



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Protocole d'essai clinique

Évaluation du bénéfice de l'utilisation d'hydroxychloroquine pour l'obtention d'une grossesse à terme non compliquée en cas de syndrome des antiphospholipides primaire : étude de phase II multicentrique randomisée en double insu versus placebo, HYDROSAPL

Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome: French phase II multicenter randomized trial, HYDROSAPL

A. Mekinian^{a,b,*}, E. Vicaut^c, J. Cohen^d, M. Bornes^{b,d}, G. Kayem^{b,e}, O. Fain^{a,b}

^aService de médecine interne et Inflammation-Immunopathologie-Biotherapy Department (DHU i2B), hôpital Saint-Antoine, faculté de médecine Sorbonne université, AP-HP, 75012 Paris, France

^bDépartement hospitalo-universitaire inflammation-immunopathologie-biothérapie (DHU i2B), UPMC université Paris 06, UMR 7211, Sorbonne universités, 75005 Paris, France

^cUnité épidémiologie et biostatistiques, Inserm, hôpital Lariboisière, 75011 Paris, France

^dService de gynécologie obstétrique, hôpital Tenon, faculté de médecine Sorbonne université, AP-HP, 75020 Paris, France

^eService de gynécologie obstétrique, hôpital Trousseau, faculté de médecine Sorbonne université, AP-HP, 75012 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 6 juin 2018

Accepté le 8 juin 2018

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Syndromes des antiphospholipides

Réfractaire

Hydroxychloroquine

Devenir obstétrical

Traitement conventionnel

Keywords:

Antiphospholipid syndrome

Refractory

Hydroxychloroquine

Obstetrical outcome

Conventional treatment

RÉSUMÉ

Contexte et problématique. – Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par une thrombose ou une complication obstétricale (≥ 3 fausses couches spontanées ou une mort fœtale ou une prématurité < 34 semaines d'aménorrhée (SA) liée à une pathologie placentaire) associé à des anticorps antiphospholipides. Le taux de grossesse à terme a été amélioré par le traitement conventionnel (aspirine 100 mg/jour avec héparine de bas poids moléculaire [HBPM] à dose isocoagulante) à près de 75 %. Dans l'étude PROMISSE, en considérant les grossesses évolutives après 20 SA, 19 % des grossesses présentaient au moins une complication malgré le traitement (complications maternelles, fœtales ou néonatales) en rapport avec le SAPL. Dans le registre européen de SAPL, les complications maternelles et obstétricales étaient observées dans 13 % des cas et une prématurité dans environ 14 % des cas malgré le traitement. Dans une étude préalable de 72 grossesses au cours d'un SAPL, nous avons observé, sous aspirine et HBPM, 25 % de pertes fœtales et 10 % au moins de complications maternelles et/ou fœtales ou de prématurité. La présence d'un lupus, un antécédent de thrombose, un anticoagulant circulant (ACC) et une triple positivité des antiphospholipides sont considérés comme des facteurs associés à un pronostic obstétrical péjoratif. L'hydroxychloroquine (HCQ) présente des propriétés anti-inflammatoires et anti-thrombotiques. Les études in vitro ont montré que l'HCQ est capable de restaurer l'expression de l'annexine V placentaire, qui a un effet anticoagulant et d'empêcher la fixation des anticorps antiphospholipides sur le placenta. L'HCQ au cours de lupus diminue le risque thrombotique et son utilité au cours du SAPL thrombotique a été montrée dans une série française. Dans une étude européenne, l'adjonction de l'HCQ au traitement conventionnel améliorait de 70 % les grossesses vivantes à terme en cas de SAPL réfractaire. Son utilisation au cours des grossesses des patientes atteintes de lupus, les données nombreuses de tolérance au cours de la grossesse et de suivi des enfants nés de

* Auteur correspondant. Service de médecine interne et Inflammation-Immunopathologie-Biotherapy Department (DHU i2B), hôpital Saint-Antoine, Sorbonne médecine, 75012 Paris, France.

Adresse e-mail : arsene.mekinian@aphp.fr (A. Mekinian).

mères exposées à l'HCQ, démontre un profil de tolérance rassurant pour la mère et le fœtus. Cet essai clinique a pour objectif d'évaluer l'intérêt de l'association de l'hydroxychloroquine au traitement conventionnel dans le SAPL obstétrical à l'exclusion des fausses couches précoces isolées.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome is defined by the presence of thrombosis and/or obstetrical adverse events (≥ 3 recurrent early miscarriage or fetal death or a prematurity < 34 weeks of gestation) associated with persistent antiphospholipid antibodies. The pregnancy outcome has been improved by the conventional treatment (aspirin 100 mg/day with low molecular weight heparin [LMWH] from 30 to 75% of uncomplicated pregnancies. In PROMISSE study, 19% of pregnancies had at least one obstetrical adverse event despite treatment (maternal, fetal or neonatal complications) in relation with APS. In the European registry of babies born from APS mothers, maternal and foetal adverse events were observed in 13% of cases, with prematurity in 14% despite treatment. The presence of lupus erythematosus, a history of thrombosis, presence of lupus anticoagulant and APL triple positivity are considered as factors associated with unfavorable obstetrical outcome. Hydroxychloroquine (HCQ) has anti-inflammatory and anti-thrombotic properties. Studies in vitro have shown that HCQ is able to restore the placental expression of Annexin V, which has an anticoagulant effect and to prevent the placental injury induced by APL. HCQ used for lupus erythematosus decrease the thrombotic risk and its value for thrombotic APS has been raised in an open labelled French study. In European retrospective study, the addition of HCQ to conventional treatment improved refractory obstetrical APS. Its use during the pregnancy of patients with lupus erythematosus, the evidence of good safety during the pregnancy and follow-up of children born to mothers exposed to HCQ demonstrate an overall good safety profile for mothers and the fetus. This clinical trial is designed to assess the interest of the addition of hydroxychloroquine to conventional treatment in APS during the pregnancy.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Méthode et conception de l'étude

Étude multicentrique prospective interventionnelle de phase II, randomisée en double insu versus placebo avec un groupe recevant l'hydroxychloroquine (HCQ) et un groupe témoin (avec placebo), les 2 groupes recevant le traitement conventionnel par aspirine et HBPM à dose isocoagulante. Les critères d'inclusion sont les femmes âgées de plus de 18 ans, avec SAPL obstétrical (critères de Sydney) défini par une mort fœtale ≥ 10 semaines d'aménorrhée sans autres explications ; et/ou une pré-éclampsie (ou un HELLP syndrome) et/ou une prématurité < 34 SA en rapport avec une insuffisance placentaire et/ou un SAPL thrombotique, une grossesse spontanée en cours avant 10 SA.

2. Discussion

La démonstration de l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le SAPL obstétrical permettrait d'améliorer le pronostic obstétrical dans une situation présentant un risque maternel, fœtal et néonatal. La démonstration de l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le SAPL permettrait de disposer d'une thérapeutique complémentaire, afin de mieux stratifier par la suite la prise en charge dans les SAPL obstétricaux en tenant compte des facteurs de pronostic.

3. Justification scientifique de la recherche

3.1. Le SAPL obstétrical

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par l'association des manifestations thrombotiques et/ou d'une morbidité obstétricale associées à la présence d'anticorps antiphospholipides persistants (APL) [1]. Le SAPL peut être isolé (SAPL primaire) ou associé à une autre maladie auto-immune (SAPL associé). Cette maladie auto-immune associée peut être systémique, le plus souvent le lupus érythémateux disséminé (LES) ou

spécifique d'organe, comme une thyroïdite auto-immune. La mise à jour des critères SAPL en 2006 a inclus les anticorps anti- $\beta 2$ GPI dans les critères du SAPL et fixé un seuil pour le taux des APL [2,3].

Le SAPL obstétrical est défini par la présence de fausses couches < 10 semaines d'aménorrhée et/ou de morts fœtales ≥ 10 semaines d'aménorrhée ou les naissances prématurées < 34 semaines d'aménorrhée en rapport avec une insuffisance placentaire [4,5]. L'insuffisance placentaire peut également se compliquer d'un retard de croissance intra-utérin, d'un oligohydramnios ou d'un hématome rétroplacentaire. Sur le plan maternel, la grossesse peut se compliquer de thrombose veineuse, d'une hypertension artérielle gravidique, de pré-éclampsie, d'éclampsie et/ou d'un HELLP syndrome. Sur le plan néonatal, la prématurité peut se compliquer de complications habituelles liées à la prématurité et d'infections néonatales pouvant aboutir au décès néonatal [6–8]. Le SAPL thrombotique est représenté par les thromboses artérielles et/ou veineuses. D'autres manifestations sont possibles au cours du SAPL, telles le livédo et les ulcérations cutanées, l'atteinte valvulaire ou rénale, mais ne font pas actuellement partie des critères diagnostiques internationaux.

En cas de SAPL obstétrical, la prévention des complications obstétricales au cours de la grossesse consécutive repose sur le traitement antiagrégant et/ou anticoagulant [4]. L'association de l'aspirine (100 mg/jour) avec une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique a permis d'améliorer considérablement le pronostic obstétrical au cours du SAPL primaire. Ainsi, le nombre de grossesses à terme avec un enfant vivant a augmenté de 30–38 à 71–80 % avec cette association thérapeutique [9–11]. Bien que certaines équipes utilisent le traitement antiagrégant seul en cas de fausses couches précoces isolées, l'association d'antiagrégants avec une HBPM reste actuellement le traitement recommandé par les experts en France et habituellement utilisé [4,5].

En cas de SAPL thrombotique sans complications obstétricales antérieures, la survenue de la grossesse nécessite l'arrêt du

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8926198>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8926198>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)