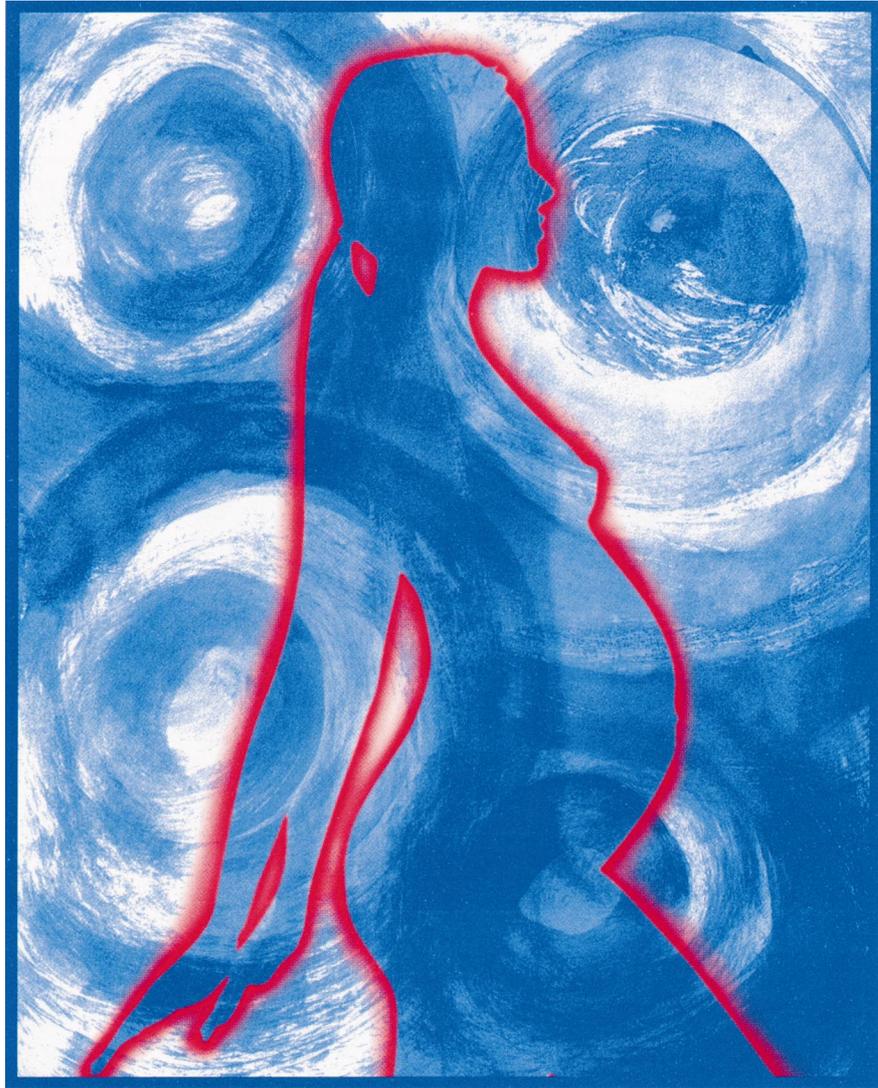


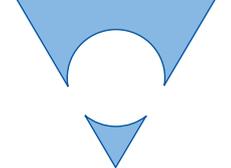
Hémostase

en Gynécologie Obstétrique



*Les conséquences embryonnaires et fœtales
des pathologies maternelles de l'hémostase*

Club de Périfœtologie



3^e réunion
du Club de Périfœtologie

Hémostase

en Gynécologie Obstétrique

3e réunion du Club de Périfœtologie
24 et 25 Octobre 1997

Faculté de Médecine Bichat-Beaujon PARIS

Les conséquences embryonnaires et fœtales des pathologies maternelles de l'hémostase

Introduction

Le syndrome des antiphospholipides

- Les multiples facettes du syndrome des antiphospholipides
E. HACHULLAp. 5
- Les nouveaux auto-anticorps et les arrêts de grossesse in utero
(antibeta2 GPI, antiprothrombine, antiannexineV)
L. DARNIGEp. 7
- Impact embryonnaire et fœtal du syndrome des antiphospholipides
P. EDELMANp. 9

Déficits en inhibiteurs de

la coagulation et pathologie obstétricale

(AT III, protéine C, protéine S, résistance à la protéine C activité)

- Morts fœtales, preeclampsie chez les femmes ayant une thrombophilie constitutionnelle
J.Y. BORGp. 12

L'héparinothérapie à visée embryonnaire et fœtale

- M.C. LAFAYp. 14

Les anomalies de l'hémostase dans la maladie abortive

- Nouvelles anomalies de l'hémostase dans la maladie abortive
J.C. GRISp. 17

INTRODUCTION



Après la parution dans le LANCET d'un article (1) mettant en évidence une relation entre la pathologie vasculaire du placenta (PVP) et les états thrombophiliques constitutionnels innés, c'est la conception même de ce sujet essentiel pour l'obstétrique qui a bénéficié d'un progrès significatif.

Jusqu'à ces dernières années, la physiopathologie du groupe d'affections que désigne la PVP (mort in-utéro, hypotrophie, pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire) se limitait à la description des phénomènes thrombotiques intra-placentaires. Les éléments cliniques ou biologiques prédictifs (qu'ils soient pré-conceptionnels ou gestationnels précoces) se résumaient à peu de choses.

Dans ce désert pathogénique le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) a constitué un exemple longtemps unique formant la seule cause connue de PVP (nous avons proposé il y a plus de 10 ans de nommer le versant obstétrical du SAPL : pathologie vasculaire auto immune du placenta) (2).

C'est donc bien comme une avancée déterminante qu'il faut considérer le travail novateur (1) qui nous donne l'occasion d'une synthèse de « Les conséquences embryonnaire et fœtales des pathologies maternelles de l'Hémostase » qu'elles soient acquises ou innées.

Philippe EDELMAN - Paris

Références

1. PRESTON F.E., ROSENDAAL F.R., WALKER I.D., BRIET E., BERNTORP E., CONARD J., FONTCUBERTA J., MAKRIS M., MARIANI G., NOTEBOOM W., PABINGER I., LEGNANI C., SCHARRER I., SCHULMAN S., VAN DER MEER F.M.J. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Lancet 1996;348 :913-16
2. EDELMAN P, ROUQUETTE A.M., VERDY E., ELIAS A., CABANE J., COMET D., BARRAT.J., CHAVINIE J., SALAT-BAROUX J., SUREAU C. Auto-Immunity, fetal losses, lupus anticoagulant : beginning of SLE or new auto-immune entity with gynecobstetrical expression ? Hum Reprod, 1986, 1, 295-7

I. LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES



Les multiples facettes du syndrome des antiphospholipides

Eric HACHULLA

Lille

Soulier et Boffa (1) avaient déjà rapporté dans la Nouvelle Presse Médicale trois cas d'avortements à répétition avec thromboses et anticoagulant circulant, lorsque dans les années 80 on commençait à insister au cours du lupus sur l'association entre la thrombose et les anticoagulants circulants antiprothrombinase et/ou les anticardiolipines. Une telle association a ensuite été décrite en dehors de toute maladie lupique par Hughes sous le terme de syndrome des anticardiolipines (2). La dénomination «syndrome des antiphospholipides» fut initialement employée par Harris et coll. en 1987 (3). Ce syndrome s'appliquait aux malades ayant des antécédents de thrombose veineuse ou artérielle ou des avortements à répétition avec sur le plan biologique des anticorps antiphospholipides (Tableau I).

Tableau I : Critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides selon Harris et collègues (3)

Thrombose (au moins un épisode de thrombose veineuse ou artérielle) ou avortements ≥ 2

et

anticoagulant circulant antiprothrombinase ou anticorps anticardiolipine ≥ 20 U GPL ou ≥ 20 U MPL

retrouvée à deux reprises à 8 semaines d'intervalle

Le concept de syndrome primaire des antiphospholipides fut ensuite clairement établi par Asherson en 1988 (4) mais nécessite au préalable d'avoir exclu d'autres causes telles le lupus érythémateux systémique, un médicament inducteur, un cancer, d'autres connectivites, un problème infectieux,

une vascularite ou d'autres pathologies telles la sarcoïdose, l'insuffisance rénale évoluée, la cirrhose. En pratique, la séparation syndrome primaire des antiphospholipides et syndrome des antiphospholipides dans un contexte lupique n'est pas aisée, elle dépend surtout du recul évolutif : une authentique maladie lupique peut voir le jour dans les 5 à 10 ans qui suivent la première manifestation thrombotique. D'autre part, certaines manifestations d'allure lupique peuvent être la conséquence d'un mécanisme thrombotique. Une série de critères d'exclusion a été établie par Piette et collègues (Tableau II) (5).

Tableau II : Critères d'exclusion du syndrome primaire des antiphospholipides .

La présence d'un ou plusieurs des critères suivants exclut le caractère primaire du syndrome des antiphospholipides :

Rash malarique

Rash discoïde

Ulcération pharyngée à l'exception de perforations et d'ulcérations nasales

Arthrite franche

Pleurésie en l'absence d'embolie pulmonaire ou d'IVD

Péricardite en l'absence d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance rénale

Protéinurie > 500 mg/24 h liée à une glomérulonéphrite

par immunocomplexes

Lymphopénie < 1000 éléments/mm³

Anticorps antiDNA par test de Farr ou sur Crithidia

Présence d'anticorps antinucléaires solubles (ECT)

Anticorps antinucléaires $> 1/320$

Médicaments inducteurs d'antiphospholipides

Un suivi de plus de 5 ans est nécessaire afin d'éliminer l'apparition secondaire d'un lupus systémique.

La description de syndromes des antiphospholipides "séro-négatifs" mais ayant exclusivement des anticorps dirigés contre une protéine cible cofacteur, la beta-glycoprotéine 1, introduisit la notion de syndrome des antiphospholipides et cofacteurs (6). Comme l'a parfaitement souligné JC Piette, la définition et les critères de classification du syndrome des antiphospholipides et cofacteurs est une donnée évolutive qui peut en quelques mois ou quelques années devenir obsolète (7). Les signes cliniques qui doivent faire penser au diagnostic de syndrome des antiphospholipides sont rapportés dans le tableau III. Toutes ces manifestations ont un support physiopathologique commun qu'est la thrombose sur vaisseau sain. Cette vasculopathie peut toucher la microcirculation ou la macrocirculation, la circulation veineuse plus souvent que la circulation artérielle. Le diagnostic doit être évoqué dès la première thrombose si

elle est de siège inhabituel ou si elle survient sans facteur de risque associé. Des antécédents d'avortements tardifs, un livedo, une thrombopénie sont autant d'éléments qui doivent éveiller l'attention. La thrombose étant multifactorielle, une phlébite surale chez une femme alitée qui prend la pilule n'exclut bien sûr pas l'hypothèse d'un syndrome des antiphospholipides.

Lorsque le diagnostic est établi (par la confirmation à deux reprises à 8 semaines d'intervalle de la présence des anticorps antiphospholipides), le problème est la prévention secondaire. Le risque de nouvelle thrombose est élevé, évalué dans des études rétrospectives à près de 100 % des cas en l'absence de traitement, si l'on reprend un recul suffisant supérieur à 5 ans (8). La tendance actuelle est de maintenir les AVK au long cours après un premier événement thrombotique.

Tableau III : Principales manifestations viscérales du syndrome des antiphospholipides

Maladies thrombotiques	Manifestations cliniques
Organe cible de la thrombose:	
Atteinte des membres	Thrombose veineuse profonde, ischémie aiguë de membre
Atteinte du système nerveux central	Accident ischémique transitoire, infarctus cérébral, syndrome de Sneddon, encéphalopathie ischémique aiguë, démence, thrombose artérielle ou artériolaire de la rétine, troubles visuels
Atteinte cardiaque ou valvulaire	Ischémie myocardique ou infarctus, endocardite de Libman-Sachs, thrombus mural, troubles du rythme
Poumon	Maladie thromboembolique pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire, hémorragie alvéolaire diffuse
Veine cave	Syndrome cave supérieur ou inférieur
Aorte et ses branches	Syndrome de l'arc aortique, claudication du membre, gangrène
Mésentère	Angor mésentérique, ischémie digestive, infarctus digestif
Foie	Thrombose portale ou hépatique, hypertension portale, infarctus hépatique, syndrome de Budd-Chiari, hyperplasie nodulaire du foie
Rein	Thrombose artérielle ou veineuse rénale, infarctus rénal, hypertension rénovasculaire, ischémie glomérulaire par microangiopathie
Glandes surrénales	Thrombose de la veine surrénale, hémorragie surrénalienne avec ou sans infarctus surrénalien, maladie d'Addison, hypocorticisme
Peau	Purpura, rash, livedo, ulcère cutané, gangrène digital
Placenta	Mort foetale

Références

- Soulier JP, Boffa MC. Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant circulant, anti-thromboplastine: trois observations. *Presse Méd* 1981;9:859-64.
- Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:285-6.
- Harris EN, Baguley L, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome" (abstr). *Br J Rheumatol* 1987;26(suppl 2):19.
- Asherson RA. A "primary" antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1988; 15:1742-6.
- Piette JC, Wechsler B, Frances, Papeau T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1802-4.
- Alarcon-Segovia D, Cabral AR. The antiphospholipid/cofactors syndromes. *J Rheumatol* 1996;23:1319-22.
- Piette JC. 1996 Diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid-cofactors syndrome : "an impossible mission". *Lupus* 1996;5:354-63.
- Piette JC. Prevention of recurrent thrombosis in the antiphospholipid syndrom (editorial). *Lupus* 1994;3:73-4.

Les nouveaux auto-anticorps et les arrêts de grossesse in utero (antibeta2 GPI, antiprothrombine, antiannexineV)

L. DARNIGE

Compiègne.

De nombreux autoanticorps ont été recherchés et détectés associés à la survenue d'interruption de grossesse, cette mise au point dans le cadre du SAPL s'attachera à évaluer la portée obstétricale des anticorps dirigés contre les protéines liant les phospholipides. En effet, la plupart des anticorps associés au SAPL et détectés par les tests conventionnels (Lupus anticoagulant par des tests de coagulation phospholipides-dépendants, anticorps anticardiolipine par ELISA) sont en fait dirigés contre deux protéines plasmatiques liant les phospholipides: la beta2 Glycoprotéine 1 (beta2 GPI) et la prothrombine.

Les autres protéines proposées comme antigène cible des anticorps antiphospholipides, sont la protéine C, la protéine S, l'annexine V et les ldninogènes, ces derniers étant impliqués dans la fixation des anticorps antiphosphatidyl éthanolamine. Nous ne présenterons dans cet exposé que des travaux relatifs aux anticorps anti beta2 GPI, antiprothrombine et antiannexine V.

Critères obstétricaux du SAPL

Prendre en compte tout arrêt de grossesse in utero comme critère du SAPL manque de spécificité. Branch et Silver distinguant selon le développement gestationnel 3 périodes: pré-embryonnaire (0 à 5 semaines de gestation (SG)), embryonnaire (5 à 9 SG) et foetale (≥ 10 SG) soulignent que les interruptions de grossesse survenant au delà de la même semaine gestationnelle sont les plus spécifiques du SAPL. Ces auteurs proposent comme critères obstétricaux du SAPL:

1 - Au moins une mort foetale (≥ 10 SG) inexplicée (sans anomalie morphologique à l'échographie ou à l'examen du fœtus)

2 - Au moins un décès neonatal morphologiquement normal due à des complications de prématurité après délivrance pour éclampsie sévère ou insuffisance placentaire.

3 - 3 ou plus interruptions consécutives de grossesse au stade pré-embryonnaire ou embryonnaire en l'absence de cause anatomique, génétique et hormonale.

On peut distinguer deux groupes de patientes avec arrêts de grossesse répétés et anticorps antiphospholipides :

- un groupe avec fausses couches répétées précoces (≤ 10 SG) possédant des anticorps antiphospholipides à un taux faiblement positif qui pourrait être la conséquence des fausses couches répétées

- un groupe avec pertes foetales tardives beaucoup plus spécifiques du syndrome des APL qui possèdent des anticorps antiphospholipides à des taux beaucoup plus élevés avec généralement présence de tous les types d'anticorps antiphospholipides (ACL, LA etc..)

(confère Tableau I page 7)

Evaluation obstétricale des anticorps anti beta2 GPI.

La mise au point d'un ELISA anti beta2 GPI a rapidement permis de montrer que les anticorps anti beta2 GPI sont essentiellement rencontrés dans le Lupus Erythémateux Systémique (LES) et le SAPL mais pas chez les patients développant des anticorps anticardiolipide au cours de maladies infectieuses. Aola et col. utilisant un ELISA modifié pour détecter des anticorps anti-b2GPI et anticardiolipine chez 259 patientes souffrant d'infertilité d'origine auto-immune a montré que ce seul test est beaucoup plus spécifique que ELISA anticardiolipine traditionnel ou que les ELISA antiphosphatidyl sérine ou antiphosphatidyl inositol pris isolément. Une équipe italienne a testé les serums de 121 patientes présentant un LES ou un SAPL primaire et a observé que la réactivité avec l'ELISA anti beta2 GPI est plus étroitement associée aux thromboses et pertes foetales que celle avec l'ELISA anti cardiolipine alors que d'autres études rétrospectives montre une corrélation plus étroite des anti beta2 GPI avec les complications thrombotiques qu'avec les complications obstétricales. Katano a étudié prospectivement 1600 femmes enceintes sans antécédent et a découvert chez 8 d'entre elles (0,5 %) des anticorps anti beta2 GPI les prédisposant à la survenue de prééclampsie, retard de croissance ou mort in utero.

Evaluation obstétricale des anticorps anti-prothrombine.

Les anticorps anti-prothrombine détectés par ELISA

sont présents chez 70% des patients porteurs de Lupus Anticoagulant dans le cadre de pathologies autoimmunes, mais la présence de ces anticorps semble, selon les premières études, moins corrélée aux complications thrombotiques que la présence d'un Lupus Anticoagulant ou d'anticorps anti beta2 GPI. Une étude récente rétrospective confirme que la présence d'anti beta2 GPI est beaucoup mieux corrélée avec la survenue de complications obstétricales que la présence d'anticorps anti-prothrombine.

Evaluation obstétricale des anticorps anti-annexine V.

L'annexine V ou protéine anticoagulante placentaire est abondante dans le placenta, en faible quantité dans le plasma et le liquide amniotique. De par sa forte affinité pour les phospholipides anioniques elle possède, in vitro, un effet anticoagulant.

Des anticorps anti-annexine V ont été observés chez des patients lupiques. Une étude visant à quantifier l'annexine V par immunohistochimie au niveau de placentas normaux et pathologiques a montré une réduction de l'annexine V sur les surfaces villosités des placentas de patientes présentant un SAPL. Ces résultats ne sont pas retrouvés par d'autres auteurs. Les auteurs de la première étude ont récemment montré une réduction de la fixation in vitro de l'annexine V sur des trophoblastes et des cellules endothéliales en culture s'accompagnant d'une réduction du potentiel anticoagulant sur du plasma au contact de ces cellules. Dans une étude rétrospective sur la prévalence des anticorps anti-cofacteurs chez des patientes ayant présenté des pertes fœtales tardives répétées avec taux élevé d'anticorps anticardiolipine nous avons observé la fréquente association des trois anticorps anti-b2GPI, anti-prothrombine et anti-annexine V avec une prévalence de ces derniers de 50%.

En conclusion, parmi les nouveaux marqueurs susceptibles de concerner l'obstétrique, les anticorps anti beta2 GPI d'isotype IgG (mais aussi plus rarement les IgM), semblent

être les plus prometteurs et les mieux corrélés aux complications obstétricales spécifiques du SAPL. Ils ne peuvent cependant occulter l'importance de la recherche des anticorps anticardiolipines et surtout du Lupus anticoagulant qui met en évidence la fraction la plus pathogène des anticorps anti beta2 GPI.

Bibliographie

Arvieux J, Damige L, Sarrot-Reynauld F. Les nouvelles cibles des anticorps "antiphospholipides" Rev Méd Interne 1997;18:292-302.

Aold K, Dudldewicz AB, Matsuura E et al. Clinical significance of p2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies in the reproductive autoimmune failure syndrome : Correlation with conventional antiphospholipid detection systems. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:926-93 1.

Katano K, Aold K, Sasa H et al. O2-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. Hum Reprod 1996; 11(3):509-512.

Forastiero RR, Martinuzzo M, Cerrato, GS et al. Relationship of anti-b2GPI and anti-prothrombin antibodies to thrombosis and pregnancy loss in patients with antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost 1997;78:1008-14.

Rand JH, Wu XX, Andree HAM et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome a possible thrombotic mechanism. N Engl J Med 1997;337:154-60.

Darnige L, Edelman P, Amiral J, Cevallos R, Arvieux J. Antiphospholipid-protein antibodies in women with recurrent fetal losses and high titers of anticardiolipin antibodies First Workshop of the European Forum on APL and Thrombosis , Paris 10- 11 octobre 1997.

Impact embryonnaire et foetal du syndrome des antiphospholipides

P. EDELMAN
Paris

Introduction

La grande confusion qui existe jusqu'à ce jour dans la définition du syndrome des antiphospholipides (SAPL) a été et est toujours à l'origine de nombreux bilans inutiles et de prises en charges obstétricales excessives. Un certain nombre d'éléments explique la situation. Nous les examinerons succinctement :

Les études initiales portant sur la prévalence des anticorps antiphospholipides (APL) chez des femmes ayant subi des arrêts de grossesse in-utero ont utilisé des méthodologies très différentes qui ont beaucoup compliqué la compréhension clinique de la maladie. En effet, ont été publiées des études prospectives ou rétrospectives; incluant soit des fausses couches répétées du 1er trimestre soit des morts in-utero. Les patientes étaient positives pour l'anticoagulant circulant (ACC) et/ou l'anti-cardiolipine (ACL) : ces deux derniers anticorps étant repérés à des titres et avec des techniques différents (1).

En fait, on peut regrouper ces études initiales selon deux axes. En schématisant ils concernent :

- soit la recherche d'APL dans des populations de patientes présentant des fausses couches répétées précoces (maladies abortives). Les fréquences dans ce cas de figure sont éminemment variables (3-50 %) (1) et le plus souvent les anticorps ont des titres faibles, ce qui contribue d'ailleurs à expliquer les grandes variations des prévalences constatées.
- soit des patientes enrôlées sur leurs antécédents thrombotiques et/ou lupiques pour lesquelles les titres des anticorps sont, en règle, très élevés. Dans ce cas de figure, la pathologie obstétricale concerne essentiellement le 2ème et le 3ème trimestres.

Définition du SAPL : pertes embryonnaires ou pertes foetales ? Titres faibles ou titres forts ? :

Un certain nombre de travaux particulièrement

convaincants (2, 3) permettent de penser que les "vrais SAPL" sont ceux qui présentent cliniquement des antécédents thrombotiques et/ou une pathologie vasculaire placentaire (PVP) (mort in-utero, HRP, pré-éclampsie, hypotrophie foetale). Sur le plan biologique, il se caractérise par la présence d'un ACC défini selon les normes internationales et/ou d'un ACL supérieur à 20 U GPL/ml.

Tableau I : Existe-t-il différentes entités voisines du syndrome des APL à expression obstétricale ?

Titre des ACL	Titre faible des anti ACL	Titre forts des anti ACL
Terme des arrêts de grossesse	<20 UGPL/ml	>20 UGPL/ml
Pertes pré-embryonnaires ou embryonnaires (<10 SA)	Reproductive auto-immune failure syndrome (N. Gleicher et al 1993) (4)	APL isolé ?
Pertes foetales (>10 SA)	Syndrome des APL séro-négatifs? (R. Silver et al 1997) (5)	Syndrome de APL à expression obstétricale PVP auto-immune (P. Edelman et al 1986) (6)

Les trois autres entités qui pourraient être proposées en corrélant perte embryonnaire/foetale et titres faibles/forts d'ACL sont exposées dans le tableau I : les vrais SAPL à expression uniquement obstétricale (c'est-à-dire hors antécédents thrombotiques ou lupiques) sont les seules à mériter les précautions préventives cliniques et thérapeutiques maximales en cas de nouvelle grossesse. On remarquera que les patientes présentant des anticorps faibles et des pertes pré-embryonnaires ou embryonnaires pourraient être incluses dans le "Reproductive auto-immune failure syndrome" proposé par N. GLEICHER (4) dont la réalité clinique reste à démontrer.

Ainsi, le syndrome des antiphospholipides peut recevoir une définition simple (voir tableau II) qui restreint considérablement sa fréquence dans la population.

Tableau II : Syndrome des APL

<u>Définition</u>	Au moins un élément clinique <u>et</u> biologique
<u>Clinique</u> ou/et	Antécédent de thrombose ou équivalent Antécédent de pathologie vasculaire placentaire (perte foetale = MIU > 10 SA; hypotrophie < 3 ^{ème} percentile, prééclampsie; HRP)
<u>Biologique</u>	Anticoagulant circulant de type lupique Anticorps anticardiolipine > 20 UI GPL

Légende : Le syndrome des APL comprend toujours un élément clinique et biologique. L'élément clinique est soit un élément thrombotique ou équivalent (amaurose fugace, crise d'épilepsie... ?) ou un antécédent de PVP (7). L'expression clinique ne peut donc être dans certain cas qu'obstétricale. Ces éléments cliniques ont d'autant plus de valeur qu'il sont associés, répétés ou atypiques (ex : phlébite brachiale, prééclampsie sévère précoce...). L'élément biologique est d'autant plus pertinent que les deux anticorps sont présents.

Impact gynécologique et obstétrical

L'impact gynécologique ne concerne pas, dans l'état actuel de la question, l'implantation et de fait, les patientes présentant un SAPL primaire ou lié à un LED n'ont pas de problème de fertilité. La relation avec la maladie abortive existe mais elle est faible ; 16 % dans la série de SILVER et BRANCH (3) ; 20 % dans notre série personnelle. Le risque relatif est donc probablement de l'ordre de 2. Ceci justifie la nécessité de pratiquer un bilan à la recherche d'APL aux patientes présentant une maladie abortive. Mais l'impact réel concerne essentiellement l'obstétrique et la pathologie vasculaire placentaire (6). En résumé, plus que les études retrospectives établissant une corrélation entre la présence des APL et des antécédents obstétricaux souvent catastrophiques, c'est l'analyse des résultats après tentative thérapeutique qui renforce la conviction, de la gravité obstétricale du SAPL et de la très importante différence d'impact entre la gynécologie et l'obstétrique.

Prise en charge thérapeutique

Quelque que soit les associations thérapeutiques utilisées par D. W BRANCH et collaborateurs (7), ce groupe ne parvient pas à annuler les risques néonataux liés principalement à la prématurité secondaire elle-même à la souffrance foetale. Les récurrences d'arrêt de grossesse concernent essentiellement les pertes foetales et très peu les pertes embryonnaires (comparativement aux taux de base dans la population générale) (voir tableau III). Notre expérience personnelle confirme en grande partie ces données : gravité des antécédents obstétricaux qui concerne surtout la PVP, incidence très

élevée de la prématurité liée à la souffrance foetale. Par contre, nous n'avons pas constaté en appliquant le schéma thérapeutique exposé ci-contre, (8,9) une morbidité aussi forte qui concerne les morts néonatales et les récurrences de mort in-utero (voir tableau IV).

Tableau 3 : Résultats obstétricaux après tentatives thérapeutiques (7)

Traitement	Prééclampsie sévère	Diabète Gest.	Hypotrophie FCS	Echecs		Enfants vivants	
				MIU	Mort NN	Acct ≤32 sa	Acct >32 sa
PRED/ASP	35%	10%	43%	21%	5%	10	11
HEP/ASP	29%	0%	20%	5%	11%	3	11
PRED/HEP/ASP	17%	42%	22%	0%	8%	3	7
Autres	10%	0%	29%	17%	25%	3	4
Moyenne	27%	11%	31%	13%	6%		
Total						19	33

Tableau 4 : Schéma thérapeutique du SAPL au cours de la grossesse (8, 9)

- 1 - Traitement pendant la grossesse
 - **indications :**
 - A - Aspirine à doses anti-agrégantes (100 mg/jour)
 - **SAPL sans antécédent thrombo-embolique**
 - B - Aspirine à doses anti-agrégantes (100 mg/jour) + doses préventive d'Héparine
 - **SAPL avec antécédent thromboembolique**
 - **Echec obstétrical de A**
 - C - Aspirine à doses anti-agrégantes (100 mg/jour) + doses anti-inflammatoires de Prednisone
 - **SAPL avec LED ou avec thrombocytopenie modérée**
 - D - Aspirine à doses anti-agrégantes (100 mg/jour) + doses immunosuppressive de Prednisone
 - **Echec obstétrical des traitements A ou B**
 - **SAPL avec flambée lupique**
- 2 - Traitement pendant le pré-partum
 - Arrêt de l'Aspirine à 32 SA et passage à l'héparine à doses préventives
- 3 - Traitement du post-partum
 - Doses efficaces d'héparine pendant 6 semaines
 - Installation/augmentation de la corticothérapie pendant 6 mois

La conception exposée par le groupe de BRANCH (10) rejoint tout à fait les propositions que nous avons faites (6). Elle tient certainement à une définition commune du SAPL à la fois plus restrictive et plus précise que dans la plupart des études. De fait, deux articles publiés récemment mettent parfaitement en évidence ces divergences qui tiennent essentiellement aux critères de définition : Ce sont ceux de KUTTEH et coll (11) et de RAI et coll (12) qui démontrent tous les deux l'intérêt d'une bi-thérapie Héparine/Aspirine versus Aspirine en enrôlant en fait des populations de patientes qui ne sont pas à notre sens des vrais SAPL. En effet, dans les deux cas sont inclus majoritairement des patientes présentant des pertes embryonnaires :

76-79 % dans les deux groupes étudiés de l'étude de KUTTEH et 68 % - 64 % dans les deux groupes étudiés de l'étude de RAI. Les résultats constatés n'ont rien à voir avec ceux de BRANCH et Coll (voir tableau III) ou les nôtres : moyenne des poids de naissance respectivement autour de 3000 g et 3200 g pour KUTTEH et RAI ; très haute incidence d'enfants à terme. Les récives dans les deux études concernent majoritairement les fausses couches précoces du 1er trimestre. Ainsi coexiste dans la littérature des antités aux définitions clinico-biologiques très différentes et dont les risques materno-fœtaux n'ont, sans aucun doute rien de comparable. Les praticiens que nous somme se doivent de les hiérarchisés afin d'adapter la prise en charge à la situation réelle.

Références

1. OUT J. H., BRUINSE H. W., CHRISTIAENS GCML., VLIET M V, MEILOF J.F., GROOT P. G., SMEENK R. J.T., DERKSEN R.H.W.M., Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss. *Ann Rheumatic Dis* 1991; 50 :553-557
2. TOYOSHIMA K., MAKINO T., SUGI T., NOZAWA S., LIZUKA R., IKEDA Y., IKEDA T. Correlation between trimester of fetal wastage and anti-cardiolipin antibody titer. *Int J Fertil* 36 (2), 1991 p.89-93
3. SILVER R. M., PORTER F.T., VAN LEEUWEEN I., JENG G., SCOTT J. R., BRANCH D. anticardiolipin antibodies : clinical consequences of "low titers". *Obset Gynecol* 1996; 87 :494-500
4. GLEICHER N., PRATT D., DUDKIEWICZ A. What do we really know about auto-antibodies abnormalities and reproductive failure a critical review. *Auto immunity* 1993 ; 16 :115-40
5. SILVER R.M., PIERANGELI S.S., EDWIN S.S., UMAR F., HARRIS N. E., SCOTT J.R., BRANCH W.D., Pathogenic antibodies in women with obstetric features of antiphospholipid syndrome who have negative test results for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies (*Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 628-33)
6. EDELMAN P, ROUQUETTE A.M., VERDY E., ELIAS A., CABANE J., COMET D., BARRAT.J., CHAVINIE J., SALAT-BAROUX J., SUREAU C. Auto-Immunity, fetal losses, lupus anticoagulant : beginning of SLE or new auto-immune entity with gynecobstetrical expression ? *Hum Reprod*, 1986, 1, 295-7
7. BRANCH D. , SILVER R. M., BLACKWELL J. L., READING J. C., SCOTT J. R. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome : an update of the Utah experience. (*Obstet Gynecol* 1992; 80:614-20)
8. EDELMAN. P. Prise en charge obstétricale du syndrome des antiphospholipides. In « le syndrome des antiphospholipides ». XIème Séminaire d'Immunopathologie Rhumatismale, MSD Edit. 1991" p. 117-28
9. 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;314:235-7
10. BRANCH D.W., SILVER R.M. Criteria for antiphospholipid syndrome : early pregnancy loss, fetal loss, or recurrent pregnancy loss ? *Lupus* 1996; 5:409-413
11. KUTTEH W. H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss : Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirine alone (*AM J Obstet Gynecol* 1996; 174:1584-9)
12. RAI. R., COHEN H., DAVE M., REGAN L. Randomised controlled trials of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) *BMJ* 1997 ; 314 :253-57



II. DÉFICITS EN INHIBITEURS DE LA COAGULATION ET PATHOLOGIE OBSTÉTRICALE

Morts fœtales, preeclampsie chez les femmes ayant une thrombophilie constitutionnelle

J.Y. BORG

Rouen

Plus de la moitié des cas de pertes fœtales répétées reste actuellement inexplicée. L'une des hypothèses, appuyée sur des arguments anatomo-pathologiques, est la formation de microthromboses dans la circulation utéro-placentaire conduisant à un infarctus placentaire. L'insuffisance utéro-placentaire peut alors être responsable de mort fœtale in utero. Cette hypothèse est étayée depuis 1996 par des études de cohortes et des études cas-témoins démontrant que les thrombophilies maternelles héréditairement déterminées constituent un facteur de risque de pertes fœtales tardives, voire de preeclampsie.

La grossesse normale est un état d'hypercoagulabilité.

La grossesse normale induit un état d'hypercoagulabilité dont atteste l'élévation progressive mais importante des marqueurs d'activation de la coagulation (Fragments 1+2 de la prothrombine, D-Dimères). Au troisième trimestre, la génération de thrombine est explosive : les complexes thrombine-antithrombine, témoins de sa neutralisation, atteignent par exemple les chiffres décrits dans d'autres circonstances à haut risque thrombogène (1). Plusieurs modifications physiologiques concourent à cet état : les facteurs de coagulation (fibrinogène, facteurs V, VIII ...) augmentent

au cours de la grossesse, alors que certains systèmes inhibiteurs et notamment la protéine S s'effondrent dès le deuxième trimestre. Il en résulte une résistance acquise à l'action anticoagulante de la protéine C activée. Cet état d'activation de la coagulation explique l'incidence élevée des thromboses veineuses au cours ou au décours des grossesses chez les femmes ayant un déficit en un système inhibiteur de la coagulation (30 à 50 % des grossesses s'il s'agit de l'antithrombine, 10 à 15 % s'il s'agit de la protéine C ou de la protéine S).

Pertes fœtales tardives et thrombophilie héréditaire

En 1996, un groupe multicentrique européen (Epcot : European Prospective Cohort on Thrombophilia) a analysé rétrospectivement l'histoire obstétricale de 571 femmes ayant un déficit en un système inhibiteur de la coagulation, et l'a comparée avec celle de 395 femmes témoins appariées (généralement partenaires d'hommes thrombophiles) (2):

- Il y a significativement plus de pertes fœtales chez les femmes déficitaires (odds ratio 1,35 = 1,01 - 1,82), et surtout de morts in utero après 28 semaines (odds ratio 3,6 = 1,4 - 9,4)

- L'étude indépendante des quatre anomalies incriminées démontre que les déficits en protéine C, protéine S, et surtout antithrombine augmentent le risque de mort in utero. Dans le groupe de femmes ayant la mutation V Leiden, les morts in utero sont plus fréquentes mais la différence avec le groupe témoin n'est pas significative. Lorsque deux anomalies sont associées, le risque de mort in utero est multiplié par 14.

- La corrélation entre passé thrombotique veineux et histoire obstétricale n'est pas étudiée. Grandone en 1997 dans une étude " en miroir " analyse la fréquence de la mutation V Leiden chez 43 femmes ayant eu au moins 2 pertes fœtales, comparées à 118 femmes témoins. La différence est significative (16 % versus 3 % odds ratio 4.39). La fréquence de la mutation atteint 31 % chez les femmes ayant souffert de pertes fœtales tardives. (3) Ces deux études supportent donc l'hypothèse que les déficits constitutionnels des systèmes inhibiteurs de la coagulation, et surtout le déficit en antithrombine ou les déficits associés, sont des facteurs de risque de morts in utero.

Prééclampsie et thrombophilie héréditaire

• Quelques données physiopathogéniques

Différents travaux indiquent que la prééclampsie est précédée puis accompagnée par une génération excessive de thrombine, une diminution de l'antithrombine, une augmentation des complexes thrombine-antithrombine dont l'importance témoigne de l'évolutivité clinique (4). Dès 1984, Weenink et al. montrent chez 70 patientes que diminution de l'antithrombine et élévation des complexes thrombine-antithrombine sont corrélées aux paramètres de morbidité maternelle (tension artérielle, fonction rénale, numération plaquettaire) et à la surface des infarctus placentaires (5). Dans des modèles expérimentaux, la perfusion précoce d'antithrombine prévient la prééclampsie. Il est donc raisonnable de penser que la prééclampsie est un syndrome d'hypercoagulabilité, et même de suggérer que cette hypercoagulabilité y joue un rôle pathogène. Par ailleurs, il existe quelques arguments en faveur d'une susceptibilité génétique : une tendance familiale est reconnue, un polymorphisme de l'angiotensine est parfois associé.

• Prééclampsie et anomalies héréditaires des systèmes inhibiteurs de la coagulation

Depuis 1986, des observations de prééclampsies récidivantes chez des patientes ayant des déficits en protéine C ou en antithrombine ont été occasionnellement rapportées. Trois études cas-témoins récentes abordent la question : les thrombophilies constitutionnelles sont-elles des facteurs de risque de prééclampsie ? En 1996, Dizon montre que la prévalence de la mutation V Leiden est significativement augmentée chez 158 femmes consécutivement adressées

pour prééclampsie comparées à 403 patientes témoins accouchant pendant la même période (8,9 % versus 4,2 % - p : 0.03) (6). En 1997, Lindoff compare 50 femmes dont la grossesse s'est compliquée d'une prééclampsie sévère et 50 femmes témoins normotendues. Six mois après l'accouchement, le ratio exprimant la résistance à la protéine C activée est significativement plus bas dans le groupe prééclampsie. La fréquence de la mutation V Leiden y est plus élevée (2 homozygotes et 9 hétérozygotes versus 5 hétérozygotes - odds ratio = 2.5 - p : 0.04) (7). Très récemment, Grandone aborde l'aspect multigénique : le risque relatif de développer une prééclampsie est multiplié par 5 pour la mutation V Leiden, par 2 pour le variant thermolabile de la MTHFR, par 7 si les deux mutations sont présentes. (8)

- En conclusion, la mutation V Leiden augmente le risque de survenue de prééclampsie avec un odds ratio de 2.5 à 5. Les thrombophilies constitutionnelles maternelles (déficits en antithrombine, protéine C, protéine S - mutation V Leiden) génèrent une activation excessive de la coagulation qui pourrait favoriser des syndromes d'insuffisance utéro-placentaire (prééclampsie maternelle, mort fœtale in utero ...). La recherche d'une telle thrombophilie doit être réalisée devant de tels tableaux obstétricaux, surtout s'il existe des antécédents thrombotiques veineux personnels ou familiaux chez la mère.

Bibliographie

1. BORG J.Y. Maladie veineuse thromboembolique et grossesse. Rev. Prat., 1996, 46, 1229-1233
2. PRESTON F.E. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Lancet, 1996, 348, 913-916
3. GRANDONE E. et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. Thromb. Haemost., 1997, 77, 822-824
4. CADROY Y. et al. Elevation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or preeclampsia. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1993, 100, 416-420
5. WEENINK G.H. et al. Antithrombin 111 levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. Am. J. Obstet. Gynecol., 1984, 148, 1092-1097
6. DIZON-TOWNSON D.S. et al. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, 175, 905-912
7. LINDOFF C. et al. Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. Am. J. Obstet. Gynecol., 1997, 176, 457-460
8. GRANDONE E. et al. Factor V Leiden, C > T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. Thromb. Haemost., 1997, 77, 1052-1054

III. L'HEPARINOTHERAPIE A VISEE EMBRYONNAIRE ET FOETALE



L'héparinothérapie a visée embryonnaire et foetale

M.C. LAFAY-PILLET

Paris

INTRODUCTION

I - Les premières tentatives

L'idée d'un traitement antioagulant maternel préventif de la récurrence de morts in utero ou de retards de croissance intra-utérins (RCIU) sévères (accompagnés d'infarctus et de nécroses placentaires) remonte aux années 1975. Buyse (1977), Colette (1978), Bonnar (1975), Berg et Meltzer (1978), Redman (1975) rapportent de courtes séries cliniques avec des traitements anticoagulants commencés au 2^{ème} trimestre de la grossesse sous forme d'héparine à petites doses. La sélection des patientes se fait sur les antécédents et la constatation de lésions placentaires à type de dépôts de fibrine sous endothéliaux et de zone d'ischémie villositaire (le reste du bilan étant négatif). Le résultat des grossesses est comparé aux grossesses antérieures et le traitement est considéré comme un succès, lorsque le résultat de la grossesse est un enfant vivant avec disparition des lésions placentaires histologiques.

De la même façon, en 1981 Moe (1) rapporte une série de 15 patientes présentant des décès foetaux et néonataux accompagnés d'accidents placentaires étendus : 15 patientes reçoivent à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse de l'héparine ou des

antivitamines K et 15 enfants naissent vivants.

Dellenbach (2) en 1983 présente une série de 9 grossesses chez 8 patientes ayant comme antécédent 20 arrêts de grossesse in utero. L'Héparine est administrée en injections sous cutanées de façon à obtenir un TCA à 1,5 fois le témoin à partir de 20 SA : 9 enfants naissent vivants.

Aucune de ces études ne permet de conclusions rigoureuses mais les résultats constatés incitent à poursuivre les investigations.

II - L'EVOLUTION DES TRAITEMENTS ET DES INDICATIONS

Deux idées nouvelles vont marquer l'évolution de ces traitements par l'héparine et leur évaluation : la première concerne l'isolement du syndrome des antiphospholipides, la deuxième concerne l'efficacité thérapeutique de l'aspirine à dose antiagrégante sur la récurrence des retards de croissance in utero (Beaufils et Uzan en 1985, Wallenburg en 1987) (3) (4).

C'est ainsi que Rosove (5) en 1990 présente les résultats d'une étude non randomisée portant sur 14 patientes ayant présenté 28 fausses couches dont 19

précoces, présentant un anticoagulant circulant et des anticorps anti-phospholipides, 5 lupus érythémateux disséminés sont inclus dans l'étude. Le traitement est institué à 10 SA (\pm 4 SA) ; l'Héparine est prescrite quotidiennement en sous-cutanée de façon à obtenir un TP à 1,5 fois celui du témoin et 14 enfants naissent vivants (1 fausse couche a lieu à 12 SA). L'hypothèse physiopathologique est que ces anticorps agissent sur les phospholipides membranaires et les plaquettes entraînant une thrombose prévenue par le traitement anticoagulant. L'examen du placenta montre une diminution du nombre d'infarctus.

Mc Intyre (6) en 1993 émet l'hypothèse que l'Héparine pourrait agir à la fois par une action anticoagulante et par une interaction entre la molécule d'Héparine et les anticorps anticardiolipines. Idée reprise en 1997 par RAI et Coll. au cours d'une étude randomisée.

La première étude randomisée multicentrique portant sur 20 patientes présentant des syndromes des antiphospholipides compare l'efficacité d'un traitement associant d'une part cordicoïdes et Aspirine et d'autre part Héparine et Aspirine. Elle est publiée en 1992 par Cowchock : 20 patientes qui ont présenté au moins deux fausses couches sont réparties au hasard entre les deux traitements étudiés : Aspirine (80 mg/j) associée à la Prednisone, Aspirine associée à l'Héparine à la dose de 10000U en sous cutanée lente, toutes les 12 heures à partir de 6 à 8 SA (dès que l'activité cardiaque est constatée à l'échographie) : 75 % des enfants naissent vivants. Il est noté dans le groupe traité par Prednisone un taux plus élevé de prématurité, de rupture prématurée des membranes et de pré-eclampsie (7).

Fuke (1994) (8) effectue l'étude rétrospective de 8139 placentas parmi lesquels il décrit 35 dépôts de fibrine intervillitaire ayant présenté pour 78,4 % d'entre elles un RCIU. Parmi les patientes ayant un aspect de dépôts de fibrine intervillitaire associés à des RCIU 14 sont traitées par Aspirine et Dipyridamol ou Héparine; le groupe traité donne naissance à 87,5 % d'enfants normotrophes (7/8) contre 30 % dans le groupe non traité (5/16).

Branch (1992) (9) présente une étude portant sur 82 grossesses chez 54 patientes traitées soit par l'association Prednisone Aspirine, soit par l'Héparine et Aspirine, soit par l'association des 3 soit par une autre combinaison utilisant les gamma globulines. Toutes ces femmes ont un syndrome des antiphospholipides.

L'étude est non randomisée, la comparaison se fait avec les grossesses antérieures. Les résultats montrent 73 % d'enfants vivants, avec 31 % RCIU, 37 % prématurité, 50 % de PE, 27 % P sévère, 23 % de décès néonatal, et 11 % de diabète sous Prednisone. La comparaison des grossesses traitées avec les pre-

mières grossesses non traitées qui ont suivi un accident foetal (n = 32) montre dans le groupe traité la naissance d'un enfant vivant dans 61 % des cas, versus 6 % dans le groupe non traité.

En 1996 et 1997 deux études prospectives randomisées porte sur des effectifs importants : Kutteh (1996) avec 50 patientes, RAI (1997) avec 90 patientes comparent l'efficacité de l'Aspirine seule à l'association Aspirine-Héparine.

Ces deux études concluent à une meilleure efficacité de l'association d'Aspirine et Héparine par rapport à l'Aspirine seule en terme de pourcentage d'enfants nés vivants :

- L'étude de Kutteh est une étude prospective randomisée portant sur une population de patientes présentant un syndrome des antiphospholipides ayant présenté au moins 3 FCS, en excluant les patientes présentant un lupus. La dose d'Aspirine était de 80 mg/j associée ou non à des injections de l'Héparine de 5000 U administrée en 2 injections quotidiennes sous cutanées de façon à obtenir un PTT à 1,5 à partir de 5 SA : 80 % enfants vivant dans le groupe " Aspirine + Héparine " contre 44 % dans le groupe " Aspirine seule " (10).

- L'étude de RAI incluant le même type de patientes compare un groupe traité par 75 mg d'Aspirine associée à 5000 U d'Héparine dès l'activité cardiaque constatée à l'échographie, le traitement étant poursuivi jusqu'à 34 SA : 71 % d'enfants naissent vivants dans le groupe " Aspirine + Héparine " contre 42 % dans le groupe " Aspirine seule " (11).

Quant aux Héparines de bas poids moléculaires :

Si elles commencent à être évaluées sur des séries relativement importantes pour leur utilisation en cours de grossesse en prévention des accidents thrombo-emboliques maternels (antécédents de thrombo-embolie, lupus, syndrome des antiphospholipides) ; leur rôle dans la prévention des accidents foetaux n'a pas été spécifiquement évalué.

Après la publication de quelques séries cliniques de faible effectif (Melissari 1992, Sturridge 1994, Farquharson 1996) des séries plus importantes et plus récentes ont été publiées :

- Dulitski (1996) rapporte les résultats de 41 grossesses chez 34 patientes soumises à un traitement par HBPM, sans complication maternelle ou foetale hémorragique. Les indications sont maternelles, le taux de mortalité prénatale est évalué à 2,7 % (12).

- Hunt (1997), rapporte 34 grossesses dont 11 patientes présentent des syndromes des antiphospholipides et 14 des interruptions spontanées répétées de grossesse. Il n'y a pas d'inclusion pour indication

foetale seule. 29 enfants naissent vivants. Une fracture ostéoporotique de post-partum est signalée (13).

● Nielson Piercy (1997) rapporte les résultats de 69 grossesses à haut risque d'accident thromboembolique soumises à HBPM pour indication maternelle. Dans cette série on note 4 fausses couches (2 précoces, 2 tardives) et 2 morts foetales in utéro (14).

CONCLUSION

● Il n'existe pas d'étude randomisée en double aveugle Héparine seule contre placebo.

● Les études prospectives randomisées sont peu nombreuses et sont toujours associées à d'autres traitements.

● Les populations étudiées entrent le plus souvent dans le cadre du syndrome des antiphospholipidies avec tous les problèmes de sélection des patientes que cela soulève.

● Les HBPM sont en cours d'évaluation : l'étude de leurs effets secondaires embryonnaires ou foetaux n'a fait apparaître aucun effet délétère et leur efficacité sur l'évolution de la grossesse n'a pas encore été recherchée (hors syndrome anti phospholipides). Cependant, les traitements anticoagulants basés sur des données physiopathologiques (étude des placentas, de la coagulation) et des études cliniques malgré leurs imperfections permettraient de penser que dans un certain nombre de cas l'effet thérapeutique préventif d'un traitement anticoagulant prévient la répétition d'accidents foetaux (fausses couches, MIU, RCIU, décès foetaux et néonataux).

● les résultats des études effectuées comparant l'Aspirine seul à l'Aspirine associé à l'Héparine suggèrent une efficacité supérieure des traitements par Héparine.

● Les HBPM nécessitent d'être mieux évalués compte-tenu des résultats obtenus par l'Héparine dans certains cas sélectionnés d'échecs répétés de grossesse, y compris ceux sortant du cadre du syndrome des antiphospholipides, avec évaluation simultanée des effets secondaires maternels et foetaux.

BIBLIOGRAPHIE

1 - Moe N.
Anticoagulant therapy in the prevention of placental infraction and perinatal death. *Obstet Gynecol* 1982 ; 59 : 481-3.

2 - Dellenbach P, Baulu M, Hsiung R, Spielmann A, Nisand I.
Prévention des morts foetales in utéro à répétition par l'héparinothérapie. *Agressologie* 24, 10 : 501-503.

3 - Wallenburg NCS, Rothans N.
Prévention of recurrent idiopathic fetal growth retar-

ation by low-doses aspirin and dipyridamole. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 157 : 1230-5

4 - Beaufils M., Donsimoni R, Uzan S, Colau JC.
Prévention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985 ; 1 : 840-2

5 - Rosove MH, Tabsh K, Wassenstruh N., Howard D., HAHN BH, KALUNIAN KC
Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Ostet Gynecol* 1990 ; 75 :630-4.

6 - Mc Intyre JA, Taylor CG, Torry DS, Wagenknecht DR, Wilson J, Faulk WP,
Heparin and pregnancy in women with a history of repeated miscarriages. *Haemostasis* 1993 ; 23 (Suppl 1) : 202-11

7 - Cowchock FS, Reece EA, Balaband D, Branch DW, Ploufflel.
Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies : a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet gynecol* 1992 ; 155 : 1318-23.

8 - Fuke Y, Aonot T, Imais S, Suehara N, Fujita T, Nakayama M.
Clinical significance and treatment of massive inter-illous fibrin deposition associated with recurrent fetal growth retardation. *Gynecol Obstet Invest* 1994 ; 38 : -9.

9 - Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR.
Outcome of treatment pregnancies in women with antiphospholipid syndrome : an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992 ; 80 : 614-20

10 - Kutteh WH.
Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss : treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet* 19996 ; 174 :1584-9.

11 - 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

12 - Dulitzki M.
Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery : préliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1996 Mar ; 87 (3) : 380-3 .

13 - Hunt BJ, Doughty Hajumbar G, Copplestone A, K. Erslake S, Buchanan N, Hughes G, Khamashta M.
Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost.* 1997 (1) : 39-43

14 - Nielson-Piercy C
Low-molecular-weight Heparin for Obstetric thromboprophylaxis : experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J. Obstet Gynecol* 1997 May ; 176 (5) : 1062-8.

IV. LES ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE DANS LA MALADIE ABORTIVE



Nouvelles anomalies de l'hémostase dans la maladie abortive

J.C. GRIS

Laboratoire d'hématologie, CHU, Nîmes et Faculté de Pharmacie, Montpellier I.

Certains troubles de l'hémostase, ou certaines entités se compliquant de pathologies de l'hémostase, sont classiquement associées à un risque accru d'avortements précoces répétés.

Sur le versant thrombotique, les divers variants du syndrome des anticorps antiphospholipides-cofacteurs, plus rarement la thrombocytemie essentielle. Sur le versant hémorragique, les exceptionnels déficits sévères en facteur XIII et en fibrinogène.

De nouvelles anomalies sont actuellement décrites et évaluées : l'hyperhomocystéinémie, le déficit en facteur XII de la coagulation et le syndrome d'activation endothéliale.

Hyperhomocystéinémie.

La première description de la prévalence des hyperhomocystéinémies dans la maladie abortive revient à l'étude cas-contrôle réalisée par l'équipe néerlandaise de Wouters sur 102 femmes, 66 nullipares atteintes d'avortements répétitifs précoces inexplicables et 36 mères secondairement touchées (1) : 9 femmes atteintes d'avortements primaires (14%) avaient des homocystéinémies totales, 6 heures après un test de charge à la L-méthionine, supérieures au percentile 97,5 des témoins pour 12 femmes souffrant d'avortements secondaires (33%). De faibles concentrations sériques de folates étaient présentes chez 9%

des patientes, la moitié d'entre elles étant hyperhomocystéinémiques. A la lumière du statut de facteur de risque indépendant d'occlusion artérielle endossé par les hyperhomocystéinémies modérées, la principale hypothèse soulevée était celle d'un dommage précoce des vaisseaux déciduaux ou chorioniques, perturbant l'implantation du conceptus.

L'homocystéine peut être métabolisée selon deux modalités : la voie de la reméthylation en méthionine, par l'intermédiaire de la seule enzyme de l'organisme admettant les folates et les cobalamines comme cofacteur (méthionine synthase, MS), et la voie de la transsulfuration en cystathionine (enzyme : cystathionine synthase, CBS) avec dégradation ultérieure. Les descriptions historiques de familles d'hyperhomocystéinuriques ont montré la fréquence des fausses couches précoces lorsque l'anomalie porte sur la voie de la reméthylation, les blocs de la CBS ne semblant pas se doubler d'embryotoxicité excessive.

Deux des principaux déterminants, dans la population générale, des concentrations plasmatiques d'homocystéine se trouvent sur cette voie de la reméthylation : le variant thermolabile de l'enzyme 5,10 méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR ; variant secondaire à la mutation C677T dans le gène MTHFR) et les folates, largement dépendant des habitudes alimentaires, substrats de la MTHFR. Le variant MTHFR homozygote est exprimé par 5

à 15% de la population normale, est associé à des homocystéinémies légèrement élevées. L'étude des folates intra-érythrocytaires et de l'homocystéinémie chez 242 irlandaises enceintes et 318 non enceintes vient récemment de montrer que les folates intra-érythrocytaires sont plus bas, grossesse ou pas, chez les génotypes homozygotes MTHFR " TT " que chez les génotypes sauvages " CC ", les femmes enceintes " TT " ayant aussi des folates plasmatiques plus bas que les " CC " : ceci suggère que le variant thermolabile de la MTHFR crée un besoin additionnel de folates pour réguler l'homocystéinémie et qu'une minorité substantielle a des besoins en folates naturellement plus élevés (2).

L'étude des concentrations foetales et maternelles de méthionine et d'homocystéine obtenues entre la 8ème et la 12ème semaine de grossesse chez 22 femmes a montré des concentrations de méthionine 4 fois plus importantes dans le liquide coelomique extra-embryonnaire et 2 fois plus importantes dans le liquide amniotique que chez la mère, les concentrations d'homocystéine totale étant bien plus faibles dans ces deux compartiments que chez la mère : ceci fait évoquer soit un rôle pour le métabolisme de la méthionine durant le début de la grossesse, soit un mécanisme protecteur lutant contre une toxicité embryonnaire précoce de l'homocystéine (3). L'étude comparative du métabolisme de l'homocystéine chez les femmes enceintes a montré, dans les grossesses compliquées d'anomalies de fermeture du tube neural, des hyperhomocystéinémies par anomalie de l'activité de la MS (4) (dont la conséquence est un déficit relatif en méthionine), enzyme clé de la reméthylation, impliquée dans la production de la protéine basique de la myéline (MBP). L'homocystéine, in vitro, à fortes concentrations, exerce à J10 des effets embryotoxiques sur le rat par inhibition des réactions de transméthylation induite par l'élévation des concentrations embryonnaires de S-adenosylhomocystéine (5).

Une étude plus convaincante a montré, chez l'embryon de poulet précoce sans ébauche hépatique fonctionnelle pouvant la métaboliser, l'embryotoxicité de l'homocystéine per se, à des concentrations faiblement élevées (moins de 25% de survie à 15 μmol), les embryons survivant ayant des défauts du septum interventriculaire myocardique, des anomalies de fermeture du tube neural et des défauts de fermeture ventrale pouvant être, chez les embryons les plus vieux (présence d'hépatocytes), prévenus par les folates (6).

Nous avons repris, chez 100 femmes atteintes d'avortements répétitifs primaires de cause indéterminée et leurs témoins appariés, l'exploration comparative du métabolisme de l'homocystéine (7). Nous trouvons un excès (95ème percentile des témoins appariés : 10 μmol) d'homocystéine plasmatique totale basale chez 12 patientes ($p=0,08$; 11 à 46 μmol).

L'extension secondaire du groupe des patientes à 150 trouve 17 hyperhomocystéinémies ($p<0.05$). Vingt pour cent des patientes ont un génotype MTHFR homozygote " TT ", 28% un génotype sauvage " CC " (témoins : respectivement 14% et 32%, N.S.). Nous avons de faibles concentrations d'acide folique chez 15% des patientes, les plus fortes hyperhomocystéinémies étant associées à un déficit en folates et à un génotype MTHFR " TT ". Cinq hyperhomocystéinémiques traitées durant un mois par association acide folique (15 mg/jour) et vitamine B6 (500 mg/jour) ont normalisé leur homocystéinémie : les 5 grossesses secondairement menées sous ce traitement ont permis les naissances attendues, l'une des patientes réalisant, malgré une prévention par H.B.P.M., une embolie pulmonaire 6 jours après la césarienne.

Nous pensons donc que le dosage de l'homocystéine plasmatique totale doit faire définitivement partie du bilan de la maladie abortive. L'embryotoxicité directe de l'homocystéine est suspectée. En cas d'hyperhomocystéinémie, un test thérapeutique par folates-B6 nous semble devoir être tenté, la constatation d'une normalisation étant en faveur de la prescription précoce du traitement lors des grossesses futures, le risque thrombotique pouvant persister en cas de circonstance clinique favorisante.

Déficit en facteur XII de la coagulation.

Notre équipe a décrit les trois premiers cas d'association déficit quantitatif en facteur XII et maladie abortive (8). Cette association a ensuite été confirmée par le groupe allemand de Braulke (9) : 8 déficits parmi 47 femmes atteintes d'avortements à répétition. Dans le collectif prospectif des 500 femmes atteintes de maladie abortive primaire que nous avons pu explorer entre janvier 1989 et août 1995, nous trouvons 53 femmes ayant un déficit en facteur XII se situant entre 0,11 et 0,56 U/ml (10).

Comme à chaque fois dans ce domaine, la discussion tourne autour de la présence d'un déficit réel ou d'un anticoagulant circulant interférant avec le facteur XII. Les arguments permettant de soutenir l'hypothèse déficit sont les suivants : absence d'anticoagulant circulant lupique, d'anticorps anticardioline ou anti b2GP1 à un taux significatif ; stabilité du déficit sur 3 dilutions plasmatiques ; absence d'activité plasmatique neutralisant le facteur XII ; absence de complexe circulant FXII-IgG (protéine A) ; rapport activité sur antigène normal. Nous avons pu étudier les deux parents que dans 32 cas, avec évidence de déficit familial dans 18 cas. Dans ces 18 familles, sans antécédent de thrombose, 41 femmes étaient en âge d'être mère et 23 d'entre elles étaient déficitaires en facteur XII.

Aucune non-déficitaire n'avait d'antécédent de fausse couche, 21 des 23 déficitaires avaient souffert d'avortements répétitifs primaires ou secondaires ($p < 0,001$).

Il n'est cependant pas impossible qu'un certain nombre de ces patientes n'ait pas de déficit congénital. Certains ont émis l'hypothèse, sur l'observation clinique d'une patiente semblant avoir tous les signes d'un syndrome des anticorps antiphospholipides mais sans aucun des marqueurs plasmatiques, de syndrome des anticorps antiphospholipides sans anticorps antiphospholipide (11): l'observation se doublait cependant d'un pseudo déficit en facteur XII, avec des dosages chromogènes et immunologiques normaux, ce qui diffère de nos constatations. Curieusement, l'observation se doublait d'antécédents familiaux de thrombose veineuse et d'avortements à répétition...

Le rôle joué par le déficit congénital en XII est obscur. Il s'agit de l'un des seuls facteurs de la coagulation possédant une boîte de réponse aux oestrogènes (ERE) en amont de la séquence codante de son gène, et ses concentrations s'élèvent lors de la grossesse, y compris chez les déficitaires hétérozygotes menant une grossesse à terme. Nous avons pu vérifier, chez trois patientes hétérozygotes dont la grossesse s'est prématurément interrompue, l'absence d'élévation du taux plasmatique de FXII : est-ce un argument en faveur d'un rôle causal ? On évoque alors le rôle du facteur XII dans la fibrinolyse, le rôle de la protéolyse plasminique dépendante dans l'implantation embryonnaire : les modèles de souris knock out nous ont cependant appris que l'anomalie de la fibrinolyse doit être majeure (extinction des gènes du t-PA et de l'u-PA) pour s'accompagner de pertes embryonnaires.

Syndrome d'activation endothéliale.

Nous avons décrit, d'abord sur 20 patientes (12), puis sur 116 (13) et pour finir sur 500 (10) patientes consécutives atteintes de fausses couches précoces primaires répétitives inexplicables une forte prévalence de réponses fibrinolytiques insuffisantes à l'occlusion veineuse (47%). Ces données ont été confirmées dans une petite série italienne de 64 patientes (14). Elles correspondent en fait, plus simplement, à des concentrations circulantes basales élevées d'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), d'inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène (PAI-1), de complexes t-PA/PAI-1 et de facteur Willebrand. L'élévation des concentrations plasmatiques de ces glycoprotéines d'origine principale endothéliale est stable et reproductible dans le temps, n'est pas la conséquence d'une réaction inflammatoire systémique (C réactive protéines normales et non corrélées).

Ces constatations semblent proches de celles prédisant la survenue d'une manifestation coronarienne aiguë chez les patients souffrant d'angine de poitrine (étude E.C.A.T.) et sont en faveur d'un syndrome d'activation endothéliale (15). Une étude cas-contrôle réalisée il y a 40 ans avait montré, chez les femmes atteintes d'infarctus du myocarde confirmé, un plus fort pourcentage de grossesses interrompues prématurément que chez leurs voisines appariées (16). Ce syndrome d'activation endothéliale se double d'une activation de la coagulation : concentrations plasmatiques de D-dimères plus élevées chez les patientes que dans la population témoin.

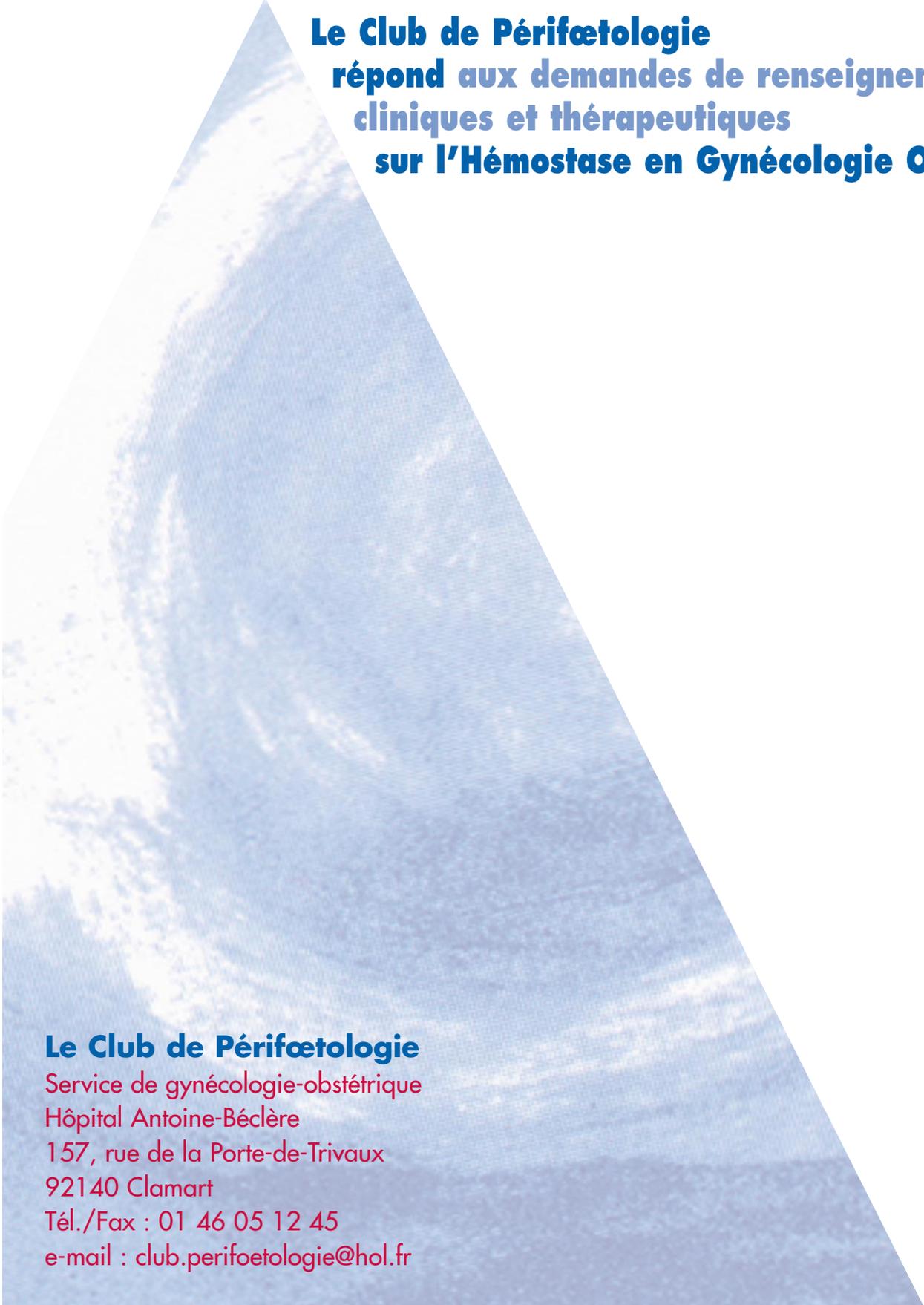
Les raisons de cette activation endothéliale sont obscures. L'endothélium peut être activé par certains médiateurs et cytokines, certaines d'entre elles pouvant activer la coagulation en majorant l'expression du Facteur Tissulaire et en induisant l'internalisation de la thrombomoduline. Des concentrations sériques élevées de TNF α , cytokine abortive puissante, ont été décrites chez les femmes atteintes de maladie abortive et leur sérum peut inhiber le développement d'embryons murins. Le syndrome d'activation endothéliale pourrait être la conséquence systémique d'une activation immune anormale chronique induisant la microthrombose des vaisseaux chorioniques initiaux, en cas d'initiation d'une grossesse. Resterait à établir l'origine de cette activation immune.

Nous avons conduit, chez 30 de ces femmes, une étude pilote comparant l'efficacité thérapeutique d'une héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, 20 mg/jour) à celle du chlorure de moroxydine, décrit comme susceptible de restaurer une fibrinolyse normale (17). Une femme sur 19 normalisa sa réponse fibrinolytique après un mois de moroxydine, 20 femmes sur 29 après un mois d'énoxaparine. Le traitement, en cas de réponse, était continué.

Les femmes répondant à l'énoxaparine furent plus à même d'initier une grossesse dans les 6 mois suivants (16/20 vs. 2/10 ; $p = 0,002$) que les non-répondeuses. Chez les patientes débutant alors une grossesse, les répondeuses à l'énoxaparine obtinrent plus de naissances que les non-répondeuses (13/16 vs. 0/2 ; $p = 0,02$). Le traitement par H.B.P.M. semble donc, chez les femmes ayant un syndrome d'activation endothéliale associé à une maladie abortive idiopathique, permettre des grossesses d'évolution heureuse. L'effet bénéfique, chez ces patientes, du traitement par H.B.P.M. est à rapprocher de leurs concentrations basales de D-dimères plus élevées.

Bibliographie

1. Wouters MGAJ, Thomas CMG, Boers GHJ, Borm GF, Blom HJ, Steegers-Theunissen RPM, Trijbels FJM, Eskes TKAB. Hyperhomocysteinemia : a risk factor in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993 ; 60 : 820-5.
2. Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead A, Ramsbottom D, Conley MR, Weir DG, Scott JM. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates : implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997 ; 349 : 1591-3.
3. Steegers-Theunissen RP, Wathen NC, Eskes TK, van Raaij-Selten B, Chard T. Maternal and fetal levels of methionine and homocysteine in early human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 ; 104 : 20-4.
4. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG, Scott JM. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 1995 ; 345 : 149-51.
5. Vanaerts LAGJM, Blom HJ, Deabreu RA, Trijbels FJM, Eskes TKAB, Copius Peereboom-Stegeman JHJ, Noordhoek J. Prevention of neural tube defects and toxicity of L-homocysteine in cultured postimplantation rat embryos. *Teratology* 1994 ; 50 : 348-60.
6. Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube : effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 93 : 15227-32.
7. Quéré I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, marès P, Gris JC. A woman with 5 consecutive fetal demises : case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1997 ; in press.
8. Schved JF, Gris JC, Neveu S, Dupaigne D, Marès P. Factor XII congenital deficiency and early spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1989 ; 52 : 335-6.
9. Braulke I, Pruggmayer M, Melloh P. Factor XII (Hageman) deficiency in women with habitual abortion : new subpopulation of recurrent aborters ? *Fertil Steril* 1993 ; 59 : 98-101.
10. Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, Tailland ML, Brun S, Courtieu C, Biron C, Hoffet M, Hédon B, Marès P. Prospective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 : 1096-103.
11. Winter M, Jones DW, Nightingale J, Gallimore M. Phospholipid syndrome - Without phospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1997, Suppl I : 337 (PS-1382).
12. Gris JC, Schved JF, Neveu S, Marès P, Aguilar-Martinez P, Dupaigne D. Impaired fibrinolytic capacity and early recurrent spontaneous abortions. *Br Med J* 1990 ; 300 : 1500.
13. Gris JC, Neveu S, Marès P, Biron C, Hedon B, Schved JF. Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering of really recurrent abortions of unknown origin. *J Lab Clin Med* 1993 ; 122 : 606-15.
14. Patrassi GM, Sartori MT, Ruffati A, Viero M, Di Lenardo L, Cazzanello D, Ghirardello A, Boeri G, Saggiorato G, Girolami A. Fibrinolytic pattern in recurrent spontaneous abortions : no relationship between hypofibrinolysis and antiphospholipid antibodies. *Am J Hematol* 1994 ; 47 : 266-72.
15. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW, for the E.C.A.T. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 635-41.
16. Winkelstein W Jr, Stenchever MA, Lilienfeld AM. Occurrence of pregnancy, abortion and artificial menopause among women with coronary heart disease. *J Chron Dis* 1958 ; 7 : 273-86.
17. Gris JC, Neveu S, Tailland ML, Courtieu C, Marès P, Schved JF. Use of a low-molecular weight heparin (enoxaparin) or of a phenformin-like substance (moxoxydine chloride) in primary recurrent aborters with an impaired fibrinolytic capacity. *Thromb Haemost* 1995 ; 73 : 362-7.



**Le Club de Périfœtologie
répond aux demandes de renseignements
cliniques et thérapeutiques
sur l'Hémostase en Gynécologie Obstétrique**

Le Club de Périfœtologie

Service de gynécologie-obstétrique

Hôpital Antoine-Béclère

157, rue de la Porte-de-Trivaux

92140 Clamart

Tél./Fax : 01 46 05 12 45

e-mail : club.perifoetologie@hol.fr