque réel de l'arrêt de ces thérapeutiques est à mettre en balance avec le risque théorique de l'amniocentèse. La gestion du prélèvement doit impliquer le prescripteur de la thérapeutique anticoagulante ou anti-aggrégante.

L'amniocentèse après 16 semaines d'aménorrhée et la biopsie de trophoblaste présentent des risques foetaux et maternels qui sont voisins. Il semble exister un discret sur risque de la biopsie de trophoblaste. Mais celle-ci présente l'avantage d'un résultat précoce et, si c'est le choix de la patiente, elle offre la possibilité d'une interruption plus précoce. Le réel problème de la biopsie de trophoblaste est le taux de recours à un deuxième prélèvement de l'ordre de 2%.

En pratique le choix entre ces deux techniques suppose une information de la patiente et un dialogue entre ses différents médecins.

Seront pris en compte : l'importance du risque d'aneuploidie, l'indication du traitement, le risque de son arrêt, l'existence de risque surajouté, placenta recouvrant ou cicatrices utérines. Enfin bien sûr le souhait de la patiente ; un grand nombre de ces patientes ont des antécédents lourds de fausses couches répétées précoces ou tardives qui modifient leur perception de la balance bénéfice/risque du diagnostic anténatal.

La dernière catégorie de patientes est celle qui présente un risque lié à une anomalie de l'implantation ou de la localisation placentaire. Pour ces patientes le diagnostic le plus précoce offre la possibilité d'une interruption de grossesse par aspiration au premier trimestre.

Au total malgré l'absence de données il apparaît clairement que les patientes à risque hémorragique doivent bénéficier d'une information spécifique. La modification de la thérapeutique anticoagulante ou antiaggrégante plaquettaire ne doit pas être systématique et automatique mais au contraire réfléchie en accord avec le spécialiste qui a prescrit ce traitement.

DEUX ASPECTS DE LA PRISE EN CHARGE DES THROMBOPENIES AU COURS DE LA GROSSESSE

POUR UNE PRISE EN CHARGE PRAGMATIQUE DES THROMBOPENIES AU COURS DE LA GROSSESSE

Françoise Boehlen

Unité d'Hémostase, service d'Angiologie et d'Hémostase, département de Médecine Interne,
Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

Une thrombopénie, définie comme un compte plaquettaire < 150 G/L, est retrouvée dans 6-12% des grossesses (1-3). Une thrombopénie < 100 G/L est mise en évidence chez environ 1% des femmes enceintes. La thrombopénie gestationnelle, sans risque pour la mère et le fœtus/nouveau-né, est le diagnostic le plus souvent évoqué et représente probablement 75% des thrombopénies durant la grossesse. Toutefois ce diagnostic ne doit être retenu que sur la base de 5 critères stricts qui font partie de la définition de la thrombopénie gestationnelle (4), à savoir une thrombopénie :

- . Modérée et asymptomatique (typiquement > 70 G/L, les 2/3 étant entre 130-150 G/L) ;
- . Apparue en fin de grossesse (typiquement au 3^{ème} trimestre, éventuellement à la fin de 2^{ème} trimestre) ;
- . Sans antécédent de thrombopénie (sauf au cours d'une grossesse antérieure) ;
- . Sans thrombopénie néonatale ;
- . D'évolution spontanément favorable après l'accouchement.

Ce diagnostic ne peut donc être formellement posé qu'après l'accouchement. Il n'est donc pas « possible » de retenir ce diagnostic avec certitude durant la grossesse, et de ce fait de ne pas évoquer une autre étiologie à la thrombopénie. Toutefois, les investigations poussées d'une thrombopénie découverte durant une grossesse sont-elles vraiment indispensables ? Peuvent-elles être limitées à quelques examens ? A partir de quel seuil de la numération plaquettaire faut-il effectuer des investigations ?

Pour répondre à ces questions il faut identifier les diagnostics qu'il est possible de poser durant la grossesse et déterminer si un tel diagnostic va modifier la prise en charge de la grossesse, soit pour diminuer le risque maternel soit pour diminuer le risque fœtal/néonatal.

Thrombopénie en fin de grossesse (compte normal en début de grossesse)

En cas de mise en évidence d'une thrombopénie après la 20^{ème} SA, un syndrome de HELLP, une prééclampsie ou un « acute fatty liver of pregnancy » (AFLP, éventuellement associé à une CIVD) doivent être exclus (ces pathologies représentent environ 20% des thrombopénies de la grossesse). Ces trois pathologies sont en effet associées à des risques majeurs pour la mère et l'enfant et l'accouchement doit souvent être effectué rapidement. Pour cette raison, et même s'il est relativement rare qu'un de ces diagnostics soit évoqué suite à la découverte fortuite d'une thrombopénie, un bilan doit être réalisé en urgence, à la fois clinique (TAH, échographie fœtale, etc.) et biologique (NFS avec réticulocytes, créatinine, ASAT, ALAT, bilirubine, LDH, urates, sédiment urinaire). Dans cette période de la grossesse (3^{ème} trimestre en éventuellement fin du 2^{ème} trimestre), le diagnostic le plus fréquent est toutefois la thrombopénie gestationnelle.

Dans certaines situations, il n'y a pas de compte plaquettaire antérieur disponible. Dans cette situation (et en l'absence d'arguments pour un HELLP, une prééclampsie ou un AFLP), les diagnostics discutés ci-dessous, doivent être évoqués.

Thrombopénie dès le début de la grossesse ou au 2^{ème} trimestre

Dans cette situation, le diagnostic différentiel est très large mais des investigations poussées ne sont probablement pas utiles dans la majorité des cas. Certaines pathologies sont potentiellement traitables ou vont modifier la prise en charge de la grossesse ; elles doivent être recherchées même si elles sont rares. Il est important :

- . de vérifier qu'il n'y a pas d'anomalie des autres lignées sanguines sur la NFS (en s'assurant que le frottis a été vu par un hématologue) afin d'exclure des :
 - anomalies relativement fréquentes mais sans gravité (par ex. une pseudo-thrombopénie à l'EDTA) ;

- pathologies rares mais graves (TTP-HUS qui touche env. 1/25'000 grossesses, syndrome myélo- ou lymphoprolifératif, etc.).
- . d'effectuer certaines sérologies : HIV, HCV, voire HBV et CMV dans certaines situations (si cela n'a pas déjà été effectué ou s'il y a des facteurs de risque).

Si ce bilan est négatif, d'autres étiologies à la thrombopénie doivent être évoquées :

- a) ITP (env. 1/1'000 à 1/10'000 grossesses, représentant environ 5% des thrombopénies de la grossesse) : le diagnostic reste toutefois un diagnostic d'exclusion (la recherche d'anticorps antiplaquettes n'a pas une bonne sensibilité même avec des méthodes comme le MAIPA) et la confirmation du diagnostic ne changera pas l'attitude durant la grossesse car :
 - le traitement maternel dépend de l'importance de la thrombopénie durant la grossesse (il existe un consensus pour ne pas introduire de traitement si le compte plaquettaire est > à 20-30 G/L durant les deux premiers trimestres) et du mode d'accouchement (plaquettes > 50-80 G/L selon le mode d'accouchement) ;
 - l'évolution des plaquettes durant la grossesse est imprévisible (règle des 3 tiers) ;
 - le risque de thrombopénie néonatale sévère est relativement faible, il n'existe aucun facteur prédictif certain de la thrombopénie fœtale/néonatale et le traitement maternel ne modifie pas le compte plaquettaire de l'enfant.

En résumé le diagnostic d'ITP est difficile voire impossible durant la grossesse. Les seuls éléments importants sont le suivi du compte plaquettaire chez la mère durant la grossesse et le contrôle des plaquettes chez le nouveau-né (à la naissance et entre 3 et 5 jours de vie).
- b) Thrombopénie constitutionnelle, généralement héréditaire : si le diagnostic ou la caractérisation précise n'a pas été faite avant la grossesse, la recommandation est aussi de suivre les plaquettes maternelles durant la grossesse, de contrôler les plaquettes du nouveau-né à la naissance et bien sûr d'investiguer la famille.
- c) Lupus érythémateux systémique : ce diagnostic est peu probable en présence d'une thrombopénie isolée sans autre anomalie de la formule sanguine et sans aucun symptôme évoquant une maladie auto-immune.
- d) Syndrome des anticorps antiphospholipides : le diagnostic repose sur des critères cliniques (antécédents de complications thrombotiques artérielle ou veineuse et/ou de complications obstétricales) et biologiques (présence d'anticorps antiphospholipides). Une thrombopénie peut être présente dans 30% des cas mais l'indication à un traitement en cas de mise en évidence d'anticorps antiphospholipides dans le cadre de l'investigation d'une thrombopénie découverte fortuitement en cours de grossesse, en l'absence de critères cliniques, n'a jamais été évaluée.
- e) Thrombopénie médicamenteuse : cela reste un diagnostic à évoquer même si le nombre de médicaments généralement prescrits durant la grossesse est limité (attention à l'automédication). Le diagnostic est généralement retenu en cas de normalisation du compte plaquettes après éviction du médicament suspect mais ne nécessite généralement pas d'analyses particulières (sauf en cas de suspicion de TIH).
- f) Troubles de la coagulation à l'origine d'une thrombopénie : ils sont peu fréquents et sont généralement dépistés par l'anamnèse (symptômes de diathèse pour la maladie de von Willebrand de type 2B ; autres pathologies, infectieuses ou non, associées à une thrombopénie voire une coagulopathie de consommation). Certaines malformations vasculaires (éventuellement non-visibles) peuvent être à l'origine d'une CIVD mais elles sont très rares.

La question qui reste en suspens est celle du seuil du compte plaquettaire qui nécessite éventuellement des investigations. Le seuil placé à 150 G/L est probablement trop haut. Un déplacement du seuil vers 115 G/L, qui correspondait au percentile 2,5 durant la grossesse dans la population étudiée, a été proposé (2) mais il existe des variations notamment en fonction de l'origine ethnique de la population étudiée (5). Des recommandations récentes proposent de n'effectuer des investigations que lorsque la thrombopénie est < 100 G/L, une des justifications étant d'éviter des investigations inutiles en cas de thrombopénie modérée durant la grossesse (6). Compte tenu des risques liés aux pathologies comme le HELLP, la prééclampsie et l'AFLP, il est probablement plus prudent de garder un seuil un peu plus élevé que 100 G/L en cas d'apparition d'une thrombopénie enfin de grossesse (mais cela est très discutable). Par contre, un seuil à 100 G/L semble raisonnable si ces diagnostics ont été exclus et les investigations peuvent généralement être limitées.

En résumé, en cas de découverte d'une thrombopénie (< 100 G/L ?) durant la grossesse et afin de proposer une prise en charge adéquate, certaines investigations doivent être effectuées :

- Absolument : NFS avec analyse du frottis par un hématologue, suivi des plaquettes durant la grossesse, contrôle des plaquettes de la mère et de l'enfant après l'accouchement ;
- De cas en cas (selon la clinique et l'âge gestationnel) : créatinine, ASAT, ALAT, bilirubine, LDH, urates, sédiment urinaire, TP, aPTT, fibrinogène ;
- Très exceptionnellement : FAN, anticorps antiphospholipides, anticorps antiplaquettes, etc.

Références

1. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463-6.
2. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000;95:29-33.
3. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003;17:7-14.
4. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
5. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 1996;49:664-6.
6. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-93.

THROMBOPENIES AU COURS DE LA GROSSESSE : LES EXPLORATIONS BIOLOGIQUES SPECIALISEES ONT-ELLES ENCORE LEUR PLACE ?

Pr. Philippe NGUYEN

Laboratoire d'Hématologie, Pôle de biologie du CHU de Reims et EA3801, IFR53,URCA

L'apparition d'une thrombopénie au cours d'une grossesse pose la question de son mécanisme physiopathogénique, lequel, s'il est bien appréhendé, devrait dicter une prise en charge optimale de la patiente. Les questions, pour le clinicien en charge, sont récurrentes : y a-t-il urgence ? existe-t-il un risque hémorragique ou thrombotique pour la femme ? existe-il un risque de morbi-mortalité pour le fœtus ?

Dans ce contexte, les examens biologiques non spécialisés ont une place essentielle :

- Hémogramme, incluant une numération des réticulocytes,
- Examen attentif des frottis sanguin, excluant la présence d'agrégats plaquettaire ou leucoplaquettaires et permettant l'analyse de la morphologie plaquettaire (thrombopathie ?) mais également érythrocytaire (urgence évoquée par la présence de schizocytes, macrocytose évoquant une carence en folates) et leucocytaires (polynucléaires polysegmentés évoquant une carence en folates, activation lymphocytaire ou syndrome mononucléosique, suggérant une infection virale),
- Évaluation biochimique de la fonction rénale et hépatique,
- Évaluation standard de la coagulation par le TCA, le temps de Quick, le dosage du fibrinogène.

Devant une thrombopénie isolée, se pose la question de différencier une thrombopénie gestationnelle d'une thrombopénie auto-immune ; se pose alors la question de l'apport de la biologie spécialisée.

Lorsque le diagnostic de purpura thrombopénie idiopathique (PTI) est évoqué, il est recommandé d'éliminer l'infection par *Helicobacter pylori* et les infections virales HIV et HCV (1) . La positivité de l'une de ces recherches a des conséquences évidentes dans la prise en charge de la mère et de l'enfant à naître. Une publication française récente rappelle, à propos d'une observation, que les signes cliniques du paludisme peuvent être très évocateurs d'un HELLP syndrome chez la femme enceinte, d'où l'importance d'un examen extrêmement soigneux du frottis sanguin, notamment lorsque la femme a séjourné en zone endémique (2) . Par ailleurs, le parvovirus B19 peut se révéler chez la femme enceinte à l'occasion d'une thrombopénie (3) . Les conséquences pour le fœtus peuvent être gravissimes : anémies fœtales sévères, thrombopénies fœtales, représentant un risque vital. Enfin, l'infection à cytomégalovirus (CMV) au cours de la grossesse peut associer des signes peu spécifiques d'allure grippale à une thrombopénie; les conséquences pour le nouveau-né peuvent, là encore, être majeures (4).

Lorsqu'un PTI est évoqué, la réalisation d'un test de Coombs direct peut s'avérer utile, l'association d'un PTI et d'une anémie hémolytique auto-immune, définissant le syndrome d'Evans, associé à un bon pronostic pour la femme mais à une morbi-mortalité fœtale (5). De même, la recherche d'anticorps antiphospholipides (anticoagulants circulants lupiques et anticardiolipines), si elle est positive, évoque un risque thrombotique majoré chez la mère. La présence d'anticorps antithyroïdiens invite à surveiller la fonction thyroïdienne.

La question de l'indication de tests d'immunologie plaquettaire est récurrente, et ne nous semble pas réglée de façon définitive. La recherche d'immunoglobulines associées aux plaquettes est considérée comme peu utile compte tenu d'une performance diagnostique médiocre, à la fois en termes de sensibilité et de spécificité. Dans notre équipe, nous avons montré que la recherche d'immunoglobulines fixées aux plaquettes, identifiées par une technique de cytométrie en flux pouvait permettre d'exclure l'hypothèse d'une auto-immunité, dès lors que le seuil de positivité était choisi de façon à atteindre 100 % de valeur prédictive négative (aux dépens d'une médiocre spécificité) (6). Nos données suggèrent un gain économique, puisque des tests de type MAIPA, auraient pu être évités chez 42 % des patients de notre cohorte.

L'identification et la caractérisation des anticorps dirigés, spécifiquement contre des antigènes plaquettaires (par les tests de MAIPA directs et indirects, ou équivalents) sont reconnues comme potentiellement utiles lors du PTI, dans la mesure où ils mettent en évidence de façon très spécifique les anticorps dirigés contre les glycoprotéines plaquettaires. La plupart du temps, ces tests mettent en évidence les IgG. Ni la numération plaquettaire chez la mère (7), ni le titre d'anticorps ne permettent de prédire la numération plaquettaire de l'enfant à la naissance. Le risque de thrombopénie néonatale lorsque la femme présente un PTI pendant la grossesse est faible, de l'ordre de 3 %. La thrombopénie, chez le nouveau-né, atteint son nadir vers le 5^e jour, d'où le conseil d'une surveillance prolongée de l'enfant.

La thrombopénie gestationnelle reste donc un diagnostic d'élimination. L'analyse attentive du contexte clinique et les examens biologiques courants permettent, dans la plupart des cas, de prendre en charge la patiente thrombopénique et son bébé de façon adaptée, sans avoir recours à des examens spécifiques d'immunologie plaquettaire. Des tests simples, permettant d'exclure toute hypothèse d'auto-immunité plaquettaire, pourraient faciliter les décisions médicales chez la femme enceinte, notamment lorsque celle-ci présente une thrombopénie strictement isolée, mais significativement basse.

Références :

1. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Proven D, Stasi R, Newland AC et al. Blood 2010 ;115 :168-86.
2. Malaria in pregnant woman masquerading as HELLP syndrome. Ducarme G, Thuillier C, Wernet A, Bellier C, Luton D. Am J Perinatol 2010 ;27 :171-2.
3. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medical unit. Fetal Diag Ther 2009 ;25 :373-8.
4. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Yinon Y, Farine D, Ydin MH, et al. J Obstet Gynaecol Can 2010 ;32 :348-54.
5. Evan's syndrome in pregnancy : a systematic literature review and two new cases. Lefkou E, Nelson-Piercy C, Hunt BJ. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010 ;149 :10-7.
6. Is flow cytometry accurate enough to screen platelet autoantibodies ? Hezard N, Simon G, Mace C, Jallu V, Kaplan C, Nguyen P. Transfusion 2008 ;48 :513-8.
7. Predictors for neonatal thrombocytopenia in infants of thrombocytopenic mothers during pregnancy. Mmmayan-Metzger, Leibovitch L, Schushan-Eisen I, Strauss T, Kenet G, Kuint J. Pediatr Blood Cancer 2010 ;55 :145-8.

PROGRAMMATION PERINATALE DU RISQUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE
A L'AGE ADULTE

Umberto SIMEONI

Service de Néonatalogie, Pôle Parents-Enfants - Hôpital de La Conception, Assistance Publique,
Hôpitaux de Marseille, & Université de la Méditerranée, & UMR 608 INSERM.

Les maladies cardio-vasculaires et le diabète de type 2, principales causes de mortalité à l'âge adulte dans les pays industrialisés, ont paradoxalement une origine au cours du développement et de la croissance périnatale. Notamment, le faible poids de naissance (PN), et surtout les facteurs qui la déterminent, sont un facteur de risque précoce reconnu de maladies cardiovasculaires, à côté de l'hypercholestérolémie, du diabète sucré, de l'obésité, du tabagisme et de l'insuffisance d'activité physique à l'âge adulte. Ce concept a ainsi été dénommé « programmation foetale » des maladies chroniques de l'adulte. Ainsi, les conditions de développement du fœtus et du nouveau-né ont un rôle sur la santé ultérieure de l'individu. Les conditions créant un risque de maladie chronique à l'âge adulte, dès la période périnatale, agissent pour partie par l'intermédiaire de facteurs nutritionnels précoces, prénatals et/ou postnatals, de sens le plus souvent contraire. Le risque majeur de maladies cardio-vasculaire et métabolique chroniques à l'âge adulte semble en effet produit par l'association d'un déficit nutritionnel précoce périnatal, avec un rattrapage de croissance excessif durant l'enfance et l'adolescence. L'impact de ces constatations est considérable en termes de santé publique, à l'échelle globale, à un moment où nombre de pays émergents sur le plan économique connaissent une croissance rapide et où un nombre important d'individus connaît une transition brutale d'environnement nutritionnel.

1. Programmation au cours du développement, des caractéristiques physiologiques et physio-pathologiques à l'âge adulte

L'étude de cohortes d'adultes nés au cours des années 1920–1930, et dont les caractéristiques anthropométriques néonatales étaient connues, a montré que le taux de mortalité par maladie coronaire, mais aussi l'incidence de l'hypertension artérielle et du diabète de type 2 augmentaient lorsque le PN était plus faible. Cette relation a été constatée sur des données issues de la population générale, dont les PN se situaient essentiellement dans la fourchette de la normale.

Plus récemment, chez des adultes nés prématurément, une corrélation inverse a été mise en évidence entre la pression artérielle à l'âge adulte et l'âge gestationnel, ce qui suggère que le faible PN, lié à un retard de croissance intra-utérin (RCIU) mais également à un faible âge gestationnel, peut être responsable de conséquences cardiovasculaires à long terme. D'autres conditions périnatales, comme l'exposition intra-utérine à un diabète maternel, sont également des facteurs de tels risques.

La compréhension globale de ce phénomène fait intervenir la plasticité du développement et une réponse adaptative prédictive qui se révèle inappropriée à long terme. Ainsi la réponse du fœtus au stress le conduirait à mettre en place des caractéristiques adaptatives visant à préserver son intégrité à court terme, mais inadaptées à long terme. Le concept de plasticité du développement, c'est-à-dire la possibilité pour un même génotype, de se développer sous la forme de différents phénotypes, couvre en fait à la fois le normal (du moins tel que défini par un critère normé, comme une courbe de croissance de référence) et le pathologique. Il existe un continuum représentant l'ensemble des phénomènes d'adaptation intervenus dans une population, entre les génotypes et les conditions d'environnement qui ont affecté la période couvrant leur développement précoce, intra-utérin et jusqu'à l'âge de deux ans environ chez l'humain.

Cette fenêtre précoce de vulnérabilité, propre à la période périnatale, caractérisée par le fait qu'une perturbation environnementale, notamment nutritionnelle, induit des conséquences durables, tout au long de la vie, alors que la même perturbation n'induirait pas ces changements si elle était intervenue plus tard, est retrouvée chez l'humain comme dans de nombreuses espèces animales, comme le montrent différents modèles expérimentaux chez des mammifères.

Il est possible que ces altérations physiologiques et biologiques, programmées précocement s'inscrivent, dans le cadre de la théorie de la vie, dans un objectif de maintien de l'espèce, favorisant la survie des individus à court ou moyen terme, c'est-à-dire une survie centrée jusqu'à l'âge de la reproduction. Cet âge est relativement avancé dans l'espèce humaine par rapport à l'âge moyen

actuel de fin de vie, qui laisse le temps aux maladies chroniques de se développer. Le fait que les périodes pre- et périnatale soient les périodes sensibles pour cette programmation à long terme peut s'expliquer par l'anticipation, parfois erronée de l'environnement dans lequel évoluera l'individu en période postnatale, jusqu'à l'âge de la reproduction, sous la forme de réponses prédictives adaptatives qui dépassent leur but lorsque la durée de vie de l'individu se prolonge.

Cette théorie se renforce actuellement par le fait que le rôle d'éventuels facteurs génétiques (notamment dans la programmation précoce du diabète), qui pourrait biaiser ces constatations, apparaît limité, et par la reconnaissance croissante par contre du rôle de modifications durables de l'expression des gènes par des mécanismes épigénétiques. Les modifications épigénétiques souvent d'origine nutritionnelle ou métabolique, modifient durablement, pour des décennies, l'expression de certains gènes sans en altérer la séquence nucléotidique. Ces modifications sont transmissibles lors de la division cellulaire, mais aussi de façon inter-générationnelle entre individus. Or différents travaux récents ont démontré le caractère inter-générationnel de la programmation du diabète ou de l'hypertension artérielle liés aux conditions périnatales, dans différents modèles animaux. Il est probable que la pandémie mondiale actuelle de diabète de type 2 soit liée à ce phénomène, et accentuée par le fait que, par exemple, un nouveau-né exposé in utero à une hyperglycémie maternelle, a un risque accru de développer un diabète de type 2 à son tour à l'âge adulte.

Les modifications épigénétiques sont d'ailleurs susceptibles de contribuer à expliquer la diversité biologique des espèces et de sous-tendre les éléments manquants à la théorie de l'évolution, fondée essentiellement sur la sélection génétique liée à un avantage sélectif.

2. Mécanismes systémiques impliqués dans les causes précoces du risque cardiovasculaire et métabolique. Rôle de la nutrition antenatale.

De nombreux systèmes et organes se sont révélés impliqués dans la programmation précoce du risque cardiovasculaire et métabolique.

2.1. Le rein

Le rein est impliqué dans la programmation de l'HTA associée au faible PN et à l'exposition intra-utérine au diabète maternel du fait de la réduction néphronique constitutionnelle qui accompagne ces conditions. La restriction de croissance intra-utérine (RCIU) est associée à une réduction permanente du nombre de néphrons à la naissance. Chez l'humain, un déficit néphronique de l'ordre de 35 % a été mis en évidence chez des enfants présentant une RCIU. Les modèles animaux de programmation périnatale d'une HTA comportent pour la plupart une réduction néphronique. La susceptibilité à l'HTA, au développement de lésions de glomérulosclérose (par hyperfiltration glomérulaire, avec protéinurie) et à l'altération des fonctions rénales chez l'adulte, apparaît liée à une réduction du nombre de néphrons, lorsque celle-ci est acquise suffisamment précocement. Les adultes présentant une HTA essentielle ont une réduction significative du nombre de néphrons. L'hyperfiltration imposée à chaque néphron lorsque leur nombre total est réduit explique le développement d'une hyperpression glomérulaire, d'une protéinurie et la progression chronique vers une insuffisance rénale et une hypertension artérielle.

2.2. Mécanismes vasculaires

Des mécanismes directement vasculaires sont également impliqués dans la programmation précoce de l'HTA.

Des altérations du flux vasculaire en période périnatale peuvent induire des modifications de la structure de la media et de la rigidité artérielle à long terme. Cela a été observé chez des enfants nés avec une artère ombilicale unique et chez le jumeau transfuseur dans le syndrome transfuseur-transfusé. Dans différentes études récentes, y compris dans notre centre, la compliance artérielle des nouveau-nés prématurés s'est révélée diminuée par rapport aux nouveau-nés à terme, cette altération persistant au cours de la maturation postnatale. Ces changements semblent liés à un remodelage de la paroi artérielle et la rigidité artérielle induite est considérée comme faisant le lit d'une HTA à l'âge adulte. Au cours du développement, les constituants élastiques s'accumulent dans la paroi vasculaire. Ce mécanisme pourrait être gêné par une naissance prématurée ou une restriction de croissance. Par ailleurs, différents travaux tant cliniques qu'expérimentaux, ont montré que la vasodilatation endothélium-dépendante est altérée à long terme en cas de faible PN, en particulier lié à une hypotrophie, comme en cas d'exposition intra-utérine à un diabète maternel.

Il est par ailleurs possible qu'une altération durable de l'angiogénèse et une rarefaction vasculaire précoce secondaire à une dysfonction endothéliale contribue également au développement de l'HTA associée au faible PN.

2.3. Les mécanismes neuro-endocriniens

Le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA), de l'axe corticotrope et des mécanismes neuro-endocriniens de contrôle de l'appétit et de la masse grasse a été mis en évidence principalement sur des modèles expérimentaux murins de RCIU obtenue par une dénutrition maternelle (globale ou protidique) durant la gestation.

Une restriction protidique maternelle modérée (8,5 versus 19 % de calories protidiques) entraîne une réduction de l'expression des constituants du SRA (protéines et ARNm) dans le rein durant la période foetale et néonatale, associée à une réduction néphronique et à une élévation de la pression artérielle. À l'âge adulte, il existe une hyperactivité du SRA, comme le montre la réversibilité de certaines formes d'HTA observée sous l'effet d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'implication de l'axe corticotrope peut être liée à la réduction de l'activité placentaire de la 11-bêta-hydroxy-déhydrogénase de type 2 lors d'une restriction protidique maternelle. La réduction de l'activité de cette enzyme qui intervient dans la protection du fœtus contre un excès de corticoïdes d'origine maternelle pourrait expliquer la RCIU, la réduction néphronique, et le risque d'HTA à l'âge adulte. Cet effet est observé, chez le rat, lors d'une administration chronique de dexaméthasone (échappant au métabolisme placentaire) durant la gestation. L'axe hypothalamohypophysosurrénalien, est caractérisé par ailleurs par une hyperexpression du récepteur des glucocorticoïdes dans ces modèles expérimentaux.

La supplémentation postnatale en leptine permet de renverser la programmation périnatale de l'obésité chez le rat de faible poids de naissance, indiquant le rôle du contrôle hypothalamique de l'appétit et de la dépense énergétique dans la programmation précoce de l'obésité et de l'hyperinsulinisme.

2.4. L'insulinorésistance

Il a été démontré que certains groupes d'enfants nés prématurément développent une diminution de la sensibilité à l'insuline à l'adolescence. Cette insulino-résistance semble liée à une altération durable de la composition corporelle, aux dépens de la masse maigre, avec une redistribution centreeale, viscérale du tissu adipeux, à une altération de la distribution des canaux musculaires du glucose, et à une altération de l'axe hypothalamohypophysosurrénalien, avec une surexpression du récepteur glucocorticoïde.

3. Rôle de la croissance et de la nutrition postnatales

La cohorte suivie à Helsinki montre que ce sont les sujets qui ont, au cours de l'enfance, présenté un rattrapage de l'indice de masse corporelle, après une naissance caractérisée par un poids plus faible, qui présentent le risque le plus élevé de mortalité par maladie coronarienne. Des courbes de croissance postnatale spécifiquement évocatrices d'un risque ultérieur d'HTA, ou d'accident vasculaire cérébral ont pu être dégagées. Il semble d'après ces données épidémiologiques que la période s'étendant de la période foetale, à la première enfance (jusqu'à l'âge de deux ans) constitue la fenêtre de vulnérabilité, sur laquelle viennent s'ajouter éventuellement les effets d'une accélération excessive de la croissance postnatale après cet âge. Le développement d'un rebond d'adiposité précoce avec sur-poids ou obésité, renforce ce risque.

Une hypernutrition postnatale précoce des enfants ayant présenté un faible PN accentue les effets vasculaires à long terme, en particulier la vasodilatation dépendante de l'endothélium. Nous avons constaté que, chez des adultes jeunes nés prématurément, l'élévation de pression artérielle est corrélée à la vitesse de croissance qui fait suite au retard de croissance extra-utérin observé habituellement chez ces enfants jusqu'à l'âge de 4 mois.

Par ailleurs, des travaux réalisés dans notre laboratoire à partir d'un modèle expérimental de RCIU et d'HTA chez le rat, fondé sur une dénutrition protidique maternelle gravidique, une hyperalimentation postnatale, globale (par restriction de la portée durant la phase de lactation) ou spécifiquement hyperprotidique (modèle pup-in-the-cup recourant à une gastrostomie postnatale) accentue le développement d'une élévation de pression artérielle et d'une altération fonctionnelle et structurelle

rénales à l'âge adulte. Une suralimentation postnatale, en particulier protidique, est susceptible d'aggraver la glomérulosclérose par l'hyperfiltration supplémentaire qu'elle induit.

Les modalités nutritionnelles postnatales optimales des enfants de faible poids de naissance et des prématurés hospitalisés dans les unités de néonatalogie font l'objet d'importantes recherches actuellement, dans le but d'éviter à la fois les effets délétères d'une nutrition précoce insuffisante ou inadaptée sur la croissance et le développement neuro-cognitif, et les effets délétères d'une nutrition et d'une croissance de rattrapage excessives sur le risque de maladies chroniques à l'âge adulte.

4. Mécanismes moléculaires

Sur le plan moléculaire, différents gènes ont pu être impliqués dans la genèse de la réduction néphronique, tels que le gène de la midkine, et c-ret, dont l'expression est conditionnée par le rétinol. Le transcriptome s'est cependant révélé largement altéré dans les modèles expérimentaux de RCIU avec programmation d'une HTA à l'âge adulte, dans notre expérience. C'est dans le rein également que des modifications épigénétiques ont pu être mises en évidence. Les phénomènes épigénétiques affectent durablement l'expression des gènes (et non la séquence de l'ADN) par des mécanismes de méthylation-déméthylation de l'ADN ou d'acétylation ou de méthylation des histones, rendant la chromatine accessible ou non accessible aux facteurs de transcription. Il est manifeste d'autre part que les ARN régulateurs jouent également un rôle important dans les modifications épigénétiques. La déméthylation du gène p53, et son activation dans l'accélération de l'apoptose a par exemple été démontrée au niveau du rein au cours d'une restriction de croissance intra-utérine par ligature de l'artère utérine chez le rat.

La disponibilité de groupements méthyle est en effet liée à l'état nutritionnel et les processus de méthylation-déméthylation sont aussi influencés par la libération de radicaux libres générés par les états d'hypoxie et d'ischémie. Il est cependant probable que des mécanismes épigénétiques interviennent dans d'autres systèmes physiologiques concernés par la programmation précoce.

La recherche est actuellement orientée vers la caractérisation des mécanismes intimes des altérations à long terme liées aux conditions adverses périnatales et au profil de croissance qui s'en suit dans l'espoir de d'éventuelles voies thérapeutiques, pharmacologiques ou nutritionnelles, et de l'identification de marqueurs précoces de ce risque.

TROIS SITUATIONS GRAVES EN OBSTÉTRIQUE

1/ EXPOSES CLINIQUES

TRAITEMENT CONSERVATEUR DU PLACENTA ACCRETA

Loïc Sentilhes

Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers

La prise en charge des placentas accreta nécessite idéalement une équipe expérimentée (obstétriciens et anesthésistes ayant une expérience dans la prise en charge médicale et chirurgicale des hémorragies graves de la délivrance), un plateau technique adéquat (réanimation maternelle, unité d'embolisation et établissement français du sang sur le même site que la maternité), voire la disponibilité d'autres compétences humaines (urologue, chirurgien vasculaire). Le dépistage prénatal des placentas accreta est donc essentiel pour pouvoir organiser de façon optimale l'accouchement de ces patientes [1]. L'accouchement de toute patiente chez qui un placenta accreta est suspecté à l'imagerie doit être, selon nous, programmé dans une structure adaptée. En cas de suspicion de placenta accreta, une césarienne sera idéalement programmée autour de 36-38 SA, en fonction de l'existence ou non d'épisodes de métrorragies à répétition au cours de la grossesse [2]. L'organisation humaine et technique de la césarienne doit prévoir la possibilité d'une césarienne en urgence si une hémorragie survient avant la date de la césarienne programmée. Cette situation est fréquente puisqu'elle surviendrait dans environ 27% des cas [3].

Le traitement conservateur consiste à extraire l'enfant, à nouer puis couper le cordon ombilical à sa base, à laisser en place in situ soit la totalité du placenta soit la seule portion accreta du placenta, à

refermer l'hystérotomie, et à surveiller en post-opératoire la survenue possible d'une infection, la délitescence du placenta par nécrose et l'obtention ultérieure de la vacuité utérine. Il peut être aussi réalisé après un accouchement par les voies naturelles en cas d'absence de plan de clivage lors de la délivrance manuelle, qui ne devra pas alors être forcée. Le traitement conservateur permet d'éviter une hystérectomie dans 78,4% des cas, mais est associée à un risque de transfusion (41,9%), d'infection (28,1%) et de morbidité maternelle sévère (6%) [3]. Une mort maternelle a en particulier été observée chez une patiente présentant un tableau d'aplasie, de néphrotoxicité et de choc septique (péritonite), 3 mois après l'injection de méthotrexate dans le cordon ombilical. Le traitement conservateur nécessite une surveillance prolongée afin de s'assurer de la délitescence placentaire, de l'obtention d'une vacuité utérine, et de l'absence de complications ultérieures en particulier infectieuses. Dans l'étude rétrospective multicentrique française portant sur 167 cas de placentas accreta (59% de placentas partiellement laissés en place et 41% de placentas totalement laissés en place), une vacuité utérine était obtenue spontanément dans 75% des cas après un délai médian de 13,5 semaines. Une résection hystéroscopique et/ou un curetage ont été réalisés pour obtenir une vacuité utérine dans 25% des cas avec un délai médian de 20 semaines [3]. Le traitement conservateur s'est développé essentiellement en France, surtout depuis la parution de l'expérience de l'équipe de Port-Royal qui a montré que la morbidité du traitement conservateur était inférieure à celle de la méthode extirpative [4]. En comparaison avec la césarienne-hystérectomie, le principal inconvénient du traitement conservateur est la longueur de la prise en charge et la nécessité d'un suivi prolongé de plusieurs mois; tandis que le principal avantage est la conservation utérine et donc la préservation de la fertilité. En effet, la fertilité et le pronostic obstétrical ultérieur des patientes ayant un désir de grossesse après traitement conservateur ne semblent pas être altérés [5]. Le risque principal en cas de nouvelle grossesse semble être la récurrence de placenta accreta estimée à environ 30% [5]. En cas de placenta percreta avec invasion vésicale, il est possible que le traitement conservateur ait une morbidité maternelle inférieure au traitement radical (césarienne-hystérectomie avec +/- cystectomie partielle) [1, 3, 6].

1. Sentilhes L, Kayem G, Ambroselli C, Grangé G, Resch B, BouSSION F, Descamps P. Placenta accreta: fréquence, diagnostic prénatal, prise en charge. *Presse Med* 2010 ;39 :765-77.
2. Kayem G, Sentilhes L, Deneux-Tharoux C. Management of placenta accreta. *BJOG* 2009;116:1536-7.
3. Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, et al. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2010;115:526-34.
4. Kayem G, Davy C, Goffinet F, Thomas C, Clement D, Cabrol D. Conservative versus extirpative management in cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2004;104:531-6.
5. Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, et al. Fertility and pregnancy outcomes followin conservative treatment of placenta accreta. *Sous presse dans Hum Reprod.*
6. Sentilhes L, Resch B, Clavier E, Marpeau L. Extirpative or conservative management for placenta percreta ? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1075-6.

PLACENTA ACCRETA – L'ATTITUDE BELGO-ALLEMANDE

F. Chantraine - J-M Foidart

Service de Gynécologie-Obstétrique (site CHR Citadelle), ULg, Liège

La prévalence réelle des placentas accreta, très souvent partiels, ne peut être établie. En effet, ils se résolvent le plus souvent par une délivrance manuelle pour décollement incomplet. Aucune confirmation anatomopathologique ne peut être faite dans ces situations où la gestion obstétricale est classique et bien codifiée. La délivrance manuelle peut être due à d'autres causes (p.ex. : atonie relative). Dans leur étude portant sur 310 placenta accreta, Gielchinsky et al ont fait la même constatation (1). C'est pour cette raison que nous avons décidé d'analyser ici les cas de placenta in- et percreta ou un diagnostic prénatal est plus évident si l'examineur est attentif au site d'implantation. Les placentas percretas sont moins fréquents que le type accreta mais induisant une plus grande morbidité et même mortalité maternelle et fœtale.

On rapporte l'expérience de 8 centre périnatales (7 centres Allemands et le CHR Citadelle de Liège) acquise dans la gestion de 54 cas de placenta in- ou percreta.

Le diagnostic anténatal du placenta percreta est primordial pour planifier l'accouchement dans un centre adéquat. La décision de réaliser une hystérectomie per-césarienne ou de laisser le placenta en place en attendant une délivrance spontanée est prise en fonction de l'extension de l'infiltration, de l'état hémodynamique de la patiente et de son désir de fertilité. Le risque infectieux et de saignement

brutal ne doit pas être négligé en cas d'un traitement conservateur laissant le placenta in situ. Cette situation implique une surveillance étroite du post-partum à long terme.

1. Gielchinsky Y., Rojansky N., Fasouliotis S.J. and Ezra Y. Placenta accreta--summary of 10 years: a survey of 310 cases. *Placenta* 2002; 23: 210-214.

SEPSIS ET GROSSESSE
Dr C. Fischer - Pr A. Benachi
Hôpital Antoine Béclère – 92 Clamart

Si l'incidence des bactériémies dans la population obstétricale est élevée, notamment chez les parturientes hospitalisées (10%), seule une faible proportion développe un sepsis sévère ou un choc septique.

La mortalité maternelle d'étiologie infectieuse représente dans les pays développés 3 à 12% des causes de décès et autour de 30% dans la sous population représentée par les avortements et MFIU.

En cas de choc septique, la mortalité globale dans la population générale est de 30 à 60%, mais elle est plus basse dans la population obstétricale (10 à 50% selon les études). Les facteurs « protecteurs » sont liés à l'âge, l'absence de co-morbidités et à l'origine du foyer infectieux (le plus souvent pelvien) accessible à la chirurgie ou au drainage.

Ainsi la tolérance immunitaire relative liée à la grossesse (modifications de la balance pro/anti-inflammatoire) contribue à réduire la réponse clinique, l'augmentation du volume circulant et la baisse des résistances périphériques permettent à la femme enceinte de mieux tolérer l'hypovolémie.

A l'inverse les modifications de perméabilité membranaire, de volumes pulmonaires, de pression oncotique et les altérations précoces de la fonction myocardique s'accompagnent d'un risque accru d'œdème pulmonaire : l'insuffisance respiratoire est ainsi plus souvent au premier plan que la défaillance hémodynamique.

Les scores prédictifs du sepsis sévère ne sont pas validés chez la femme enceinte car les modifications physiologiques hémodynamiques et hématologiques liées à la grossesse interfèrent avec les définitions utilisées pour la population générale.

Au plan thérapeutique, la prise en charge repose sur une antibiothérapie précoce probabiliste, à large spectre couvrant les germes très largement majoritaires (E Coli, Streptocoques, klebsielles, mycoplasmes) responsables des pyélonéphrites et chorioamniotites. Simultanément, le foyer infectieux doit être identifié, si nécessaire à l'aide des outils diagnostiques appropriés.

Dans les formes sévères, l'initiation immédiate des mesures thérapeutiques améliore la survie : la réanimation doit donc débiter aux urgences, avant le transfert en unité de soins intensifs, selon les principes « Early Goal Directed Therapy », sachant que les objectifs appropriés (en terme de PVC, PAM, sVO₂, diurèse) restent à préciser chez la femme enceinte, constamment exclue des études conduites sur ce sujet.

L'utilisation de la protéine C activée recombinante n'est pas évaluée pendant la grossesse et expose potentiellement à un risque hémorragique accru ; en revanche l'utilisation des corticoïdes n'est pas contre indiquée, aux posologies actuellement recommandées dans le choc septique.

Parmi les agents responsables de tableaux sévères, on observe depuis 1980 une résurgence inexplicable des infections invasives à Streptocoque A (STSS Streptococcus Toxic Shock Syndrome) grevées d'une mortalité maternelle et foetale élevées. Plutôt que des facteurs de virulence bactérienne certains polymorphismes génétiques impliqués dans la réponse immunitaire pourraient être associés à ces formes fulminantes.

Dans tous les cas les indications d'extraction fœtale sont guidées par le terme de la grossesse et la gravité du tableau maternel. Les éléments décisionnels comportent, outre l'origine du foyer infectieux (s'il s'agit du contenu utérin), les contraintes sur la réanimation maternelle (notamment la mécanique ventilatoire) et les conséquences fœtales de l'état de choc maternel.

**UTILISATION DU CELL SAVER POUR L'HEMORRAGIE SEVERE PER CESARIENNE.
FAISABILITE, BENEFICES-RISQUES
EXPERIENCE DE 3 ANS EN MATERNITE DE RECOURS MATERNEL
Emmanuelle Jaillette, Catherine Barre-Drouard, Anne-Sophie Ducloy-Bouthors
Maternité Jeanne de Flandre, CHRU Lille**

La place du récupérateur de sang épanché est bien établie dans la stratégie d'économie transfusionnelle des interventions à haut risque hémorragique en chirurgie orthopédique, traumatologique, en neurochirurgie ou encore lors de la prise en charge du polytraumatisé. En obstétrique, le risque d'embolie amniotique était historiquement le premier frein à son utilisation. Néanmoins, certains travaux récents mettent en évidence l'intérêt et la sécurité de l'utilisation de cette technique lors de circonstances obstétricales à haut risque hémorragique. Ainsi le seuil transfusionnel étant de 8 g/dl, le pourcentage de patientes césarisées devant bénéficier d'une transfusion sanguine homologue en péripartum est estimé entre 3,1% à 5%. Depuis 2007, le service dans lequel se déroule l'étude dispose d'un récupérateur de sang épanché (RSE), le CATS[®], principalement utilisé lors des césariennes à haut risque hémorragique.

L'objectif principal de ce travail était de montrer l'impact du RSE en termes d'épargne transfusionnelle en anesthésie obstétricale pour césarienne à haut risque hémorragique. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la durée de séjour hospitalier chez les patientes ayant bénéficié d'une autotransfusion par RSE, ainsi que l'évaluation de la faisabilité de la mise en place d'un tel dispositif.

Méthode : Dans une étude observationnelle, prospective, monocentrique, sur une durée de 3 ans, toutes les patientes ayant bénéficié du RSE pour une césarienne à haut risque hémorragique ont été incluses, ainsi que toutes les patientes césarisées sur la même période ayant saigné >800 mL.

Nous avons utilisé un système informatisé d'autotransfusion avec récupération, lavage, concentration et séparation en continu du sang épanché peropératoire. Ce dispositif, le *continuous autotransfusion system* (CATS[®]), est fabriqué par les laboratoires Fresenius depuis 1995.

Le CATS[®] est un système automatisé composé de plusieurs éléments :

- Un kit de recueil du sang épanché : l'obstétricien dispose d'une canule d'aspiration stérile dédiée au système CATS[®]. Sur cette canule est insérée une tubulure amenant en continu du sérum physiologique hépariné (héparine non fractionnée : 25000 UI par litre de sérum salé isotonique) ; on évite donc la coagulation du sang recueilli. Le sang ainsi aspiré est conduit vers un bocal ou réservoir filtrant stérile. Le recueil du sang épanché débute après la délivrance afin d'éviter l'aspiration du liquide amniotique.

- Un kit de traitement du sang recueilli : il est constitué d'une chambre de centrifugation et de tubulures. Il se monte à l'intérieur du CATS[®] et permet la restitution du sang. Une fois prise la décision d'utiliser le RSE, le kit de traitement du sang recueilli est préparé en moins de trois minutes avec l'aide d'un infirmier anesthésiste. A partir du bocal de recueil, le sang acheminé vers la chambre de centrifugation est alors lavé et filtré à travers un premier filtre de 170 à 200 microns, permettant ainsi l'élimination des déchets tels que caillots, graisse, héparine, protéines. Les érythrocytes ainsi isolés sont dirigés vers une poche. Un second filtre de 40 microns est interposé entre le transfuseur et la poche de sang restituée à la patiente.

Les caractéristiques du sang recueilli sont les suivantes : hématoците à 60%, absence de plaquettes fonctionnelles, de facteurs de coagulation activés, de produits de dégradation de la fibrine, de débris cellulaires, de matériel thromboplastique ou encore de solution anticoagulante. Le taux d'hémoglobine libre présent dans le sang transfusé est très faible.

La particularité du CATS[®] par rapport aux autres dispositifs de récupération de sang est sa capacité à effectuer les séquences de centrifugation, lavage et transfert dans le même temps. De plus, il peut être mis en route dès le recueil de faibles quantités de sang (50 mL).

Ce type de matériel aux normes CF est soumis à une réglementation stricte avec tenue d'un cahier d'hémovigilance. Un compte rendu de la récupération doit être rédigé.

La rentabilité était définie par la restitution d'au moins l'équivalent d'un CGR homologue. Le système de récupération complet, kit de récupération et kit de traitement coûtant respectivement 45,99 et 84,02 euros. Un CGR de banque avec phénotype élargi et sérologie CMV négative coûte quant à lui approximativement 206 euros au CHRU de Lille. Nous avons estimé que l'utilisation du RSE était financièrement rentable à partir de 200 mL de sang restitué, soit l'équivalent d'un CGR homologue. Cette évaluation ne tenait pas compte du coût d'achat de l'appareil, de ses frais de maintenance, ni de

son usure. L'échec était défini par l'absence de transfusion du sang traité par le RSE. Nous avons recherché le nombre de patientes chez qui le RSE a été la seule source de transfusion sanguine. Les variables recueillies de façon prospective ont été comparées par une analyse univariée.

Résultats : Cent soixante-cinq patientes ont incluses : 45 dans le groupe « RSE+ » et 120 dans le groupe « RSE- ». Les principales indications de l'utilisation du RSE étaient les anomalies d'adhérence ou de topographie placentaires et les malformations utérines. Les caractéristiques cliniques de la récupération du sang épanché sont décrites dans le tableau :

Données relatives à l'utilisation du RSE

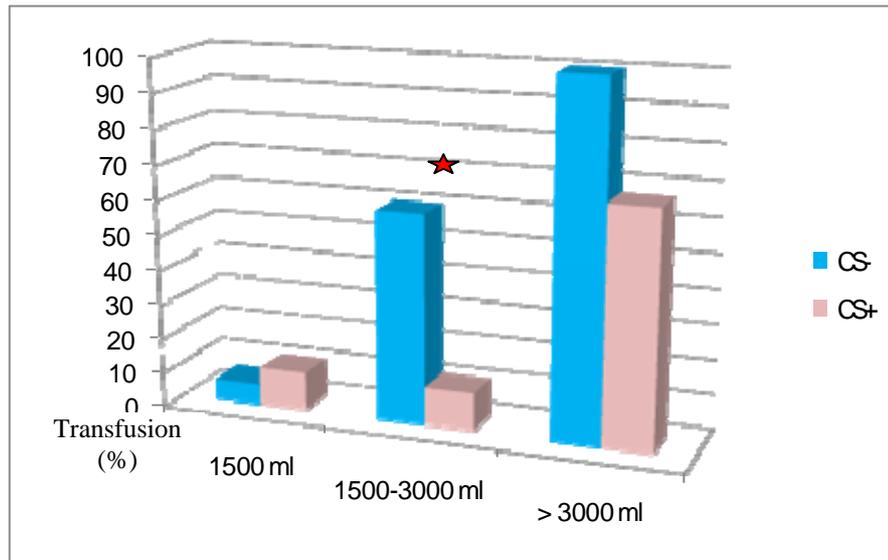
Variables	Population globale n = 45	Saignement < 1500 mL n = 27	Saignement 1500 – 3000 mL n = 9	Saignement > 3000 mL n = 9
Indication RSE				
Anomalie placentaire	26 (57)	11 (41)	7 (78)	8 (89)
Malformation utérine	15 (33)	12 (44)	2 (22)	1 (11)
Phénotype rare	4 (9)	4 (15)	0	0
HRP	1 (2,2)	0	0	0
Eclampsie	1 (2,2)	0	0	0
Traitement	19 (42)	2 (7)	8 (89)	9 (100)
Volume recueil (mL)	1167±1334	305±136	1789±557	3131±1462
Volume transfusé (mL)	245±394	16±59	460±264	666±516

Les variables sont présentées en nombre (%) pour les variables qualitatives et en moyenne ± déviation standard pour les variables quantitatives HRP = hématome rétroplacentaire

Dans le sous-groupe d'hémorragies de 1500 à 3000 mL, 60% des patientes ont été transfusées en CGR homologues dans le groupe « RSE- » *versus* 11% dans le groupe « RSE+ » ($p = 0,020$). Le nombre de CGR homologues administrés était également significativement plus important dans le groupe « RSE- » : 2 (0-6) *versus* 0 (0-3) ($p = 0,014$).

Dans le sous-groupe d'hémorragies > 3000 mL, il existait une tendance à l'épargne transfusionnelle dans le groupe « RSE+ » : 67% de transfusion homologues *versus* 100% dans le groupe « RSE- » ($p = 0,294$). Le nombre de CGR transfusés était également moins important dans le groupe « RSE+ » : 2 (0-10) *versus* 4 (1-12), $p = 0,243$ (figure 1).

Figure 1 : Epargne transfusionnelle en CGR selon les sous-groupes



Pourcentage de patientes transfusées « RSE+ » versus « RSE- » selon le saignement peropératoire.

Par ailleurs, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les taux d'Hb 24 heures et 48 heures après la césarienne. Les IS (indice de saignement) des deux groupes étaient également comparables : 7,4 (3-13) versus 6,2 (3-10) ($p = 0,816$).

Le nombre d'hystérectomies d'hémostase (6 vs 2) ($p0.007$) et la durée de séjour était plus longue dans le groupe « RSE+ ».

Dans le sous groupe de patientes ayant saigné entre 1500 et 3000 mL, le volume moyen de sang autologue transfusé était de 460 mL, soit un équivalent de 2,3 CGR homologues. Dans le sous groupe de patiente ayant saigné plus de 3000 mL, le volume moyen de sang autologue transfusé était de 666 mL, soit un équivalent de 3,3 CGR homologues.

Dans le groupe « RSE+ », 17 patientes ont présenté des saignements > 1500 mL, soit plus de 25% de la masse sanguine. Dix de ces 17 patientes n'ont pas nécessité de transfusion de CGR homologues. Elles ont bénéficié d'un volume moyen de transfusion par le RSE de 600 mL, soit 3 CGR équivalents.

Le faible taux d'échec de mise en œuvre de la procédure (13%) rendait compte de la faisabilité de l'utilisation du RSE. Sur les 45 procédures effectuées, seules 6 ont abouti à un échec d'utilisation du RSE, parmi lesquelles seulement une relative à une erreur de manipulation des circuits (erreur de branchement). A la livraison du CATS®, une formation aux médecins et infirmiers anesthésistes a été organisée par Fresenius. Il existe des sessions régulières d'entraînement organisées par l'anesthésiste référent, avec utilisation de kits dédiés à la formation. Depuis l'apparition du CATS® au bloc obstétrical de l'hôpital Jeanne de Flandres, nous avons observé un meilleur maniement du RSE avec le temps ; le délai de montage du RSE est actuellement d'environ 3 minutes pour une équipe entraînée, permettant ainsi très facilement son utilisation sur hémorragie non anticipée.

Conclusion : Pour certaines indications obstétricales précises, nous avons montré que le RSE était un dispositif fiable et rentable en termes d'économie transfusionnelle de sang homologues dès lors que le volume de saignement dépassait 1500 mL.

References:

Rosencher N, Ozier Y., Conseiller C, Autotransfusion per- et postopératoire. Conférence d'actualisation SFAR 1999;147-160.

Jansen AJ, van Rhenen DJ, Steegers EA, Duvekot JJ: Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstet & Gynecol survey* 2005;60(10):663-671.

Bocquet-Lecinq A., Brice A., Mercier FJ., Récupération peropératoire du sang (cell saver) en gynécologie-obstétrique, *MAPAR* 2005, 279-287.

Camann, Cell salvage during cesarean delivery: is it safe and valuable? *IJOA* 1999;8(2):75-76.

Allam J, Cox M, Yentis SM: Cell salvage in obstetrics. *IJOA* 2008;17(1):37-45.

Catling S, Joels L: Cell salvage in obstetrics: the time has come. *BJOG* 2005; 112(2):131-132.

L'IGFBP-1, MARQUEUR DE L'EMBOLIE AMNIOTIQUE ?

Dr Matthieu Legrand (1, 2), Dr Françoise Muller (3)

- (1) Département d'Anesthésie-Réanimation-SMUR, Hôpital Lariboisière, APHP, Paris, France
(2) Laboratoire d'Anesthésiologie, EA 322, Laboratoire d'Etude de la Microcirculation, EA 3509, UFR de Médecine, Université PARIS 7-Denis Diderot
(3) Laboratoire de biochimie, Hôpital Robert-Debré, APHP, Paris

L'embolie amniotique (EA) est une complication rare de la grossesse ayant une incidence estimée à 1/13000 à 1/80000 grossesses . L'EA est souvent fatale et demeure la deuxième cause de mortalité maternelle en France . Cependant la mise en place de mesures de réanimation intensive par des équipes spécialisées se sont avérées efficaces chez des patientes présentant une EA .

Le diagnostic d'EA est souvent porté sur un ensemble de signes cliniques et biologiques associant l'état de choc, la détresse respiratoire aiguë, des manifestations neurologiques à type de convulsions et une coagulation intravasculaire disséminée se traduisant souvent par une hémorragie du post-partum . Le diagnostic de certitude n'est que rarement établi car reposant sur la mise en évidence de matériel chorioamniotique et fœtal dans la circulation maternelle et les tissus, notamment pulmonaires, sur des pièces autopsiques ou dans du liquide de lavage broncho-alvéolaire . L'absence de test diagnostique de référence et le diagnostic de certitude difficile à obtenir rendent difficile la mise en place de procédures thérapeutiques protocolisées ou la constitution de recueils prospectifs d'EA qui permettrait d'améliorer sa prise en charge avec un diagnostic précoce et une réanimation optimisée . A ce jour, il n'existe pas de méthode fiable et simple à réaliser pour le diagnostic d'EA. L'utilisation de marqueurs chorioamniotiques dans la circulation maternelle pourrait s'avérer être une méthode de détection appropriée, simple et peu coûteuse. L'Insulin-like Growth Factor binding Protein-1 (IGFBP-1) est une protéine de croissance choriale présente en quantité très importante dans le liquide amniotique et quasi indétectable dans le plasma (taux environ 1000 fois supérieurs aux taux plasmatiques) . Nous avons mis en évidence la présence d'IGFBP-1 à des taux plasmatiques anormalement élevés chez une cohorte de patientes présentant des tableaux caractéristiques d'EA, certains prouvés histologiquement. La recherche plasmatique d'IGFBP-1 chez une autre cohorte de patientes après accouchement par voie basse non compliqué ou accouchement pas césarienne (n=30) s'est quant à elle avérée négative. De même, l'IGFBP-1 n'a pu être détectée dans le plasma de patientes présentant une hémorragie du post-partum (n=17). Ces résultats laissent à penser que la détection de taux élevés d'IGFBP-1 dans le plasma de parturiente signe le passage en quantité anormalement importante de liquide amniotique dans la circulation maternelle et pourrait s'avérer être un moyen de diagnostic précoce de l'embolie amniotique.

NOUVELLES RECOMMANDATIONS

CONCERNANT L'UTILISATION DU PLASMA FRAIS CONGELÉ

Anne Godier (1), Sophie Susen (2), Dan Benhamou (3)

- 1- Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Université Paris Descartes, Hôtel-Dieu, Paris,
2- Pôle d'Hématologie et de Transfusion, Université Lille Nord de France, Hôpital universitaire de Lille,
3- Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Université Paris-Sud, Centre Hospitalier Universitaire Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre

Les recommandations de l'Afssaps concernant l'utilisation de plasma frais congelé (PFC) sont en cours de réécriture. Elles reprennent l'esprit de celles de 2002 qu'elles mettent à jour en prenant en compte les données récentes publiées. Deux idées directrices guident ces recommandations : d'une part la nécessité de restreindre encore les prescriptions inadaptées de plasma, en rappelant par exemple que la correction d'anomalies biologiques en l'absence de saignement n'est pas une indication et d'autre part, le développement d'une prise en charge précoce et intensive des troubles de coagulation des hémorragies massives. Or, en obstétrique la littérature concernant la prise en charge de ces hémorragies massives est pauvre ; les modifications qui pourront être apportées s'appuient donc essentiellement sur les études menées en traumatologie. Borgman a ainsi été le premier à mettre en évidence que l'augmentation des ratio PFC:CGR (>1:1,4) était statistiquement associée à une réduction de la mortalité dans une cohorte rétrospective de patients polytraumatisés et massivement transfusés pris en charge dans un hôpital militaire pendant la guerre d'Irak. D'autres études ont suivi, tant dans des populations militaires que civiles, mettant en évidence la même association entre augmentation des ratio et réduction de mortalité. Elles suggèrent ainsi que le

recours à des ratio proches de 1 permettrait d'améliorer le pronostic des patients même si une qualité méthodologique critiquable et de nombreux biais limitent la portée de ce message.

En obstétrique, plusieurs arguments conduisent à des modifications des pratiques transfusionnelles du PFC. D'une part l'apparition de la coagulopathie au cours d'une hémorragie de la délivrance peut être rapide, favorisée par le début brutal et l'intensité de son débit, ce qui justifie de ne pas retarder sa prise en charge. D'autre part, la transfusion de plasma aux posologies longtemps recommandées apporte des quantités modérées de facteurs de la coagulation qui ne modifie que peu les valeurs de TQ. Par conséquent, en cas d'hémorragie, obstétricale ou non, l'augmentation des doses de plasma est nécessaire pour traiter efficacement la coagulopathie. Ces données vont être reprises dans les nouvelles recommandations. Celles-ci distinguent l'hémorragie massive des hémorragies d'intensité modérée et peu évolutives, pour lesquelles, comme par le passé, l'administration de PFC reste guidée en priorité par les tests de laboratoire et sera indiquée pour un ratio temps de Quick malade/ temps de Quick témoin >1,5 (soit un TP <40% environ). A l'inverse, l'hémorragie massive ou potentiellement massive, peut être définie, d'une façon approximative mais aisée à évaluer, par la nécessité d'un débit de transfusion élevé soit la transfusion de plus de 5 CGR en 3 heures ce qui sous entend la notion d'un débit important de saignement. La prise en charge est alors très différente puisque tout retard aggrave la coagulopathie, par consommation, dilution par les solutés de remplissage, installation d'un état de choc, d'une acidose métabolique et développement d'une hypothermie. Les recommandations souligneront la nécessité que la transfusion de PFC débute au plus vite, idéalement en même temps que celle des concentrés érythrocytaires. En cas d'hémorragie massive, le volume de plasma nécessaire à la correction de la coagulopathie est important, comme l'illustrent les études des polytraumatisés militaires. Par conséquent, les PFC sont donc transfusés en association avec les concentrés érythrocytaires avec un ratio PFC:CGR compris entre 1:2 et 1:1, dans une stratégie d'association qui pourrait tendre vers la composition du sang total.

Pour permettre l'initiation sans délais de cette transfusion de PFC la mise en place de protocoles de transfusion massive est nécessaire dans les maternités. Associés à une attitude rigoureuse et systématisée permettant de mettre en évidence le plus précocement possible les hémorragies du post partum, ces protocoles visent à réduire les délais d'initiation de la transfusion (Coursiers, décongélation sur appel du samu...).

Enfin, le fibrinogène doit être l'objet d'une attention particulière. La concentration de fibrinogène est un facteur prédictif de la sévérité d'une hémorragie de la délivrance puisqu'un taux inférieur à 2 g/l a une valeur prédictive positive de 100% d'hémorragie sévère. La mesure de cette concentration est un moyen validé de surveillance de l'évolution. Le thromboélastographe permet une détection rapide des dys-hypofibrinogénémies, avec une bonne corrélation avec les résultats de laboratoire. Si le caractère prédictif d'une diminution précoce du fibrinogène est un argument pour envisager un bénéfice potentiel à l'administration de concentrés de fibrinogène sans délais, les seuils ne sont pas définis à ce jour.

Les recommandations concernant les PFC vont aider à formaliser la gestion des hémorragies de la délivrance. Néanmoins de nombreuses questions restent en suspend et seuls des protocoles de recherche clinique impliquant le plus grand nombre permettront de clarifier davantage les schémas de prise en charge.

1. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, Sebesta J, Jenkins D, Wade CE, Holcomb JB. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63:805-13.
2. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol*. 2004 Apr;125(1):69-73.
3. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46(8):1279-85.
4. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):266-73.
5. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG* 2009;116(8):1097-102.

THROMBOSE VEINEUSE SUPERFICIELLE (TVS) : QUOI DE NEUF ?

MALADIE DE MONDOR : EST-CE DU PASSE ?

ANEVRISME DE L'AORTE CHEZ LA FEMME :

PLUS GRAVE QU'ON NE LE CROIT !

Laroche JP (1), Brisot D (1), Coupé M (1), Khau Van Kien A (1), Zappala Ch (1), Boge G (1,2), Raczka V (1), Galanaud JP (1), Soulier Sotto V(1), Tapon M (1), Perez Martin A(2), Schuster I(2), Dautzat M(2), Quéré I (1).

(1) Médecine Vasculaire, Hôpital Saint Eloi, 80 Av Augustin Fliche, 34295 MONTPELLIER Cedex 5

(2) Service d'Exploration et de Médecine Vasculaire, CHU Nîmes, 30029 Nîmes cedex.

echoraljp@free.fr

« NEWS VASCULAIRES », une nouvelle approche de la communication, il ne s'agit pas de « brèves de comptoir » vasculaires mais de mises au point sur des thèmes en pleine évolution ou alors pour briser certaines idées reçues.

A/ Thrombose Veineuse Superficielle (TVS) : quoi de neuf ?

Deux études récentes POST (1) et CALISTO (2), nous en apprennent plus à la fois sur l'épidémiologie des TVS et sur leur approche thérapeutique. Notre propos concerne les TVS variqueuses et sur veines saines. Les enseignements de POST (1) (étude observationnelle, 844 patients, prospective) : les TVS appartiennent aux affections graves puisque 26% d'entre elles s'accompagnent au moment du diagnostic d'une thrombose veineuse profonde (TVP) dont 4.1% d'embolie pulmonaire symptomatique. 2.3% des TVS, présente à 3 mois un épisode maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Les facteurs de MTEV associés aux TVS : absence varices, âge > 75 ans, antécédents de MTEV et une TVS extensive. CALISTO(2) qui n'est pas encore publiée mais qui a fait l'objet de communications orales a comparé le fondaparinux 2.5 mg versus placebo pour le traitement des TVS, pendant 6 semaines : 1502 patients dans le bras fondaparinux, 1500 dans le bras placebo avec un suivi de 3 mois. Résultats en faveur du fondaparinux avec persistance de l'effet thérapeutique à distance (réduction du risque relatif de 86%). CALISTO est un essai thérapeutique en faveur du fondaparinux (AMM en attente). Les recommandations 2009 de l'AFFSAPS (3) précisent actuellement les modalités thérapeutiques des TVS : La prescription d'une compression veineuse, de préférence par bandage (en compression élastique ou inélastique selon la clinique et les préférences du praticien), est recommandée à la phase aiguë d'une TVS d'un membre en l'absence de contre-indication (Accord professionnel). Les TVS étendues à la jonction grande saphène veines fémorales peuvent relever d'un traitement anticoagulant à dose curative de la MTEV ou d'un traitement chirurgical (Accord professionnel). Les HBPM à dose prophylactique de la MTEV sont suggérées dans le traitement des TVS pour prévenir le risque de complications thromboemboliques (Grade C). Par extrapolation, le fondaparinux à dose prophylactique de la MTEV est suggéré dans le traitement des TVS pour prévenir le risque de complications thromboemboliques (Accord professionnel). Si un traitement anticoagulant est instauré, il est suggéré de traiter 7 à 30j ours, seules durées de traitement évaluées dans les essais (Accord professionnel). Au totale en 2010, il existe une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des TVS et un traitement bien codifié qui va encore évoluer grâce à CALISTO.

1. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, Gillet JL, Guenneguez H, Leandri C, Mismetti P, Pichot O, Leizorovicz A; POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study *Ann Intern Med.* 2010 Feb 16;152(4):218-24.
2. Decousus H, et al "Fondaparinux 2.5mg for the treatment of symptomatic, isolated superficial vein thrombosis (SVT): Preliminary data from the randomized placebo-controlled CALISTO Trial (on behalf of the CALISTO Investigators)" *ASH* 2009; Abstract 171
3. P. Mismetti, J.-M. Baud, F. Becker, F. Belmahdi, P. Blanchard, J. Constans, F. Couturaud, P. Debourdeau, L. Drouet, N. Dumarcet, E. Ferrari, J.-P. Galanaud, P. Girard, B. Hay, S. Laporte, J.-P. Laroche, A. Leizorovicz, F. Liard, I. Mahé, G. Meyer, E. Oger, F. Parent, I. Quéré, M. Samama Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. *Journal des Maladies Vasculaires*

B/ Maladie de Mondor : est-ce du passé ?

La maladie de Mondor décrite en 1935, est une affection rare, le plus souvent localisée au niveau de la paroi thoracique antérolatérale et dans la région mammaire. Il s'agit d'une thrombose veineuse superficielle survenant sur une veine saine spontanément régressive, affection bénigne le plus souvent. Une autre maladie de Mondor existe actuellement, la thrombose de la veine dorsale superficielle de la verge décrite pour la première fois par Braun Falco (1) en 1955. La littérature anglo saxonne a consacré le terme « penile Mondor's disease ». On comptabilise actuellement dans la littérature 400 cas de maladie de Mondor thoracique pour 44 cas de localisation pénienne. Il faut cependant reconnaître cette localisation bien particulière. Elle survient après une activité sexuelle intense chez des sujets jeunes de moins de 50 ans. Il peut s'agir parfois d'une cause locale irritante, une infection locale notamment. On peut aussi la retrouver dans les suites d'une intervention chirurgicale pour hernie inguinale. D'autres étiologies : injections de produits intraveineux au niveau de la verge (toxicomanie), compression veineuse par une tumeur locale ou un globe vésical, atteinte néoplasique dans un autre territoire (exceptionnelle). Au stade aigu les thérapeutiques proposées sont variables : un antiplaquettaire (aspirine) et un AINS pour certains, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à titre préventif ou curatif pour d'autres pendant 15 jours. Les AINS ou un antiphlogistique par voie locale sont utiles. Pour des stades très évolués qui ne répondent pas au traitement médical, il a été proposé un éveinage de la veine dorsale superficielle, voire une thrombectomie chirurgicale mais le plus souvent les AINS par voie locale et générale sont suffisants. Le plus souvent comme pour la localisation thoracique, la localisation pénienne est bénigne, le diagnostic de certitude est apporté par l'écho Doppler qui visualise la thrombose(2).

1. Braun-Falco O. Zur Klinik, histologie, und pathogenese der strangformigen oberflächlichen phlebitiden *Dermatol Wochenschr* 1955 ; 132 : 705-715
2. H. Zidani a, M. Foughali b, J.-P. Laroche Thrombose veineuse superficielle au niveau de la verge : maladie de Mondor ? À propos d'un cas et revue de la littérature, *Journal des maladies vasculaires*, à paraître 2010, article accepté et en ligne sur www.emc-consulte.com

C/Anévrisme de l'aorte chez la femme : plus grave qu'on ne le croit !

Si l'anévrisme de l'aorte abdominale sous rénale est l'apanage de l'homme (4 à 9% des hommes de plus de 65 ans), la femme n'est pas épargnée et surtout le risque de rupture est plus important chez la femme que l'homme. La progression est plus rapide chez la femme à partir d'un diamètre antéro postérieur de 40 mm. Le risque de rupture plus élevé chez la femme que chez l'homme (RR 3) et enfin le risque opératoire est plus élevé chez la femme (RR 1.5) (1). Si l'indication chirurgicale chez l'homme se situe à partir d'un diamètre de 50/55 mm, il faut retenir plutôt 40 mm chez la femme dont l'aorte native est comprise entre 16 et 18 mm pour 18/22 mm pour l'homme. La Société française de médecine vasculaire recommande ainsi un dépistage ultrasonique d'AAA pour : les femmes de 60 à 75 ans tabagiques ou hypertendues ; les femmes de plus de 75 ans tabagiques, sans comorbidité lourde et ayant une espérance de vie sensiblement normale pour l'âge ; les hommes et les femmes de plus de 50 ans ayant une histoire familiale d'AAA (parents ou collatéraux au 1 degré), et ce d'autant plus que plusieurs parents ou collatéraux ont et ou sont concernés ou qu'il y a un antécédent familial direct de rupture d'AAA (2). Il faut donc s'intéresser à l'anévrisme de l'aorte abdominale chez la femme. Comme il est maintenant admis que la coronaropathie est sous diagnostiquée et sous traitée chez la femme, il faut bien admettre que jusque très récemment on n'a pas pris la juste mesure de l'anévrisme de l'aorte chez la femme, anévrisme dont les facteurs de risque sont identiques dans les 2 sexes. Un chiffre à noter on retrouve pour 100 anévrismes de l'aorte abdominale dépistées, 90 chez l'homme, et 10 chez la femme mais à potentiel évolutif plus péjoratif pour la femme (décès par rupture).

1. Solberg S. et al Increased Growth Rate of Abdominal Aortic Aneurysms in Women. The Tromsø Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 145-49
2. Becker F, maladie aortique chez la femme, *Presse Med* 2009, vol 39, N°2,249-253.

IMPORTANCE DE L'INTERROGATOIRE DANS L'EVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE EN PRE-OPERATOIRE. MISE EN PLACE D'UN QUESTIONNAIRE STANDARDISE

Nadine Ajzenberg

Département d'Hématologie et d'Immunologie Biologiques - Hôpital Bichat Paris.

Fanny Bonhomme

Service d'Anesthésiologie Hôpitaux Universitaires de Genève

Marc Samama

Département d'Anesthésie, Hôpital Hôtel Dieu Paris

En France les recommandations publiées conjointement par la SFAR et l'ANAES en 1998 **soulignent l'importance de l'interrogatoire et de l'examen clinique dans la recherche d'une anomalie de la coagulation avant chirurgie.** Cependant, le bilan d'hémostase pré-opératoire comprenant TCA, TQ et numération plaquettaire est encore réalisé très fréquemment à titre systématique. Ainsi lors d'une enquête réalisée auprès de 204 anesthésistes français, ce bilan pré-opératoire (TQ, TCA, plaquettes) était réalisé chez plus de 90% des patients et n'était regardé que par 39% des médecins avant l'acte chirurgical. Les données de la littérature montrent clairement une absence de corrélation entre ces tests réalisés systématiquement en pré-opératoire et l'existence d'un problème hémorragique post-opératoire. La sensibilité des tests est médiocre variant, selon les études, entre 0 et 33% alors que la spécificité est de 84 à 100%. Des recommandations similaires existent au niveau européen et préconisent un bilan d'hémostase orienté par l'interrogatoire et l'examen clinique. Ces recommandations concernent surtout des patients de chirurgie générale.

Quelques études ont été spécifiquement réalisées dans un contexte obstétrical. Une enquête réalisée auprès de 435 maternités françaises a montré que le bilan d'hémostase (TQ, TCA, numération plaquettaire) était fait chez 93% des parturientes avant anesthésie péridurale. Cependant 35% des médecins anesthésistes interrogés jugeaient qu'aucun examen biologique n'était nécessaire. 36% d'entre eux estimaient que l'interrogatoire ou l'examen clinique était l'élément le plus important. Un bilan comportant TCA, TQ, fibrinogène et numération plaquettaire a été réalisé chez 797 parturientes. Le TCA et le TQ étaient normaux dans tous les cas et les auteurs préconisent de ne plus réaliser à titre systématique ces analyses avant analgésie péridurale obstétricale. Ces résultats sont probablement expliqués par les modifications physiologiques de l'hémostase au cours de la grossesse qui correspondent essentiellement à une augmentation physiologique des facteurs VII, VIII, Willebrand, X et du fibrinogène; le taux de facteur XI reste inchangé. Ainsi une anomalie spécifique de l'un de ces facteurs est très difficilement évaluable par les temps de coagulation globaux tels que le TCA ou le TQ, dont la valeur normale est faussement rassurante.

Il apparaît donc que **l'interrogatoire bien conduit est un élément clef dans le dépistage des risques hémorragiques** avant geste chirurgical. Un score hémorragique a permis de mieux évaluer, chez les porteurs de maladie de Willebrand de type 1, le risque hémorragique après chirurgie ou extraction dentaire. Ce score repose sur un interrogatoire très précis qui tient compte de la localisation des saignements, de leur quantité et du traitement nécessaire pour arrêter l'épisode hémorragique. Ce questionnaire a montré que parmi les 215 sujets contrôles interrogés, un seul avait plus que 2 antécédents hémorragiques (spécificité de 99.5%) alors que 21 parmi les 42 patients atteints de maladie de Willebrand atteignaient un tel score (sensibilité de 50%). Les limites de ce score sont le fait qu'il a été validé uniquement dans la maladie de Willebrand de type 1 et chez l'adulte. Si l'histoire personnelle est non contributive, le score est non valable. De même s'il existe un risque thrombotique celui-ci peut masquer le risque hémorragique.

Ainsi dans le cadre de nouvelles recommandations que nous sommes en train d'élaborer en commun entre la SFAR et le GEHT, nous souhaitons évaluer et valider un questionnaire qui sera adapté à tout patient bénéficiant d'une consultation d'anesthésie avant acte chirurgical. Ce questionnaire a été élaboré par l'équipe d'Anesthésie des Hôpitaux Universitaires de Genève, à partir de celui validé dans la maladie de Willebrand de type 1 et est en cours d'évaluation. Le seuil de 2 réponses positives semble un bon critère pour détecter les anomalies hémorragiques. Nous souhaiterions le valider également lors de consultation d'anesthésie obstétricale.

En conclusion, le bilan d'hémostase systématique comprenant TQ, TCA plaquettes est inutile et inefficace et peut être faussement rassurant pour dépister une anomalie biologique à risque hémorragique. **Un interrogatoire précis sur les antécédents hémorragiques personnels et familiaux guidé par un questionnaire en cours d'évaluation sera probablement très utile et permettra de cibler les patients nécessitant une exploration biologique adaptée.** Bien évidemment si l'interrogatoire est impossible ou non contributif, un bilan biologique sera à discuter.