

MATIN : début de séance 9 h 30

GENERALITES

Modérateur : A.S. Ducloy-Bouthors - J.C. Pons

09 h 30 **Revue de l'Evidence Based Medicine pour la contention veineuse et application à la grossesse**
F. Becker (10 min + 10 min discussion)

Marqueurs de la thrombophilie

09 h 50 **Nouvelle définition du Syndrome des Antiphospholipides 2006**
T. Lecompte, O. Thiebauges, D. Wahl, P. Edelman (10 min)

10 h 00 **Actualisation des marqueurs de la thrombophilie génétique.**
C. Biron-Andréani, P-E. Morange (10 min)

10 h 10 **Prévention du risque thrombotique au cours de la thrombocytémie essentielle (au cours de la grossesse)**
N. Trillot (10 min)

10 h 20 **Table ronde** avec les orateurs animée par A.S. Ducloy-Bouthors et J.C. Pons (25 min)

10 h 45 **Pause**

Gestion des traitements par HBPM au cours de la grossesse

Modérateurs : L. Drouet – P. Mismetti

11 h 15 **Limites et intérêt de l'activité anti-X a pour la surveillance des traitements au long cours**
P. Nguyen (10 min)

11 h 25 **Gestion des traitements hépariniques au cours de la grossesse**
D. Chassard (10 min)

11 h 35 **Adaptation des traitements modifiant l'hémostase aux contraintes de l'ALR**
D. Benhamou (10 min)

11 h 45 **Table ronde** avec les orateurs animée par L. Drouet et P. Mismetti (20 min)

12 h 05 **Avancées scientifiques du XXI^{ème} Congrès de l'ISTH à l'interface Hémostase/Gynécologie/Obstétrique**
P. de Moerloose (20 min)

12 h 25 **Discussion et communication institutionnelle**

12 h 45 ***Fin de session***

PAUSE DEJEUNER

APRES-MIDI : début de séance 14 h 10

14 h 10 **Allocution du Pr. J. Lansac, Président du Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français**

GYNECOLOGIE

Modérateurs : J. Lansac - V. Debarge

- 14 h 15 **Que reste-t-il des risques artériels et veineux des THM utilisés en France ?**
J. Conard (10 min + 10 min discussion)

Etiologie des fausses couches répétées

- 14 h 35 **Que faut-il penser des fausses couches répétées d'origine thrombotique ?**
P. Edelman (10 min)
- 14 h 45 **Résultats de l'étude des facteurs de risque des fausses couches répétées précoces**
E. Pasquier, D. Mottier (10 min)
- 14 h 55 **Table ronde** avec les orateurs animée par J. Lansac et V. Debarge (15 min)

OBSTETRIQUE : 1 / THROMBOSE MATERNELLE

Modérateurs : J.M. Ayoubi – D. Mottier

- 15 h 10 **Phlébite surale versus phlébite proximale chez la femme enceinte**
J.P. Laroche, J. Ph. Galanaud, A. Khauvankien, I. Queré (10 min)
- 15 h 20 **Score de risque pour la thrombose veineuse profonde chez la femme enceinte : résultats de l'enquête STRATHEGE**
C. Chauleur, MN Varlet, S. Laporte, P. Mismetti (10 min)
- 15 h 30 **Table ronde** avec les orateurs animée par J.M. Ayoubi et D. Mottier (15 min)
- 15 h 45 **Pause**

OBSTETRIQUE : 2 / PATHOLOGIES VASCULAIRES PLACENTAIRES

Modérateurs : H. Cohen - Y. Gruel

PVP : Généralités

- 16 h 15 **Risques de récurrence de la pathologie vasculaire placentaire : résultats d'une étude originale**
E. Verspyck, J.Y. Borg (10 min)
- 16 h 25 **Protéine Z et pathologie vasculaire placentaire grave : existe-t-il un lien ? Résultat d'une enquête originale**
V. Le Cam-Duchez et J.Y. Borg (10 min)

Traitement de la PVP

- 16 h 35 **Place des HBPM dans la PVP**
J.-Y. Borg, V. Debarge, J.L. Lorenzini
- 16 h 50 **Faut-il ajouter de l'aspirine à l'héparine quand elle est prescrite ?**
- **Est-ce utile ?** F. Perrotin, Y. Gruel (10 min)
- 17 h 00 - **Est-ce dangereux ?** F. Mercier (10 min)
- 17 h 10 **Table ronde sur les facteurs de risques et le traitement de la PVP** avec les orateurs animée par H. Cohen et Y. Gruel (25 min)
- 17 h 35 **Fin de séance**

Contention veineuse chez la Femme enceinte, données factuelles (EBM)

Becker F.

(Médecine Vasculaire, HUG)

Du point de vue des pathologies veineuses, la grossesse peut être considérée tout à la fois comme un modèle de triade de Virchow (Stase, Altération pariétale, Hypercoagulabilité), un modèle d'insuffisance veineuse superficielle, un modèle d'œdème polyfactoriel.

Les études menées en écho-doppler au cours et au décours de la grossesse montrent que le calibre des veines augmente tout au long de la grossesse et tend à se normaliser dans le 1^{er} trimestre post-partum (au niveau du réseau superficiel c'est la grande saphène qui est la plus touchée, au niveau du réseau profond ce sont les veines jambières et musculaires). La stase appréciée sur le degré d'échogénicité spontanée du flux fémoral, de 0 à 3, suit (dans l'étude de Dauzat, au 3^{ème} trimestre, il ne reste plus que 5% d'échogénicité spontanée normale ou de grade 1, 30% sont au grade 2, 65% au grade 3). Les études réalisées en pléthysmographie objectivent aussi l'hyperdistensibilité veineuse et montrent une altération des paramètres de la pompe musculo-aponévrotique du mollet.

La contention-compression améliore ces paramètres, améliore le syndrome jambes lourdes et douloureuses, est considérée comme diminuant le risque de thrombose veineuse, est plus diversement appréciée quant à son effet sur les varices survenant durant la grossesse.

Si le port diurne de bas de contention-compression est recommandé durant la grossesse, on perçoit à travers la littérature un degré de conviction variable. Une raison à cela est que l'on ne peut discuter de ce problème sans graduer le risque veineux (sans ou avec syndrome variqueux antérieur à la grossesse, sans ou avec antécédents familiaux directs de varices, sans ou avec antécédent personnel de TVP documentée), sans tenir compte du goût et de l'aptitude à l'exercice physique, de facteurs aggravants éventuels comme obésité ou hyperlaxité ligamentaire, et du caractère croissant des altérations de l'hémodynamique veineuse au cours de la grossesse.

Il faut également gérer la compliance en tenant compte de la difficulté croissante à mettre les bas au cours de la grossesse, en adaptant les modalités de la contention-compression au risque et au status veineux durant la grossesse (pression et rapport élasticité/rigidité du bas, superposition éventuelle de bas).

Mise à jour 2006 des critères de définition et de classement du syndrome des antiphospholipides

T. Lecompte (hématologiste), O. Thiebaugeorges (gynéco-obstétricien), D. Wahl (interniste – médecine vasculaire & thrombose) pour le Groupe Thrombose Nancy

P. Edelman (CPF, gynécologue)

Un atelier s'est déroulé à l'occasion du 11^{ème} congrès international sur les anticorps antiphospholipides (aPL) de Sydney (novembre 2004). Un rapport consensuel a été publié en 2006 (MIYAKIS S. et al. J Thromb Haemost 4 : 295-306) mettant à jour les critères de définition et de classement de syndrome des aPL (SAPL), critères dits de Sapporo publiés sous le vocable de préliminaires en 1999. Ce consensus d'experts repose sur les analyses itératives réalisées à l'occasion de ces congrès dédiés aux aPL, sur l'analyse de la littérature et les rapports fondés sur les données disponibles, présentés et discutés au cours de l'atelier, et sur des échanges avant, pendant, après, la rédaction étant faite par un comité *ad hoc*.

L'objectif principal de ces critères est de favoriser une recherche clinique coordonnée dont la synthèse serait facilitée, et non pas de guider dès aujourd'hui la thérapeutique : il n'y a d'ailleurs aucune recommandation pour le traitement.

Le SAPL reste défini par l'association d'un critère clinique (thrombose ou pathologies bien définies de la grossesse) et d'un critère biologique (mise en évidence des aPL).

La recherche clinique doit tenir compte de l'hétérogénéité du syndrome et des anticorps (en détaillant suffisamment dans le rapport publié les caractéristiques cliniques et biologiques de

la population incluse). Ces critères sont donc au moins autant destinés au classement des malades en ensembles cohérents qu'à la définition du cadre général, le syndrome.

Ainsi les formes obstétricales, peut-être elles-mêmes hétérogènes, doivent être bien individualisées.

Critères obstétricaux.

Au moins un des trois critères suivants doit être présent :

- a. Une ou plusieurs pertes après 10 semaines d'aménorrhée d'un fœtus morphologiquement normal (attesté par échographie ou foetopsie).
- b. Une ou plusieurs grossesses interrompues avant 34 semaines d'aménorrhée en raison d'une pathologie vasculaire placentaire (PVP : éclampsie ou pré-éclampsie grave, ou insuffisance placentaire - les critères attestant de l'insuffisance placentaire sont l'existence d'un rythme cardiaque fœtal aréactif, d'une diastole nulle au niveau ombilical, d'un index amniotique inférieur à 5 cm ou d'un poids de naissance inférieur au 10^e percentile).
- c. Au moins trois avortements spontanés consécutifs avant la 10^{ème} semaine d'aménorrhée sans autre anomalie identifiée (anatomique, hormonale ou chromosomique).

Pour les futures études, il est recommandé de distinguer ces différentes situations (a,b,c, ou toute combinaison).

Quelques publications suggèrent que le type 2a est le plus évocateur, tandis que le type 2c est plus banal (niveau IV). Pour rendre le type 2b plus évocateur, il a été ajouté la nécessité selon un praticien qualifié d'extraire un fœtus morphologiquement normal avant 34 semaines. Les aPL n'ont pas été trouvés être associés à une pré-éclampsie ou une insuffisance placentaire (niveau II). Il n'y a pas de caractéristiques placentaires à l'examen anatomo-pathologique évocatrices de SAPL ou d'insuffisance placentaire 'grave' (niveau III). Il est recommandé de respecter les définitions strictes de l'éclampsie et de la pré-éclampsie grave comme manifestation de PVP ainsi que rappelé dans le tableau, selon l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG Practice Bulletin N° 33, 2002) et BRANCH D.W. et al (Obstet Gynecol 1989 ; 73 : 541-5).

Différentes formes.

Nous pensons qu'il faut aller au bout de cette démarche de classement et qu'ainsi, à côté des formes obstétricales, il est possible d'individualiser des formes complètes (thrombotique et obstétricale), des formes thrombotiques évocatrices voire très évocatrices (à la fois artérielles et veineuses, ou veineuses idiopathiques, ou encore artérielles insolites, ou encore microcirculatoire ; par opposition aux thromboses veineuses banales, provoquées ; ou à l'athérombose).

Les caractéristiques des thromboses ne sont pas explicitées dans le rapport, mais il est recommandé de tenir compte de :

- l'âge (mais pas de limite donnée) ;
- des facteurs de risque associés.

Le rapport identifie des manifestations dites associées : ainsi il existe des formes avec atteinte cardiovasculaire distincte des thromboses artérielles (selon le nouveau consensus : certaines atteintes valvulaires cardiaques, et des dysfonctions ventriculaires ; certains troubles cognitifs ; un livedo reticularis ; certaines atteintes rénales sous forme de vasculopathie des artères rénales de petit calibre et ischémie rénale chronique).

La thrombopénie, quand elle ne s'inscrit pas dans le contexte d'une microangiopathie thrombotique, d'une CIVD, d'un syndrome TIH, est classée comme une autre manifestation associée possible.

Critères biologiques.

Les critères biologiques sont définis très strictement ; en particulier :

1/ seuils de positivité cliniquement significative pour les ELISA : 40 unités G ou M PL, ou mieux 99^{ème} percentile d'un nombre suffisant de témoins issus de la population générale ;
2/ positivité démontrée avec 2 prélèvements à 12 semaines d'intervalle au moins pour la considérer comme persistante, et associée temporellement avec les manifestations cliniques (un délai entre l'événement clinique et la positivité d'un des tests de détection des aPL de plus de 12 semaines – persistance – mais de moins de 5 ans est suggéré, mais devrait être impérativement validé par des études appropriées).

Les critères biologiques ne sont pas mis sur le même plan. Les aPL retentissant sur des tests appropriés de coagulation (anticoagulants circulants ou ACC) ont une signification supérieure à ceux détectés en ELISA seulement : association avec les manifestations cliniques telles que définies (niveau II) et la thrombose au cours du LES (niveau I). Le respect des recommandations internationales pour la recherche de ces ACC augmente l'accord inter-laboratoire (niveau II), même si aucune recommandation ferme ne peut toujours être donnée sur le choix des tests ; un test TC+A avec réactif dit sensible et un dRVVT comme test complémentaire sont considérés adaptés (niveau II). La signification des anticorps anti- β_2 GPI mis en évidence seulement par un ELISA avec revêtement des puits de la plaque par cette protéine, c'est-à-dire avec un ELISA avec revêtement par du cardiolipide négatif (situation rapportée chez 3 à 10% des malades) est controversée; l'inclusion de ces anticorps anti- β_2 GPI n'a pas été consensuelle. Il est fortement encouragé en recherche clinique d'individualiser les malades avec positivité multiple, dans la mesure où il existe une association avec le risque de thrombose (niveau II). Il n'est pas fait en revanche de distinction entre les classes G et M pour les ELISA.

Enfin, quelles implications pratiques peut avoir ce rapport consensuel publié en 2006, en dehors de la recherche clinique ?

La première question est celle de l'assurance qualité des tests biologiques, et de l'application stricte des critères : il ne faut pas qualifier de SAPL une thrombose pour laquelle il existe un manifestement des facteurs de risque classiques sans réserve, ou d'assez banales fausses couches précoces indûment.

L'autre question pratique est celle de la relation entre ces critères et ce classement d'une part, et la prise en charge actuelle des malades d'autre part. En principe il convient avant tout d'appliquer les traitements qui ont fait preuve de leur efficacité, sur la base d'un petit nombre d'études d'intervention positives (méta-analyse Cochrane de EMPSON M., LASSERE M., CRAIG J., SCOTT J. : The Cochrane Library 2005, issue 2 - www.thecochranelibrary.com), aux types de malades effectivement inclus dans ces études (et ne correspondant pas aux critères de classement...)

Le groupe multidisciplinaire thrombose de Nancy pour émettre ses avis se réfère explicitement, aux nouveaux critères, aux études d'intervention publiées et à la méta-analyse sus-mentionnée, et aux recommandations de la conférence française de consensus, ainsi qu'aux recommandations pour la pratique clinique (RPC) de la SFAR.

Les conséquences en terme de traitement anti-thrombotique chez la femme enceinte sont discutées par d'autres orateurs de cette journée inter-disciplinaire. Ces conséquences sont centrées sur 2 questions pertinentes auxquelles le consensus de classement n'a pas vocation à répondre (mais la future recherche clinique doit le faire) :

1/ place des HBPM dans la prévention de la PVP, s'inscrivant dans le cadre d'un SAPL avéré ou non ;

2/ intérêt et danger d'associer un traitement par aspirine quand une HBPM est prescrite.

Chez une femme enceinte non traitée au long cours par antagoniste de la vitamine K, la présence persistante d'aPL, surtout s'ils retentissent sur la coagulation, incite au minimum à la prescription d'une HBPM comme prophylaxie de la thrombose veineuse chez la mère, en plus des mesures non médicamenteuses.

Thrombophilie et risque de MTEV pendant la grossesse: Actualités

Christine Biron-Andréani - Pierre-Emmanuel Morange

La thrombose veineuse des membres inférieurs et/ou embolie pulmonaire (MTE) lors de la grossesse est une pathologie peu fréquente. Sa prévalence est estimée à 1 cas pour 1000 à 2000 grossesses. Cependant c'est une pathologie sévère, l'embolie pulmonaire (EP) étant une des principales causes de mortalité maternelle (10 décès par EP/100.000 naissances).

La MTE est une maladie complexe résultant de l'interaction des facteurs de risque environnementaux et génétiques dont les principaux sont :

- Ceux liés à la femme enceinte : Age, parité, pré-éclampsie, tabagisme
- Etat veineux préexistant : varices, antécédents personnels de MTE
- Thrombophilie biologique : Déficiences en inhibiteurs de la coagulation (en antithrombine, protéine C et S), syndrome des anti-phospholipides, facteur V Leiden et polymorphisme 20210A.

Le niveau de risque individuel doit prendre en compte la hiérarchisation des facteurs de risque et le cumul des facteurs chez une même femme. La détermination de ce niveau de risque individuel, bien que difficile, est nécessaire afin d'adopter une stratégie de surveillance et d'individualiser les femmes qui doivent bénéficier d'une stratégie de prise en charge thérapeutique, médicamenteuse ou non.

L'ANAES en 2003 et la SFAR en 2005 ont établi des recommandations pour une telle prise en charge. Depuis, les études récentes ont mis l'accent sur différents points:

- Chez une femme avec antécédent personnel de MTE, les circonstances cliniques du 1^{er} évènement (pendant une grossesse précédente, sous pilule ou idiopathique) sont les éléments essentiels à prendre en compte. Le bilan biologique de thrombophilie ne joue pas un rôle prépondérant dans ce cadre si ce n'est la découverte d'un déficit quantitatif en Antithrombine ou d'un syndrome des anti-phospholipides.

- Chez une femme sans antécédent personnel de MTE, seule la présence d'antécédent de MTEV chez des apparentés au 1^{er} degré sera à prendre en compte. La justification d'un bilan de thrombophilie se fera au regard de l'anomalie présentée par le propositus : soit il présentera une thrombophilie sévère (déficiences en antithrombine, protéine C et S, FV Leiden et FII20210A homozygotes) et cette anomalie sera à rechercher car elle conditionnera une prise en charge de la grossesse en fonction de la présence ou non de l'anomalie; soit il présentera une thrombophilie modérée (FV Leiden ou FII20210A hétérozygote) et dans ce cas la recherche avant une grossesse n'est pas nécessaire.

Le GEHT, sous la coordination de Martine Alhenc-Gelas et de Gilles Pernod rédige actuellement des recommandations sur la place du bilan de Thrombophilie dans la prise en charge de la MTEV.

Prévention du risque thrombotique au cours de la Thrombocythémie essentielle (en cours de la grossesse)

Nathalie Trillot

Pôle d'Hématologie-Transfusion, CHRU de Lille

L'actualité des syndromes myéloprolifératifs (MPD) chroniques est l'identification de la mutation V617F de Jak2. Cette découverte a permis entre autre de réenvisager la physiopathologie des MPD et de réévaluer les facteurs de risque thrombotique associés. Les évènements cardio-vasculaires restent une cause majeure de morbidité et de mortalité au cours des MPD.

L'incidence de la TE est faible cependant sa prévalence plus élevée. Il existe une prédominance féminine particulièrement marquée avant 40 ans. La décision de débuter une grossesse ou la survenue d'une grossesse nécessitent un suivi rapproché et multidisciplinaire. Les données concernant la grossesse sont peu nombreuses (cas cliniques, études rétrospectives ou études de faible effectif). Les complications vasculaires au cours de la grossesse sont principalement fœtales. Les études rapportent des taux de naissance plus faibles lorsqu'il existe une TE et des taux d'avortements spontanés nettement

plus élevés. Le risque thrombotique veineux n'est pas clairement évalué. Il en est de même pour les facteurs de risque thrombotique. Cependant le recueil des antécédents personnels et familiaux, des antécédents obstétricaux et l'ancienneté de la TE permettent de proposer des mesures préventives dont les modalités restent discutées : quel traitement antithrombotique : aspirine ou héparine de bas poids moléculaire ? Pour quelle patiente ? Quand mettre en place une cytoréduction ? Il est recommandé d'interrompre les thérapeutiques tératogènes 3 mois avant la conception. L'étude de Passamonti publiée récemment, fait apparaître la mutation de Jak2 comme un facteur de risque de complications obstétricales indépendant. La mutation Jak2 est présente dans 50 % des TE. La TE est un MPD hétérogène. Des études multicentriques larges restent nécessaires pour évaluer les mesures préventives adaptées.

Limites et intérêt de l'activité anti-Xa pour la surveillance des traitements au long cours

Philippe Nguyen
CHU de REIMS

Les traitements préventifs et curatifs par héparine de bas poids moléculaire et par fondaparinux sont proposés aujourd'hui sans aucune surveillance de l'activité anti-Xa. En effet, les essais thérapeutiques cliniques ont été menés sans adaptation des doses.

Des réserves apparaissent, néanmoins, dès lors que ces molécules sont utilisées « dans la vraie vie », hors essais cliniques, chez les catégories de patients exclus des études : poids corporels hors norme, grands vieillards, insuffisants rénaux, femmes enceintes, enfants.

L'importance de la fonction rénale sur l'élimination des HBPM a été longtemps sous estimée. Il aura fallu attendre des complications hémorragiques, pourtant prévisibles, pour contre-indiquer ces molécules dans l'insuffisance rénale sévère. Lorsque la fonction rénale est modérément altérée, la mesure de l'activité anti-Xa permet de vérifier l'absence d'accumulation du médicament. Il en est de même lors des administrations prolongées d'HBPM.

Chez la femme enceinte, la situation est encore plus ténue. Les recommandations d'utilisation des anti-thrombotiques sont de faible grade. Au contraire, on observe un élargissement des indications d'HBPM voire de la durée des prophylaxies. Une étude observationnelle britannique récente [Br J Haematol 2007], fait apparaître que 90 % des centres participants à l'étude proposent un contrôle de l'activité anti-Xa chez la femme enceinte. L'étude révèle une grande disparité dans les valeurs cibles retenues.

La mesure de l'activité anti-Xa est une analyse biochimique relativement simple, standardisable, reproductible. La maîtrise des horaires de prélèvements biologiques par rapport aux injections sous-cutanées reste le handicap majeur. En France, cette analyse disparaît des contrôles de qualité nationaux.

Demain, de nouvelles molécules anti-Xa seront proposées. C'est le cas de l'idraparinux, dont l'effet prolongé, permet d'envisager une injection par semaine, ce qui ouvre la voie de prescriptions au long cours. Un antidote de l'effet hémorragipare est proposé. Dans ce contexte, est-il envisagé d'imputer avec une forte probabilité un médicament lors de la survenue d'une hémorragie en situation médicale complexe sans le documenter biologiquement par une mesure de l'activité anti-Xa? Est-il envisagé d'administrer un antidote, fut-il « anodin », sans cette documentation biologique ? Il est temps de réhabiliter la surveillance biologique dans les traitements antithrombotiques.

Gestion des HBPM chez la femme enceinte

D. Chassard, Anesthésie Réanimation
Hôpital Mère-Enfants, Lyon

En prépartum comme en post-partum, le risque thrombo-embolique est augmenté sans qu'on en connaisse sa véritable incidence. Les patientes thrombophiles et celles porteuses de valves cardiaques sont des sous-populations particulièrement exposées aux thromboses.

Traitements anticoagulants utilisés pendant/après la grossesse

La warfarine traverse le placenta et peut entraîner des hémorragies et des embryopathies chez les fœtus. Elle est déconseillée entre la 6-12 semaine de grossesse. L'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ne traversent pas le placenta et semblent sans effets sur le fœtus. Les effets indésirables de l'héparine sont notamment les hémorragies, la thrombocytopénie et l'ostéoporose. Le risque d'hémorragie chez la mère traitée par HNF ou une HBPM est faible et ne semble pas différent de celui signalé chez les femmes non enceintes. Le risque d'ostéoporose et de thrombocytopénie est moindre avec une HBPM qu'avec une HNF. Chez la femme qui allaite les HBPM et l'HNF sont sans danger pour le nourrisson.

Les HBPM chez la femme enceinte.

Les HBPM sont très souvent utilisés chez la femme enceinte. En France seul l'énoxaparine (Lovenox®) et la deltaparine (Fragmine®) ont une AMM en curatif ou en préventif au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse. Les HBPM agissent en très grande partie par inhibition du facteur Xa et très partiellement sur la thrombine. La mesure du TCA n'étant pas adaptée, la surveillance biologique des HBPM repose sur le dosage par méthode amidolytique de l'activité anti Xa sur du sang déplaqué. Le prélèvement doit être fait au 2^{ème} jour du traitement entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heures après l'injection. Théoriquement l'aiguille doit avoir un diamètre compris entre 0,7 et 1 mm (19 à 22 gauges), l'utilisation du garrot doit être limitée à moins d'une minute et le prélèvement effectué chez le patient en position couchée depuis 30 minutes. Les prélèvements sur cathéters sont proscrits. On doit éviter toute agitation intempestive et l'analyse doit être effectuée dans les deux heures suivant le prélèvement.

Zones thérapeutiques pour les HBPM

Lorsque les HBPM sont utilisées en préventif à une dose généralement de 40 mg une à deux fois/J (risque élevé selon RPC SFAR), le taux d'anti Xa 4h après injection S/C doit se situer normalement entre 0,3 et 0,4 UI.

La zone curative ou si risque majeur selon RPC SFAR, se situe entre 0,5 et 1,2 UI anti Xa en cas d'administration deux fois par jour. En présence d'une valve cardiaque la zone thérapeutique est plus élevée : 0,7 à 1,2 U/ml si deux injections par jour.

Ces mesures au pic sont sans doute insuffisantes pour assurer une anticoagulation suffisante dans certaines circonstances. La mesure de l'activité anti Xa résiduelle (avant réinjection) est indispensable dans le cas des patientes enceintes porteuses d'une valve cardiaque mécanique.

Adaptation des HBPM chez la femme enceinte

La pharmacocinétique de l'héparine est différente chez la femme enceinte : la filtration glomérulaire et volume de distribution sont augmentés dès le premier trimestre, le placenta possède une activité héparinase spécifique et il existe une hypercoagulabilité physiologique.

De fait les pics anti Xa sont plus faibles chez la femme enceinte que chez la femme non gravide surtout en fin de grossesse. En postpartum il faut 2 à 4 semaines pour normaliser la plupart des facteurs de la coagulation. Cela explique les cas de thrombose de valves cardiaques observées chez des patientes gravides traitées par HBPM. Ainsi pour Barbour et al. seulement 12% des femmes gravides recevant un traitement curatif par 100 U/kg de deltaparine au 3^{ème} trimestre de la grossesse atteignaient une zone efficace. Une dose de 120 U/kg et de 140 U/kg était nécessaire chez 50 et 38% des patientes pour atteindre la zone thérapeutique.

Les différents facteurs modulant la gestion des HBPM

La plupart des recommandations reposent sur des avis d'experts. Il n'existe pas de séries randomisées comparant HBPM/HNF au cours de la grossesse. La durée des traitements se fonde sur des études effectuées dans d'autres domaines. En orthopédie la prophylaxie recommandée est de 6 semaines dans la prothèse de hanche versus 2 semaines pour la prothèse de genou. Pour la césarienne, qui représente un risque particulier d'embolie pulmonaire, la durée de traitement est de 2 à 6 semaines selon certains facteurs de risque.

Les poids extrêmes (<40 kg ou >100 kg) peuvent moduler la prescription d'HBPM. Au cours de la grossesse on assiste à une prise de poids progressive, une augmentation du volume de distribution des HBPM. Cependant la variabilité des dosages antiXa en fonction du poids n'a pas modifié à ce jour le pronostic de la MTE. La reperméabilisation semble cependant dépendante d'un taux élevé d'antiXa. Il s'agit là encore de résultats obtenus dans des séries cliniques non contrôlées. Seule la prophylaxie de la MTE chez les patientes porteuses de valves cardiaques doit impérativement comporter un monitoring de l'antiXa.

L'insuffisance rénale (clearance < 30 ml/min) altère la pharmacocinétique des HBPM. Lors de la grossesse on assiste à une augmentation de la filtration glomérulaire des HBPM, augmentation pouvant théoriquement justifier une augmentation de leurs posologies.

Comparativement à l'anesthésie générale, l'anesthésie périmédullaire est en soit un facteur capable de diminuer la fréquence de la MTE en post chirurgie. Cependant cette donnée a été obtenue avant la généralisation des héparines en postopératoire. Il est impossible d'affirmer que l'anesthésie périmédullaire est un facteur protecteur en plus des HBPM en obstétrique au décours des césariennes.

Attitude pratique

- le traitement préventif repose habituellement sur une (risque modéré) ou deux injections (risque intermédiaire) de 40 mg/j S/C d'énoxaparine ou 5000 U de deltaparine. Dans cette situation il y a un consensus pour ne pas imposer une surveillance régulière de l'activité anti Xa. La présence d'une obésité > 100 kg et d'une insuffisance rénale peut moduler cette proposition.
- Le traitement curatif des MTEV, le traitement préventif des patientes ayant un risque majeur (exp : thrombophilie + antécédents thrombose) ou les patientes porteuses d'une valve cardiaque mécanique. Le traitement repose sur 1 mg/kg d'énoxaparine ou 100 U/kg de deltaparine, deux injections par jour. La surveillance doit comporter, en plus de la NFP, une surveillance hebdomadaire puis mensuelle de l'activité anti Xa pour adapter les doses peut être proposée sans que ce schéma soit validé
- La durée de la prophylaxie postopératoire en cas de césarienne est de grade D dans les RPC (2 à 6 semaines)
- La gestion des HBPM ne doit pas tenir compte d'un effet protecteur des anesthésies périmédullaires vis-à-vis de la MTE.

Références :

- Benhamou D, Mignon A, Aya G, Brichant J.F, Bonnin M, Chauleur C, Deruelle P, Ducloy A.S, Edelman P, Rigouzzo A, Riu B. Maladie thromboembolique périopératoire et obstétricale. Pathologie gynécologique et obstétricale. Ann Fr Anesth Reanim. 2005;24:911-20
- Sephton V, Farquharson R.G, Topping J, Quenby S.M, Cowan C, Back D.J, Toh C.H.A longitudinal study of maternal dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. Obstet Gynecol 2003;101:1307-11.
- Barbour L, Oja J, Schultz L. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. Am J Obstet Gynecol 2004;191:1024-9.
- Meurin P, Esmieu-Fournel P.J. Héparines de bas poids moléculaire et prothèses valvulaires mécaniques. S T V 2007;19:261-7.
- Bates S, Greer I, Hirsh J, Ginsberg J. Traitement antithrombotique durant la grossesse. Chest 2004;126:627S-644S.
- Eikelboom J, Quinlan D, Douketis J. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. The Lancet 2001;358:9-15
- Bazinet A, Almanric K, Brunet C, Turcotte I, Martineau J, Caron S, Blais N, Lalonde L. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. Thromb research 2005;116:41-50.
- Mauermann W, Shilling A, Zuo Z. A comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis. Reg anesth 2006;103:1018-25.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. Thromb research 2004;114:409-14
- Alhenc-Gelas M, Jestin-Le Guernic C, Vitoux JF, Kher A, Aiach M, Fiessinger JN. Adjusted *versus* fixed doses of the low-molecular-weight heparin fragmin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 698-702.

Adaptation des traitements modifiant l'hémostase aux contraintes de l'ALR

D. Benhamou

On ne peut modifier les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de chaque molécule. Pour s'adapter à l'ALR, on ne peut envisager que deux situations :

1) arrêter le traitement anticoagulant suffisamment tôt pour ne plus avoir d'effet biologique résiduel. Cette stratégie est plus facile lorsque le traitement est préventif et d'autant plus que l'indication est moins forte (1). Il est, par exemple, plus facile d'arrêter temporairement le traitement lorsque le risque est modéré (exemple : présence d'un facteur biologique de risque tel qu'une mutation 20210A, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une maladie thromboembolique familiale) que lorsque le risque est majeur (exemple; antécédents thromboemboliques multiples). Lorsqu'il s'agit d'un traitement curatif (par exemple thrombose veineuse récente survenue en cours de la grossesse considérée), l'arrêt du traitement est d'autant plus volontiers accepté que la durée du traitement préalable a été longue.

2) changer de molécule, en privilégiant un produit d'action plus courte, notamment en faisant un relais HBPM-héparine calcique. Ce relais est-il utile et réaliste ? La réponse est difficile ; il existe des arguments en faveur de cette attitude : i) le suivi de l'effet est plus facile avec l'héparine calcique et un TCA au moins « iso » permet classiquement la réalisation de l'ALR sans risque (2) ; ii) la durée d'action plus courte de l'héparine calcique permet d'avoir plus souvent une fenêtre d'isocoagulabilité.

Il existe des arguments inverses car la durée d'action de l'héparine calcique peut être très longue (pouvant atteindre 36 heures après une dose modérée) chez une femme enceinte au cours du 3^{ème} trimestre (3), sans que l'explication ne soit claire et conduisant à des difficultés décisionnelles tout aussi fortes qu'avec un traitement en cours par HBPM.

C'est donc en fait plus souvent l'ALR qui se soumettra aux contraintes des traitements modifiant l'hémostase. Le délai entre la dernière dose et la ponction varie de 12 à 24H pour des traitements préventifs selon les pays et les recommandations (4,5). En France, ces recommandations sont souvent plus conservatrices, sans que cela soit une critique car la vague d'hématomes péri-médullaires après les doses élevées d'enoxaparine aux USA (6)

ont montré que la prudence européenne était justifiée. Ces délais sont néanmoins totalement arbitraires, basés sur la connaissance des effets des HBPM sur l'hémostase souvent reflétés par l'évolution dans le temps du taux d'anti-Xa. La grossesse modifie cette pharmacocinétique et raccourcit habituellement la demi-vie mesurée par l'effet anti-Xa (effet de la grossesse sur la filtration glomérulaire) (7,8). Elle peut aussi dans certaines études allonger le délai pour atteindre le pic plasmatique (8).

1. Benhamou D, Mignon A, Aya G, Brichant JF, Bonnin M, Chauleur C, Deruelle P, Ducloy AS, Edelman P, Rigouzzo A, Riu B. Maladie thromboembolique périopératoire et obstétricale. Pathologie gynécologique et obstétricale. Ann Fr Anesth Reanim. 2005 Aug;24(8):911-2
2. Odoom JA, Sih IL. Epidural analgesia and anticoagulant therapy. Experience with one thousand cases of continuous epidurals. Anaesthesia. 1983 Mar;38(3):254-9.
3. Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R, Brill-Edwards P. Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery. Thromb Haemost. 1991 Mar 4;65(3):248-50.
4. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Rowlingson J, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth Pain Med. 2003 May-Jun;28(3):172
5. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique, avril 2007. http://www.sfar.org/s/article.php3?id_article=312
6. Wysowski DK, Talarico L, Bacsanyi J, Botstein P. Spinal and epidural hematoma and low-molecular-weight heparin. N Engl J Med. 1998 Jun 11;338(24):177
7. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. Br J Haematol. 2005 Mar;128(5):593-601
8. 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 Jun;101(6):1307-11.

Que reste-t-il des risques artériels et veineux des THM utilisés en France ?

J. Conard
Hôtel-Dieu, Paris

Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) utilisés en France comportent le plus souvent de l'estradiol (et non des estrogènes conjugués équiens, ECE, comme c'est le cas aux Etats-Unis) et un progestatif qui est de la progestérone naturelle micronisée ou un autre progestatif (mais rarement de l'acétate de médroxyprogestérone, AMP).

Dans toutes les études cas-témoins ou de cohortes puis dans les études randomisées contrôlées qui comportaient des ECE ou de l'estradiol par voie orale, une augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) a été observée. L'étude ESTHER a confirmé le risque associé à l'administration d'estradiol par voie orale, et a montré que cet estrogène en patch ou en gel n'augmente pas le risque de MTEV, même chez les femmes porteuses des mutations FV Leiden et FII 20210A à l'état hétérozygote. Le progestatif associé à l'estradiol peut majorer le risque veineux, et en particulier les progestatifs nor-pregnanes, alors que la progestérone n'augmente pas ce risque. L'obésité, les antécédents familiaux de thrombose et les varices sont aussi des facteurs de risque retrouvés dans l'étude ESTHER.

Compte tenu de ces résultats, et bien qu'il s'agisse d'une étude cas-témoins encore unique, s'il existe une indication de THM, un traitement comprenant de l'estradiol en patch ou en gel et de la progestérone micronisée peut être administré aux femmes porteuses des mutations FV Leiden ou FII 20210A et n'ayant pas d'antécédent personnel de thrombose. Le risque de thrombose attribuable au THM est probablement très faible ou nul. En revanche, on manque d'information chez les femmes ayant un déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S et chez celles qui ont des antécédents personnels de thrombose veineuse.

Le risque d'infarctus du myocarde et d'accident ischémique cérébral a été essentiellement étudié avec les ECE et l'AMP. Dans l'étude HERS chez des femmes ayant une coronaropathie, l'effet cardioprotecteur rapporté antérieurement n'a pas été retrouvé et le risque d'accident ischémique cérébral était augmenté. Dans l'étude WHI, chez des femmes dont l'âge moyen était de 63 ans, qui ont souvent été traitées plus de 10 ans après la ménopause, le risque d'infarctus est augmenté avec l'association ECE + AMP et n'est pas modifié avec les ECE sans progestatif, celui d'accident ischémique cérébral est augmenté dans tous les cas. Le risque artériel des traitements associant l'estradiol en patch ou en gel et un progestatif reste à définir.

Que faut-il penser des fausses couches répétées d'origine thrombotique ?

P. Edelman

Club de Périfoetologie - Paris

Depuis le milieu des années 1990, un nombre croissant d'équipes a publié des travaux décrivant une association entre les marqueurs de la thrombophilie génétique et des arrêts de grossesse de termes variés. La recherche de telles corrélations est apparue tout naturellement dans la mouvance de celles du Syndrome des Anti-Phospho-Lipides (SAPL) qui depuis une décennie avaient progressivement démontré une relation causale entre un élément thrombophile puissant d'une part et le spectre clinique de la pathologie vasculaire placentaire duquel on rapproche les Fausses-Couches Spontanées précoces Répétées (FCSR)

Ce dernier ensemble (FCSR) a , pendant longtemps, été l'objet de grandes confusions liées à des différences portant sur le nombre d'accidents (2 ou 3) dans les antécédents, sur leurs termes qui varient considérablement dans la littérature (arrêt de grossesse in utero inférieur à 10 SA ou bien inférieur à 20 SA ; expulsion d'un fœtus de poids inférieur à 500 gr pour l'OMS). Fait aggravant dans la littérature internationale le vocable « fetal losses » proposé par des milieux non spécialisés a perpétué cette confusion concernant le terme des accidents.

Fort heureusement les choses ont maintenant évolué et chacun s'accorde à parler de FCSR chez des patientes ayant subi 3 arrêts de grossesse successifs de terme inférieur à 10-12 SA. Il paraissait évident de longue date que l'on ne pouvait mélanger plus longtemps la période embryo/trophoblastique avec la période foeto/placentaire que de nombreux éléments différencient : organogénèse pour l'embryon ; absence des éléments figurés du sang dans la chambre intervillieuse du trophoblaste ; autonomie hormonale du placenta etc. On saurait confondre dans un continuum les arrêts de grossesse embryonnaires avec ceux de la période foetale

Ainsi définie, la maladie abortive concerne 1% des couples fertiles. Quelle conclusion peut-être faite de la dernière décennie de publications étudiant les corrélations entre la thrombophilie et la maladie abortive ?

Si on examine tout d'abord la thrombophilie génétique, l'analyse de la littérature a permis à de nombreux auteurs de constater une corrélation avec les formes récurrentes de fausses couches précoces. Mais ce sont des risques relatifs (RR) modestes qui, pour la plupart des marqueurs étudiés, les unissent aux FCSR. Contrastant avec ce constat (qui par ailleurs n'est pas unanime), la majorité des experts recommandent aujourd'hui de ne plus explorer en première intention les patientes pour la thrombophilie génétique. Ils justifient cette abstention par les incertitudes méthodologiques qui pèsent sur certains travaux et par l'absence de bénéfices démontrés (thérapeutiques notamment) qui justifieraient ce bilan..

S'agissant de la thrombophilie acquise, le durcissement de la définition du SAPL devrait beaucoup réduire les « pseudo-SAPL » construits autour d'un anticorps faible (aCL le plus

souvent) retrouvé chez des patientes avec des FCSR. Bien entendu, le principe de la recherche d'APL reste hautement indiqué dans cette pathologie. Enfin les travaux sur l'hyperhomocystéinémie ne paraissent pas avoir convaincu d'autant que la supplémentation systématique en acide folique doit avoir comme effet d'effacer les conséquences éventuelles de la mutation MTHFR +/-.

En conclusion, comment peut-on répondre à la question posée ? Qu'il existe bien des formes certaines mais rares de maladies abortives assurément hémostasiennes (SAPL, thrombocytémie essentielle). Mais l'on ne peut sans précaution et dans l'état actuel des connaissances, étendre systématiquement aux très fréquentes formes idiopathiques de la maladie abortive, l'hypothèse hémostasienne.

D'autant que les recommandations gynécologiques les plus récentes insistent sur des éléments d'enquête diagnostique simples qui contrastent avec les bilans biologiques complexes qui ont prévalu depuis l'éruption de l'immunologie. Ces éléments (par exemple : l'âge, l'obésité) peuvent être interprétés comme un début d'une réorientation d'une des conceptions pathogéniques des FCSR qui la rapprocherait comme nous le pensons de la stérilité (âge ovarien, OPK). Le bilan de thrombophilie génétique serait réservé en seconde intention à des situations particulières tout comme les traitements modifiant l'hémostase. Cela étant les propriétés pléiotropes de l'héparine permettent d'envisager d'autres modalités thérapeutiques qu'anti-thrombotiques pour les HBPM autorisées (en général) et pour l'Enoxaparine (en particulier).

Déterminants des pertes fœtales récurrentes inexplicées

DÉFI

EA 38-78 (GETBO Brest)

Pasquier Elisabeth – Mottier Dominique

Parmi les mécanismes évoqués pour expliquer certaines pertes fœtales, un processus thrombotique placentaire connaît un vif succès depuis les années 1990 avec l'étude de déterminants thrombophiliques génétiques dont la prévalence est forte dans la population générale.

De nombreuses études ont été rapportées avant 2002. Leurs résultats, parfois contradictoires, concernaient surtout l'analyse des gènes des facteur V et II chez des femmes ayant subi des pertes embryonnaires ou fœtales répétées ou non. En conséquence, en 2002, il nous a paru pertinent d'organiser une enquête de type cas-témoin pour étayer **l'hypothèse thrombose**, en s'intéressant non plus exclusivement à la femme mais aussi au couple. Ainsi ont été analysés les gènes des facteurs V et II chez l'homme et la femme de couples cas et témoins. De même a été mesuré (chez les femmes) un marqueur prothrombotique non spécifique : les microparticules procoagulantes circulantes. Par ailleurs, ont été testées d'autres hypothèses: **vasculaire** d'une part (dédiérenciation des artères utérines présidant à la placentation), **génétique** d'autre part (rôle de l'inactivation préférentielle d'un X chez la femme).

Ainsi, a débuté en février 2003 un recrutement prospectif de couples ayant subi au moins deux pertes embryonnaires ou fœtales consécutives inexplicées, avant la 23^e semaine d'aménorrhée ou une perte fœtale inexplicée après la 23^e semaine d'aménorrhée. Chaque couple a été apparié, pour l'âge de la femme, à trois couples témoins, ayant eu au moins un enfant et n'ayant jamais subi un seul arrêt de grossesse cliniquement ou biologiquement repéré. Le recrutement des couples témoins fut long et astreignant : courriers adressés sur la base des informations fournies par les listes électorales finistériennes puis consultation. La participation des témoins (surtout les femmes) a été cependant enthousiaste. Les prélèvements ont été réalisés à plus de 2 mois de tout évènement obstétrical et de toute prise oestroprogestative.

Actuellement, 310 cas femmes et 270 de leurs conjoints, 600 témoins femmes et 292 de leurs conjoints ont été inclus. Les femmes ont en moyenne 33 ans et ont subi en

moyenne (groupe pertes fœtales précoces) entre 3 et 4 fausses couches spontanées consécutives autour de la 9^e semaine d'aménorrhée. Les femmes du groupe témoins ont eu deux enfants (médiane).

En réponse à ***l'hypothèse thrombose***, nous n'avons retrouvé aucune différence de prévalence pour la mutation des gènes des facteurs V ou II chez les femmes cas par rapport aux femmes témoins, alors que la prévalence retrouvée chez les témoins correspond à celles de la population bretonne. Nous n'avons pas non plus de différence statistiquement significative entre la prévalence des facteurs V ou II chez les pères des couples cas comparés aux témoins. De surcroît, il n'y a aucune différence entre la prévalence d'une mutation sur un des deux gènes du facteur V ou II, chez les pères ou les mères des couples cas comparés aux témoins.

De façon plus anecdotique, l'analyse de la mesure des micro-particules procoagulantes retrouve des différences significatives entre les femmes cas et les femmes témoins mais dont l'interprétation est délicate.

Dans ***l'hypothèse d'un dysfonctionnement endothéliale***, nous avons mesuré la forme soluble du CD146, adhésine au cœur de la régulation des fonctions endothéliales. Nous avons trouvé une augmentation nettement significative du sCD146 chez les femmes cas par rapport aux femmes témoins (The First Assessment of Soluble CD146 in Women with Unexplained Pregnancy Loss: a New Insight? Thrombosis and haemostasis Thromb Haemost. Decembre 2005).

Enfin, en marge des préoccupations vasculo-thrombotiques, nous avons testé l'hypothèse de l'association d'une inactivation préférentielle d'un X chez les femmes ayant subi des fausses couches spontanées répétées. Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association malgré la puissance statistique de notre étude (Strong evidence that skewed X-chromosome inactivation is not associated with recurrent pregnancy loss: an incident paired case control study. Hum Reprod. 2007).

AINSI, la thrombose, oui ...peut-être...surtout quand les pertes sont fœtales et tardives. Cependant, malgré l'enthousiasme consécutif à la première méta-analyse publiée (REY 2003), ces résultats incitent encore à la modération vis-à-vis de conclusions pratiques thérapeutiques trop systématiques.

C'est donc, d'une part les résultats préliminaires de DEFI, d'autre part la prescription de plus en plus large d'anticoagulants à dose préventive chez les femmes avec fausses couches répétées inexplicées, même sans thrombophilie repérée, qui nous a incité à promouvoir un essai thérapeutique randomisé multi-centrique en double insu (PREFIX) comparant l'énoxaparine 40 mg versus placebo dans les fausses couches spontanées récurrentes inexplicées.

Thrombose Veineuse Distale versus Thrombose Veineuse Proximale au cours de la grossesse

Laroche JP, Galanaud J Ph, Khauvankien A, Quéré I
Unité de Médecine Vasculaire, Hôpital Saint Eloi, 34000 MONTPELLIER

Les thromboses veineuses distales intéressent les veines jambières (tibiales antérieures et postérieures, fibulaires, tronc tibio péronier) et / ou musculaires (gastrocnémiennes et ou soléaires). **Il s'agit de thromboses veineuse profondes** (TVP) et non superficielles dont le potentiel évolutif vers les complications thrombo emboliques et ou la maladie veineuse post thrombotique reste discuté voire incertain. Seules les Thromboses Veineuses Distales symptomatiques seront concernées par cet exposé.

Le traitement actuel de ces thromboses est controversé puisque certaines équipent les chercheurs en Echo Doppler et les traitent notamment en France, d'autres ne les recherchent pas et ne traitent que leur extension proximale (Suisse, Pays Bas), en pratiquant 2 Echo Doppler à une semaine d'intervalle.

Le 7^e consensus de l'ACCP recommande cependant de traiter les TVP distales comme les

proximales.

Lors de la grossesse et dans le post partum la survenue d'une TVP distale est mal appréciée (incidence globale des TVP: entre 0,06% et 0,85%, surtout lors du 2° et 3° trimestre, neuf fois sur dix en regard du membre inférieur gauche, l'obésité et le tabac sont les facteurs de risques principaux indépendants de MTEV lors de la grossesse). La période à risque de MTEV lors de la grossesse est représentée par le post partum essentiellement. La grossesse est considérée comme un facteur de risque de MTEV, les autres facteurs classiques interviennent aussi notamment les thrombophilies acquises et ou constitutionnelles.

Le problème de la prise en charge thérapeutique des TVP distale reste posé, tout en sachant que dans cette situation les facteurs décisionnels sont un peu différents, rappelons simplement que l'embolie pulmonaire reste la première cause de décès en suite de couche. Le mode survenue des TVP distales est un élément à prendre en compte. Une TVP distale lors de la grossesse ou dans les suites d'une chirurgie orthopédique n'a pas le même poids qu'une TVP distale de type idiopathique. C'est un élément de réflexion non négligeable.

Les TVP distales peuvent s'étendre en proximalité (2 à 20%) et être à l'origine d'une embolie pulmonaire (< 1%). Pour les TVP musculaires, l'extension vers la veine poplitée serait moins importante que pour les TVP jambières. En ce qui concerne la survenue d'une maladie veineuse post thrombotique nous ne disposons d'aucune évaluation correcte.

Alors pourquoi cette controverse entre ceux qui « respectent » les TVP distales et ceux qui les « méprisent ». En cas de suspicion de TVP le risque thrombo embolique à 3 mois en cas d'Echo Doppler négatif est de 0,34 avec un d'Echo Doppler complet (distalité comprise) et de 0,41 en cas d'Echo Doppler limité à la proximalité (échographie de compression). Ce risque à 3 mois est pratiquement identique entre ces 2 méthodologies, c'est ce qui explique la controverse actuelle. A noter que les performances diagnostiques de l'Echo Doppler au niveau distal sont inégales d'une équipe à l'autre. S'il on utilise de plus comme argument le risque hémorragique du traitement anticoagulant, on peut comprendre une certaine réticence à rechercher et traiter les TVP distales.

Cependant développer une TVP distale symptomatique est un phénomène clinique anormal (Thrombophilie sous jacente ?), les risques d'extension existent et le risque d'embolie pulmonaire n'est pas nul. Ajoutons enfin que l'histoire naturelle des TVP distales pendant la grossesse est mal connue et on ne sait si dans ce contexte le risque d'extension est plus important.

Par assimilation à ce qui est réalisé chez les patientes non gravides, on doit envisager pour l'instant une approche diagnostique et thérapeutique identique chez la femme enceinte, par conséquent : diagnostic et traitement des TVP distales. A noter qu'en cas de doute diagnostique à l'Echo Doppler, un contrôle dans les 2 à 3 jours est justifié.

Reste le problème de la durée du traitement anticoagulant en cas de TVP distale au cours de la grossesse : théoriquement 6 semaines sont suffisantes en dehors de la grossesse. Il semble logique dans le cas de la grossesse de maintenir l'anti coagulation jusqu'au terme à partir du diagnostic et ce quelque soit le trimestre de survenue, en post partum une simple prévention pendant 4 semaines pourrait être suffisante sans relais par une anti coagulation orale. La compression élastique de classe 2 étant elle, nécessaire dès le diagnostic de TVP posée et en post partum (1 à 3 mois). Cette attitude thérapeutique concerne les TVP distales en générale mais ne repose sur aucune recommandation pour la grossesse.

La Société Française de Médecine Vasculaire, consciente de la difficulté à statuer sur le problème posé par les TVP distales vient de mettre en place l'étude CACTUS (Compression alone versus Anticoagulation for Symptomatic Calf vein Thrombosis diagnosed by US ultrasonography) . IL s'agit d'une étude prospective, randomisée en double aveugle qui

compare le traitement anticoagulant (Nadroparine calcique durant 6 semaines) versus placebo. Ainsi nous saurons définitivement si le traitement des TVP distales est licite, et lesquelles s'étendent (jambières ou musculaires). Ajoutons que le diagnostic Echo Doppler des TVP en générale au décours de la grossesse n'a jamais été validé, un PHRC est actuellement en cours à ce sujet : Etude EDVIGE, PHRC CHU Brest, G Le Gal. Ainsi EDVIGE et CACTUS devraient d'ici 2 ans nous donner toutes les clefs d'une bonne gestion des TVP distales. Le 8° consensus de l'ACCP (CHEST, fin 2007/début 2008) en instance de publication nous apportera sans aucun doute des informations complémentaires intéressantes sur ce sujet.

Traiter ou ne pas traiter les TVP Distales symptomatiques, la question reste ouverte, l'approche française va plutôt dans le sens d'un traitement et donc d'une recherche chez tous les patients y compris lors de la grossesse. C'est certainement dans la durée du traitement qu'il y aura des modifications à envisager, attendons sereinement les résultats de CACTUS.

Projet STRATHEGE

Evaluation prospective multicentrique d'une stratégie thérapeutique antithrombotique chez des femmes enceintes à risque thromboembolique et/ou à risque de pathologie vasculaire placentaire, stratégie déterminée à l'aide d'un score d'estimation de risque

Chaleur C¹, Dr Varlet MN¹, Laporte S², Pr Mismetti P²

¹ Service de Gynécologie obstétrique CHU Saint Etienne ;

² Groupe de recherche sur la thrombose CHU Saint Etienne

La maladie thromboembolique veineuse est une des premières causes de mortalité maternelle. Jusqu'en 2003, peu de recommandations étaient disponibles sur l'usage optimal de thérapeutiques antithrombotiques préventives chez des femmes enceintes à risque thromboembolique. En 2002, une démarche locale avait permis de constituer un score destiné à des non spécialistes permettant une estimation du risque thromboembolique des femmes enceintes. (1) Une étude prospective de faisabilité auprès de 2736 femmes enceintes suivies au CHU de Saint-Etienne a montré que le risque de thromboses veineuses profondes augmentait avec l'augmentation de ce score. Ce score était discriminant et facilement utilisable mais il ne donnait lieu qu'à des recommandations locales, non basées sur un consensus national. Des recommandations nationales en 2003 (2) puis internationales (3) en 2004 ont été éditées. Ces deux démarches nous semblaient complémentaires. Nous avons donc mené le projet intitulé Strathege dont l'objectif était d'une part de **réunir des experts nationaux** ayant participé à la conférence de consensus afin de créer un nouveau score et de fournir des stratégies thérapeutiques précises. Puis d'autre part, d'évaluer le caractère discriminant, faisable et utile de ce nouveau score par une **étude multicentrique prospective nationale** incluant 2320 femmes enceintes à risque thromboembolique ou de pathologie vasculaire placentaire qui bénéficieront des stratégies thérapeutiques définies par le nouveau score. Dans un premier temps, nous avons identifié dans la littérature tous les facteurs de risque, nous les avons soumis aux 20 experts participants pour une première pondération. Cette pondération a permis un regroupement des facteurs de risque en niveaux de risque. A travers des cas cliniques, nous avons associé ces facteurs de risque. Puis 61 cas cliniques ont été soumis aux votes des experts. Ceci nous a permis d'obtenir une attitude thérapeutique collégiale face aux différentes situations cliniques. Un regroupement par conduite à tenir thérapeutique identique a été réalisé permettant d'obtenir un nouveau score destiné à des non spécialistes. Ainsi, l'association ou non de facteurs de risque permet d'établir un score qui détermine ensuite le traitement recommandé par les experts. La première étape est en train de se finir, nous sommes en train de tester la cohérence de ce nouveau score à l'aide de nouveaux cas cliniques fournis par les experts. L'étape de validation prospective multicentrique sera menée prochainement.

1. Chauleur et al Thromb Research sous presse
2. Conférence de consensus. Thrombophilie et grossesse. ANAES 2003; 1-17.
3. [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. Review

Thrombophilies et récurrences d'insuffisances utéro-placentaires

Eric Verspyck, Jeanne-Yvonne Borg, Rouen

Objectif de l'étude

Déterminer si les anomalies biologiques associées aux thrombophilies représentent un facteur de risque de récurrences d'insuffisances utéro-placentaires (IUP).

Matériels et Méthodes

Etude rétrospective multicentrique réalisée entre 2000 et 2006 dans l'agglomération de Rouen. Les critères d'inclusions concernaient toutes les patientes enceintes avec un antécédent documenté d'IUP (pré-éclampsie et/ou hématome rétro-placentaire et/ou mort fœtale in utero) survenu lors de la grossesse précédente. Il était proposé à ces patientes une prescription systématique d'aspégic 100 mg/j (avant 16 SA et jusqu'au terme de 34 SA) et un bilan complet de thrombophilie réalisé dans le service d'hémostase du CHU de Rouen. Le suivi obstétrical était habituel indépendamment de l'existence ou non d'une thrombophilie dépistée. Les patientes avec thrombophilie bénéficiaient d'un port de bas de contention pendant la grossesse et d'une prophylaxie anticoagulante par HBPM dans le post-partum uniquement. Les critères d'exclusion étaient l'existence d'anomalies biologiques associées au SAPL, d'une hypertension artérielle chronique, d'un diabète préalable à la grossesse, d'un antécédent de thrombose artérielle ou veineuse, et d'une grossesse multiple. Les critères de récurrences étaient l'apparition d'une pré-éclampsie et/ou d'un hématome rétro-placentaire et/ou d'une mort fœtale in utero et/ou d'un retard de croissance intra-utérin.

Résultats

Un total de 118 patientes a été retenu sur cette période d'étude en tenant compte des critères cités ci dessus. Il a été rapporté 33 récurrences (28,2 %) à type de pré-éclampsie (n = 23), de retard de croissance intra-utérin (n = 7), d'hématome rétro-placentaire (n = 2), et de mort fœtale in utero (n = 1). Il a été dépisté 24 anomalies biologiques (20,5 %) : mutation Leiden du facteur V (n = 8), mutation du gène de la prothrombine (n = 9), mutation du gène de la MTHFR avec hyperhomocystéïnémie (n = 5), protéine S basse < 2 DS (n = 2). Les caractéristiques maternelles suivantes n'étaient pas associées au risque de récurrence d'IUP: le nombre d'antécédent d'IUP, le terme de survenue de l'ATCD d'IUP, l'âge maternel, le poids avant la grossesse, la taille, la prise de poids pendant la grossesse, l'existence d'un diabète gestationnel, la consommation de tabac pendant la grossesse, et l'existence d'une thrombophilie. L'existence ou non d'une anomalie biologique associée aux thrombophilies ne modifiait pas le terme de naissance, le poids de naissance, la durée d'hospitalisation du nouveau-né, et la survenue d'un décès périnatal. Seul le résultat du Doppler utérin anormal était associé au risque de récurrence d'une IUP (p < 0.001). La pertinence du Doppler utérin pour prédire une récurrence d'IUP était la suivante : sensibilité 65 %, spécificité 71 %, VPP 59 %, et VPN 86 %. La pertinence du dépistage d'une anomalie biologique associée aux thrombophilies pour prédire la récurrence d'une IUP était la suivante : sensibilité 18 %, spécificité 75 %, VPP 26 %, VPN 71 %.

Conclusion

Le dépistage des anomalies biologiques associées aux thrombophilies est très peu efficace pour prédire une récurrence d'IUP. Le Doppler utérin est par contre plus performant en prédisant 2/3 des récurrences lorsqu'il est pathologique et près de 90 % des grossesses sans récurrence lorsqu'il est normal.

Protéine Z et pathologie vasculaire placentaire grave : existe-t-il un lien ?

Résultat d'une étude originale

Véronique Le Cam-Duchez et Jeanne-Yvonne Borg
UF Hémostase Vasculaire – CHU de Rouen - France

La protéine Z (PZ) est un facteur vitamine K dépendant. Sa concentration plasmatique est très variable selon les individus, elle semble plus élevée chez l'homme que chez la femme, mais stable dans le temps chez un même individu, suggérant un contrôle génétique. Le gène, sur le chromosome 13, comprend 8 exons. Dix sept polymorphismes sont décrits, certains associés à une diminution de la concentration plasmatique, notamment les polymorphismes A-13G dans le promoteur, G-103A dans l'intron A et G79A dans l'intron F.

La protéine Z joue le rôle de cofacteur du ZPI (inhibiteur dépendant de la protéine Z) pour inhiber le facteur Xa fixé aux phospholipides en présence de calcium.

Les premières études avaient suggéré que le déficit en protéine Z pourrait être un facteur de risque hémorragique. En fait ni les souris PZ(-/-), ni les hommes ayant physiologiquement une concentration très faible n'ont un syndrome hémorragique. Très rapidement son rôle dans la pathologie thrombotique, en particulier artérielle a été évoqué mais avec des résultats toujours contradictoires selon les études.

Dans la grossesse aussi les données concernant la PZ sont variables selon les études :

Le premier point de débat concerne l'évolution du taux de PZ au cours de la grossesse normale où une étude suisse montre une augmentation modérée tout au long de la grossesse (+ 20% à terme) alors que d'autres décrivent une concentration stable différente ou non de celle de la femme non enceinte.

Les travaux concernant l'influence de la PZ dans les pathologies vasculo-placentaires sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	FCS	MFIU	PE	RCIU
Gris, Blood 2002	PZ < 1µg/ml entre 10 & 15 SA			
Gris, Blood 2003	Ac anti-PZ avec ou sans déficit		Ac anti-PZ IgM	
Grandone, Fertil Steril 2004	Aucun rôle	Aucun rôle		
Paidas, JTH 2005		PZ diminuée dans toutes les pathologies gravidiques tout au long de la grossesse et particulièrement dans le RCIU		
Bretelle, AmJOG 2005		PZ < 1,2µg/ml	Aucun rôle	PZ < 1,2µg/ml
Erez, J M-F & NM 2007		PZ < 5è perc.	PZ < 5è perc	Aucun rôle
Grandone, Abstract ISTH 2007	Nouveau polymorphisme G-42A			

Une étude récente menée à Rouen sur 96 femmes ayant présenté une pré éclampsie sévère comparées à 96 femmes ayant eu une grossesse normale n'a montré aucune différence en terme de déficit en protéine Z, ni même en terme de taux moyen de protéine Z dans le post-partum immédiat. L'étude des trois polymorphismes précédemment cités n'a montré aucune différence entre ces deux populations.

Pathologies vasculaires placentaires et HBPM

J-Y Borg, V. Houfflin-Debarge, J.L. Lorenzini

Les pathologies vasculaires placentaires regroupent des pathologies hétérogènes au point de vue clinique (prééclampsie (PE), HELLP syndrome, retard de croissance intra utérin, hématome rétroplacentaire, mort in utero...) dont le point commun est l'ischémie placentaire. En raison des lésions thrombotiques objectivées lors de l'examen anatomopathologique du placenta, l'héparine semble un traitement de choix pour éviter les récurrences lors des grossesses ultérieures. A côté de ces effets anti thrombotiques, l'héparine possède de plus des effets réputés « anti inflammatoires ». Liés ou non à ces propriétés, des effets spécifiques ont été mis en évidence sur les cellules trophoblastiques (diminution de l'apoptose) et les facteurs angiogéniques (VEGF, PlGF) et de croissance impliqués dans la physiopathologie de la PE (Rider CC ; Biochem Soc Trans, 2006 ; Yague S, J Nephrol, 2005, Hills FA, Mol Hum Reprod, 2006) . Les héparines stimulent la synthèse du NO, un des principaux vasodilatateurs de l'organisme (Kouretas PC, J Mol Cell Cardiol, 1998 ; Takakura K, Can J Anaesth, 2006). Une baisse des indices de résistance des artères utérines a d'ailleurs été observée lors d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) chez des patientes enceintes hypertendues (Torricelli M, Ultrasound Med Biol, 2006).

L'utilisation des HBPM est possible pendant la grossesse. Elles ne passent pas la barrière placentaire et n'ont donc pas d'effet tératogène. Le risque hémorragique fœtal semble négligeable. Les complications maternelles sont rares (hémorragie, thrombopénie, ostéoporose) (Deruelle P, Current Op Obstet Gynecol, 2007, Rodger MA, J Thromb Haemost, 2007, Lepercq J, BJOG, 2001)

Plusieurs situations peuvent se rencontrer en clinique. Dans certains cas, la prescription d'une HBPM pendant la grossesse est bien documentée: thrombophilie constitutionnelle avec antécédents thrombo-embolique personnels et syndrome des anti phospholipides. En cas de SAPL obstétrical (antécédent d'avortements spontanés à répétition avec présence d'AC anti phospholipides), la prescription d'HBPM permet d'obtenir une grossesse évolutive avec naissance d'enfants vivants sans supprimer de fréquentes complications vasculaires de la grossesse (HTA, PE, RCIU) (Backos M, Br J Obstet Gynecol, 1999).

En cas de thrombophilie constitutionnelle sans antécédent thrombotique personnel mais avec antécédent de pathologie vasculaire de la grossesse, aucun argument formel ne permet actuellement d'être sûr à la fois de la relation entre la thrombophilie et la pathologie vasculaire placentaire et de l'efficacité des HBPM dans ce contexte pour réduire les récurrences (Middeltorp S, J Thromb haemost, 2007, Patnaik MM, Expert Rev Cardiovasc ther, 2007). Les arguments physiopathologiques et pharmacologiques nous encouragent à la prescription d'HBPM. Quelques études rétrospectives ou prospectives ont évalué l'efficacité des HBPM à dose iso coagulante chez des patientes présentant une thrombophilie constitutionnelle aux antécédents de fausse couche ou de prééclampsie. L'incidence de la prééclampsie et des RCIU était réduite et le taux de naissances vivantes augmenté chez les femmes traitées (Brenner B, Thrombo Haemost, 2000 ; Brenner B, J Thromb Haemost 2005 ; Brenner B, ; Fertil Steril 2005 ; Kupfermanc MJ, Hypertens Pregnancy, 2001 ; Grandone E, Fertil Steril 2002 ; Kalk JJ, Neth J Med, 2004). Ces études demandent à être confirmées par des études randomisées d'effectif suffisant.

Chez des patientes porteuses d'une anomalie du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à haut risque de pathologie vasculaire de la grossesse, l'incidence de la PE et des RCIU était plus faible dans le groupe traité par HBPM (n=41) par rapport à un groupe de femmes non traitées (n=39) (Etude comparative non randomisée) (Mello G, Hypertension, 2005).

Dans les PVP sévères et précoces ou répétées, sans thrombophilie constitutionnelle ou acquise objectivées, la prescription d'HBPM peut aussi se concevoir. La balance risque bénéfique d'un tel traitement doit être discutée avec le couple. Dans un essai prospectif contrôlé de faible effectif (n=23), l'association aspirine et HBPM était plus efficace que l'aspirine seule pour réduire l'incidence de la PE et du RCIU chez des patientes avec ATCD

de PE sévère sans pathologie auto immune (Ferrazzani S, Hypertens pregnancy, 2006). Des études randomisées sont nécessaires afin de prouver l'efficacité des HBPM dans cette indication.

Au total, chez des patientes à haut risque, les HBPM paraissent être un bon candidat dans le traitement préventif de la récurrence d'une pathologie vasculaire placentaire.

L'examen anatomopathologique du placenta et le bilan de thrombophilie constitutionnelle ou acquise permettent à l'issue d'une grossesse compliquée d'une PVP de préciser le risque de récurrence et de discuter avec le couple de l'intérêt d'un traitement préventif par aspirine associée ou non à une HBPM pour une grossesse ultérieure. Le rôle bénéfique très vraisemblable des HBPM doit être confirmé par des études prospectives évaluant les doses efficaces ainsi que les paramètres de surveillance et d'adaptation du traitement mais aussi l'intérêt de l'association ou non à l'aspirine.

Pathologie vasculaire placentaire: est-ce utile de rajouter de l'aspirine à l'héparine quand elle est prescrite ?

F. Perrotin, Y Gruel

A ce jour, seule l'aspirine à faible dose (entre 50 et 160mg/J) a fait la preuve d'une certaine efficacité, bien que limitée, dans la prévention de la pré-éclampsie, ou des conséquences périnatales de l'insuffisance placentaire¹. L'effet attribué à l'aspirine dans les méta-analyses des essais déjà publiés est une diminution de 10 à 17% de l'incidence de la pré-éclampsie, de 8 à 10% du risque de naissance à un terme de prématurité significative (moins de 34 semaines d'aménorrhée) et une réduction de 10 à 14% du risque d'évènement périnatal sévère (mort fœtale in utero, décès néonatal). Ainsi dans la méta-analyse de L.M. Askie et al.² portant sur les données de 32 217 patientes provenant de 31 essais de prévention primaire de la pré-éclampsie, le risque relatif (RR) de développer une pré-éclampsie est de 0,90 (IC 95% 0,85-0,96), le RR d'accoucher avant 34 SA est de 0,90 (0,83-0,98), et le RR de survenue d'une issue périnatale défavorable: 0,90 (0,85-0,96).

Plusieurs études récentes suggèrent un effet des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sur la survenue d'une pré-éclampsie ou d'un RCIU chez des patientes ayant de lourds antécédents obstétricaux ou des marqueurs de thrombophilie³. Cela n'a été montré par un essai prospectif randomisé que chez les patientes ayant des antécédents de fausse-couche à répétition et un syndrome des antiphospholipides⁴. La particularité de toutes les autres études est qu'elles intègrent une proportion plus ou moins large de patientes porteuses de thrombophilies, que leur méthodologie est le plus souvent rétrospective ou prospective sans groupe témoin et que lorsqu'il existe un groupe témoin ce dernier est le plus souvent constitué de patientes traitées par de l'aspirine à faible dose (pas de groupe placebo). Ainsi, dans l'étude de Mello G et al.⁵ l'utilisation de la daltéparine sodique (Fragmine®), 5000 UI en une injection sous-cutanée par jour débutée lors du test de grossesse positif (41 femmes), à l'abstention thérapeutique (39 femmes) s'est accompagnée d'une réduction majeure des récurrences de pré-éclampsie (3/41 vs. 11/39: -74%), de celles survenant avant 34 SA (1/41 vs. 8/39), des RCIU < 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel (4/41 vs. 17/39: -75%) et des RCIU constatés avant 34 SA (2/41 vs. 14/39). Le niveau de preuve scientifique reste toutefois pour le moment trop faible pour une utilisation en pratique courante et l'utilisation des HBPM devait donc être limitée dans ce type d'indication à la réalisation d'essais prospectifs randomisés ou à la prévention des complications thromboemboliques maternelles.

La question qui peut se poser au clinicien, chez une patiente déjà traitée par HBPM dans ce dernier type d'indication est celle de la co-prescription de l'aspirine à faible dose. Il n'existe actuellement pas de réponse définitive à cette question: l'association aspirine à faible dose + HBPM est elle plus efficace que l'HBPM seule. Il existe toutefois deux éléments de réponse :

- Le premier est une question de preuve scientifique concernant l'aspirine (plus de 37 000 patientes incluses dans des essais prospectifs randomisés). Les conclusions de la revue systématique récente de la "Cochrane library"³ englobant

59 publications soutiennent l'effet, certes limité, mais toutefois considéré comme indiscutable de l'aspirine à faible dose dans la prévention de la pré-éclampsie et du RCIU.

- Le second point peut être tiré de l'étude récente de Kalk JJ et al.⁶ dans cette étude rétrospective effectuée chez 58 patientes issues d'une large cohorte testée pour la présence d'une thrombophilie, une diminution de 45% mais toutefois non significative est observée dans le groupe HBPM + aspirine par rapport au groupe HBPM seul pour ce qui concerne le risque de récurrence de pré-éclampsie (OR 0.55; IC95% 0.15-1.31).

En conclusion il est donc actuellement difficile de répondre à la question de l'efficacité comparée de l'association aspirine + HBPM vs HBPM seule. Le niveau de preuve élevé concernant l'efficacité de l'aspirine et l'impact pharmacologique différent de ces deux molécules doit être mis dans la balance risque bénéfique en attendant de nouveaux éléments de preuve scientifique

1 - Duley, L.; Henderson-Smart, D. J.; Meher, S., and King, J. F. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2):CD004659.

2 - Askie, L. M.; Duley, L.; Henderson-Smart, D. J., and Stewart, L. A. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007 May 26; 369(9575):1791-8.

3 - Gris JC, Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Marès P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004 May 15;103(10):3695-9.

4 - Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) *BMJ* 1997; 314: 253-7.

5 - Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, Scarselli GF, Gensini GF, Abbate R. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension* 2005; 45: 1-6.

6 - Kalk JJ, Huisjes AJ, de Groot CJ, van Beek E, van Pampus MG, Spaanderman ME, van Eyck J, Oei SG, Bezemr PD, de Vries JI. Recurrence rate of pre-eclampsia in women with thrombophilia influenced by low-molecular weight heparin treatment? *Neth J Med* 2004; 62: 83-7.

Place des HBPM dans la PVP :

Est-ce dangereux d'ajouter de l'aspirine à l'héparine quand elle est prescrite ?

Pr Frédéric J. Mercier

Département d'Anesthésie-Réanimation, hôpital A. Béclère, 92141 Clamart
Faculté de Médecine de K. Bicêtre, Université Paris-Sud (Paris XI)

En plus de l'utilité (ou non) de rajouter de l'aspirine à l'héparine dans la pathologie vasculaire placentaire (PVP) (voir texte précédent), il est également pertinent de s'interroger sur son innocuité. Il n'existe hélas pas de données solides dans la littérature pour répondre directement à cette question.

En effet, de nombreuses études ont comparé aspirine versus aspirine + héparine mais aucune étude n'a fait l'inverse, c'est-à-dire comparer héparine seule versus héparine + aspirine. Ce serait pourtant la seule façon rigoureuse de quantifier à la fois le bénéfice potentiel et les inconvénients éventuels de l'addition d'aspirine à l'héparine dans la PVP. Si l'on se focalise sur le risque hémorragique maternel, les données dont on dispose dans la PVP sont néanmoins rassurantes indirectement. En effet, aucun accident hémorragique important n'est retrouvé dans la méta-analyse de la Cochrane Data Base en 2005, y compris dans l'ensemble des groupes associant héparine et aspirine.

Il faut cependant noter que dans l'étude CLASP du *Lancet* en 1994, le risque de transfusion à l'accouchement était discrètement mais significativement augmenté dans le groupe recevant 60 mg par jour d'aspirine (4%, versus 3,2%). Parallèlement, en cardiologie, l'utilisation prolongée d'aspirine (sans anticoagulant associé) augmente modérément le

risque hémorragique gastro-intestinal (incidence \approx 1% par an), même avec une très faible dose (< 100 mg). Ce risque est multiplié par 2,5 fois dès que la dose d'aspirine est supérieure à 200 mg/j.

Du fait de son mécanisme d'action sur l'hémostase primaire (différent de l'héparine qui agit sur coagulation, c'est-à-dire l'hémostase secondaire), l'aspirine potentialise l'effet antithrombotique de l'héparine notamment sur son versant vasculaire artériel. Il est donc tentant de penser qu'elle pourrait majorer aussi le risque hémorragique des anticoagulants de la même façon. Ceci est maintenant bien établi en cardiologie par la méta-analyse de Dentali et al., quand l'aspirine (même à très faible dose \leq 100 mg/j) est ajoutée à un traitement anticoagulant oral curatif (antivitamine K).

L'aspirine peut aussi provoquer des effets secondaires graves chez les rares sujets allergiques, dans certaines formes d'asthme, de pathologies préexistantes de l'hémostase (maladie de Willebrand, etc...) et bien sûr en cas d'antécédents de pathologie digestive ulcéreuse.

Enfin, il est admis que l'association aspirine-héparine (même à faible dose) augmente le risque d'hématome périmédullaire, en cas de rachianesthésie ou de péridurale. Ceci est évidemment impossible à prouver rigoureusement par une étude contrôlée, car cet accident grave est heureusement exceptionnel. Néanmoins, les recommandations françaises actuelles ne permettent d'envisager une anesthésie périmédullaire 12h au moins après une injection prophylactique d'Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) qu'en l'absence de traitement antiagrégant concomitant (type aspirine). En pratique, l'addition d'aspirine à l'héparine prophylactique peut donc conduire à retarder ou empêcher la réalisation d'une analgésie ou d'une anesthésie périmédullaire. Ceci peut nuire à la prise en charge de la douleur mais comporter aussi un vrai risque médical lorsque cela contraint à une anesthésie générale souvent à haut risque dans ce contexte obstétrical. Il est donc important d'interrompre l'aspirine à l'approche du terme de l'accouchement (si l'on admet que son addition à l'héparine est utile dans la PVP). Les effets antiagrégants de l'aspirine diminuent sensiblement dès 48-72h d'interruption et deviennent insignifiants au-delà de 5 jours (même s'il faut en théorie 10 à 15 jours pour que le « turn over » plaquettaire soit complet).

En conclusion, l'addition d'aspirine à l'héparine dans la PVP n'est probablement pas dangereuse au cours de la grossesse si l'on respecte les contre-indications habituelles ; elle se justifie donc si l'on considère qu'elle est utile (voir texte précédent portant sur l'efficacité). On manque cependant de données directes et solides pour affirmer son innocuité au cours de la grossesse. Par ailleurs, il existe des données indirectes qui incitent à interrompre l'aspirine en fin de grossesse (tout en poursuivant l'héparine), afin de limiter le risque hémorragique et anesthésique à l'accouchement.

Références :

- [Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J](#). Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Syst Rev 2005 18;(2):CD002859
- CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet 1994;343:619-29
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ 2000;321:1183-7.
- [Dubé C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D; U.S. Preventive Services Task Force](#). The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2007;146:365-75.
- Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338, 191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. Am J Hematol 2004;75:40-7.
- Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192, 036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. Am J Cardiol 2005;95:1218-22.

- Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-88.
- Les blocs périmédullaires chez l'adulte - Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC). Téléchargeable sur le site internet de le SFAR à : http://www.sfar.org/s/article.php3?id_article=312
- Sonksen JR, Kong KL, Holder R. Magnitude and time course of impaired primary haemostasis after stopping chronic low and medium dose aspirin in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1999;82:360-5.
- [Cahill RA](#), [McGreal GT](#), [Crowe BH](#), [Ryan DA](#), [Manning BJ](#), [Cahill MR](#), [Redmond HP](#). Duration of increased bleeding tendency after cessation of aspirin therapy. *J Am Coll Surg* 2005;200:564-73.