

Vendredi 7 Novembre 2008

Institut Curie – Amphithéâtre Constant Burg (Bât. Constant Burg) - 12, rue Lhomond 75005 Paris

Pr J.M. Ayoubi (Gyn Obs), Dr F. Becker (Med Vasc), Dr A. Benachi (Gyn-Obs),
Pr D. Benhamou (Anesth Rea), Dr C. Biron (Hémost), Dr C. Chauleur (Gyn-Obs),
Dr H. Cohen (Gyn-Obs), Pr M. Collet (Gyn-Obs), Dr J.M. Costa (Biol.), Pr L. Drouet (Hémost),
Dr P. Edelman (Gyn), Pr B. Godeau (Med Int), Pr J.B. Gouyon (Néo Nat.), Pr Y. Gruel (Hémost),
Dr P. Hoffmann (Gyn-Obs), Pr V. Houflin-Debargé (Gyn Obs), Dr J.P. Laroche (Med Vasc),
Pr T. Lecompte (Hémost), Pr L. Mandelbrot (Gyn Obs), Pr F. Mercier (Anest Rea),
P. Mismetti (Pharm. Clin), Pr P. de Moerloose (Hémost), Pr P.E. Morange (Hémost),
Pr P. Nguyen (Hémost), Dr E. Pasquier (Med Vasc), Pr G. Pernod (Med Vasc),
Pr F. Perrotin (Gyn Obs), Dr S. Saint Léger (Gyn Obs), Pr. J.F. Schved (Hémost)

1/ HEMORRAGIE et ACCOUCHEMENT

Modérateurs : L. Drouet, S. Saint-Léger

- 9 h 30 **Actualités du facteur VII activé recombinant dans les hémorragies du post partum**
F. Mercier
- 9 h 40 **Commission Mortalité Maternelle : Prévalence de l'hémorragie grave en France**
H Cohen, S. Saint Léger
- 9 h 50 **Troubles de l'hémostase posant problème au quotidien: proposition de prise en charge**
L. Drouet, J.F. Schved
- 10 h 00 **Table ronde avec les orateurs animée par L. Drouet et S. Saint-Léger**

2/ ANALYSES CRITIQUES DES RECOMMANDATIONS AMERICAINES DE L'ACCP ET FRANCAISES DU GEHT (2008) : Les Conséquences pour la pratique gynéco-obstétricale

Modérateurs : T. Lecompte, P. Edelman

- 10 h 15 **Le grand virage 2000-2008**
P. de Moerloose
- 10 h 25 **Risque veineux chez la femme enceinte :**
a) Indications du bilan de thrombophilie
G. Pernod
- 10 h 35 **b) Indications du traitement héparinique préventif et curatif**
P.E. Morange, C. Biron
- 10 h 50 **Exploration et traitement préventif de la Pathologie Vasculaire Placentaire**
V. Debarge
- 11 h 00 **Table ronde avec les orateurs animée par T. Lecompte et P. Edelman**
- 11 h 20 **Pause**

3/ RECOMMANDATIONS FRANCAISES POUR LA MALADIE RHESUS

Modérateurs : M. Collet, L. Mandelbrot

- 11 h 50 **Quels fondements scientifiques pour les Recommandations ?**
A. Benachi
- 12 h 00 **Apports et limites du génotypage foetal dans le sang maternel**
J.M. Costa
- 12 h 10 **Le point de vue pédiatrique**
J.B. Gouyon
- 12 h 20 **Table ronde avec les orateurs et la participation de B. Carbonne animée par M. Collet et L. Mandelbrot : Que faire en pratique?**
- 12 h 45 **Fin de session**

14 h 15 COMMUNICATION INSTITUTIONNELLE du LABORATOIRE SANOFI AVENTIS

4/ AIDE A L'EVALUATION DU RISQUE THROMBOTIQUE

Modérateurs : D. Benhamou, P. De Moerloose

14 h 30 Le score STRATHEGE

C. Chauleur, P. Mismetti

14 h 40 Données récentes sur les facteurs cliniques de risque

P. Hoffman

14 h 50 Discussion animée par D. Benhamou et P. De Moerloose

5/ THERAPEUTIQUES DES THROMBOPENIES

Modérateurs : J.M. Ayoubi, P. N. Guyen

15 h 00 PTI : comment modérer la corticothérapie ?

B. Godeau

**15 h 10 Thrombopénies allo-immunes et grossesse :
évaluation des traitements proposés**

Y. Gruel

15 h 20 Discussion animée par J.M. Ayoubi et P. N. Guyen

15 h 30 Pause

6/ MEDECINE VASCULAIRE

Modérateurs : B. Godeau, J.P. Laroche

15 h 50 Prise en charge des thromboses veineuses superficielles : vers un consensus

J.P. Laroche

16 h 00 Quelles compressions élastiques pendant la grossesse et le post-partum ?

F. Becker

16 h 10 Auto-Immunité et FCS répétées

E Pasquier

16 h 20 Table ronde avec les orateurs animée par B. Godeau et J.P. Laroche

16 h 35 Pause

**7/ PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS THROMBORRAGIQUES :
un nouveau concept en Hémostasie ?**

Modérateurs : P. Mismetti et J.F. Schved

16 h 50 Introduction :

P. Edelman

16 h 55 Thrombocytémie essentielle et thrombopathies

P. N. Guyen

17 h 05 CIVD obstétricale

D. Benhamou

17 h 15 Placenta praevia et HRP

F. Perrotin

17 h 25 Le vieillissement des patient(e)s à risque hémorragique (Hémophilie et Willebrand)

J.F. Schved

17 h 35 Table ronde avec les orateurs animée par P. Mismetti et J.F. Schved

17 h 50 Fin de session

INTRODUCTION À LA Vème JOURNEE

Pour les nouveaux-venus, quelques explications sur le Club de Périfoetologie : il s'agit d'un Club interdisciplinaire de réflexion et de discussion (voire de propositions) c'est-à-dire d'un think-tank selon l'expression d'Umberto Simeoni, Professeur de réanimation néonatale à Marseille.

Il n'a donc ni les buts, ni les règles de fonctionnement d'une société savante classique. Sa structure logistique est réduite au minimum nécessaire à l'organisation de réunions scientifiques publiques au cours desquelles orateurs et auditeurs de grande qualité peuvent échanger leurs expériences. La langue parlée est celle de l'evidence based medicine ou celle de la médecine factuelle. Il est fréquenté par tous ceux qui pensent que la Médecine scientifique est une réalité difficile à cerner qui nécessite un effort permanent de réévaluation.

Les sujets abordés sont ceux de la gynécologie-obstétrique, de la néonatalogie, de l'anesthésie obstétricale croisés notamment avec l'hémostase et l'inféctiologie.

Cette année 2008, parmi les nombreux sujets abordés, distinguons :

- L'évolution récente des Recommandations françaises et américaines sur l'impact de la thrombophilie, sur le risque thrombotique maternel et sur le risque vasculaire placentaire.
- L'analyse des Recommandations françaises sur la maladie rhésus qui ont été récemment proposées. Sans préjuger des exposés portant sur les fondements scientifiques de ces Recommandations, on peut constater que le principe de subrogation trouve ici une application parfaite. En effet, comme souvent en recherche thérapeutique l'objectif final étant trop difficile à évaluer, (ici le bénéfice foeto-néonatal est représenté par l'absence d'immunisation) il lui est substitué un objectif secondaire plus faciles à mesurer (en l'occurrence l'absence d'immunisation maternelle). La qualité de la relation entre l'objectif secondaire et l'objectif final valide (ou non) la subrogation.
- La thromborragie présentée pour la première fois en 2000, ce concept s'inspire du fonctionnement et de la régulation de l'hémostase. Il vise à décrire des situations cliniques, caractérisées par leur ambivalence, appliquées ici à la gynécologie-obstétrique;

Bonne réunion à tous !

Philippe EDELMAN

Place du facteur VII activé recombinant (rFVIIa) dans la prise en charge de l'Hémorragie du PostPartum (HPP) Pr Frédéric J. MERCIER et Dr Sandrine ROGER-CHRISTOPH

Département d'Anesthésie-Réanimation - APHP- Hôpital Antoine Béchère
157, rue de la Porte de Trivaux - 92141 Clamart Cedex BP 405

L'utilisation du facteur VII activé recombinant (rFVIIa = NovoSeven[®], produit par le laboratoire Novo Nordisk[®]) est à envisager systématiquement dans les HPP non contrôlées malgré la stratégie thérapeutique conventionnelle en 3 étapes définie dans les RPC de décembre 2004 (incluant une mesure d'hémostase invasive, notamment embolisation radiologique ou ligature vasculaire chirurgicale) [1, 2]. Cette utilisation du rFVIIa, recommandée seulement en cas d'échec de ces premières mesures d'hémostase invasives, fait l'objet d'un assez large consensus en France. Elle a d'ailleurs été récemment validée par l'AFSSAPS sous la forme d'un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) délivré en mars 2008 pour une période de 4 ans [3]. En effet, dans ces conditions d'emploi, de nombreuses observations suggèrent que ce produit entraîne assez souvent un arrêt ou une diminution du saignement, une hémostase chirurgicale facilitée et une réduction des besoins transfusionnels. La dose utilisée dans ces publications varie de 20 à 120 µg/kg, avec une réponse clinique sans lien très évident avec la dose [5-8]. Néanmoins, ces cas cliniques ou séries n'ont pas la méthodologie adéquate pour suggérer ou infirmer une relation dose-efficacité. Dans d'autres domaines d'utilisation, des doses trop faibles paraissent associées à davantage d'échecs tandis que des doses trop fortes semblent favoriser des accidents thromboemboliques [9-10]. L'activité procoagulante puissante du rFVIIa pourrait poser un problème plus spécifiquement en obstétrique : en effet, l'hypercoagulabilité de la grossesse augmente déjà le risque thrombotique de base. La survenue de thromboses du sinus cérébral, des veines ovariennes ou de thromboses sur cathéter apparaît cependant assez rare dans l'HPP avec les doses modérées de rFVIIa actuellement recommandées. Un registre européen [11] et national [12] retrouve également un taux d'efficacité clinique élevé, autour de 70-80% et peu d'effets secondaires, notamment thromboemboliques. La poursuite des travaux de recherche reste cependant indispensable afin de: 1- valider l'efficacité du rFVIIa qui demeure discutée dans l'HPP [13], 2- vérifier son rapport efficacité/effets secondaires (éventuels) favorable et, 3- préciser le meilleur moment de son utilisation [14]. Une étude française multicentrique et randomisée (à mi-parcours) est conduite pour préciser ces différents aspects [15]. En attendant ses résultats, les recommandations assez consensuelles en France et validées par l'AFSSAPS sont de n'administrer le rFVIIa qu'en dernier recours, pour tenter d'éviter une hystérectomie d'hémostase ou en cas d'impasse thérapeutique complète. La dose recommandée est de 90 µg/kg, renouvelable une seule fois si besoin 1 h plus tard (voire 30 min seulement), avec une dose pouvant alors être majorée jusqu'à 120µg/kg [3].

Références

- 1- Recommandations pour la Pratique Clinique – Hémorragies du post-partum immédiat. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2004; 33 : Suppl N°8
Egalement accessible sur le site Internet de la Haute Autorité de santé :
http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_268413
- 2- Goffinet F, Mercier FJ, Teyssier V, Pierre F, Dreyfus M, Mignon A, Carbonne B, Levy G, Groupe de Travail des RPC sur l'HPP. Post partum haemorrhage : recommendations for clinical practice by the CNGOF (December 2004). Gynecol Obstet Fertil 2005; 33: 268-74
- 3- AFSSAPS. Situation temporairement acceptable de NovoSeven[®] dans les syndromes hémorragiques en obstétrique.
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/3/t2a/html/indt2a.htm>
- 4- Bouwmeester F W, Jonkhoff A R, Verheijen R et al.. Successful treatment of life threatening postpartum hemorrhage with recombinant activated factor VII. Obstet Gynecol 2003; 101 : 1174-6
- 5- Brice A, Hilbert U, Roger-Christoph S, Fernandez H, Dumenil AS, Descorps-Declère A, Mercier F, Benhamou D. Intérêt du facteur VII activé recombinant dans l'hémorragie de la délivrance sévère réfractaire à la prise en charge conservatrice conventionnelle. Ann Fr Anesth Reanim; 23 :1084-8.
- 6- Boehlen F, Morales MA, Fontana P, Ricou B, Irion O, de Moerloose P. Prolonged treatment of massive postpartum haemorrhage with recombinant factor VIIa : case report and review of the literature. BJOG 2004 ;111 :284-7.
- 7- Ahonen J, Joleka R. Recombinant factor VIIa for life-threatening post partum haemorrhage. Br J Anaesth 2005; 94: 592-5.

- 8- Franchini M, Lippi G, Franchi M. The use of rFVIIa in obstetric and GYN haemorrhage. BJOG 2007; 114: 8-15.
 - 9- Vincent JL, Rossaint R, Riou B et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding — a European perspective. Crit Care 2006; 10: R120
 - 10- Goodnough LT, Shander AS. Recombinant factor VIIa: safety and efficacy. Curr Opin Hematol 2007 ; 14: 504–509.
 - 11- Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S et al. The use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: The Northern European Registry 2000-2004. Obstet Gynecol 2007; 110: 1270-1278.
 - 12- Rapon C, Roger-Christoph S, Bonnet M-P, Daban J-L, Le Gouez A, Mercier FJ. Utilisation du facteur VIIa dans les hémorragies du post-partum (HPP) : registre français « OFFHO », période 2006-2007. 50^{ème} Congrès de la SFAR, Paris sept 2008 ; R345.
- Egalement accessible sur le site Internet de la SFAR :
<http://abstract.mci-group.com/cgi-bin/mc/printabs.pl?APP=SFAR2008-abstract&TEMPLATE=&keyf=0512&showHide=show&client=>
- 13- McMorro RCN, Ryan SM, Blunnie WP, Bowen M, Carton EG, Gardiner J, Geary M, Loughrey JPR. Use of recombinant factor VIIa in massive post-partum haemorrhage. Eur J Anaesthesiol 2008; 25: 293-8.
 - 14- Ahonen J, Joleka R, Korttila K. An open non-randomized study of recombinant activated factor VII in major postpartum haemorrhage. Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51: 929-36
 - 15-<http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00370877;jsessionid=422EC32CA6B5E533AB8841B645036340?order=38>

Prévalence de l'hémorragie grave en France

Dr Henri COHEN - Dr Stéphane SAINT LEGER

La mortalité maternelle se définit par un décès survenant au cours de la grossesse et dans les 42 jours suivant son issue. Elle peut être considérée comme un bon indicateur de la qualité des soins obstétricaux.

La surveillance de l'hémorragie maternelle a débuté en France en 1995, sous l'égide du Comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM), afin de connaître les taux, les facteurs de risque et les caractères d'évitabilité. Depuis 2004, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) suit ce travail coordonné par l'Inserm (U149 et CépiDC). Depuis le début, cette analyse se fait à partir de dossiers recueillis par des assesseurs auprès des équipes concernées et anonymisés.

Les hémorragies de la délivrance sont depuis le début de la surveillance la première cause de mort évitable en France. Entre les années 1997-99 et 2000-02, on n'observe pas de modification significative de ce taux qui reste entre 20 et 25 %, selon les années. Cette situation contraste avec les données issues de la Grande Bretagne où les causes infectieuses sont prépondérantes avec des taux globaux de décès maternels peu différents.

Surtout, le pourcentage d'évitabilité de ces décès est très important, de l'ordre de 80%, sans encore de modification sensible sur les dernières années étudiées. Cette anomalie laisse penser qu'un gain important de vie peut apparaître dans les années à venir grâce à la prise en compte des professionnels des recommandations de bonnes pratiques cliniques élaborées par le Collège national des gynécologues obstétriciens français qui sont accessibles à tous.

Dans les anomalies constatées, certains points peuvent être soulignés : importance de l'hémorragie sous évaluée, diagnostic retardé, traitements non adéquats, mise en œuvre trop tardive.

Autant de points qui peuvent être corrigés sans trop de difficultés par la mise en place de protocoles rédigés, connus de tous, bien suivis, avec des résultats évalués.

Source :

Rapport du Comité national d'experts sur la mortalité maternelle 2006 (Inserm, InVS)

2/ ANALYSES CRITIQUES DES RECOMMANDATIONS AMERICAINES DE L'ACCP ET FRANCAISES DU GEHT (2008) :

Les conséquences pour la pratique gynéco-obstétricale

LE GRAND VIRAGE 2000-2008

Philippe de Moerloose

Division d'Angiologie et d'Hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

Environ tous les 4 ans paraît un supplément de Chest consacré aux agents antithrombotiques, supplément attendu avec impatience par de nombreux médecins. Le chapitre consacré aux antithrombotiques pendant la grossesse s'est considérablement étoffé puisque de 17 pages de texte en 2004 on est passé à 44 pages en 2008 et de 119 références à 230 références (1). On aurait donc pu s'attendre à plus de recommandations en ce qui concerne le sous-chapitre pertes fœtales et thrombophilie (qui elle a passé de 2 pages à 12 pages et de 1 table à 6 tables), or c'est l'inverse qui s'est produit. En effet alors que la partie pertes fœtales-anticorps antiphospholipides a subsisté, voire s'est renforcée dans son niveau de recommandations, la partie pertes fœtales-thrombophilie héréditaire (déficits en inhibiteurs, mutation des facteurs V Leiden et II G20210A) a été simplement balayée, que ce soit pour le dépistage ou pour le traitement. Ce grand virage est-il justifié ?

Il est difficile de répondre de manière péremptoire, néanmoins on peut émettre quelques doutes. D'abord parce que l'analyse des Tables 6 à 9 montrent des risques plus élevés quand on est porteuse de certaines thrombophilies biologiques héréditaires que ce soit pour les pertes fœtales précoces, la pré-éclampsie, le risque de décollement placentaire ou de retard de croissance intra-utérin. Ensuite parce qu'au niveau thérapeutique, l'analyse des études est partielle (certains diront partielle) car elle s'arrête en 2006. Or une étude parue plus récemment montre une diminution du risque de pertes fœtales quand une thromboprophylaxie est administrée à des femmes avec déficits en antithrombine, protéine C ou protéine S (2).

En fait le grand problème auquel nous sommes confrontés est l'hétérogénéité des études cliniques, comme très bien décrit par Kist et collaborateurs (3). Pour trancher, et avant de jeter le bébé avec l'eau du bain, nous avons besoin de nouvelles études qui doivent minimiser autant que possible les facteurs confondants.

1. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133(6 Suppl): 844S-886S
2. Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, Holm JP, van der Meer J. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. Br J Haematol. 2007;136:656-61.
3. Kist WJ, Janssen NG, Kalk JJ, Hague WM, Dekker GA, de Vries JI. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome - A confounded problem! Thromb Haemost. 2008;99:77-85.

Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse

Recommandations GEHT - SFMV 2008

**G Pernod* , C Biron-Andreani, PE Morange, F Boehlen, J Constans, F Couturaud, L Drouet,
B Jude, T Lecompte, G Le Gal, N Trillot, D Wahl**

* Médecine Vasculaire, CHU Grenoble, 38043 Grenoble Cx 9 – GPernod@chu-grenoble.fr

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP) est une affection complexe, résultant de l'interaction de nombreux facteurs de risque d'origine diverse, génétiques et environnementaux, qui isolément ou associés, vont constituer une prédisposition individuelle aux événements thrombotiques.

De nombreuses études ont démontré une association entre les facteurs biologiques de risque (FBR) encore appelés thrombophilies biologiques : déficit en AT, PC, PS, FVL, FIIG20210A, SAPL, élévation du FVIII, hyperhomocystéinémie), et la MTEV. Elles ont permis d'identifier des situations cliniques dans lesquelles

ces explorations ont été proposées. Les indications d'exploration de FBR demandent cependant à être précisées. En effet, ces explorations ne tiennent bien souvent pas compte de la part de facteurs de risques acquis, souvent prépondérante dans la survenue de la pathologie, et mal renseignée. L'évolution des connaissances et les moyens d'investigation actuels ont considérablement bouleversé le champ même de la MTEV. Il en est ainsi des thromboses veineuses distales, qui représentent actuellement près de la moitié des cas de MTEV investiguées et traitées, et qui ont été antérieurement exclues de la réflexion des FBR. Enfin, en dehors du SAPL, l'impact de la connaissance d'une thrombophilie biologique sur la prise en charge des patients est tout à fait incertaine, et les données disponibles souvent contradictoires. D'ailleurs, il n'y a actuellement aucune donnée qui permette d'estimer réellement, par la biologie, les patients à très haut risque thromboembolique, et de comparer différents schémas de prise en charge thérapeutique des patients en fonction des FBR diagnostiqués.

L'intérêt du dépistage de FBR en pratique quotidienne reste donc incertain et discuté, et explique les avis parfois opposés concernant sa réalisation. Nous avons délibérément focalisé ce travail sur l'intérêt de la connaissance des FBR dans la prise en charge des patients avec MTEV en pratique clinique quotidienne, en abordant 5 questions :

- I. L'identification d'un FBR peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un épisode de MTEV ?
- II. L'identification d'un FBR contribue-t-elle à mieux évaluer le risque de récurrence après un événement thromboembolique veineux ?
- III. La connaissance de FBR chez un patient ayant déjà présenté une maladie thromboembolique veineuse modifie-t-elle l'attitude à adopter en cas d'exposition future à une circonstance à risque thromboembolique ?
- IV. Faut-il proposer une recherche de FBR en cas de thrombose veineuse profonde distale ou de thrombose veineuse superficielle ?
- V. Quel est l'intérêt du dépistage de FBR chez les sujets asymptomatiques (étude familiale) ?

Après corrections et validation par un groupe de relecture pluridisciplinaires, la présentation fera le point sur les principales recommandations, pour la pratique clinique, issues de ce travail.

Analyse critique des recommandations américaines de l'ACCP et françaises du GEHT: indications du traitement héparinique préventif et curatif

P-E. Morange, Marseille, C. Biron-Andréani, Montpellier

Le traitement anticoagulant est indiqué durant la grossesse notamment pour prévenir ou traiter la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). A l'initiative du Club de Périfœtopathologie (CPF), la MTEV en obstétrique a fait l'objet de recommandations spécifiques françaises en 2003 (<http://www.has-sante.fr>) et en 2005 dans le cadre des recommandations plus larges de la Société Française de Réanimation (SFAR) (<http://www.sfar.org>). Très récemment, lors du congrès du GEHT (Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose), les recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque (FBR) de MTEV ont été présentées et discutées. Précisons que ce travail a exclu de la discussion la prise en charge thérapeutique de la MTEV. Le risque de MTEV conféré par les FBR au cours de la grossesse est mal connu. Néanmoins, les consensus français 2003/2005 intègrent dans la classification du risque, et donc dans l'attitude thérapeutique, ces FBR. Les données ont donc été reproduites par le GEHT, laissant au CPF l'initiative d'une éventuelle mise à jour. Les consensus les plus récents, l'American College of Obstetrics and Gynecology (Duhl et al, AJOG 2007 ; 197 : 457.e1-457.e21.) et l'ACCP (Bates et al, Chest 2008 ; 133 : 844S-886S) définissent eux aussi les attitudes thérapeutiques à partir du statut de thrombophilie et aussi à partir des caractéristiques de la MTEV pour l'appréciation du risque de récurrence lors de la grossesse.

Peu de modification entre la 7^{ième} et la 8^{ième} éditions. Compte-tenu de la pauvreté des données concernant l'efficacité de ces traitements durant la grossesse, les recommandations sont basées sur l'extrapolation de données obtenues chez des individus en dehors de la grossesse, d'études de faible effectif, de données pharmacologiques.

- La tinzaparine, une injection quotidienne, est possible dans le traitement de la MTEV aiguë, sans niveau de preuve spécifique mais quelques études étayent cette position (Patel and Hunt, JTH 2008 ; 6 : 1461-7).
- La durée du traitement curatif passe de 3 à 6 mois sans étude nouvelle mais à partir d'extrapolation avec un grade 2C.
- Quant aux indications thérapeutiques, elles restent majoritairement gradées 2C comme en 2004 avec pour une même population des solutions thérapeutiques allant de la surveillance clinique au traitement «

intermédiaire » (préventif haut risque X 2), l'évaluation du risque de récurrence étant toujours difficile à préciser, et en l'absence de larges études thérapeutiques évaluant l'efficacité et la tolérance (versus placebo). Par contre, le risque lié aux déficits en AT est souligné.

Exploration et traitement préventif de la Pathologie Vasculaire Placentaire

V. Houfflin-Debarge - CHRU de Lille

Les pathologies vasculaires placentaires regroupent plusieurs pathologies obstétricales graves maternelles ou fœtales (prééclampsie (PE), HELLP syndrome, retard de croissance intra utérin, hématome rétroplacentaire, mort in utero)... dont le point commun est l'ischémie placentaire. Elles surviennent plus fréquemment chez les patientes primipares ou en cas de pathologies préexistantes à la grossesse comme l'HTA chronique ou le diabète. Les thrombophilies acquises (essentiellement le SAPL) ou constitutionnelles sont elles aussi souvent associées à un risque plus élevé de PVP. Néanmoins, les données sont contradictoires dans la littérature quant au degré d'association entre PVP et thrombophilie constitutionnelle.

En cas de survenue d'une PVP, deux questions doivent être posées :

Quel est le bilan étiologique à réaliser dans le post partum

Quelle prévention proposer lors de la prochaine grossesse.

Actuellement plusieurs recommandations existent dans la littérature : celles de l'ANAES en 2003 (conférence de consensus : thrombophilie et grossesse, ANAES, 2003); les recommandations de 2008 d'un groupe d'experts français sur la PE (SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN) et les recommandations de l'American College of Chest physicians (ACCP 2004 revues 2008).

Dans les recommandations françaises de 2003, un bilan de thrombophilie (constitutionnelle et recherche de SAPL) est recommandé, même en l'absence d'antécédent thrombo-embolique, en cas « d'antécédent personnel de PVP sévère sans autre cause retrouvée et sous réserve que ces résultats soient susceptibles de modifier la prise en charge thérapeutique ». La PVP sévère est définie comme une ou plusieurs pertes fœtales après 12 SA, une ou plusieurs PE avant 34 SA ou une PVP sévère ou récidivante. Dans cette recommandation, la réalisation du bilan est donc conditionnée à la possibilité d'un traitement préventif. Dans les nouvelles recommandations françaises de 2008, centrées sur la PE, les indications du bilan de thrombophilie constitutionnelle restent les mêmes. Il n'est pas recommandé dans les autres situations.

Pour l'ACCP, la recherche d'un syndrome des antiphospholipides doit être effectuée en cas de pertes fœtales précoces (< 10 SA) à répétition (≥ 3), de prééclampsie sévère ou récurrente ou de retard de croissance intra utérin (RCIU). La recherche d'une thrombophilie constitutionnelle n'est plus recommandée contrairement aux recommandations de 2004.

La question de la réalisation de ce bilan se pose donc dans la mesure où il n'existe aucun consensus actuellement sur la prévention de la PVP en cas de thrombophilie constitutionnelle.

Pour l'ACCP, le traitement préventif par aspirine et héparine s'impose en cas d'association d'anticorps antiphospholipides et d'antécédents de 3 avortements précoces ou de perte fœtale tardive même sans antécédent thrombo-embolique. Pour les thrombophilies constitutionnelles, en raison des résultats discordants des études et de leur faible effectif, aucune recommandation n'est formulée pour la prévention des PVP. Pour les femmes à haut risque de PVP, les recommandations américaines et françaises sont similaires : un traitement préventif par aspirine est recommandé (75 à 160 mg/j, avant 20 SA). Les héparines ne doivent pas être utilisées dans cette indication. Il faut néanmoins garder à l'esprit que ces patientes présentent un risque de maladie thrombo-embolique accru pour lequel un traitement par HBPM est parfois prescrit.

Au total, les recommandations françaises et américaines s'accordent sur la nécessité de dépister le syndrome des antiphospholipides et de proposer à ces patientes un traitement préventif par aspirine et héparine. Pour les thrombophilies constitutionnelles, la question de l'intérêt du dépistage et de l'efficacité du traitement préventif de la PVP reste d'actualité.

A l'heure actuelle, la préoccupation principale devrait être de mener ou de soutenir les projets d'études randomisées sur l'efficacité de l'héparine dans la prévention des pathologies vasculaires placentaires associées ou non à une thrombophilie constitutionnelle.

Pour les patientes aux antécédents obstétricaux associés à une thrombophilie constitutionnelle sans antécédent thrombo-embolique, les décisions devront être prise de façon multidisciplinaire prenant en compte, au cas par cas, l'intérêt et les effets indésirables potentiels d'un traitement par héparine.

Quels fondements scientifiques pour les Recommandations?

Alexandra Benachi

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a émis, il y a deux ans, des recommandations pour la pratique clinique concernant la Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto maternelle. La très grande majorité des maternités françaises suivent actuellement à la lettre ces recommandations même si certains obstétriciens ont émis des doutes quant à la nécessité de mettre en place de telles pratiques dans leur établissement ou leur région.

D'autres, dont nous sommes, se sont prononcés contre ces recommandations. Plus qu'une opposition à ces recommandations nous nous interrogeons sur les arguments scientifiques qui ont conduit le collège à émettre ces recommandations. Que le risque d'allo-immunisation au troisième trimestre soit réel est incontestable. Cependant : quelles sont les données épidémiologiques françaises actuellement disponibles, les données internationales sont-elles transposables en France, quelle dose doit être prescrite, à quel terme et finalement cette prophylaxie est-elle vraiment nécessaire en France ? Toutes ces questions sont pour l'instant sans réponse.

On peut s'étonner de la résignation de certains gynécologues français, mais beaucoup pensent que ces recommandations sont opposables. Il est écrit dans le J Gyn Obstet Biol Reprod que le but des recommandations est d'aider le clinicien à prendre une décision médicale en fournissant une synthèse des arguments scientifiques et de leur niveau de preuve. Il ne s'agit pas de critères de jugement de la pertinence des pratiques médicales, de normes de qualité de ces pratiques, de mesures de performances des pratiques et surtout pas de référence médicale opposable.

Les données épidémiologiques françaises sont très pauvres. Une étude datant de 1995, rapporte en Ile de France une prévalence de 0,09% d'alloimmunisation dans la population générale des femmes enceintes. Il n'y a pas d'autres études françaises sur la prévalence de l'alloimmunisation rhésus D. Une deuxième étude française qui date de 1984 rapporte l'évaluation d'un protocole d'injection systématique d'anti D à 28 et 34 sa à la dose de 100µg chez des patientes primipares. Le taux d'immunisation est de 0,07% dans le groupe sans injection versus 0,01% dans le groupe ayant reçu deux injections. Cependant cette étude est difficilement transposable en 2008, le ciblage en 1983 étant beaucoup moins efficace.

A ce jour, il n'existe pas de registre français permettant de définir la prévalence de l'allo-immunisation anti-D, pas de données sur le nombre de fœtus ou d'enfants atteints. Par ailleurs la prise en charge des cas les plus sévères d'anémie fœtale a bénéficié depuis 5 -6 ans de l'utilisation des Dopplers et de la compétence des équipes.

Les recommandations françaises reposent donc essentiellement sur les données collectées dans des pays étrangers où les politiques de santé publique et l'accès aux soins ne sont pas comparables à la situation française. Si le chiffre de 0.09% de prévalence de l'alloimmunisation est correct, il est égal à celui annoncé par l'Angleterre qui pratique l'injection systématique à 28 et 34sa depuis des années.

A partir des chiffres trouvés dans la littérature française le risque d'allo-immunisation au 3^e trimestre de la grossesse pour une femme Rh D négative est de 1/600 environ. En effet on dénombre 800.000 naissances en France, dont 120.000 patiente Rh D-. Celles-ci auraient 1% de risque de s'immuniser en cours de grossesse. Les immunisations sans risque identifiable représentent environ 1/3 des cas et parmi celles-ci 45 à 50% se produiront au 3^e trimestre.

D'autres questions se posent et restent sans réponse : Combien de femmes débiteront leur suivi après 28sa et échapperont à la prévention ? Combien de femmes sont étrangères et ont été suivies dans leur pays pour des grossesses précédentes ? Combien accoucheront après la période d'efficacité des anti-D (70% des femmes ne sont plus immunisées à l'accouchement après 300µg à 28sa) ? Combien d'allo-immunisations seront sévères ? Combien de patientes ont développé une immunisation infra-clinique avant 28sa ?

Le coût des recommandations a été évalué à 10.220.000 euros /an pour le Rophylac® et les gestes infirmiers. Le titrage/dosage à tout moment de la grossesse, à l'accouchement et dans le post-partum et la prise en charge des patientes qui ont déjà eu une prévention ciblée et qu'il faut évaluer avant de traiter

systématiquement à 28sa n'ont pas été inclus.

Par ailleurs que faire de l'anti D découvert en ville, titrage ou non? Recontrôle?

Les risques de l'injection sont sans doute extrêmement faibles, mais il est nécessaire d'en informer les patients. La nanofiltration n'est pas forcément un meilleur procédé de filtration que celui utilisé pour le Natéad. Les allergies existent. Il faut également réfléchir à la conduite à tenir en cas de RAI positives pendant la grossesse à l'accouchement et en situation d'urgence. Que faire d'un Coombs positif chez l'enfant s'il doit être transfusé ou opéré? Par ailleurs si la traçabilité est sans doute assurée en milieu hospitalier il n'en est pas de même en ville.

Comment peut-on assurer le suivi des recommandations et évaluer leur bénéfice? L'absence de registre de départ et l'absence de registre mis en place ne permettra pas le suivi. Il sera également impossible de faire la part entre la baisse de l'incidence due à l'augmentation du suivi des recommandations de la prévention ciblée et celle liée à l'injection du 3e trimestre.

L'administration à toutes les femmes d'un produit qui ne sera bénéfique que pour quelques une est une pratique médicale bien établie, mais les femmes doivent pouvoir choisir après avoir été informées de façon adéquate.

Il est urgent d'obtenir des données épidémiologiques françaises fiables. Les recommandations du Collège sont peut-être justifiées, mais à ce jour, il n'existe pas suffisamment d'arguments scientifiques pour conclure. La création d'un registre national est théoriquement en cours.

Afin de terminer sur une note positive, la polémique déclenchée par ces recommandations aura sans doute permis d'augmenter la vigilance des obstétriciens, et d'améliorer l'information aux patients quand aux risques des anti-D, ce qui en pratique était rarement fait. De plus le CNOGF a obtenu le remboursement du test de Kleihauer et des discussions sur l'inscription à la nomenclature du génotypage RhD fœtal est en cours.

Quel avenir pour le génotypage rhésus D foetal non invasif ?

Jean-Marc Costa

Laboratoire Pasteur-Cerba, Cergy-Pontoise

e-mail : jmcosta@pasteur-cerba.com - téléphone: 01.34.40.21.11

Quelques rappels utiles !

Le génotypage non invasif du rhésus D foetal a été rendu possible grâce à la conjonction des travaux de l'équipe de Jean-Pierre Cartron (Institut National de Transfusion Sanguine, Paris, France) relatifs aux bases moléculaires des groupes sanguins (1991) et à la mise en évidence d'ADN foetal circulant dans la plasma de femmes enceintes par l'équipe de Dennis Lo (Université d'Oxford, GrandeBretagne) (1997). Il a été en effet démontré que le phénotype RhD-négatif résulte majoritairement dans la population caucasienne, sauf rares exceptions, d'une délétion complète du gène *RHD*. La mise en évidence de séquences *RHD* dans le plasma d'une femme enceinte RhD négative est donc la signature d'un ADN foetal et permet ainsi de définir le génotype *RHD* du fœtus.

Les limites du génotypage rhésus D foetal : aucun test n'est parfait

Cependant, il doit être rappelé que le mécanisme moléculaire à l'origine du phénotype rhésus négatif est complexe. L'existence de gènes *RHD* dits « variants », résultant soit d'insertions ou de variations nucléotidiques ponctuelles, soit de conversions géniques entre les gènes *RHD* et *RHCE*, peuvent être associés à un phénotype rhésus D négatif. Dans la mesure où l'analyse exhaustive du gène *RHD* n'est pas envisageable et que le génotypage rhésus D foetal est fondé sur la détection de certaines régions du gène *RHD*, d'inévitables discordances phénotype/génotype seront observées. La fréquence de tels variants du gène *RHD* est variable selon l'origine ethnique des patientes.

Ainsi de telles discordances seront rarement observées dans la population caucasienne (<1%), mais plus fréquentes dans les populations africaines et asiatiques chez lesquelles le phénotype RhD négatif est plus souvent associé à la présence de tels variants. Parfois même, la présence de ces variants chez la femme enceinte ne permettra pas de définir le génotype du fœtus et certaines populations ne pourront donc pas bénéficier d'un tel dépistage. Cette limite doit toutefois être relativisée par la moindre fréquence du phénotype RhD négatif dans ces populations (respectivement 3-5% et <1%).

A coté de ces discordances d'authentiques résultats faussement négatifs pourront être la conséquence d'un défaut de sensibilité de la méthode utilisée. Ce défaut de sensibilité conduit certaines équipes à proposer un contrôle différé dans le temps en cas de génotype rhésus négatif, voire même un contrôle sur tissu fœtal en

cas de geste invasif. Ce point mérite d'être discuté étant donné la potentielle conséquence d'une absence de prophylaxie liée à ce résultat. A l'inverse, les résultats faussement positifs sont peu problématiques.

Pourquoi faut-il proposer le génotypage rhésus D à toutes les patientes RhD négatif ?

C'est une recommandation du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français en matière de prévention de l'allo-immunisation rhésus D foeto-maternelle. Cette nouvelle possibilité de définir le génotype *RHD* fœtal de manière non invasive offre en effet de nombreux avantages.

Chez les patientes déjà allo-immunisées, le génotypage non invasif permet d'éviter le recours à un geste invasif et une potentialisation de l'allo-immunisation ; il joue donc essentiel dans la prise en charge de ces patientes.

Pour les autres, la connaissance du génotype fœtal *RHD* peut alléger la surveillance de la grossesse en cas de fœtus RhD négatif, notamment en évitant le recours aux immunoglobulines anti-D qu'il conviendrait de réserver aux seules patientes RhD négatives porteuses d'un fœtus RhD positif (environ 65% des cas) car :

- il s'agit d'un produit sanguin d'origine humaine potentiellement infectieux et dont les stocks sont limités puisque provenant de donneurs volontaires rémunérés.

- la pertinence d'une telle prophylaxie s'en trouve renforcée (1 cas d'allo-immunisation évité pour 166 femmes traitées au lieu de 278 lorsque le génotype fœtal n'est pas connu)

Par contre, les conditions d'application, notamment le terme de la grossesse pour sa réalisation, ne sont pas clairement établies.

Pourquoi le génotypage rhésus D n'est-il pas proposé à toutes les patientes RhD-négatif ?

Les conditions permettant l'utilisation systématique du génotypage fœtal RhD en France aujourd'hui sont loin d'être réunies car peu de laboratoires en France ont l'expertise nécessaire leur permettant de pouvoir proposer ce test en «routine» clinique. Toutefois, les capacités actuelles sont déjà suffisantes au regard d'une demande limitée en raison :

- d'un manque d'information de la communauté médicale notamment des gynécologues médicaux
- de l'absence d'inscription de ce test à la nomenclature des actes de biologie qui devrait en favoriser la diffusion.

Sur ce dernier point, il y a lieu d'être pessimiste puisque sa généralisation semble dépendre dorénavant de son intérêt médico-économique du fait de l'adoption de la généralisation de la prophylaxie anti-D au troisième trimestre. Des études sont en cours en France et en Europe, mais elles ne devraient pas apporter de réponses avant plusieurs années.

RESULTATS REGIONAUX DE LA PREVENTION CIBLEE DE L'IMMUNISATION RHESUS

Point de vue pédiatrique

JB Gouyon, C Ferdynus, A Burguet. Service de Pédiatrie 2. CHU Dijon.

Cellule d'évaluation du réseau périnatal de Bourgogne. Centre d'Epidémiologie des Populations EA4184

Le CNGOF a recommandé en Novembre 2005 la prophylaxie de l'immunisation Rhésus autotroisième trimestre de grossesse par l'administration en routine d'immunoglobulines anti-D (IgRh) à 28 SA (+/- 1 SA). L'efficacité de cette stratégie a été démontrée à l'étranger (Urbaniak, S.J. *J. Obstet. Gynaecol.* 1998 ; 105 Suppl 18, 11). En France, les caractéristiques de la population des mères et les modalités du suivi obstétrical justifieraient de comparer la stratégie récemment recommandée à la stratégie de prévention ciblée (screening mensuel des femmes Rh- associé à une administration d'IgRh à la naissance et en cours de grossesse en cas de risque d'hémorragie foeto-maternelle).

Nous avons réalisé une étude rétrospective de la base de données périnatales de la région Bourgogne et de la base nationale du PMSI. L'étude a porté sur les 89402 naissances vivantes de la période allant du 1^{er} janvier 2001 au 31 Décembre 2005. Durant cette période, toutes les femmes Rh- ont été soumises à la stratégie de prévention ciblée.

Soixante dix sept nouveau-nés étaient affectés par une immunisation Rhésus (0,1 % des naissances vivantes). En comparaison à la population générale ces nouveau-nés étaient plus souvent prématurés (25,9% vs 6,2%), plus fréquemment nés par Césarienne (35,1% vs 18,2% ; $p < 0,001$); nécessitaient plus d'assistance ventilatoire pour détresse respiratoire (11,7% vs 1,8%; $p < 0,001$) et plus d'exsanguino-transfusions (3,9% vs 0.0%; $p < 0,001$), d'hospitalisation (52,6% vs 11,3%; $p < 0,001$) et d'hospitalisation en réanimation néonatale (18,4% vs 2,0%; $p < 0,001$). Pourtant, aucune différence significative n'était observée pour le taux de mortalité (0,00% vs 0,23%) et le taux de mauvais pronostic composite (0,00% vs 0,29%).

Une étude menée sur le PMSI national a identifié 1179 nouveau-nés avec immunisation Rh (code P550 ou P560) en 2005, représentant 0,10% des naissances. Comparativement aux enfants nés sans immunisation Rh, leur taux d'hospitalisation en réanimation néonatale était plus élevé (9,4% vs 2,5% ; $p < 0,001$) mais la mortalité était identique (0,68% vs 0,55%).

Les résultats obtenus avec la stratégie ciblée de prévention de l'immunisation Rh et le coût de la stratégie d'administration en routine à 28SA suggèrent la nécessité d'études comparatives médico-économiques en France.

4/ AIDE A L'EVALUATION DU RISQUE THROMBOTIQUE

Développement d'un score de risque de maladie veineuse thromboembolique et de pathologie vasculaire placentaire : utilisation de la méthode DELPHI.

GROUPE Strathege, Chaleur C.

Introduction: le management des patientes à risque de Maladie Veineuse Thromboembolique (MVTE) et de Pathologie Vasculaire Placentaire (PVP) reste complexe. La stratégie optimale n'est pas toujours bien définie dans les différentes recommandations en raison d'un nombre limité d'étude randomisée chez la femme enceinte. Notre objectif était de construire un score de risque simple accompagné d'une stratégie thérapeutique adaptée.

Matériels et méthodes: entre 2006 et 2007, par une méthode Delphi, nous avons recueilli l'avis d'experts impliqués dans ces pathologies.

Résultats: 20 experts ont été sélectionnés en fonction de leurs intérêts pour la MVTE et/ou PVP. Un vote informatisé anonyme a permis de classer les différents facteurs de risque. Un score de risque de MVTE et de PVP a ainsi été construit. Puis à chaque niveau de risque a été associé un traitement spécifique: Bas de contention, Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique dans le post partum (PP) 6 semaines, HBPM à partir du 3ème trimestre et dans le PP, HBPM prophylactique toute la grossesse et PP et HBPM à dose curative toute la grossesse et le PP.

Conclusions: notre score simple permet une estimation individuelle du risque de MVTE et de PVP au cours de la grossesse. Il propose une stratégie thérapeutique en accord avec les nouvelles recommandations 2008. Le pouvoir discriminant de ce score est en cours d'évaluation dans une étude multicentrique.

Incidence et types de risque d'accidents thrombo-emboliques veineux durant la grossesse et le péri-partum,

P. Hoffmann

La grossesse expose les femmes à un état d'hypercoagulabilité physiologique et les femmes enceintes sont 4 à 5 fois plus exposées que les femmes non enceintes aux accidents thrombo-emboliques veineux (ATEV). La maladie thrombo-embolique est dans les pays développés une des premières causes de mort maternelle.

Le but de cette étude a été de mesurer l'incidence de cette pathologie, mais surtout les différents facteurs de risque associés, avec intérêt particulier porté aux différences entre la période de la grossesse et du post-partum. Pour ceci, les auteurs ont utilisé une base nationale de patients, le registre norvégien des patients, et repris selon les codes internationaux toutes les patientes enceintes ou en post-partum, diagnostiquées avec un ATEV entre le 1^{er} Janvier 1990 et le 31 Décembre 2003, dans 11 des 19 comtés. Au total, 615 cas ont été inventoriés. Les contrôles sont représentés par les 613 232 accouchements après 23 SA sur la même période, les mêmes comtés, après exclusions des grossesses triples et quadruples.

Tous les dossiers médicaux des cas ont été analysés « physiquement » par l'un des participants à l'étude.

Les facteurs de risque étudiés ont été : L'âge maternel (<25, entre 25 et 29, entre 30 et 34, >35 ans), la parité (0-1-2 et ≥ 3), fécondation in vitro (FIV) conventionnelle ou ICSI, grossesse multiple, diabète gestationnel, pré-éclampsie, éclampsie, diabète de type 1, rupture prématurée des membranes, hématome retro-placentaire, placenta praevia, type d'accouchement, mortalité maternelle.

Les résultats mettent en évidence un taux de 1 ATEV pour 1000 accouchements – dont 50% pendant la grossesse et 50% en post-partum. Les facteurs de risque sont tout à fait différents selon que l'on se place avant l'accouchement, où les conditions constitutionnelles maternelles telles que l'âge, la parité et le nombre de fœtus, le recours à la FIV, le diabète, semblent prévaloir, alors qu'en post-partum les risques semblent liés à la morbidité maternelle, avec en premier rang l'éclampsie et la pré-éclampsie, l'hématome rétro-placentaire et de façon inattendue le placenta praevia. La prise en charge en FIV reste cependant un facteur de risque même en post-partum.

Bien que rétrospective, cette étude est très puissante, les diagnostics ont été tous validés par le même investigateur; et ceci doit surtout nous rendre prudents en post-partum concernant des risques mis en évidence pour la première fois, le placenta praevia et la prise en charge en FIV.

AMJOG 2008, Jacobsen et al

5/ THERAPEUTIQUES DES THROMBOPÉNIES

Purpura thrombopénique immunologique : comment modérer la corticothérapie au cours de la grossesse ?

Bertrand Godeau

Centre de référence labélisé de prise en charge des cytopénies autoimmunes de l'adulte, Service de Médecine Interne, CHU Henri Mondor, 94000 Créteil, bertrand.godeau@hmn.aphp.fr

La grossesse est un facteur déclanchant probable du purpura thrombopénique immunologique (PTI). Le traitement du PTI au cours de la grossesse repose essentiellement sur les corticoïdes et les immunoglobulines intraveineuses (IVIg) qui sont efficaces dans la majorité des cas. Il faut néanmoins insister sur le fait que l'effet de ces médicaments est généralement transitoire, obligeant le plus souvent à répéter les cures au prix d'effets secondaires avec en particulier le risque d'HTA, de diabète et de prise de poids avec les corticoïdes. Il faut également rappeler le coût élevé des IgIV et les difficultés d'approvisionnement qui doivent faire réserver en priorité l'usage de ce traitement aux indications prioritaires tels que les déficits immunitaires.

Il est donc essentiel devant une thrombopénie de la grossesse rapportée à un PTI d'évaluer les risques hémorragiques afin de bien poser les indications thérapeutiques et éviter une escalade thérapeutique dangereuse et injustifiée : « *primum non nocere* ».

Chez la mère.

En dehors de la période de l'accouchement, il est clairement démontré que la grossesse n'est pas un facteur aggravant du risque hémorragique (1). Il faut rappeler qu'au cours du PTI, le risque d'hémorragie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie cérébro-méningée ou digestive) est faible, ne s'observe que pour des thrombopénies majeures (le plus souvent inférieures à 10 G/L) et que ce type d'accident est toujours précédé par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. Les indications thérapeutiques sont donc conditionnées par l'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux plus que par la valeur du chiffre de plaquettes. Très schématiquement, *aucun traitement n'est nécessaire lorsque les plaquettes sont > 30 G/L car les patientes sont habituellement indemnes de signes hémorragiques* (2). Dans cette situation, une abstention thérapeutique et une simple surveillance sont de mises. En dessous de ce seuil, un traitement par des cures courtes et répétées de corticoïdes ou par les IgIV en cas de contre-indication, d'inefficacité ou d'effets secondaires des corticoïdes est justifié *s'il existe des signes hémorragiques*. En l'absence de signes hémorragiques, les indications devront être discutées au cas par cas et en étant le plus économe possible en corticoïdes afin de limiter les effets secondaires.

A l'approche de l'accouchement, une courte cure de corticoïdes ou d'IgIV en cas de corticorésistance est nécessaire pour obtenir un chiffre de plaquettes supérieur à 80 G/L (voire 100 G/L pour certaines équipes) qui permettra la réalisation sans risque d'une rachianesthésie. Rappelons que la césarienne n'est indiquée que si des raisons obstétricales le justifie.

Chez le fœtus et le nouveau-né.

Pendant le vie fœtale, le risque hémorragique chez le fœtus par transfert transplacentaire de l'auto-anticorps

de la mère à l'enfant est considéré comme exceptionnel. Il faut donc à nouveau insister sur le fait que pendant toute la durée de la grossesse, les indications thérapeutiques sont conditionnées par l'importance du risque hémorragique chez la mère et non par le risque d'hémorragie foetale.

Le risque de thrombopénie néonatale est faible (10 à 15 %) et les accidents hémorragiques graves telles que les hémorragies intracérébrales sont exceptionnels (moins de 1%) et s'observent lorsque la mère a un PTI sévère, à fortiori s'il existe un antécédent de thrombopénie néonatale lors d'une grossesse antérieure. Il justifie de vérifier systématiquement l'absence de thrombopénie chez le nouveau-né à la naissance par une numération au sang du cordon puis à J5. Un traitement par IgIV est indiqué chez le nouveau-né en cas de thrombopénie < 50 G/.

Références

- 1) Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with ITP. *Blood* 2003 ; 102 : 4306-11.
- 2) McRae K. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003 ; 17 :7-14.

Thrombopénies allo-immunes et grossesse : Evaluation des traitements proposés Y. Gruel (Tours)

Les thrombopénies néonatales allo-immunes (TNAI) sont dues à des anticorps maternels spécifiques d'antigènes exprimés par les plaquettes fœtales et hérités du père. Ces anticorps traversent la barrière placentaire, détruisent les plaquettes fœtales/néonatales et sont responsables d'une thrombopénie sévère, cause potentielle d'hémorragie grave in utéro ou à la naissance. Les anticorps sont le plus souvent dirigés contre l'antigène plaquettaire HPA1^a (précédemment appelé PLA¹) mais d'autres antigènes plaquettares sont aussi potentiellement responsables d'une thrombopénie néonatale allo-immune.

Le diagnostic repose sur le génotypage plaquettaire fœtal maternel et paternel, le phénotypage plaquettaire, et surtout la détection d'anticorps antiplaquettares dans le sérum maternel en utilisant des méthodes de détection et de dosage sensibles et spécifiques et qui ne sont donc disponibles que dans des laboratoires spécialisés.

La prise en charge et la prévention des thrombopénies néonatales allo-immunes restent discutées compte-tenu de la rareté de cette maladie. Il existe néanmoins aujourd'hui un consensus en faveur d'une éviction des procédures invasives, comme la ponction de sang fœtal et la transfusion in utéro de plaquettes, ces actes exposant à un risque élevé ne devant être envisagés que très exceptionnellement. Chez les femmes très haut risque de TNAI, le traitement le plus souvent proposé repose sur l'administration hebdomadaire d'immunoglobulines par voie intra-veineuse, bien que les études cliniques convaincantes soient très limitées. Nous discuterons néanmoins l'intérêt potentiel des différentes approches thérapeutiques proposées. Enfin, les stratégies de dépistage systématique de cette affection rare mais très grave apparaissent efficaces et économiquement acceptables.

Prise en charge des thromboses veineuses superficielles : vers un consensus

J.P. Laroche, Boge G, Khau Van Kien A, Brisot D, Coupé M, Quéré I.

Médecine Vasculaire, Hôpital Saint Eloi, Montpellier - echoraljp@free.fr

Les thromboses veineuses superficielles (TVS) intéressent les grandes et petites saphènes, leurs branches, les perforantes, le plus souvent variqueuses, rarement saines. Le traitement des TVS fait appel aujourd'hui à différentes thérapeutiques : HBPM préventif ou curatif, Fondaparinux, préventif ou curatif, anti inflammatoire par voie locale et ou générale et compression médicale de classe 2 ou 3. Ces approches thérapeutiques « variées » sont expliquées par le manque de recommandations fortes y compris dans le cadre du 8° consensus de l'ACCP. Cependant il semble possible aujourd'hui d'y voir plus clair.

Quelle est gravité des TVS ? L'étude observationnelle POST réalisée de mars 2005 à octobre 2006, (PHRC) a permis de déterminer ce qui se cache derrière une TVS, affection à priori banale. Les résultats de POST (n=810) sont édifiants : **24.4 % de thromboses veineuses profondes (TVP) associées dont 41% de TVP proximales, 4.1% d'embolies pulmonaires** symptomatiques. Parmi les TVP 58.1% étaient contigües à la TVS et 41.9% non contigües à la TVS. 81.9% des patients inclus dans POST étaient porteurs de varices et 57,4% présentaient au moins un facteur de risque de maladie Thrombo Embolique Veineuse (MTEV), la grossesse n'a pas dans cette étude représentait un facteur de risque significatif. Ajoutons de plus que 2.3% des TVS présente un événement thrombo embolique à 3 mois et 4.5% ont une extension ou une récurrence de TVS malgré la prescription d'une anti coagulation. Ces résultats de POST nous montrent toute la gravité des TVS, et la nécessité absolue de rechercher systématiquement une TVP par Echo Doppler en cas de TVS. POST étude observationnelle, a fait le point sur les thérapeutiques habituellement utilisées par les médecins vasculaires en France en cas de TVS. 63% prescrivent une HBPM thérapeutique, 37% préventive, 17% des AVK et 97% une compression médicale. Cet état des lieux montre une grande diversité du traitement, ceci est expliqué par le manque de recommandations fortes à ce sujet.

Que nous apprend la littérature ? 2 études semblent devoir être rapporté. **L'étude française STENOX et l'étude italienne VESALIO.** STENOX (n=427) avait comparé les effets d'une HBPM préventive, curative et un AINS en cas de TVS. Cette étude qui n'est pas allé jusqu'à son terme par manque d'inclusion a montré cependant qu'une HBPM était plus efficace qu'un AINS, et qu'une HBPM curative n'était plus efficace qu'une HBPM préventive en terme de réduction de l'incidence de TVP. Ces résultats nécessitant d'autres études de plus grande puissance. VESALIO confirme une efficacité identique entre HBPM préventive et curative pendant 4 semaines.

Deux recommandations sont à prendre en compte : l'analyse Cochrane de 2007 et le 8° Consensus de l'ACCP de juin 2008. Les conclusions de Cochrane: "Low molecular weight heparin and NSAIDs appear as the current best therapeutic options for ST of the legs. While the available data are too limited to make clear recommendations, an intermediate dose of LMWH for at least a month might be advised. Further research is needed to assess the role of NSAIDs and LMWH, the optimal doses and duration of treatment, and whether a combination therapy may be more effective than single treatment".

Le 8° consensus de l'ACCP ne donne pas de recommandations fortes type 1A, la seule recommandation de type 1B privilège pour le traitement des TVS le traitement médical plutôt que la chirurgie. Pour le reste une HBPM préventive ou intermédiaire est conseillée pour une durée de 4 semaines (grade 2B), un relais aux AVK (grade 2C). Il n'est pas fait référence au Fondaparinux.

Dans par rapport au 7° consensus, peu de modification, ce qui est logique du fait de l'absence d'études décisives. Ce qui nous amène à parler de CALISTO (Comparison of Arixtra 2.5 mg for 45 days in Lower Limbs Superficial Thrombosis with Placebo). Cette étude actuellement en cours est réalisée dans toute l'Europe, plus 1800 patients ont été inclus, les inclusions se poursuivent actuellement. Il a été fait le choix d'un traitement préventif par le fondaparinux durant 45 j avec une compression médicale de classe 2. Les résultats de Calisto attendus pour fin 2009 devrait valider définitivement le traitement anticoagulant préventif.

Alors, allons-nous vers un consensus pour le traitement des TVS ?

Message 1 : les TVS sont une affection potentiellement grave, 1 TVS sur 4 s'accompagne d'une TVP, 4 EP symptomatiques pour 100 TVS. Le distinguo TVS sur veine saine et veine variqueuse doit être fait, surtout en termes de recherche étiologique.

Message 2 : 85% des TVS surviennent sur varices, les femmes enceintes porteuses de varices sont concernées, un Echo Doppler complet du système veineux est la règle.

Message 3 : la compression médicale de classes 2 ou 3 représente un moyen thérapeutique incontournable en association avec la marche.

Message 4 : il semble logique aujourd'hui d'utiliser plutôt une HBPM préventive durant 4 semaines qu'une HBPM curative. L'effet thérapeutique recherché (extension de la TVS, survenue d'une TVP) étant atteint avec un risque hémorragique minime. Le Fondaparinux peut lui aussi être prescrit en préventif.

Message 5 : Le traitement médical prend le pas sur la chirurgie.

Message 6 : un relais aux anticoagulants oraux ne semble pas devoir être utilisé.

Message 7 : une TVS est une urgence vasculaire à part entière

Tout ce que nous venons de voir concerne les femmes enceintes sans différence notable en insistant cependant sur la contre indication aux AIMNS à partir du 6^o mois. La survenue d'une TVS au décours de la grossesse impose une prévention renforcée de la MTEV en post partum. Quant à la compression médicale elle reste la règle. Un antécédent de TVS chez une femme qui débute une grossesse représente un facteur de risque de MTEV qui justifiera d'une compression médicale durant toute la grossesse voir une prévention de la MTEV en post partum

En pratique la gestion diagnostique des TVS est désormais bien codifiée, le traitement, s'il n'existe pas de recommandations forte devient plus évident à la lumière des données de la littérature, et des études en cours.

Références

The STENOX study group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1657-63.

High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the Treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial THE VESALIO INVESTIGATORS GROUP, *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1152-7.

Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (Review) Di Nisio M, Middeldorp S, Wichers IM Cochrane Collaboration, 2007, Issue 1.

Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease : American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), C H=Kearon et all, *CHEST* 2008:133;454-545.

Quelles compressions élastiques pendant la grossesse et le post-partum ?

F. Becker

Service d'Angiologie et d'Hémostase, Genève

Le rôle de la grossesse comme facteur déclenchant ou aggravant de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs, comme facteur de thrombophlébite superficielle ou de thrombose veineuse profonde, ... sont dans tous les esprits.

Pour le médecin (omnipraticien ou spécialiste) le problème est qu'il se sent désarmé face à la demande ou à l'inquiétude de la femme enceinte, voire de son entourage proche, ou face à un réel problème objectif d'insuffisance veineuse.

Peu doutent de l'intérêt et de l'efficacité de la contention-compression veineuse élastique, mais tous ont été confrontés à la prescription et à l'observance.

Pour mieux gérer l'affaire, il faut prendre en compte le fait que la grossesse apparaît tout à la fois comme un modèle de triade de Virchow (Stase, Altération pariétale, Hypercoagulabilité), d'insuffisance veineuse superficielle, d'œdème polyfactoriel, que les antécédents veineux familiaux et personnels sont d'un poids important, que le risque MTEV n'est pas de même nature au début, à la fin de la grossesse et en post-partum (RIETE Thromb Haemost. 2007).

Des détériorations veineuses croissantes sont notées au cours de la plupart des grossesses:

- . Augmentation diffuse de la distensibilité veineuse, Augmentation du calibre des veines superficielles¹ (grande veine saphène) et profondes (jambières et musculaires) [¹ d'autant plus importante, et d'autant moins réversible, que les veines sont plus pathologiques à l'état basal].
- . Dégradation de la pompe musculaire du mollet (relâchement du tissu aponévrotique, moindre activité).
- . Stase veineuse (flux veineux fémoral échogène grade 3 dans quasi 100% des cas au dernier trimestre).

Ces phénomènes sont, tout ou partie, réversibles au cours des 6 à 12 semaines post-partum.

A cette dégradation croissante au cours de la grossesse, il faut ajouter l'ncidence du volume et du poids utérins au cours du 3ème trimestre

- . Ensellure lombaire, compression de la veine iliaque commune gauche entre promontoire et AIP droite (Cockett « physiologique »)
- . Compression de l'axe veineux fémoro-iliaque variable avec la position de l'utérus.
- . Modification de la rhéologie de l'étage ilio-cave (de nature avalvulé) avec l'augmentation de la pression en avant des veines et l'évolution du sac péritonéal
- . Développement des veines hypogastriques et utéro-ovariennes.

En conséquence, en l'absence de produit ou de produit évolutif adapté aux différentes étape de la grossesse et au post-partum,

- . il faut stratifier le risque veineux en fonction des antécédents veineux familiaux et personnels, des signes d'insuffisance veineuse apparus, de l'activité physique de la femme enceinte
- . et adapter le type de prescription (effet compressif, effet contensif) au risque veineux et aux possibilités physiques
- . il ne faut pas seulement considérer le risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance veineuse superficielle mais également prendre en compte la lutte contre la stase veineuse et partant la prévention de la thrombose veineuse.
- . il ne faut étendre la contention-compression aux 6 semaines post-partum de retour à une fonction veineuse normale.

Des schémas de prescription seront proposés lors de la communication orale.

Auto-immunité et Fausses couches spontanées répétées

E. Pasquier

L'individualisation de l'entité clinique «Fausses couches spontanées répétées» (FCSR) repose sur une argumentation serrée. On retient :

-une fréquence observée (pour 3 FCS successives) supérieure à la fréquence attendue (1% versus 0,3%) déduite de la prévalence connue des fausses couches sporadiques (15%),

-l'augmentation du risque de récurrence avec le nombre de FCS antérieures,

-la diminution de la fréquence des anomalies chromosomiques foetales avec le nombre de FCS antérieures, suggérant d'autres mécanismes que la répétition malchanceuse d'accidents méiotiques.

L'impact des facteurs de risques «bien classiques» est finalement encore mal établi (anomalies cytogénétiques parentales, malformations utérines).

Que peut recouvrir le concept « d'auto-immunité » en lien avec les FCSR?

1. Les effets d'une maladie auto-immune maternelle sur une grossesse débutante:

•Au même titre que pour toute autre maladie maternelle avec un retentissement polyviscéral, si l'affection auto-immune n'est pas en rémission, la fertilité des femmes est compromise, des fausses couches sporadiques peuvent survenir. Par ailleurs, certaines thérapeutiques employées pour obtenir une rémission de la maladie auto-immune peuvent provoquer une insuffisance ovarienne précoce (les agents alkylants surtout).

•En dehors de ces situations particulières évidentes, seul le syndrome des antiphospholipides (SAPL) peut comporter des FCSR. Les FCSR constituent un des critères diagnostiques cliniques: «**Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded**»(International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome Myakis 2006) : niveau de preuve IV.

Le SAPL est une entité bicéphale comportant obligatoirement un événement clinique thrombotique ou obstétrical et la présence d'anticorps anti-phospholipides dont il est intéressant de rappeler les critères de positivité :

- LA détecté au moins à 2 reprises à au moins 12 semaines d'intervalle **et/ou**

- aCL d'isotype IgG et/ou IgM, détectés par un test standardisé ELISA, à des taux > à **40 GPL OU MPL**, à au moins 2 reprises, à plus de 12 semaines d'intervalle **et/ou**

- Anti- β 2GPI d'isotype IgG et/ou IgM, détectés par un test standardisé ELISA, à des taux >**99ème de percentile**), à au moins 2 reprises, à plus de 12 semaines d'intervalle.

Enfin, quand les FCSR constituent le seul évènement obstétrical identifié, la probabilité de diagnostiquer un « vrai SAPL » augmente avec la richesse du tableau clinique extra-obstétrical. Il est ainsi important de rechercher des symptômes cliniques rares ou mal connus (tel le livedo cutané) mais très spécifiquement associées à la présence d'aPL car leur identification rend plus probable la pathogénicité des aPL détectés et permet ainsi de clairement « valider » le SAPL.

•Le Lupus Erythémateux Systémique, maladie vedette, n'est pas à l'origine de FCSR en l'absence d'un SAPL associé.

2. La découverte d'auto-anticorps en dehors d'une maladie auto-immune authentifiée :

Ni les études cas témoins ni les études de cohorte ne suggèrent un intérêt à leur recherche (Rai R. Lancet 2006).

3. Une meilleure compréhension des interactions immunologiques, en particulier à l'interface foeto-maternelle, dont la perturbation pourrait expliquer certaines FC:

Une place de choix est actuellement réservée :

• Au Natural Killer (immunité innée), qui contrôlerait l'invasion trophoblastique,

• Au déséquilibre des mécanismes immunitaires TH1 (sécrétion de TNF) au détriment des mécanismes TH2.

• En revanche, la théorie du traditionnel rejet de greffe semi allo-immune est en retrait.

Ces hypothèses physiopathologiques ont été à l'origine d'essais thérapeutiques dont la méthodologie est hétérogène. Certaines impressions ont pu toutefois être précisées. Ainsi :

- les corticoïdes sont plus délétères qu'efficaces (Laskin. N Eng J Med 1997)

-L'immunisation de la mère avec des globules blancs du père pour prévenir le rejet de son fœtus est inefficace (Scott JR. Cochrane Database Syst rev 2003 ; Ober C. Lancet 1999)

- La prescription de veinoglobulines et surtout d'anti-TNF soulève des problèmes éthiques, surtout dans les FCSR dites idiopathiques dont le pronostic spontané est globalement favorable (65 % de grossesse achevée après 3 FCS).

En pratique clinique, le seul lien actuellement pertinent entre auto-immunité et FCSR est constitué par le SAPL. L'héparine et l'aspirine y sont les traitements recommandés. Ils sont connus pour leur intervention dans l'hémostase. Toutefois des études in vitro montrent que les héparines de bas poids moléculaire peuvent aussi s'opposer à certains effets des aPL qui expliquent mieux des FC précoces que les classiques processus thrombotiques placentaires. Ainsi certains aPL induisent in vitro une dysrégulation de la décidualisation, l'apoptose, l'inhibition de la fusion et de l'invasion des cellules trophoblastiques.

Enfin, même si l'étude des interactions immunologiques est attrayante et aide à mieux appréhender les mécanismes des FCSR, il faut se garder d'une transposition hâtive des résultats de la recherche dans notre pratique clinique quotidienne tant pour les investigations proposées aux femmes que pour tous les traitements non validés en dehors d'essais thérapeutiques recevables.

Un nouveau concept en Hémostasie ?

Thrombocythémie essentielle (TE) : pathologie thromborragique ? Aspects physiopathogéniques, conséquences pour l'exploration biologique et chez la femme enceinte

Philippe NGUYEN

Laboratoire Central d'Hématologie, CHU de REIMS et Université Champagne Ardenne (EA3801)

La Thrombocythémie Essentielle (TE) , tout comme la Polyglobulie de Vaquez (PV) , est associée à un risque thrombotique. Certaines thromboses, de part leur site, sont évocatrices voire annonciatrices de l'un de ces deux syndromes myéloprolifératifs : c'est le cas des localisations splanchniques, lesquelles sont l'indication à rechercher un syndrome myéloprolifératif (examen de la moelle osseuse, recherche de la mutation JAK2 V617F, culture des progéniteurs hématopoïétiques). L'Erythromélgie représente un trouble microcirculatoire particulièrement évocateur de la TE lorsqu'elle est résolutive sous aspirine. C'est la preuve qu'il existe, chez ces patients, une anomalie de régulation de la cyclooxygénase 1 plaquettaire. Une augmentation de l'excrétion urinaire de thromboxane B2 mais également une diminution de la durée de vie plaquettaire ont été rapportées lors de la TE. D'autres marqueurs d'activation plaquettaire ont également été décrits dans la littérature. De façon paradoxale, le risque hémorragique augmente lorsque la numération plaquettaire dépasse 1000-1500 G/L. La caractérisation du déficit de la fonction plaquettaire n'est pas évidente, notamment par les techniques classiques d'exploration plaquettaire comme l'agrégométrie conventionnelle. L'utilisation du PFA100™ a été proposée de façon d'autant plus pertinente qu'un défaut de fonction du facteur Willebrand a été rapporté dans ces pathologies. Que ce soit l'agrégométrie ou le PFA100™ , ces méthodes ne sont pas validées lorsque le chiffre plaquettaire est élevé. Dans notre laboratoire, une évaluation de la cytométrie en flux dans la TE est actuellement en cours.

Plus de 300 grossesses ont été rapportées chez des patientes présentant une TE. Des avortements spontanés du premier trimestre et d'autres types de complications obstétricales ont été rapportées chez ces femmes. Ces observations militent en faveur de la constitution de registres, en vue d'identifier les facteurs de risque et de proposer, le cas échéant, des mesures préventives.

A l'heure actuelle, le statut mutationnel sur JAK2 est systématiquement recherché donc connu chez ces patientes. Le risque thrombotique lié à cette mutation n'est pas établi de façon formelle. L'indication d'un bilan à la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle associée n'est probablement pas à proposer de façon systématique, hors recherche clinique. L'utilisation des traitements cytostatiques et des médicaments antiplaquettaires modifie l'histoire naturelle de la maladie, l'inhibition plaquettaire étant de nature à augmenter le risque hémorragique chez certaines patientes.

La Thrombocythémie Essentielle représente donc typiquement une situation « thromborragique », particulièrement critique en cours de grossesse.

VIEILLISSEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES HEMORRAGIQUES

J.F. Schved

La prise en charge améliorée de certaines maladies hémorragiques (déficits congénitaux et le vieillissement naturel de la population) font que de plus en plus les spécialistes sont confrontés aux pathologies hémorragiques chez les sujets âgés. Ceci pose des problèmes assez spécifiques et parfois de solution difficile.

- Pathologies cardiovasculaires :

Il a été démontré que le risque d'ischémie cardiaque fatal est réduit de 80% chez l'hémophile, et un travail publié par SRAMEK avait montré une réduction de mortalité par cardiopathie ischémique chez les conductrices d'hémophilie. Néanmoins, ce même auteur avait bien mis en évidence que l'hémophilie elle-

même ne protégeait pas de l'athérogénèse. Les cardiopathies ischémiques chez les patients porteurs de pathologies hémorragiques, posent le problème d'une part, des médicaments associés puisque le traitement de référence est basé sur les anti plaquettaires qui sont contre indiqués chez les patients porteurs de maladies hémorragiques, enfin, un problème très spécifique pour lequel les réponses manquent, concerne les stents dans lesquels la prescription d'anti plaquettaires est obligatoire dans les premiers mois, plus longue pour les stents actifs que pour les stents nus. Les pathologies cardiovasculaires vont constituer une difficulté importante dans les années à venir.

- Pathologies ostéoarticulaires :

Il s'agit de pathologies très connues chez l'hémophile et chez les patients porteurs de maladies hémorragiques congénitales. Des éléments vont se rajouter : l'apparition de l'arthropathie dégénérative du sujet âgé associée à l'amyotrophie, les chutes connues comme plus fréquentes chez le sujet âgé et bien sur à nouveau le problème de la prescription des anti inflammatoires chez ces patients. En outre, en cas de chirurgie, le fait d'opérer des sujets âgés expose aux phlébites, la question de la prévention des phlébites chez ces patients va se poser.

- Pathologies cancéreuses :

La prescription de chimiothérapie chez les sujets porteurs de maladies hémorragiques pose de gros problèmes, la thrombopénie induite par ces chimiothérapies aggrave le risque hémorragique. En outre, les patients cancéreux sont des patients à très hauts risques de phlébites, en particulier en situation chirurgicale. Ici encore, la prise en charge thérapeutique sera difficile. Enfin se trouve posé le risque général des polymédications, de toutes les pathologies rencontrées plus fréquemment chez les sujets âgés : pathologies rénales, hémopathies, avec leurs risques hémorragiques surajoutés.

Tous ces aspects devront faire l'objet de réunions multidisciplinaires entre Spécialistes concernés.