

Depuis 15 ans, le Club de Périfoetologie organise des réunions sur des sujets réputés difficiles et polémiques. Son seul objectif est de fournir à la communauté médicale une information claire et loyale. Pour ce faire, il utilise un certain nombre de moyens : la pluridisciplinarité, les exposés contradictoires et les débats qui donnent à ces réunions une grande liberté de ton. C'est ce même effort rationnel et pragmatique qui l'a conduit à organiser en 2003 une Conférence de Consensus « Thrombophilie et Grossesse » labellisée par l'ANAES. En témoignage de ce travail, la Haute Autorité de Santé l'a accueilli récemment au sein de son « Comité Périnatalité »

La réunion d'aujourd'hui qui est le prolongement naturel de la Conférence de Consensus ne saurait toutefois aboutir à des Recommandations pour lesquelles la méthodologie est plus exigeante . Son intention est de faire progresser les pratiques sur les points cliniques les plus controversés. Les propositions des Experts qui s'exprimeront seront évaluées en temps réel par l'ensemble des auditeurs qui – nous l'espérons – s'inspirera pour la pratique de ses opinions (parfois hétérodoxes).

INTRODUCTION

LA MEDECINE ET SES AVATARS

Les avatars de la Médecine forment une famille dont la présentation a évolué au cours du temps. La forme initiale relevait très fortement de l'empirisme avec une bonne dose de transmission du savoir sur un mode patrimonial qui n'était pas sans rappeler l'artisanat et le compagnonnage. Cette période de la Médecine vue comme un Art se caractérise par une forte opposition de principe au rationnel de la science jugé « intellectuel ». On peut appeler « médecinose » cette forme clinique de l'exercice médical que nous avons tous connu et qui habite encore certaines spécialités. Un aspect particulier qui a vécu en bonne harmonie avec cette médecinose est la Médecine locale. Celle-ci était la plupart du temps le reflet des convictions d'un mandarin brillant dont l'éclat de la pensée influençait sans preuve ses Elèves. Ainsi, pouvaient coexister en un même lieu et dans un même pays des opinions radicalement opposées que les fidèles obéissants se chargeaient de perpétuer : ainsi, on était d'une Ecole comme on était du Roi ou du Cardinal.

Plus récemment, est apparue la « médecinite », expression médicale du scientisme. Ici, tout doit être démontré. La moindre activité médicale doit être validée, les niveaux de Preuves des publications guident entièrement la pratique médicale qui, avatar désincarné, oublie ses nécessaires références pragmatiques et son contenu compassionnel. Un pas de plus vers l'abstraction scientiste et c'est le territoire de l'onirisme médical que l'on atteint. Les circonstances favorisantes peuvent être liées à certaines attitudes de recherche clinique et à l'extrême rapidité du transfert de connaissances insuffisamment validées. Le rêve du progrès habillé souvent d'un costume fortement scientiscisé aboutit à des changements de pratique parfois radicaux qui sont sources de grandes incompréhensions du public quand l'heure de la révision arrive.

Enfin, la Médecine défensive est un membre de la famille récemment apparue dont on peut comprendre les raisons qui la motivent. Il reste qu'elle pourrait devenir rapidement une perversion de notre système de pensée. Dieu merci, la plupart de ces avatars de la Médecine s'éloignent ou sont en forte régression grâce à l'effort général - celui des Sociétés Savantes – mais également celui des Agences Gouvernementales spécialisées (ANAES / HAS). Gageons que les règles de la vraie Médecine qui sont celles du rationalisme appliqué et de la compassion professionnalisée finiront par s'imposer définitivement.

CŒUR ET ARTERES

AVK et HBPM : RISQUES FŒTAUX

Dr Christine BIRON ANDREANI
Laboratoire d'hématologie - CHU Montpellier

Les traitements anticoagulants pendant la grossesse peuvent donner lieu à deux types de complication : tératogénéicité et saignement.

Concernant l'héparine standard et les HBPM, l'absence de passage placentaire plaide pour l'absence de complications. De nombreux articles y compris récents suggèrent que ces médicaments sont efficaces et sans danger dans ce contexte.

Par contre, les antivitamines K et notamment les dérivés coumariniques en traversant le placenta peuvent potentiellement entraîner à la survenue de complications notamment tératogènes. Les données de la littérature concernant ce problème datent surtout des années 80. C'est dans ces années qu'a été décrit l'embryopathie liée à la Warfarine qui est caractérisée par une hypoplasie nasale et des anomalies des épiphyses ponctuées. Cette embryopathie pourrait atteindre jusqu'à 30% des enfants nés vivants. Le risque est lié à une exposition durant le premier trimestre particulièrement entre la 6^{ème} et 9^{ème} semaine de gestation. Des anomalies sévères du système nerveux central sont rapportées: anomalies oculaires, agénésie du corps calleux, hydrocéphalies et retards mentaux. Une étude en 2001 a mesuré les effets à long terme de l'exposition prénatale des dérivés coumariniques sur la croissance et notamment sur le développement neurologique. Sur une cohorte de 274 enfants exposés comparée à un groupe de 231 enfants non exposés, les auteurs ne trouvaient pas de différence significative. Aucun enfant n'avait de déficit neurologique sévère. Cependant 7 % (18/274) des enfants exposés avaient des dysfonctionnements neurologiques mineurs et combinés lors d'une exposition durant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre de grossesse alors que moins de 1% (2/231) en avaient dans le groupe non exposé. Concernant le risque hémorragique, les antivitamines K peuvent avoir des effets sur le fœtus notamment dans la période du péri-partum combinant les effets anticoagulants et une délivrance traumatique.

Les risques fœtaux doivent être confrontés aux données d'efficacité et de sécurité de ces mêmes molécules chez la mère. Les avantages et inconvénients des héparines et des AVK sont peut-être contradictoires selon l'intérêt de la mère ou de l'enfant. La question du choix thérapeutique notamment chez les femmes porteuses de valves reste difficile.

Bibliographie

- Lepercq J et al. Venous thromboembolism during pregnancy : a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108 : 1134-1140
- Greer IA. et al. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy : a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005; 106: 401-406
- Ginsberg JS et al. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. Thromb Haemost 1989 ; 61 : 197-203
- Ginsberg JS et al. Heparin therapy during pregnancy : Risks to the fetus and mother. Arch Intern Med 1989 ; 149 : 2233-2236
- Hall JAG et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. Am J Med 1980 ; 68 : 122-140
- Wesseling J et al. Coumarins during pregnancy : Long-term effects on growth and development of school-age children. Thromb Haemost 2001 ; 85 : 609-13

Cardiopathie et grossesse : place des AVK.

Recommandations officielles et attitudes pratiques.

Pr Bernard lung
Département de Cardiologie, Hôpital Bichat, Paris.

Le cas de figure le plus complexe pour l'utilisation d'un traitement anticoagulant durant la grossesse est celui des patientes porteuses d'une prothèse valvulaire mécanique. En effet, ces patientes sont exposées à un risque thrombo-embolique particulièrement élevé, qui est majoré par l'hypercoagulabilité liée à la grossesse.

L'utilisation des antivitamines K n'expose pas un surcroît de risque hémorragique. En revanche, il existe un risque d'embryopathie qui est estimé autour de 5 %. Les embryopathies surviennent essentiellement en cas de prescription des antivitamines K. durant le premier trimestre, en particulier entre la 6^{ème} et la 12^{ème} semaine.

L'alternative d'un traitement anticoagulant par l'héparine non fractionnée permet éviter les risques d'embryopathies mais, outre les problèmes de faisabilité, expose à une augmentation considérable des complications thrombo-emboliques, aussi bien périphériques que des thromboses de prothèse. Ceci s'explique essentiellement par la difficulté de l'obtention d'une anticoagulation stable lors d'un traitement par l'héparine par voie sous-cutanée au long cours.

Les héparines de bas poids moléculaire ont l'avantage de permettre une meilleure stabilité de l'effet anticoagulant, mais leur utilisation chez les patientes porteuses de prothèse valvulaire mécanique, en particulier lors de la grossesse, demeure très controversée en raison de l'absence de série importante.

Il existe actuellement un consensus, en particulier dans les recommandations européennes, recommandant l'utilisation des antivitamines K durant les deuxième et troisième trimestres à condition d'effectuer un relais par l'héparine à la 36^e semaine afin d'éviter des complications hémorragiques maternelles et fœtales lors de l'accouchement.

En revanche, il existe pas d'accord concernant les modalités du traitement anticoagulant durant le premier trimestre. Il est actuellement clair que la poursuite des antivitamines K durant la totalité de la grossesse est la solution la plus sûre pour la mère. Cette modalité thérapeutique est conseillée dans les recommandations récentes de la Société Européenne de Cardiologie lorsque la dose d'anticoagulants est faible.

Quelles que soient les modalités d'anticoagulation, il faut souligner qu'une grossesse chez une patiente porteuse d'une prothèse mécanique demeure une grossesse à risque avec, dans une série récente cumulant plus de 1000 grossesses, une mortalité maternelle constamment supérieure à 1%.

En conclusion, le risque de grossesse chez les patientes porteuses mécaniques doit conduire à privilégier la chirurgie conservatrice ou les substituts biologiques chez les femmes jeunes devant être opérées d'une cardiopathie valvulaire. Chez les patientes porteuses d'une prothèse mécanique, les modalités d'anticoagulation durant le premier trimestre doivent être décidées de façon consensuelle entre le cardiologue, l'obstétricien et la patiente qui doit être informée des risques et des avantages de chaque modalité thérapeutique et de la nécessité d'une surveillance étroite.

Références

Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 1998;32:1486-1488.

Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral. Arch Mal Cœur 1998;91suppl:63-79.

Oakley C, Child A, lung B, Presbitero P, Tornos P, for the Task Force on the Management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology.

Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy.

Eur Heart J 2003; 24: 761-781.

Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A., Bussey HI, Horstkotte D, Miller N., Pauker SG. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease—Native and Prosthetic. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:457S-482S.

Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, lung B, Bjornstad H, Lepout C, Hall RJC, Vahanian A.

Recommendations for the management of patients after heart valve surgery.

Eur Heart J 2005 (in press, published online doi:10.1093/eurheartj/ehi426)

ACCIDENTS ISCHEMIQUES CERVEAUX ET ACCIDENTS VASCULAIRES CERVEAUX ASSOCIES A LA GROSSESSE

Pr. J.F. Schved

CHU St Eloi – Laboratoire d'Hématologie - Montpellier

L'incidence d'accidents vasculaires cérébraux associée à la grossesse est faible. Elle est évaluée suivant les études à 4,3 pour 100 000 (Sharshar and al : 1995), 5 pour 100 000 (Cross and al : 1968), 3,8 pour 100 000 (Wiebers and al : 1985). Les travaux les plus récents sont probablement plus précis dans la mesure où ils différencient mieux accident vasculaire cérébral ischémique et accident hémorragique.

L'élément important est qu'en fait il ne semble pas exister une augmentation de risque d'accident vasculaire cérébral d'origine ischémique en cours de grossesse (augmentation non significative), le risque principal se situant dans le péri-partum et le post-partum : l'augmentation de risque dans les six semaines suivant l'accouchement est estimée à 2,4 (8,1 pour 100 000 grossesses).

Certains facteurs de risque peuvent intervenir dans la survenue d'un AVC : maladie valvulaire cardiaque, prothèse valvulaire, drépanocytose, thrombocytémie essentielle. On retrouve en outre les facteurs de risque habituels de maladie artérielle : hypertension, tabac, athérosclérose prématurée. Une place à part doit être

donnée à la pré éclampsie et l'éclampsie : cette situation pourrait, selon certains auteurs, être responsable de 47 % des accidents vasculaires non hémorragiques. Les chiffres sont en fait variables d'une étude à l'autre.

Pour le traitement il faut retenir essentiellement l'intérêt des traitements préventifs lors de la survenue d'une grossesse chez une femme ayant de tels facteurs de risque artériel. Au niveau thérapeutique, les héparines standard ou de bas poids moléculaire peuvent être utilisées. Les antivitamines K gardent leurs contre-indications habituelles (premier et dernier trimestre de grossesse).

La plupart des auteurs s'accorde à reconnaître qu'un antécédent d'accident vasculaire cérébral chez une femme enceinte ne contre indique pas une grossesse ultérieure.

S'ADAPTER A LA GROSSESSE

Modifications PK/PD des HBPM chez la femme enceinte.

Faut-il adapter les doses au cours de la grossesse et du post-partum ?

T. Lecompte, M. Toussaint-Hacquard, D. Wahl, O. Thiebaugeorges

Coordination multidisciplinaire **Nancy thrombose** (avec la participation active de Mme MC Laprevote)

En France, depuis 2001, la restriction de l'utilisation de certaines HBPM à doses prophylactiques a été levée pour les 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse. Les modifications physiologiques induites par la grossesse sont associées à des variations de la pharmacocinétique (PK) des HBPM et la réponse attendue avec ce type de molécule peut être affectée de manière complexe. En effet, pour les aspects PK d'une part, il existe une modification progressive du volume de distribution du médicament (augmentation du volume plasmatique), ainsi qu'une augmentation du débit de filtration glomérulaire entraînant un raccourcissement de la durée de demi-vie des HBPM. D'autre part les modifications du système hémostatique lors de la grossesse et après l'accouchement peuvent être impliquées dans des modifications d'effet anticoagulant : aspect pharmacodynamique (PD).

Il existe des documents de référence (1-4) qui proposent des modalités du traitement adaptées à la grossesse. En ce qui concerne la prophylaxie, les HBPM sont préconisées à dose fixe en 1 injection sous-cutanée par jour, de préférence le soir. La discussion porte plus sur la durée que sur le dosage.

En traitement d'un épisode thrombo-embolique constitué pendant la grossesse, les référentiels recommandent un schéma en 2 injections par jour ; les modalités d'ajustement des doses sont variables. Selon les recommandations françaises, la posologie initiale est calculée en fonction du poids (au moment de l'instauration du traitement) avec ajustement *possible* au cours de la grossesse en fonction de la prise de poids et/ou par surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique au pic c'est-à-dire 3 à 4 h après la dernière injection. Ce point reste délicat car la fourchette thérapeutique à atteindre n'est pas clairement établie ; il faut en outre tenir compte des différences qui existent entre les HBPM. Aucune étude n'a à ce jour montré clairement de corrélation entre l'activité anti-Xa plasmatique et l'efficacité du traitement.

Enfin, il reste un point pratique, qui n'est pas abordé dans les textes de recommandations mais qui nous apparaît comme crucial, c'est la procédure et notamment le site d'injection des HBPM chez la femme enceinte. En effet, il est recommandé d'administrer les HBPM par voie sous-cutanée dans les zones antéro et postéro-latérales de l'abdomen : or ce site pose un problème psychologique à la femme enceinte qui a peur de « piquer son bébé » (en particulier lorsqu'elle réalise elle-même les injections) ; il y a aussi la difficulté induite par la tension du revêtement cutané. Cela a deux types de conséquences : soit l'injection est mal faite, soit elle est faite au niveau d'un autre site d'injection mais à ce jour, il n'existe pas d'étude spécifique de biodisponibilité et de pharmacocinétique des HBPM en fonction du site d'injection.

En pratique à Nancy les cas des femmes enceintes devant recevoir un traitement par HBPM peuvent être discutés dans le cadre d'une **concertation multidisciplinaire**, et les modalités du traitement sont analysées de manière structurée et avec l'aide des conclusions de la conférence française de consensus. Sur une période de 5 ans les observations d'**échec de prévention de la thrombose veineuse** pendant la grossesse et le post-partum discutées dans le cadre de cette coordination se comptent sur les doigts d'une main. En dehors du cas particulier du syndrome des « anti-phospholipides » et des poids extrêmes, nous respectons la posologie unique ; c'est la durée qui est modulée. En cas d'échec lors d'une grossesse antérieure alors que cette prophylaxie est prescrite et d'une nouvelle grossesse débutée à distance de l'arrêt du traitement anticoagulant oral nécessité par l'épisode, quand cet arrêt a paru possible, les hypothèses suivantes sont envisagées (les 4 premières sont relatives à l'analyse des raisons de l'échec, et déterminent évidemment, au moins en partie, le choix thérapeutique) :

- 1- mauvaise réalisation pratique du traitement prophylactique héparinique, y compris rupture de compliance ;
- 2- présence de facteur(s) biologiquement identifiable(s) de risque très élevé(s) : par exemple certains ACC dépendant des phospholipides ;
- 3- mauvaise application des consignes de prévention non médicamenteuse ;
- 4- thrombopénie induite par l'héparine (même si très peu fréquente selon la récente revue systématique de Greer et Nelson-Piercy)
- 5- option d'un élargissement de la période d'administration de l'HBPM ;
- 6- augmentation de sa posologie, soit en doublant les injections quotidiennes, soit en passant au schéma maximal (type 2 injections sous-cutanées quotidiennes de 100 u / kg d'énoxaparine)

L'absence de données solides en la matière rend évidemment ces décisions difficiles.

Références :

- 1- Conférence de Consensus. Thrombophilie et grossesse : prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. 14 mars 2003. Paris.
- 2- Bates S, Greer I, Hirsh J, Ginsberg J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The 7th ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest. 2004; 126 :627S-44S.
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Clinical green top guidelines, guidelines 28 : thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium. RCOG, 2001.
- 3- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Clinical green top guidelines, guidelines 37 : thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. RCOG, 2004. Greer IA, Nelson-Piercy C. LMW heparins for thromboprophylaxis and treatment of VTE in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005; 106: 401-7

Surveillance des plaquettes en cas d'héparinothérapie prolongée : données de la littérature et conclusions pratiques.

Philippe Nguyen
Reims

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont largement utilisées au cours de la grossesse. Elles sont préférées aux héparines non fractionnées (HNF) en raison de leurs propriétés pharmacologiques et d'une meilleure tolérance, hors insuffisance rénale. Dans certaines situations, les HBPM sont administrées dès le début de la grossesse et en période de post-partum. Les modalités de surveillance de la numération plaquettaire doivent donc être envisagées dans ce contexte obstétrical.

Actuellement, les recommandations en France (Vidal 2005) proposent de « pratiquer une numération plaquettaire avant traitement ...puis deux fois par semaine pendant toute la durée du traitement ». Le bien fondé de cette recommandation n'est pas établi ; la fréquence proposée pour la numération plaquettaire pose, à l'échelon individuel, le problème de la compliance de la patiente, de la tolérance du réseau veineux périphérique voire de la spoliation sanguine. Collectivement, le surcoût lié à cette pratique est majeur, non évalué en terme de bénéfice/risque.

Les données de la littérature ne vont pas dans le sens du bien fondé d'une surveillance plaquettaire en cas d'héparinothérapie prolongée en cours de grossesse. Dans la revue générale récente publiée dans Blood (Blood 2005 ; 106 :401-07), les auteurs ont analysé l'ensemble des données publiées sur l'utilisation d'HBPM au cours de la grossesse, soit 81 études exploitables, concernant 2931 patientes. Dans cette cohorte de patientes, aucune observation de TIH n'a été rapportée. Les auteurs de cette étude corroborent ainsi les recommandations de l'ACCP qui invitent à ne pas surveiller les plaquettes chez les patientes traitées exclusivement par HBPM (risque inférieur à 0,1% ; grade de la recommandation 2C).

Dans notre centre, nous proposons une surveillance bi-hebdomadaire de la numération plaquettaire pendant les deux premières semaines de traitement en étant particulièrement vigilants chez les patientes ayant reçu antérieurement une héparine (HNF ou HBPM), puisque des thrombopénies précoces peuvent alors apparaître. Dans les contextes d'auto-immunité, nous proposons de façon arbitraire la poursuite d'une numération plaquettaire une fois par mois et ce jusqu'à la fin de la grossesse. Lorsqu'il existe un risque rénal, nous assortissons la numération plaquettaire à un contrôle de l'« héparinémie résiduelle » (mesure de l'activité anti-Xa juste avant l'injection sous-cutanée d'HBPM) de façon à nous assurer de l'absence d'accumulation du produit. Les ponctions veineuses coïncident le plus souvent avec les surveillances programmées (RAI, sérologie de la toxoplasmose). La surveillance clinique reste donc au premier plan de notre démarche et toute manifestation d'intolérance cutanée ou d'événement vasculaire (thrombotique) nous semble l'indication d'une numération plaquettaire immédiate.

Il n'est probablement pas inutile de s'interroger, par ailleurs, sur les difficultés d'analyse et d'interprétation des courbes évolutives de la numération plaquettaire au cours de la grossesse. Ainsi, une diminution de 30 % de la valeur initiale de la numération plaquettaire est-elle évocatrice de TIH chez la femme enceinte ? Comment interpréter les variations plaquettaires lorsque la patiente présente un syndrome des anti-phospholipides ou une pré-éclampsie ? Plutôt que de proposer une démarche systématique de réalisation de numérations plaquettaires dont nous doutons nous même de la faisabilité, il nous semble préférable de proposer des investigations biologiques complémentaires à des patientes sélectionnées.

IMPACT DE LA THROMBOPHILIE EN GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

PATHOLOGIES VASCULAIRES PLACENTAIRES : QUI DOIT-ON TRAITER ?

Sur quels éléments peut-on établir l'origine thrombotique d'une pathologie vasculaire placentaire ?

F. Bretelle, R Shohai, R Ledu, L Camoin-Jau, F Dignat-George, L Boubli, C D'Ercole.

La pathologie vasculaire gravidique est une pathologie fréquente et grave. Elle comprend la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin et les morts fœtales in utero. Chacune des ces entités peut être isolée mais peuvent également être concomitantes. L'ensemble de ces pathologies représente entre 5 et 10 % des grossesses.

Les travaux concernant la physiopathologie de la prééclampsie sont nombreux et de nombreuses hypothèses sont actuellement explorées. En revanche, les travaux concernant le retard de croissance isolé et les morts fœtales in utero sont restés rares pendant des années. La physiopathologie de ces entités demeure incertaine mais est admise comme étant globalement similaire.

Ainsi l'origine de la prééclampsie et du retard de croissance est probablement multifactorielle. Plusieurs facteurs de risque sont actuellement reconnus. Certains sont relativement anciens et admis de tous, tel que l'hypertension artérielle chronique, certaines maladies de système en particulier lorsqu'il existe une atteinte rénale. D'autres telles que les thrombophilies sont sujets à controverse mais ont été largement explorées. Les anomalies du système utéroplacentaire à type de thrombii suggèrent ainsi l'implication de désordres de l'hémostase au cours de la pathologie vasculaire gravidique. L'existence d'une prédisposition anormale à développer des thromboses pourrait majorer l'hypercoagulabilité physiologique de la grossesse normale et favoriser ainsi la survenue de complications vasculaires obstétricales. Depuis 1996, plusieurs études cas-témoin ont mis en évidence une association entre thrombophilie et insuffisance utéro-placentaire.^{1 1 2 3 4 5} Ces études émettent l'idée que l'hémostase joue un rôle majeur dans le développement harmonieux d'une grossesse et qu'une anomalie héréditaire et/ou acquise peut entraîner différentes complications, allant de la prééclampsie ou du retard de croissance intra utérin à des pertes fœtales récidivantes. L'ANAES a émis des recommandations en 2003 sur le contenu recommandé du bilan de thrombophilie dans le cadre de la pathologie vasculaire gravidique en fonction du type d'anomalie (tableau I). Depuis ces recommandations, une méta-analyse de 31 études récemment publiée a mis en évidence des résultats un peu différent.¹ Il existait une association entre FCS précoces à répétition et la mutation du facteur V Leiden (OR 2.01 IC 95 % 1.13-3.58) ainsi que la résistance à la Protéine C activée (OR 3.48 IC 95 % 1.58-7.69). Ces données devraient modifier les données du tableau I qui résume les données de la littérature.

Contexte clinique	Examen de 1 ^{ère} intention	Examen de 2 ^{ème} intention	Examens non recommandés
En dehors de la grossesse	ACL	Si ACL et ACC négatifs : AT	
si	TCA avec recherche d'ACC	antiβ2GPI	PC
> 3 FCS avant 10 sa	NFS	Si hyperhomocystéinémie : PS	
	Homocystéinémie	MTHFR 677T	RPCA ou V Leiden
			FII 20210A
Femme enceinte avec ATCD de 1 ou plusieurs PF >12sa	SAPL (ACL, LA)	Si ACL négatif : antiβ2GPI	PS
Accouché avant 34sa et PE	AT		
PVP sévères ou multiples	PC		
	RPCA ou V Leiden		
	F II 20210A		

Tableau I. Bilan à effectuer en cas d'ATCD de pertes fœtales d'après ANAES 2003. **Erreur! Signet non défini..**

Ces études soulignent que des anomalies thrombogènes de l'hémostase, préexistantes à la grossesse, jouent un rôle délétère en favorisant le développement d'une insuffisance utéro-placentaire. Cependant les données récentes d'une étude cas témoin remettent en question le rôle de ces anomalies de la coagulation dans le retard de croissance intra utérin. Dans cette étude, la prévalence des thrombophiles héritées n'était pas plus fréquente au sein d'une population de retard de croissance intra utérin que parmi les témoins.¹ La variabilité des résultats des différentes études est probablement liée à l'hétérogénéité des différentes séries (terme d'inclusion des grossesses, définition des groupes à risque, sélection des groupes témoin).

Actuellement, lorsque l'on réalise un bilan étiologique de thrombophilie dans le cadre d'une pathologie vasculaire gravidique, aucune étiologie n'est mise en évidence dans près de 36 % des cas.¹

Récemment, notre équipe s'est intéressée à un nouveau facteur de la coagulation : la Protéine Z. Ce facteur est diminué dans des pathologies ayant un lien avec l'athérosclérose. Nous venons de mettre en évidence un déficit en Protéine Z dans près de 50% de la population ayant présente des morts fœtales in utero tardives.¹⁰

Si le déficit en protéine Z peut expliquer une partie de ces pathologies vasculaires gravidiques sans étiologie, il est certain que d'autres anomalies prothrombotiques doivent être impliquées dans la genèse de ces événements. Ainsi il est probable que de nouveaux marqueurs vont être mis en évidence dans les prochaines années. La difficulté sera de faire le lien entre ces anomalies et leur responsabilité dans la genèse de la pathologie vasculaire gravidique. Ainsi l'examen clinique de la patiente, ces antécédents(type et terme de survenue), l'examen du placenta doivent garder une place importante dans le choix du traitement. Ces décisions devraient entrer dans le cadre de discussion multidisciplinaire.

1. Dekker GA, de Vries JI, Doelitchz PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jacobs C, et al; Underlying disorders associated with severe early onset pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1042-8.

2. Van pampus Mg, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MM, von Blomberg Bm, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;88:1146-50.
3. Kupferminc Mj, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-AmA, Jaffa A, Fait G, Lessing MD. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *New engl. J Med* 1999; 340: 9-13.
4. De Vries JLP, Dekker GA, Huijgens PC, Jacobs C, Blomberg BME, Van Geijn HP. Hyperhomocysteinaemia and proteine S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1248-54.
5. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 333-41.
6. Dizon -Townson , Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden may predispose women to severe preeclampsia. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1996;175:902-5.
7. Rey A, Kahn S, David M, Shrier I. thrombophilic disorder and fetal loss : a meta-analysis. *Lancet.* 2003; 361 :901-8.
8. Verspyck E, Le CD, Goffinet F, Tron F, Marpeau L, Borg JY. Thrombophilia and immunological disorders in pregnancies as risk factors for small for gestational age infants. *BJOG* 2002 ; 109 : 28-33.
9. Many A, Elad R, Yaron Y, Eldor A, Lessing JB, Kupferminc MJ. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol.* 2002 May;99(5 Pt 1):684-7.
10. Bretelle F, Arnoux D, Shojai R, C D'Ercole, Dignat-George F, Camoin-Jau L. *Am J Obstet.* In Press.

Impact de la thrombophilie en Gynécologie-Obstétrique : données françaises

Eric Verspyck, Rouen

Il existe indiscutablement une relation entre les thrombophilies et la pathologie vasculaire placentaire (PVP) (mort foetale in utero, pré éclampsie, retard de croissance in utero, et hématome rétroplacentaire). Les publications sur ce sujet sont très nombreuses (au moins deux cent références) mais souvent discordantes. Ces discordances peuvent être liées à la méthodologie des études, aux critères d'inclusions des patientes, et à l'origine géographique des patientes en particulier.

Cette relation entre thrombophilies et PVP fait discuter l'opportunité d'un dépistage qui doit apporter un bénéfice à la patiente (réduction possible du risque de récurrence de la PVP lors d'une grossesse ultérieure par une prise en charge spécifique par exemple).

Il est donc important de cibler les groupes à risque de PVP qui pourraient bénéficier d'un éventuel dépistage (relation bien établie entre thrombophilies et certaines PVP à haut risque de récurrences par exemple) (1).

La plupart des études montrent une association entre thrombophilies, pertes foetales tardives, et MFIU. Une méta-analyse récente confirme une relation significative entre la mutation Leiden du facteur V (OR = 3,26 ; 1,82 – 5,83), la mutation 20210 du gène de la prothrombine (OR = 2,30 ; 1,09 – 4,87), le déficit en protéine S (OR = 7,39 ; 1,28 – 42,83) et les pertes foetales tardives inexpliquées survenues après 19 SA (2). Les résultats de cette méta analyse sont étroitement liés à ceux de l'étude Française (NOHA) de Gris JC et Coll. qui est remarquable en tous points (3). Il s'agit de la plus large étude publiée sur le sujet qui a inclus consécutivement 232 patientes avec un antécédent de perte foetale inexpliquée de plus de 22 SA. Chaque patiente malade a été appariée avec deux patientes témoins en prenant compte de l'âge et de la parité; soit un total de 464 témoins. Les patientes et leur conjoints ont été testées pour l'ensemble des anomalies biologiques associées à la thrombose. La RPCA [OR 6,9 IC 95 % (2,5-19), p = 0,0002], les anticorps anticardiolipines IgG [OR 9,8 IC 95 % (2,8-33), p = 0,0003], et le déficit en protéine S [OR 41 IC 95 % (4,8-359), p = 0,0007] sont associés significativement et en analyse multivariée aux pertes foetales tardives lorsqu'ils sont dépistés chez les mères uniquement. Par ailleurs, la fréquence de ces anomalies biologiques est plus élevée pour les patientes avec au moins deux pertes foetales tardives comparativement aux patientes avec un seul antécédent. Enfin, les lésions placentaires de type ischémiques sont plus fréquemment dépistées chez les patientes malades lorsqu'il existe une anomalie biologique associée à la thrombose. En pratique, le dépistage des thrombophilies peut être envisagé après une ou plusieurs pertes foetales tardives (au moins une perte foetale après 20 SA et au moins deux pertes foetales avant 20 SA). Ce dépistage ne peut s'envisager qu'après un bilan de perte foetale et/ou de MFIU exhaustif négatif et une information éclairée des patientes. Le bilan sera donc réalisé à distance du post-partum immédiat et en dehors de toute prise d'anticoagulant et/ou d'oestrogènes. Le bilan de thrombophilie sera dans ce contexte complet. Un dépistage positif pour la thrombophilie fera bien sûr discuter l'opportunité d'un traitement anticoagulant dont les modalités et les bénéfices restent à définir (P. Edelman).

Les études portant sur les thrombophilies et la PE sont par contre discordantes. Les résultats d'une méta-analyse récente portant sur les thrombophilies génétiques montre uniquement une association entre la mutation Leiden du facteur V et la pré éclampsie sévère (OR = 2,24 ; 1,28–3,94) (4). Les définitions de la pré éclampsie dans les différentes études étaient variables mais les inclusions ne concernaient que des patientes sans pathologies surajoutées (absence d'hypertension, de diabète, et de néphropathie). Il est intéressant de noter que les termes d'apparition de la pré éclampsie étaient plus précoces dans les études qui retrouvaient une association avec la mutation Leiden du facteur V (32 SA et moins) comparativement

aux études qui ne retrouvaient pas d'association (34 SA et plus). Nous avons réalisé récemment une étude cas témoin (190 patientes au total) qui montre des résultats similaires mais non significatifs par manque de puissance (OR = 2,70 ; 0,70–10,10) (9,5 % versus 4,20 % pour la mutation Leiden du facteur V entre un groupe avec PE sévère et un groupe témoin). Le taux de l'ensemble des thrombophilies testées était comparable entre les cas et les témoins avec une puissance suffisante (33,70 % versus 31,60 % entre les cas et les témoins, $p = 0,75$) (OR = 1,10 ; 0,59 – 2,10). Nous n'avons pas retrouvé de prévalence augmentée de la protéine Z et du SAPL dans cette étude. Il s'agissait bien de pré éclampsies sévères puisque le terme moyen d'accouchement était de 32 SA avec une mortalité périnatale de 10 %. Dreyfus et Coll. ont réalisé une étude cas témoin visant à comparer la prévalence des anomalies biologiques associées au SAPL (anticorps anticardiolipines et anticoagulant circulant) entre un groupe de pré éclampsie ($n = 180$) et un groupe témoin ($n = 360$, soit deux témoins pour un cas apparié sur l'âge et la parité) (5). La prévalence des anomalies biologiques était comparable entre les cas et les témoins (OR = 0,86 ; 0,32 – 2,30). Ce résultat n'était pas modifié suivant la gravité (OR = 1,02 ; 0,18 – 5,59) et la sévérité (OR = 1,33 ; 0,38 – 4,72) de la pré éclampsie. Le dépistage de la mutation Leiden du facteur V ne devrait être envisagé qu'en présence d'une pré éclampsie sévère et précoce (≤ 32 SA), et en l'absence de facteurs de risques identifiés. La présence de cette mutation pourrait être dans ce cas informative et faire discuter l'opportunité d'un bilan complet de thrombophilie. Un dépistage positif fera bien sûr discuter l'opportunité d'un traitement anticoagulant dont les modalités et les bénéfices restent à définir (P. Edelman).

Les études concernant l'hypotrophie (poids de naissance $< 10^{\circ}$ percentile) et la thrombophilie sont globalement négatives. De toute manière, seul le RCIU vasculaire précoce et sévère est à prendre en considération puisqu'il est associé à une morbidité et à une mortalité élevée. C'est d'ailleurs dans cette circonstance que le risque de récurrence semble être le plus important. Les données concernant le RCIU vasculaire précoce idiopathique sont très peu nombreuses et discordantes (3 études). Seule l'étude de Kupferminc et al. montre une association significative entre RCIU sévère survenu entre 24 et 26 SA et les thrombophilies génétiques. Notre étude portant sur un effectif global de 203 hypotrophies $< 3^{\circ}$ percentile montre une fréquence plus élevée des anomalies génétiques en cas de RCIU tardif avec une morbidité réduite. Nous n'avons par contre pas retrouvé d'association entre les thrombophilies génétiques et le RCIU sévère survenu avant 32 SA et /ou compliqué de mortalité périnatale. En pratique, les données sont insuffisantes pour proposer un dépistage des thrombophilies génétiques en cas de RCIU précoce et sévère. La recherche des anomalies biologiques associées au SAPL peut être discutée dans ce contexte.

- 1) Verspyck E, Marpeau L. Thrombophilies et pathologies vasculaires placentaires. Revue de la littérature. Rev Med Interne 2005; 26: 103-8.
- 2) Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss : a meta-analysis. Lancet 2003 ; 361 : 901-8.
- 3) Gris JC, Quéré I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic treatment. Thromb Haemost 1999 ; 81: 891-9.
- 4) Lin J, August P. Genetic thrombophilia and preeclampsia : a meta-analysis. Obstet Gynecol 2005; 105: 182-92.
- 5) Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. Obstet Gynecol 2001 ; 97 : 29-34.
- 6) Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. N Engl J Med 2002 , 347 : 19-25.
- 7) Kupferminc MJ, Mary A, Bar-Am A, Lessing JB, Ascher-Landsberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. Br J Obstet Gynaecol 2002 ; 109 : 1373-6.
- (8) Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Degré S, Fournet P, Marpeau L. Thrombophilias and fetal growth restriction. Eur J Obstet Gynecol Biol Reprod 2004 ; 113 : 36-40.

Quelles sont les bases de l'héparinothérapie dans les PVP

P. Edelman

Club de Périfoetologie – Paris

Il n'existe pas d'étude contrôlée satisfaisant aux critères habituellement demandés pour étayer la prescription de l'héparine dans les PVP. C'est donc un faisceau d'arguments pour les uns directs, pour les autres indirects qui soutient le très fort engouement actuel des prescriptions.

Parmi les éléments que l'on peut isoler, les données de l'anatomie pathologique ont joué un rôle clé puisque que c'est bien le constat de thrombose vasculaire placentaire - qu'elle soit macroscopique ou microscopique – qui est le meilleur argument pour tenter d'améliorer la situation des échanges materno-fœtaux par les anti-thrombotiques. De ce point de vue, le syndrome des antiphospholipides par son double impact clinique maternel et placentaire a joué un rôle initiateur dans la compréhension de ces phénomènes.

Par cette ouverture conceptuelle, de nombreux auteurs se sont engouffrés cherchant à élargir la base biologique permettant d'unir la thrombose veineuse systémique et la thrombose artérielle placentaire. Les nouveaux marqueurs de la thrombophilie génétique sont arrivés à point nommé pour nourrir cette recherche. On peut dire à ce jour comme le constate les différentes Conférences de Consensus française et américaine qu'une corrélation paraît démontrée entre ces marqueurs génétiques et les morts in utero > à 12 SA et les pré-éclampsies sévères précoces. A l'inverse, le RCIU et les pré-éclampsies modérées du 3^{ème} trimestre ne semblent pas concernées.

Sur le plan strict des preuves thérapeutiques, le SAPL apparaissait jouer un rôle initiateur : un certain nombre d'articles récents conclue à l'efficacité de l'association Héparine/Aspirine dans la prévention secondaire des accidents obstétricaux. Mais hélas, l'analyse attentive de ces articles suscite plus qu'un doute sur la validité de ces conclusions. En effet, ont été enrôlées des patientes présentant majoritairement des fausses couches précoces et des anticorps anticardiolipines faibles c'est à dire les plus mauvais critères de définition du Syndrome. Dans ces séries, comme le relève également Ware Branch, pas de lupus associé et un seul antécédent thrombotique sur 300 patientes. A l'évidence, il ne s'agit pas de SAPL et donc c'est l'héparinothérapie dans la pathologie vasculaire placentaire d'origine thrombophilique qui perd un de ses arguments majeurs.

Il reste que en l'absence d'études prospectives en double aveugle (très difficile à mettre sur pied en raison de la faible prévalence de la pathologie), la conviction quasi-générale est que l'héparine est susceptible de jouer un rôle bénéfique dans la prévention secondaire des pathologies sus-mentionnées. Au-delà de ces indications, toute forme de PVP grave et/ou récidivante – même s'il n'existe pas de marqueur de thrombophilie – devrait pouvoir bénéficier d'une réflexion interdisciplinaire pré-conceptionnelle en faveur de l'héparine.

DOCUMENTER LA MALADIE ABORTIVE

Epidémiologie et données de la littérature

P. Edelman

Club de Périfoetologie – Paris

Les éléments qui suivent sont des données de la littérature émanant d'articles fondateurs (selon l'auteur). Ils visent à éclairer un sujet qui a toujours fait l'objet de polémiques en raison principalement de ses difficultés méthodologiques.

1/ Epidémiologie des fausses couches précoces

L'article de référence reste le travail de G. Stirrat publié en 1990 dans le Lancet (Lancet 1990 ; 336 : 673-75). Que nous apprend de fondamental cet article ?

- a) Que la différence entre le chiffre théorique de récurrence de 3 FCS (calculé à 0,34 % pour un risque de base à 15 %) et celui observé par exemple dans l'étude d'Alberman (0,8 %) permet de conclure que près de 50 % des maladies abortives observées ne sont qu'un simple effet aléatoire lié à la fréquence de base des fausses couches isolées.

Risque d'avortement spontané selon le nombre d'avortements antérieurs

Nombre d'avortements spontanés	TYPE D'ETUDE		
	Rétrospective (N = 4)	Cohorte (N = 2)	Prospective (N = 4)
0	12,8 (11,0-15,2)	10,7 (10,4-10,9)	-
1	21,3 (16,8-26,2)	20,0 (18,0-22,1)	13,5 (13,2-13,8)
2	29,0 (19,2-35,3)	27,4	24,4 (17,4-31,3)
≥ 3	31,1 (26,2-37,0)	-	33,1(24,9-45,7)

- b) On se s'étonnera pas dès lors des chiffres proposés dans l'article du Lancet après analyse de la littérature : une patiente qui a fait 3 fausses couches précoces successives présente soit 69 % (études rétrospectives) soit 67 % (études prospectives) de chance de ne pas récidiver. L'auteur nous invite avec force à la modération et nous ne pouvons que nous associer à cette conclusion : « The results of any interventions must be interpreted with those figures in mind ».

2/ Immunologie de la maladie abortive

Après la mode des injections des leucocytes paternels supposés induire des phénomènes de tolérance visant à réduire le risque de rejet, les travaux sur l'allo-immunisation se sont progressivement arrêtés laissant derrière eux un exemple remarquable d'onirisme médical. Car en fait, rien n'était démontré et aucun consensus n'a jamais existé qui dépassait le cercle étroit de spécialistes auto-proclamés . S'agissant de l'auto-immunité, qu'il soit permis de citer deux situations cliniques :

a) La relation LED/fausses couches précoces

Fetal outcome in prospective cohort studies of women after the diagnosis of SLE

Author	Pregnancies	Live births (%)	Therapeutic Abortions (%)	Spontaneous Abortions (%)	Fetal deaths (%)	Total losses (%)
Devoe and Taylor [22]	11	8 (73)	1 (9)	2 (18)	0	3 (27)
Deng et al [54]	102	80 (78)	0	17 (17)	5 (5)	22 (22)
Locksin [28]	80	61 (76)	0	NA	NA	19 (24)
Nossent and Swaak [30]	39	33 (85)	0	4 (10)	2 (5)	6 (15)
Wong et al [55]	24	17 (71)	5 (21)	2 (8)	0	7 (29)
Derksen et al [55]	35	25 (71)	1 (3)	8 (23)	1 (3)	10 (29)
Huong et al [56]	99	76 (77) ^a	5 (5)	13 (13)	5 (5)	23 (23)
Lima et al [57]	108	89 (82)	2 (2)	7 (7)	10 (9)	19 (18)
Medians (%)	--	(76.5)	(2.5)	(13)	(5)	(23.5)

Completely elective pregnancy terminations were excluded.

^a Includes four neonatal deaths owing to prematurity.

Jennifer B. Warren, Robert M. Silver, *Obstet. Gynecol. Clin. N Am* 2004

Il apparaît ainsi que le risque de fausse couche précoce chez la patiente lupique (13 %) est identique à celui de la patiente normale.

b) La relation SAPL/fausses couches précoces

Il s'agit d'un point qui reste controversé et souligné à de nombreuses reprises par Ware Branch dont l'opinion doit être prise en compte :

- Il laisse une première fois apparaître ses doutes sur la grande validité de la relation pathogénique fausse couche précoce/APL « In our series, over 85 % of women with well-characterized aPL syndrome have a history of at least one fetal death. For these reasons, I propose that fetal death, not pre-embryonic loss or embryonic death, is the type of pregnancy loss most specific for aPL-related pregnancy loss » (lupus (1994)3, 275-80).
- Quelques années plus tard, en 2003, il s'interroge également sur la pertinence des titres faibles d'IgG anti-ACL (de même pour les anticorps anti-ACL d'isotype IgA , IgM, anti-b2 GP1 et des autres anticorps antiphospholipides à condition qu'ils soient isolés). Il ne manque pas de revenir sur le contraste qui existe entre une forme évidente de SAPL avec LED, et/ou antécédents de thrombose chez laquelle on constate des arrêts de grossesse tardifs et celle hypothétique qui associe anticorps anti-ACL d'isotype IgG de titre faible et des fausses couches précoces.

Malheureusement, pour la clarté du sujet, c'est ce dernier type d'association que l'on pourrait qualifier de pseudo-syndrome des APL qui a servi pour des raisons de recrutement aux essais thérapeutiques. En conclusion, les fausses couches répétées précoces (jusqu'à 12 SA) devraient être classées en critère mineur de SAPL et prises en compte dans le syndrome que s'il existe des arguments cliniques (LED, antécédents de thrombose) et biologiques évidents (ACL de type IgG de titre moyen ou élevé ou anticoagulant circulant).

En conclusion, les patientes présentant une maladie abortive doivent bénéficier de ces données. Il convient également de se souvenir que les fausses couches précoces sont souvent (très souvent ?) un signe prémonitoire d'entrée dans l'insuffisance ovarienne débutante dont l'évolution péjorative est au plus haut point temps-dépendante.

Les fausses couches spontanées du 1^{er} trimestre (FCS) comme élément prémonitoire de la stérilité

Jean-Marie ANTOINE, Jean-Noël HUGUES, François OLIVENNES, Philippe EDELMAN

A/ UN TERRAIN EPIDEMIOLOGIQUE COMMUN AUX FCS ET A L'HYPOFERTILITE EST CONNU DE LONGUE DATE (1, 2) :

1/ Les femmes avec hypofertilité (se traduisant par un long délai à concevoir) présentent des taux de FCS significativement plus élevés que ceux des femmes fertiles :

- . Coulam (3) : 43 femmes avec infertilité secondaire inexplicquée ont présenté 39 FCS sur 88 grossesses (44%). Par rapport à la population générale, le risque de FCS est multiplié par 3 ($p < 0.0001$).
- . Joffe (4) : Dans une population tout venant et après ajustement pour les autres variables, les grossesses se terminant en FCS font suite à un délai à concevoir plus long de 23% que celui précédant les grossesses évolutives.
- . Hakim (5) : sur 148 femmes suivies prospectivement, le risque de FCS est de 70% chez les femmes avec signes d'hypofertilité contre 21% chez les femmes sans problème de fertilité (RR : 2.6, IC 95% : 1.8 à 3.8).
- . Gray (6) : sur 1.572 femmes et 3.269 grossesses, le taux de FCS est de :
 - 23.0% pour les grossesses précédées par une hypofertilité (délai à concevoir > 1 an)
 - 14.0% pour les grossesses sans hypofertilité (OR ajusté : 1.71, IC 95% : 1.26 - 2.94).

2/ Les femmes ayant présenté une ou plusieurs FCS sont plus à risque d'hypofertilité ultérieure :

- . Hassan (7) : Une enquête auprès de 2.983 femmes a comparé la fertilité de femmes présentant une FCS ou une grossesse évolutive.
 - Avant une FCS, la fertilité n'est pas différente de celle du groupe de femmes ayant une grossesse évolutive.
 - Après une FCS, le délai pour concevoir est plus long qu'avant la FCS (OR : 2.1 - IC 1.4 à 3.0 - $p < 0.001$) et plus long que le délai à concevoir après une naissance vivante (OR : 2.1 - IC 1.6 à 2.6 - $p < 0.00$).
- Il en est de même pour le taux d'hypofertilité (délai pour concevoir supérieur à un an) : respectivement OR : 1.7 - IC 1.2 à 2.4 - $p = 0.001$) et OR 1.8 - IC 1.2-2.5 - $p = 0.002$.
- Ces résultats suggèrent que la réduction de la fertilité interviendrait essentiellement après la FCS. Celle-ci constituerait un stade annonciateur de l'installation d'une infertilité.

B/ MECANISMES MENANT DES FCS A L'INFERTILITE :

1/ L'âge :

De multiples études ont démontré que l'âge maternel avancé, surtout après 40 ans, est à la fois un facteur direct d'augmentation du risque de FCS et d'hypofertilité (5, 7, 8). Il constitue également en AMP le principal facteur d'échec par absence d'implantation et risque élevé de FCS (9, 10).

2/ L'altération de la qualité ovocytaire et embryonnaire :

Schieve (11) a analysé 62.228 grossesses cliniques obtenues par AMP : le taux moyen de FCS (14.7%) n'est pas différent de celui de la population générale, mais varie en fonction de l'âge de 10.1% entre 20 et 29 ans à 39.3% après 43 ans. Par contre il est de 13.1% après don d'ovocytes avec peu de variation en fonction de l'âge. Le risque de FCS et d'infertilité est donc essentiellement lié à l'âge et à la qualité ovocytaire et embryonnaire. Une autre étude en don d'ovocytes suggère que le facteur utérin intervient beaucoup moins et ne s'altère significativement qu'à partir de 45 ans (12).

3/ L'aneuploïdie :

Spandorfer (13) a observé un taux de FCS de 11.6% sur 2.014 grossesses FIV, allant de 5.3% avant 30 ans à 22.2% à partir de 40 ans. Surtout, 82% des caryotypes foetaux sont anormaux à partir de 40 ans contre 65% avant 40 ans (OR 3,35; IC 95% 0.96-11.97). L'aneuploïdie joue donc un rôle majeur dans cette augmentation des échecs de la reproduction avec l'âge.

4/ L'altération de la réserve ovarienne, y compris à un âge jeune :

Plusieurs études ont montré, quel que soit l'âge, des taux élevés de FCS chromosomique chez les femmes avec des signes d'altération de la réserve ovarienne, comme une élévation de la FSH de base et / ou de l'estradiol plasmatique (14 – 16).

Pour Kok, des problèmes de fertilité (FCS en particulier), sont souvent suivis d'une ménopause précoce, suggérant que les deux sont l'expression d'un vieillissement ovarien accéléré (17).

CONCLUSION :

L'ensemble de ces données sont en faveur de liens étroits entre altération quantitative et qualitative de la réserve ovarienne, aneuploïdie fœtale, FCS puis infertilité complète.

Les femmes avec FCS doivent être informées du risque de réduction à court terme de leur fécondité ultérieure.

L'évaluation de la réserve ovarienne (par dosages de FSH, LH, E2, inhibine, AMH plasmatiques et échographie mesurant le nombre de follicules visibles le 3^{ème} jour du cycle spontané) est un élément essentiel du bilan de FCS et constitue le principal marqueur prédictif sur les chances de grossesses ultérieures.

Référence :

1. Rachootin P Prevalence and socioeconomic correlates of subfecundity and spontaneous abortion in Denmark. Int J Epidemiol 1982, 11, 245-249.
2. Jansen RP Spontaneous abortion incidence in the treatment of infertility. Am J Obstet Gynecol 1982, 143, 451-473
3. Coulam CB Association between infertility and spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol 1992, 27, 128-129
4. Joffe M, Li Z Association of time to pregnancy and the outcome of pregnancy. Fertil Steril. 1994, 62, 71-75.
5. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Infertility and early pregnancy loss. Am J Obstet Gynecol. 1995, 172, 1510-1517.
6. Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion. Am J Public Health. 2000, 90, 1452-1454.
7. Hassan MA, Killick SR. Is previous aberrant reproductive outcome predictive of subsequently reduced fecundity? Hum Reprod. 2005, 20, 657-664.
8. Nybo Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J and Melbye M Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. Br Med J 2000, 320, 1708-1712
9. Bahceci M, Ulug U. Does underlying infertility aetiology impact on first trimester miscarriage rate following ICSI? A preliminary report from 1244 singleton gestations. Hum Reprod. 2005, 20, 717-721
10. Klipstein S one last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above. Fertil Steril 2005, 84, 435-445
11. Schieve LA, Tatham L, Peterson HB, Toner J and Jeng G Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. Obstet Gynecol 2003, 101, 959-967
12. Soares SR Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. J Clin Endocrinol Metab. 2005, 90, 4399-4404.
13. Spandorfer SD, Davis OK, Barmat LI, Chung PH, Rosenwaks Z. Relationship between maternal age and aneuploidy in in vitro fertilization pregnancy loss. Fertil Steril. 2004, 81, 1265-1269
14. Nasser A, Mukherjee T, Grifo JA, Noyes N, Krey L, Copperman AB Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. Fertil Steril 1999, 71, 715-718
15. Trout SW, Seifer DB, Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? Fertil Steril. 2000, 74, 335-337.
16. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. Fertil Steril 2001, 76, 666-669
17. Kok HS, Van Asselt KM, Van der Schouw YT, Grobbee DE, te Velde ER, Pearson PL, Peeters PH Subfertility reflects accelerated ovarian ageing. Hum Reprod 2003, 18, 644-648

DÉTERMINANTS DES PERTES FŒTALES RECURRENTES INEXPLIQUÉES - DÉFI

ETUDE CAS – TEMOINS

PHRC régional 2001

Résultats préliminaires

Partenaires : Investigateur principal : **Elisabeth Pasquier** Investigateurs Enquêteurs : **Dominique Mottier, Elisabeth Pasquier** Centres de recrutement : **Médecins gynécologues et obstétriciens libéraux et hospitaliers du Finistère, Côtes D'Armor et Morbihan.** Laboratoires -**Laboratoire d'Hématologie, Pr Dignat-George, Hôpital de la Conception, Marseille-Laboratoire de Génétique, Dr Mercier, Pr Férec, Institut de Synergie Science Santé-Laboratoire d'Hémostase, Pr Abgrall, CHU de Brest**

Les fausses couches spontanées à répétition affectent un à deux couples fertiles sur 100. Elles restent inexpliquées dans 50% des cas au terme d'un bilan classique. En parallèle au syndrome des anti-phospholipides, furent évoqués des processus thrombotiques placentaires et l'implication de certains facteurs thrombophiliques génétiques est maintenant clairement démontrée. Cependant ils n'expliquent qu'une faible proportion des fausses couches spontanées à répétition dites idiopathiques. Ainsi les mécanismes prothrombotiques restent à démontrer et ne sont probablement pas univoques, c'est pourquoi nous menons depuis 2002 une enquête cas témoins «DEFI » (PHRC régional sur 3 ans) sur les **D**éterminants des pertes embryonnaires et **F**œtales dites **I**nexpliquées (180 cas et 400 témoins inclus à ce jour) dont l'ambition est d'améliorer nos connaissances sur la physiopathologie de ces pertes fœtales selon 3 pistes : thrombophilique (microparticules), défaut de remodelage des artères utérines (dysfonction endothéliale), « génétique » (modalités d'inactivation d'un X chez la mère) afin de peut-être ultérieurement définir des sous groupes de patientes plus homogènes et mieux cibler les stratégies thérapeutiques. Nous sommes en effet confronté à une demande pressante d'intervention thérapeutique de la part de ces couples en détresse et la pratique consiste de plus en plus à introduire dès le début de la grossesse de l'aspirine à dose antiagrégante et/ou de l'énoxaparine 0,4 ml par jour.

Méthodes et objectifs:

Design : enquête de type cas témoin où cas et témoins sont des couples en âge de procréer

Objectif principal : comparer le taux de microparticules procoagulantes circulantes à 2 mois de tout événement obstétrical entre les femmes-cas et les femmes-témoins

- Les cas sont stratifiés en deux sous groupes de 190 couples :

Groupe « précoce » : au moins 2 pertes fœtales consécutives inexpliquées avant la 21^{ème} semaine de grossesse,

Groupe « tardif » : au moins 1 perte foetale inexpliquée après la 21^{ème} semaine de grossesse.

- Les cas seront comparés à 570 couples-témoins selon un ratio 1 cas pour 3 témoins. Les femmes-témoins sont recrutées par listes électorales (au moins 1 grossesse à terme et pas de fausse couche), les hommes-témoins sont le père de leur(s) enfants.

- Les effectifs ont été calculés compte tenu d'une fréquence d'exposition au risque estimée à 5% telle qu'observée dans l'unique publication alors disponible sur les microparticules dans cette situation clinique. L'odds ratio a été fixé à 2,5 et le risque Béta à 20 %.

Objectifs secondaires

-étude de la forme soluble d'un marqueur endothélial le sCD146 entre les 100 premiers cas femmes et 100 Témoins appariés pour l'âge

-étude de l'inactivation préférentielle d'un X chez les femmes-cas par rapports aux femmes-témoins.

-étude des principaux facteurs thrombophiliques. Pour les facteurs thrombophiliques génétiques, l'étude se fera non seulement chez les femmes (cas et témoins) mais aussi chez les conjoints (cas et témoins).

Les **Résultats préliminaires** seront présentés à l'occasion de la réunion du 30 septembre 2005.

Ci-joint l'abstract de l'article qui vient d'être accepté pour publication dans *Thrombosis and Haemostasis* et qui concerne une facette achevée de l'étude :

The First Assessment of Soluble CD146 in Women with Unexplained Pregnancy Loss: a New Insight?

Abstract

The mechanisms responsible for pregnancy loss have not all been elucidated. CD146 is a cell adhesion molecule involved in the control of both endothelium integrity and intermediate trophoblast invasiveness, two potential key features in the pathogenesis of pregnancy loss. As CD146 is detectable as a soluble form in the plasma (sCD146), we investigated sCD146 plasma levels in women with a history of pregnancy loss.

Methods We conducted a paired case-control study to compare sCD146 plasma levels in 100 women with unexplained pregnancy losses (2 or more consecutive losses at or before 21 weeks of gestation, or at least one later loss) and in 100 age-matched control women (no pregnancy loss and at least one living child). The sCD146 concentrations were determined at least 2 months after the last obstetrical event. Patients and controls were comparable regarding thrombophilia.

Results Among the patients, 83 women experienced early pregnancy losses (average of 3 losses, mean gestation of 6.6 weeks) and 22 women suffered at least one late pregnancy loss.

We found significantly higher sCD146 plasma levels in the 100 patients compared to age matched control women ($p < 0.001$). The sCD146 plasma levels did not correlate with the number of pregnancy losses nor with the mean gestation time.

Conclusions Alterations in sCD146 plasma levels could be related to endothelial dysfunction associated to defective endovascular trophoblast invasiveness. Additional studies should explore whether sCD146 assessment could provide diagnostic and prognostic information with a view to screening and thus managing women with unexplained pregnancy loss.

Les fausses couches spontanées (FCS) récidivantes sont-elles un argument pour une maladie systémique ?

Luc Mouthon

Service de Médecine Interne, hôpital Cochin, Paris

Les étiologies des fausses couches spontanées (FCS) récidivantes sont multiples : génétiques, endocriniennes, anatomiques, immunologiques, microbiologiques et environnementales. Parmi les causes immunologiques, les phénomènes autoimmuns et allo-immuns dominent.

Les maladies systémiques comprennent schématiquement les vascularites et les connectivites. Parmi les connectivites, seul le syndrome des antiphospholipides (SAPL) primitif ou secondaire est indiscutablement associé à la survenue de FCS récidivantes. Au cours du lupus érythémateux systémique (LES), la mortalité foetale est augmentée (17 à 36% des cas) par rapport à la population générale (10% des cas). Cependant, cette mortalité foetale accrue est surtout le fait d'un SAPL associé ou d'un LES non stabilisé au moment de la grossesse, survenant alors plutôt à partir du deuxième trimestre de la grossesse, éventuellement dans le contexte de l'identification d'un anticorps anti-SSA qui peut être responsable d'un bloc auriculo-ventriculaire congénital survenant entre 16 et 24 semaines de grossesse. Ainsi, en l'absence de SAPL associé, la responsabilité du LES dans la survenue de FCS récidivantes du premier trimestre est débattue.

Parmi les autres maladies systémiques, la sclérodémie systémique, le syndrome de Gougerot Sjögren, les connectivites mixtes, la maladie de Still de l'adulte, la polyarthrite rhumatoïde, les vascularites systémiques ne sont pas associées à la survenue de FCS récidivantes, excepté dans le cas des patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde traitée par méthotrexate.

La physiopathologie des FCS observées au cours du SAPL met principalement en jeu des thromboses placentaires. Le mécanisme précis de ces thromboses est actuellement mieux compris et met en jeu les anticorps anti-cardiolipine, anti-prothrombine et anti- β_2 glycoprotéine 1 (b2GP1) et les protéines du complément. De façon très intéressante, il a été mis en évidence dans un modèle murin de SAPL que les FCS sont prévenues par l'héparine à faible dose, permettant une inhibition de la fixation du complément mais pas une anti-coagulation efficace. D'autres anticorps, anti-annexine V ou anti-facteur XII de la coagulation pourraient être en cause dans la survenue de FCS au cours du SAPL, mais cela reste aujourd'hui controversé.

Dans le bilan de fausses couches spontanées récidivantes un bilan immunologique comprenant anticorps anti-nucléaires, anti-antigènes nucléaires solubles (anti-SSA), anti-cardiolipine, anti-beta2 GP1, et une recherche d'anti-coagulant circulant doit être effectué.

Au cours du SAPL avéré, la survenue d'une nouvelle FCS peut être prévenue par un traitement associant acide acétyl salicylique à dose anti-agrégante et héparine de bas poids moléculaire à dose efficace pendant toute la durée de la grossesse.

RISQUES THROMBOTIQUES MATERNELS

Concordance ou discordance entre les recommandations de la conférence de consensus française de 2003 et les recommandations de la 7^{ème} conférence nord-américaine de 2004

Patrick Mismetti

Pharmacologie Clinique - CHU St Etienne

En premier lieu, il est important de rappeler que l'ensemble de ces recommandations repose sur des données dont le niveau de preuve est discutable. En conséquence le grade de ces recommandations reste faible. Dans ces conditions, il est presque logique de trouver des différences de pratique de part et d'autres de l'atlantique. A l'inverse, il est tout aussi rassurant de constater au moins pour les patientes que des experts différents soient arrivés à des textes finalement assez proches alors que la base de leur réflexions reposent autant sur leur expérience et leur sensibilité que sur une médecine fondée sur les preuves.

Dans un résumé aussi long soit-il, il n'est pas possible d'évoquer chacune de différences constatées. Toutefois de façon générale, ces différences concernent essentiellement 3 points. Il s'agit de la place encore laissée à l'héparine non fractionnée en Amérique du nord mais nous pouvons faire les mêmes constatations dans d'autres indications comme la prophylaxie veineuse en chirurgie générale et en milieu médical. En second lieu, elle concerne l'estimation du niveau de risque associée à chaque facteur de risque biologique, estimation peu nuancée à l'ouest de l'Atlantique. Enfin les modalités de prescriptions des héparines en terme de posologie et surtout de durée de prescription pendant la grossesse sont nettement moins précises dans le texte américain alors que le texte français est plus précis au moins pour le délai de mise en route de la prophylaxie.

En conclusion ces différences sont un plaidoyer pour une recherche clinique encore plus active afin d'établir des recommandations plus solides et donc plus consensuelles qu'elles émanent d'un côté ou de l'autre de l'Atlantique.

COMMENT INTERPRETER UN DEFICIT EN PROTEINE S PENDANT ET APRES LA GROSSESSE ?

J.Y. BORG (Hémostase, Rouen – **V. LE CAM-DUCHEZ** (Hémostase, Rouen)

Poser le diagnostic d'un déficit constitutionnel en protéine S et de son caractère pathogène reste difficile en dehors de la grossesse, et devient hasardeux pendant la grossesse et dans les deux ou trois premiers mois du post partum.

La protéine S est une glycoprotéine vitamine K dépendante dont la fonction principale, mais pas unique, est celle de cofacteur de la protéine C activée dans la dégradation protéolytique des facteurs V a et VIII a. La protéine S circule dans le plasma sous une forme liée à la c4b binding protein (environ 60 %) et sous une forme libre fonctionnelle.

Les techniques de mesure de ces deux formes restent extrêmement variables, elles font appel :

- soit à des techniques immunologiques mesurant l'antigène protéine S totale (protéine S liée + protéine S libre), soit l'antigène protéine S libre (directement à l'aide d'un anticorps monoclonal, ou après précipitation par le polyéthylène glycol)

- soit à des mesures de l'activité et donc de la forme libre par des techniques chronométriques appréciant le plus souvent la qualité de cofacteur de la protéine C. les difficultés méthodologiques restent extrêmement importantes comme en attestent les résultats des contrôles de qualité internationaux et notamment le contrôle de qualité européen ECAT, avec pour exemple un coefficient de variation inter laboratoires de 39 % pour un dosage d'activité protéine S sur un échantillon théoriquement dosé à 46 %. La classification du déficit constitutionnel en protéine S est basée sur les taux plasmatiques d'antigène protéine S totale et d'antigène protéine S libre

- le type I est caractérisé par des chiffres bas d'antigène protéine S totale et d'antigène protéine S libre

- le type III est caractérisé par des taux d'antigène protéine S totale dans les limites normales, et seulement par des taux bas d'antigène protéine S libre. En fait phénotype I et phénotype III peuvent se rencontrer dans les mêmes familles et chez des sujets portant la même anomalie génotypique

- le type II dont le diagnostic reste exceptionnel est une anomalie qualitative caractérisée par des chiffres normaux d'antigène protéine S totale et d'antigène protéine S libre, contrastant avec une activité significativement abaissée : dans ce dernier cas, le diagnostic repose sur le seul test chronométrique dont la spécificité reste insuffisante, notamment du fait de sa sensibilité à la mutation Leiden du facteur V. Le déficit constitutionnel en protéine S est un facteur de thrombophilie veineuse familiale avec cependant des

risques relatifs extrêmement variables selon les études et mêmes discordants lorsqu'il s'agit de déficits familiaux de type III.

Son implication dans la survenue d'accidents artériels insolites est également discutée. Les données les plus récentes de la littérature permettent de penser que seul le type I est un facteur de risque de maladie thromboembolique veineuse, et même qu'au sein de ce type I le risque relatif est significativement important que chez les patients ayant une valeur de protéine S libre inférieure à 30 %.

Le déficit constitutionnel en protéine S est un facteur biologique de risque de maladie thromboembolique veineuse au cours de la grossesse, et serait un facteur de risque de perte fœtale tardive. Les taux de protéine S sur les analyses multivariées sont essentiellement influencés par le statut hormonal : les femmes avant la ménopause et surtout si elles ont un traitement contraceptif oestroprogestatif ont les taux les plus bas. Au cours de la grossesse les chiffres d'antigène protéine S totale ne diminuent que modérément mais de manière variable restant le plus souvent supérieurs à 60 %.

Les chiffres d'antigène protéine S libre en revanche diminuent significativement dès le 2^{ème} mois de la grossesse et progressivement jusqu'à la fin. Les taux de protéine S mesurés par technique d'activité s'effondrent dès le premier mois de grossesse pour exemple sont indiqués ici quelques chiffres récemment observés dans notre Centre lors de grossesses normales voisins de ceux proposés dans la littérature

	2 ^{ème} mois n = 10	5 ^{ème} mois n = 10	9 ^{ème} mois n = 7	Post partum n = 80	2 mois post partum n = 50
PS T Ag	83,8 ± 13,5	69,2 ± 9	64,7 ± 10,6	75,6 ± 13,6	82 ± 14,6
PS L Ag	57,3 ± 14	48,7 ± 6	44 ± 7,7	61,9 ± 14	76 ± 15,6
PS activité	51 ± 17,6	44 ± 10	38,7 ± 6		

Ces variations précoces de la protéine S au cours de la grossesse font qu'il n'est pas recommandé de tenter un dépistage de déficit constitutionnel en protéine S au cours de la grossesse. "Dans le cas d'un déficit familial connu en protéine S, une femme enceinte apparentée directe est considérée a priori comme porteuse de l'anomalie jusqu'à son accouchement lorsqu'il devient possible de réaliser le dosage" (recommandations de la conférence de consensus du 14/03/2003). Seuls des chiffres effondrés d'antigène protéine S libre permettraient d'évoquer un éventuel déficit. En atteste les chiffres que nous avons pu constater en surveillant des grossesses de patientes ayant un déficit constitutionnel de type I, chiffres très significativement diminués par rapport aux valeurs normales.

Le modèle Lillois de prise en charge du risque maternel chez les patientes présentant des antécédents thrombotiques familiaux

**Nathalie TRILLOT, Sophie SUSEN, Bénédicte WIBAUT, Brigitte JUDE.
Institut d'Hématologie-Transfusion, CHRU, Lille, France.
Anne-Sophie DUCLOY, Anne Sylvie VALAT
Clinique d'obstétrique, CHRU, Lille, France.**

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) de la grossesse et du post partum est rare mais grave. Elle reste la deuxième cause de mortalité en France. La prévention repose sur une surveillance renforcée plus ou moins associée selon les cas à une prophylaxie médicamenteuse qui peut présenter des risques délétères pour le fœtus, le nouveau-né et la mère. L'identification des groupes à risque lorsqu'elle est possible permet de définir des catégories de risque maternel. L'évaluation des facteurs de risque de MTEV au cours de la grossesse doit prendre en compte les facteurs liés à la grossesse, l'anamnèse, la clinique et les données biologiques (Conférence de consensus mars 2003). Les avancées des dix dernières années ont entraîné une multiplication des évaluations biologiques en particulier du dépistage des facteurs V et II Leiden (facteurs de risque thrombotique veineux dont la prévalence est élevée dans la population générale et dans la population de sujets ayant présenté un premier épisode thrombotique).

Au sein de la clinique d'obstétrique nous avons mis en place un interrogatoire systématique des femmes enceintes reçues par les obstétriciens, les anesthésistes et les sages-femmes de la maternité Jeanne de Flandre. Cet interrogatoire permet d'identifier chez les femmes enceintes : les facteurs de risque thrombotiques cliniques (âge > 35 ans, IMC > 30 ou poids > 80, geste ≥ 4, allitement...), les antécédents thrombotiques veineux personnels, les antécédents thrombotiques familiaux, définis comme un événement thrombotique veineux profond authentifié chez 2 collatéraux du 1^o ou 2^o degré et les pathologies générales majorant le risque thrombotique (syndrome des antiphospholipides, syndrome

myéloprolifératifs, pathologies digestives inflammatoires...). Lorsqu'il existe des antécédents personnels, les modalités de la prévention au cours de la grossesse sont adaptées à l'anamnèse thrombotique : caractéristiques cliniques de l'évènement et facteurs associés cliniques et biologiques. Lorsqu'il existe des antécédents familiaux, une évaluation des facteurs biologiques est systématiquement proposée (en dehors du dosage de la protéine S). En l'absence de déficit en antithrombine ou d'un anticoagulant lupique, une prévention non médicamenteuse, sous couvert d'une surveillance des facteurs de risque cliniques associés, est réalisée au cours de la grossesse et adaptée dans le post partum à l'ensemble des données cliniques et biologiques.

Nous avons pendant une période de 15 mois parmi les femmes enceintes suivies à la maternité (5493 accouchements) recensé 56 femmes présentant des antécédents thrombotiques personnels veineux et 27 femmes présentant une maladie générale qui ont été exclues de notre étude en raison des problèmes spécifiques posés par leur prise en charge. Nous avons de plus identifié 45 femmes présentant des antécédents familiaux (groupe 1) et 5365 femmes (groupe 2) indemnes. La surveillance obstétricale était identique dans les 2 groupes et aucune femme n'a relevé d'une prophylaxie médicamenteuse antithrombotique. Nous avons observé 1 évènement thrombotique dans le groupe 1 (2.2%) et 8 dans le groupe 2 (0.15%) ($p=0.0011$). La fréquence des FV et FII Leiden dans le groupe 1 était respectivement de 10.8 et 5.4% mais l'évènement thrombotique observé n'était pas associé à ces anomalies. Les 9 évènements thrombotiques observés étaient par contre tous associés à au moins un 1 facteur de risque clinique. Ces résultats nécessitent d'être validés par une étude prospective mais confirment, comme proposé dans la conférence de consensus, que les facteurs de risque cliniques doivent être pris en compte et suggèrent que la détection systématique des FV et FII Leiden chez les femmes enceintes présentant des antécédents thrombotiques familiaux ne permet pas d'améliorer l'identification des femmes à risque.

Extrait du texte des Recommandations pour la Pratique Clinique (SFAR 2005) Maladie thromboembolique obstétricale : Prophylaxie en post-partum

Pr D. Benhamou

Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Antoine-Béclère
157 rue de la Porte de Trivaux, 92141, Clamart Cedex
E-mail : dan.benhamou@bct.aphp.fr

La fréquence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) en obstétrique est difficile à déterminer et les incidences suggérées ci-dessous restent sujettes à caution. La difficulté d'évaluation est favorisée par plusieurs facteurs, notamment : a) la relative rareté des évènements thromboemboliques dans ce contexte rend difficile l'analyse épidémiologique et statistique ; b) la grossesse est une situation particulière au cours de laquelle certains examens paracliniques (phlébographie) sont relativement contre-indiqués ou voient leurs valeurs normales modifiées (pléthysmographie d'impédance), et l'emploi de médicaments nouveaux est limitée ; c) il ne s'agit pas d'une situation univoque et la grossesse, le post-partum et la césarienne exposent probablement à des risques de MTEV différents ; d) la phlébite pelvienne est difficile à mettre en évidence.

Aux Etats-Unis et au Royaume Uni, l'embolie pulmonaire est la première cause de décès maternel direct. En France, on recense 5 à 10 décès maternels par an (6- 12 /1 000 000 naissances) liés à une embolie pulmonaire et dans 1/3 des cas les soins sont non-optimaux.

Les taux de 1-2/1000 cités dans les revues générales récentes sont probablement le fait d'un amalgame de ces études anciennes et plus récentes. Bien qu'il n'y ait pas encore d'études le confirmant, il peut être envisagé une réduction des taux en-deçà de 1/1000 dans les études à venir, en raison de la recherche plus systématique des facteurs de risque thromboembolique et de la prise de conscience du rôle important joué par la MTEV dans la mortalité maternelle, conduisant à une utilisation plus large de la prophylaxie pharmacologique. L'incidence sera également aussi réduite par l'emploi limité actuellement de l'alitement strict en cours de grossesse et par la simplification des techniques opératoires pour la césarienne facilitant le lever précoce. L'augmentation du taux de césarienne pourrait limiter les effets bénéfiques décrits ci-dessus.

Il n'existe que peu d'études ayant évalué le taux de survenue de MTEV après césarienne. Les études anciennes (décennies 1960 et 1970) rapportent une incidence de MTEV clinique de 2 à 3%. Il n'existe qu'une série de 169 patientes ayant été évaluées après césarienne par pléthysmographie d'impédance et dans laquelle le taux de phlébite des membres inférieurs est de 1,8% sans prophylaxie pharmacologique réelle (18% avaient reçu une perfusion de dextran pendant l'intervention et une anesthésie péridurale avait été utilisée dans 15% des cas). Toutes les thromboses veineuses survenues dans cette étude ont été observées après césarienne urgente. Globalement, la césarienne multiplie le risque de survenue de MTEV par un facteur de 2 à 5. La césarienne électorale représente donc une intervention à faible risque thromboembolique.

Le tableau 2 décrit la stratification du risque de MTEV en quatre classes en cours de grossesse et après césarienne (modifié à partir de la conférence de consensus « Thrombophilie et grossesse 2003 »).

Les indications et les durées de traitement sont décrites dans le tableau 3 en fonction des situations cliniques et des niveaux de risque: *recommandation de grade D*. Toutes ces recommandations sont basées sur de faibles niveaux de preuve.

Références

- Why Mothers Die 2000-2002 - Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. **Erreur! Signet non défini.**
- Comité national d'experts sur la mortalité maternelle. Rapport 1995-2001. www.sante.gouv.fr
- Aaro LA, Juergens JL. Thrombophlebitis associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971 ; 109 : 1128-36
- Bergqvist D, Hedner U. Pregnancy and venous thrombo-embolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983 ; 62 : 449-53
- Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595-9.
- Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94(5 Pt 1): 730-4.
- Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RDT. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001 ;108 :56-60
- Moreira P, Moreau JC, Faye M-E, et al. Comparaison de deux techniques de césarienne : césarienne classique versus césarienne Misgav Ladach. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002 ; 31 : 572-576.
- Bergqvist A, Bergqvist D, Hallböök T. Acute deep vein thrombosis (DVT) after cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979 ; 58 : 473-6
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):627S-644S
- Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 104-10.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS for the Recurrence Of Clot In This Pregnancy (ROCIT) Study Group. Safety of withholding antepartum heparin in women with a previous episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439-1444
- Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002; 100: 1060-2.
- Conférence de consensus Thrombophilie et grossesse : prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. ANAES, 14 mars 2003, Paris. <http://www.anaes.fr>
- Carr MH, Towers CV, Eastenson AR, Pircon RA, Iriye BK, Adashek JA. Prolonged bedrest during pregnancy: does the risk of deep vein thrombosis warrant the use of routine heparin prophylaxis? *J Matern Fetal Med* 1997; 6: 264-7.
- Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy: Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989;149:2233-6.
- Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005 Jul 15;106(2):401-7.
- Blomback M, Bremme K, Hellgren M, et al. A pharmacokinetic study of dalteparin during late pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 343-5
- Sephton V, Farquharson RG, Topping J, Quenby SM, Cowan C, Back DJ, Toh CH. A longitudinal study of maternal dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1307-11.
- Pettila V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002;87:182-86
- von Mandach U, Aebbersold F, Huch R, Huch A. Short-term low-dose heparin plus bedrest impairs bone metabolism in pregnant women. *Eur J Obstet & Gynecol Reprod Biol* 2003 ; 106 : 25-30

1. Tableau 1. Catégories de risque de MTEV maternelle au cours de la grossesse et du post-partum, et après césarienne.

Risque majeur	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de MTEV multiples - Malades traitées au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de MTEV, sans facteur de risque retrouvé - Antécédent de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Déficit en AT *, SAPL * • Mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden • Anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote) - Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement œstrogénique
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur - Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autre que ceux cités ci-dessus) - Présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si: <ul style="list-style-type: none"> • Déficit en AT *, SAPL * • Mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden • Anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote) - Césarienne en urgence - Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée - Présence de ≥ 3 facteurs de risque faible
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun facteur de risque - ou présence de <3 facteurs suivants : <ul style="list-style-type: none"> • âge > 35 ans, obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA • facteurs obstétricaux: césarienne, multiparité > 4, pré-éclampsie, allègement strict prolongé, hémorragie du post-partum, etc.) • maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI en poussée, infection intercurrente systémique, etc.) •

* Pour les formes asymptomatiques de SAPL et de déficit en antithrombine, l'évaluation du risque est établie au cas par cas selon notamment l'importance des antécédents familiaux.

IMC : indice de masse corporelle

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Tableau 3. Indications et durée du traitement prophylactique en post-partum et après césarienne.

Risque faible	Pas de traitement anticoagulant systématique en post-partum Bas de contention élastique
Risque modéré	Traitement préventif par HBPM à dose forte (énoxaparine 4 000 UI/j ou daltéparine 5 000 UI/j) pendant 6 à 8 semaines. La dose peut être réduite et la durée peut être plus courte lorsque le risque est moins important (ex : césarienne en urgence sans autre facteur de risque associé : énoxaparine 20 mg ou daltéparine 2 500 U pendant 7 - 14 jours) Bas de contention élastique
Risque élevé	Traitement préventif à forte dose (énoxaparine 4000 UI/j ou daltéparine 5000 UI/j) pendant 6 à 8 semaines après l'accouchement Bas de contention élastique
Risque majeur	AVK durant 3 mois au minimum Bas de contention élastique