

Placenta, thrombophilie et SAPL



Dr Emmanuelle PANNIER
Maternité Port-Royal – Cochin
Université PARIS V
Département d'Obstétrique



Définition de la thrombophilie

Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)

Histoire **personnelle et / ou familiale** documentée

ET

mise en évidence **d'au moins un facteur de risque biologique**

Constitutionnel

Mutation Facteur V Leiden (FVL) / Résistance à la protéine C activée (RPCA)

Mutation 20210A Facteur II Prothrombine (FII)

Déficit en Anti-Thrombine III (AT)

Déficit Protéine C (PC)

Déficit Protéine S (PS)

Hyperhomocystéinémie

Acquis

Hyperhomocystéinémie

Syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Thrombophilie et MVTE

SOFFOET 21/06/2019
E PANNIER

Grossesse et MTEV

MTEV **x 5** chez la femme enceinte

- Facteurs **mécaniques** : compression retours veineux par l'utérus gravide
- Facteurs **biologiques** : activation physiologique de la coagulation
- Peut survenir durant toute la grossesse **ET** le post-partum

FDR **cliniques** : âge > 35 ans, IMC > 30, tabac, allaitement prolongé, voyages long courrier, grossesses multiples, multiparité, HTA chronique, diabète, syndrome néphrotique, césarienne

FDR **personnels** et/ou **familiaux** d'ATCD de TVP ou d'EP

FDR **biologiques de thrombophilie**

constitutionnels : AT, PC, PS, FVL, FII, hyperhomocystéinémie

acquis : hyperhomocystéinémie, SAPL

Thrombophilie et MTEV

Thrombophilies biologiques identifiées, incidence et risque de thrombose veineuse profonde (TVP)

Facteur de risque	Prévalence (dans la population générale) (%)	Prévalence chez les patientes ayant thrombosé (%)	Risque relatif
Déficit en antithrombine	0,01 à 0,02	1 à 3	25 à 80
Déficit hétérozygote en protéine C	0,2 à 0,5	3 à 22	3 à 10
Déficit hétérozygote en protéine S	0,14 à 0,8 *	5 à 8 *	7
Facteur V Leiden hétérozygote**	2 à 9	30 à 60	3 à 8
Mutation 20210 A hétérozygote de la prothrombine **	2 à 3	4 - 6	1,2 à 4

* L'incidence du déficit en protéine S est difficile à établir en raison des discordances entre les méthodes de dosage.

** Il existe peu de données concernant la forme homozygote de ces deux mutations.



Il existe peu de données concernant la forme homozygote de ces deux mutations.
 Variant C677T du gène de la MTHFR, polymorphisme variant de la normale

de la prothrombine **

hétérozygote

2 à 3

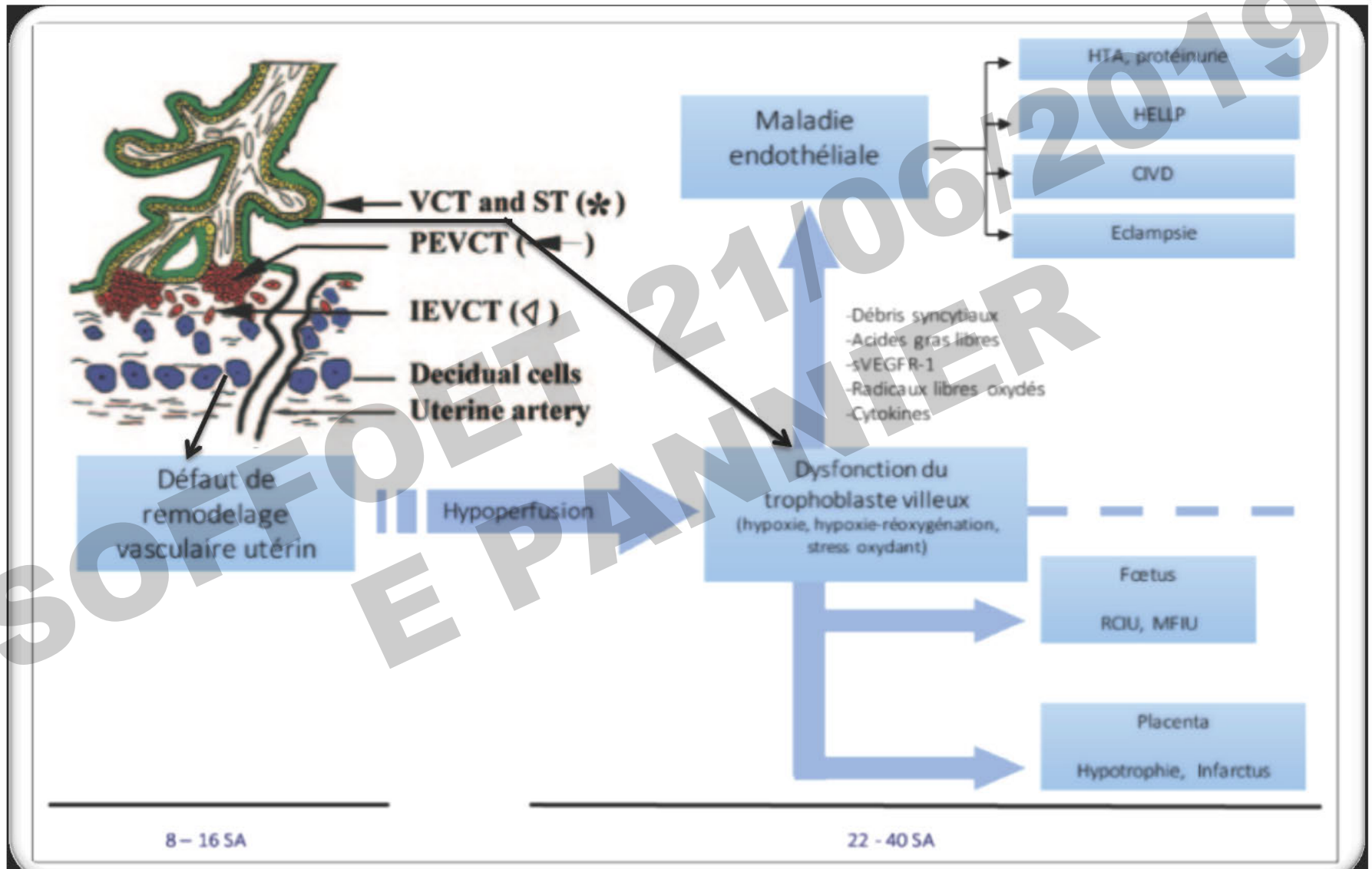
4 - 6

1,2 à 4

Thrombophilie et PVP

SOFFOET 21/06/2019
E PANNIER

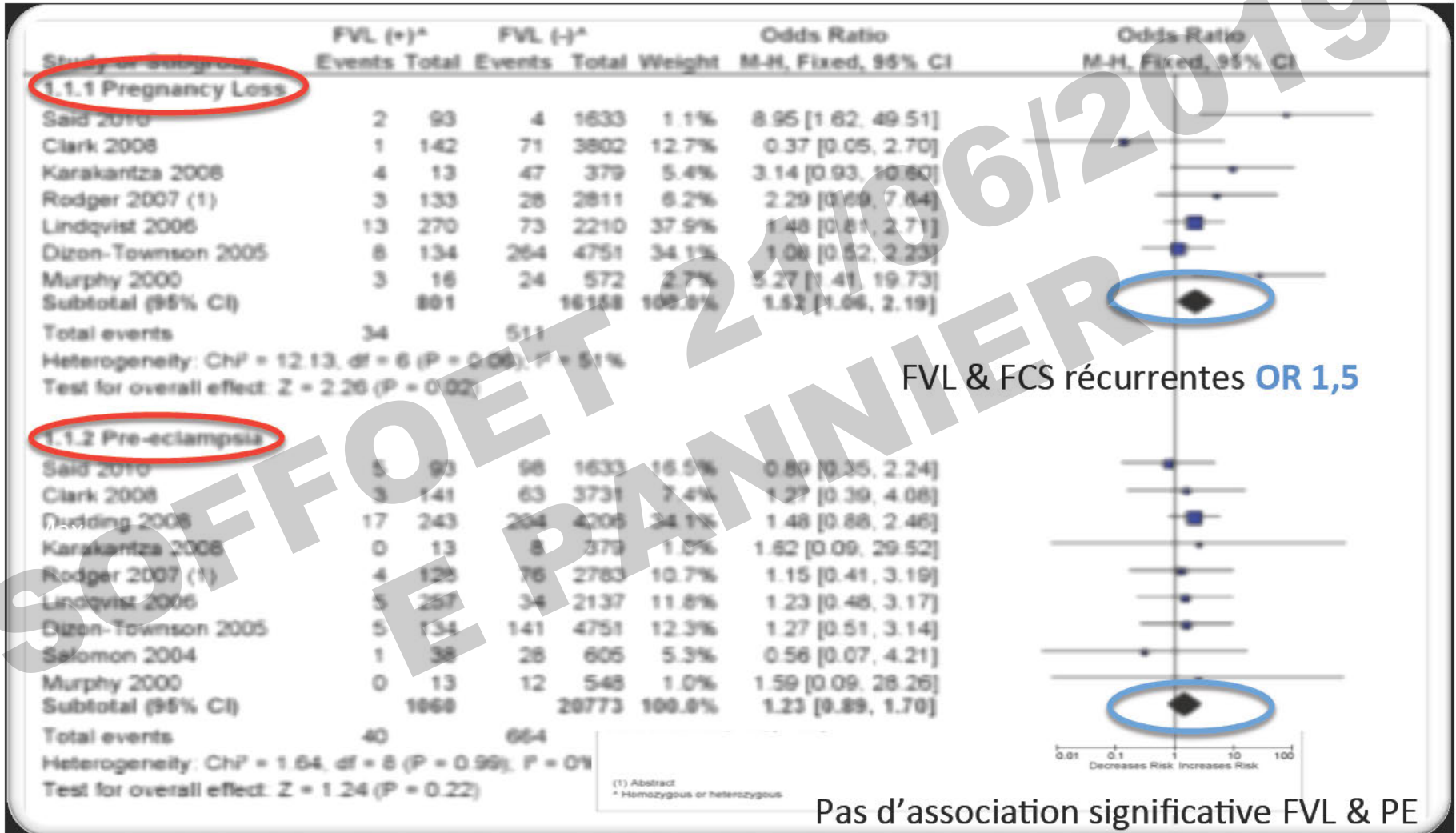
Pathologies vasculaires placentaires



8 - 16 SA

22 - 40 SA

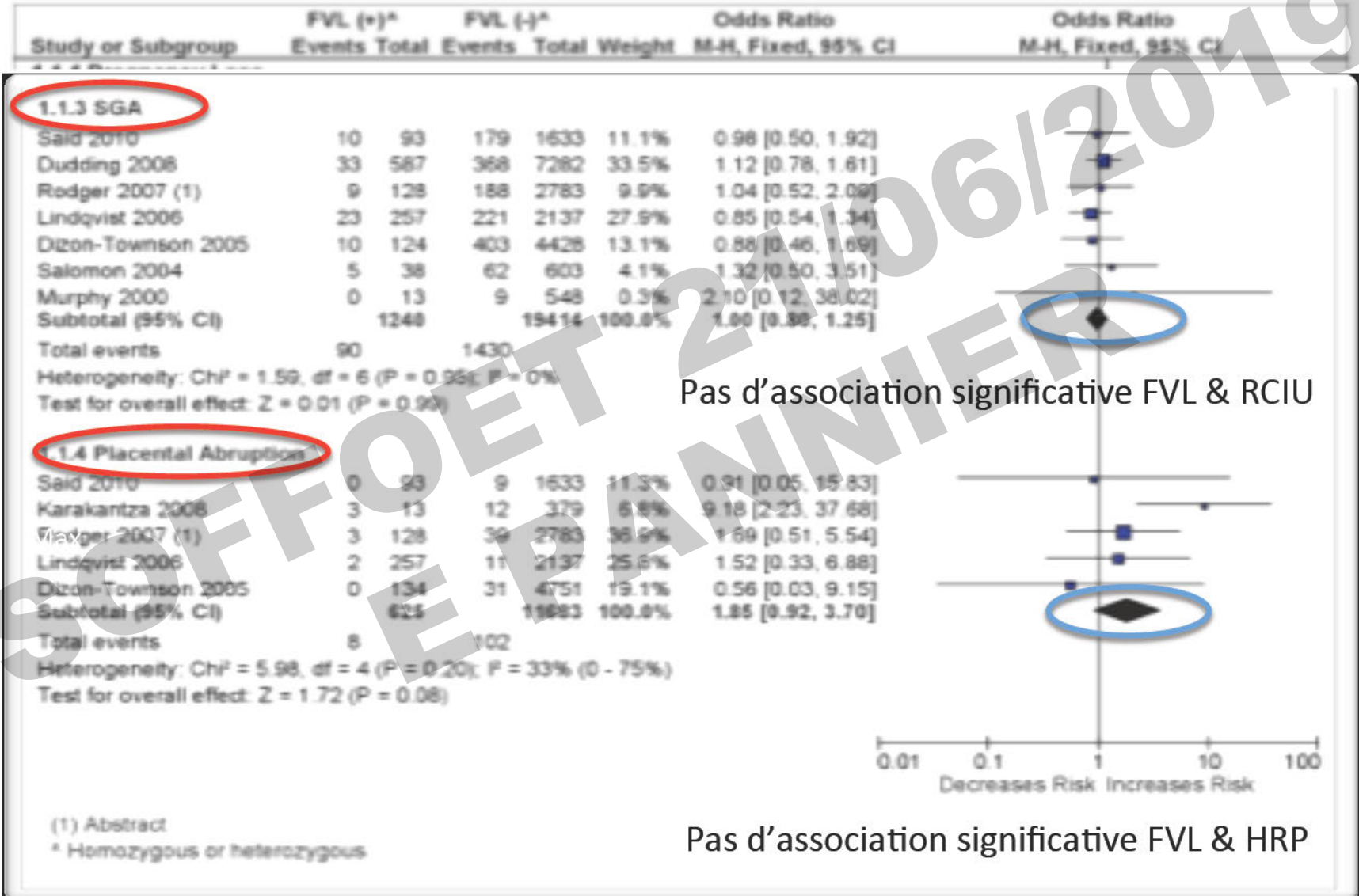
Mutation FV Leiden & PVP



FVL & FCS récurrentes OR 1,5

Pas d'association significative FVL & PE

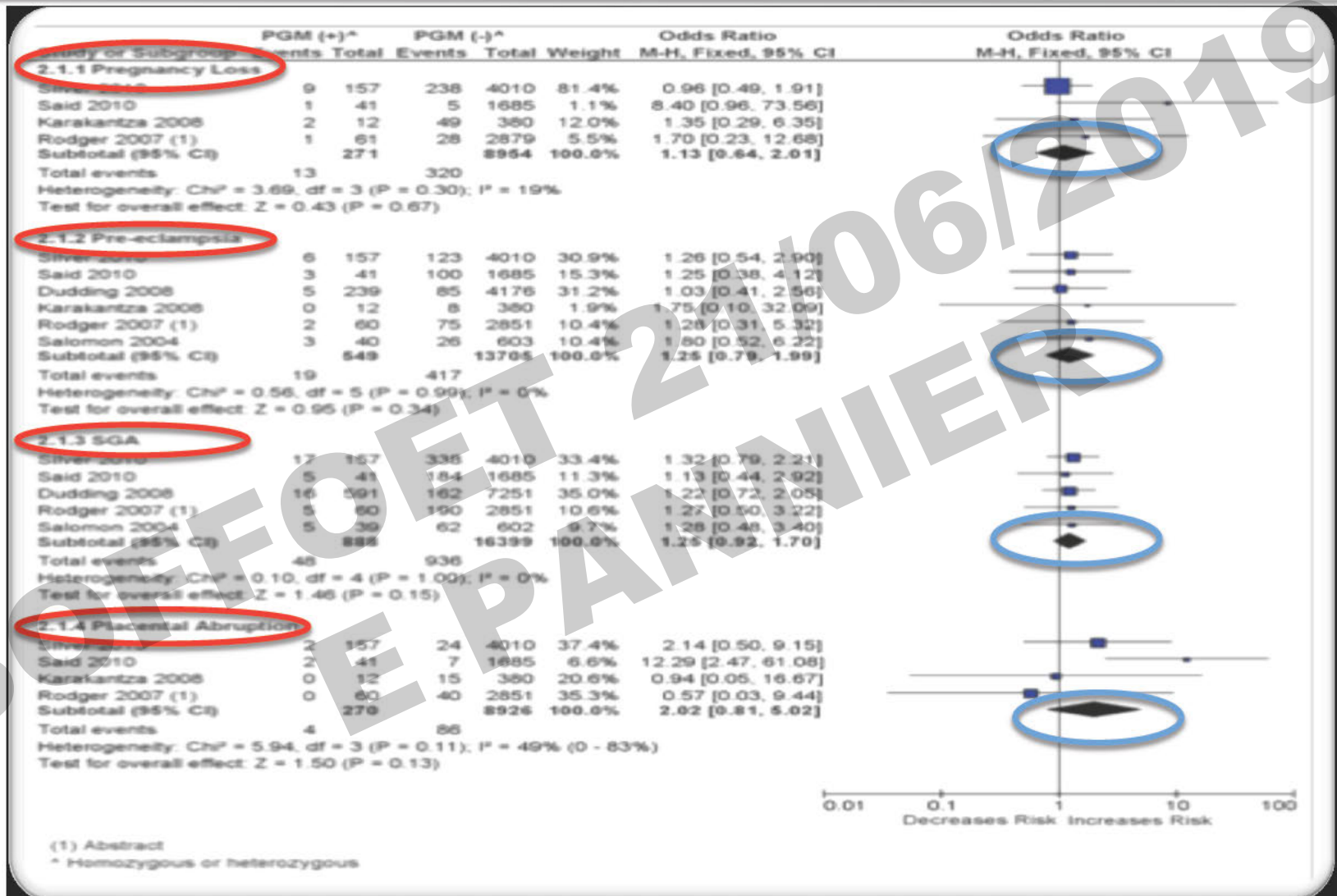
Mutation FV Leiden & PVP



Pas d'association significative FVL & RCIU

Pas d'association significative FVL & HRP

Mutation 20210A FII Prothrombine (PGM) & PVP



Pas d'association de la mutation 20210A du gène de la prothrombine avec les PVP

SAPL : critères cliniques & définitions

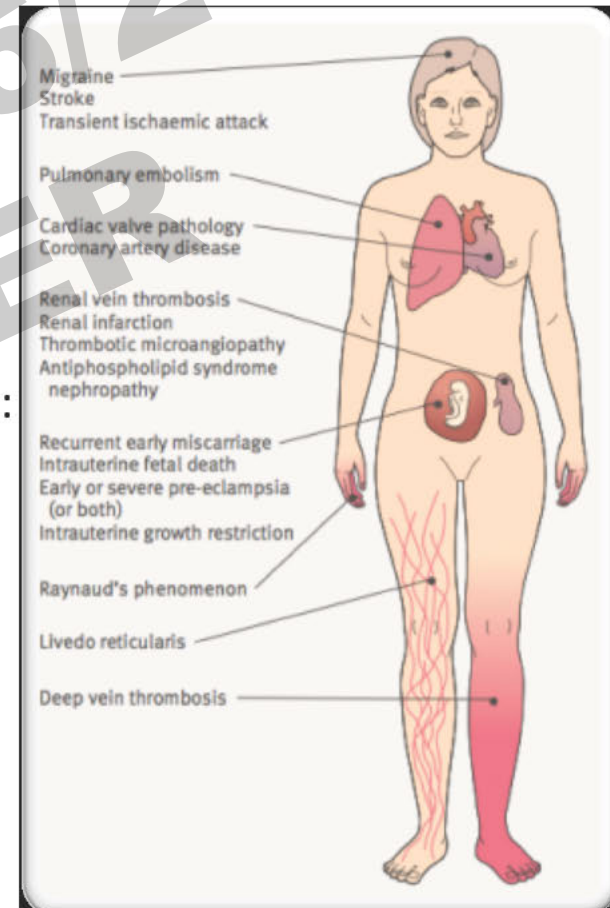
SAPL thrombotique :

- 1 ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose **artérielle** et/ou **veineuse** et/ou **microvasculaire**, confirmé(s) par Doppler ou par données histopathologiques

SAPL obstétrical :

- ≥ 3 **FCS consécutives** précoces < 10 SA
- **PE** sévère avant 34 SA, **HELLP**
- **RCIU** sévère
- **MFIU** > 10 SA

- Association d'au moins 1 critère clinique + 1 critère biologique : **Syndrome** aPL thrombotique (veineux et/ou artériel) et/ou obstétrical
- Le SAPL peut être **isolé** ou **associé** à une autre maladie-auto-immune
- 10 à 20% des lupus systémiques sont associés à un SAPL
- 1 critère biologique à plusieurs reprises **sans** critère clinique : **Biologie** aPL



SAPL : critères biologiques

- **Anticoagulant circulant de type lupique (LAC)**
 - allongement du TCA (voie intrinsèque de la coagulation)
 - mise en évidence d'une activité inhibitrice par épreuve de correction du temps de Venin Vipère Russell Dilué (dRVVT) (voie commune de la coagulation)
 - interprétation de la présence ou non de l'ACC par l'indice de Rösner
 - confirmation par le calcul du ratio normalisé dans le système du dRVVT et la normalité des facteurs de coagulation de la voie intrinsèque
 - contrôlé à 2 reprises espacées de 12 semaines
 - stable dans le temps
- **Anticardiolipines (aCL)**
 - isotype IgG et / ou IgM
 - à taux moyen ou élevé (> 40 UGPL ou UMPL)
 - contrôlé à 2 reprises espacées de 12 semaines
 - à un taux stable dans le temps
- **Anti β 2GP1**
 - isotype IgG et / ou IgM
 - à titre moyen ou élevé (> 99^{ème} percentile)
 - contrôlé à 2 reprises espacées de 12 semaines
 - à un taux stable dans le temps

Biologie aPL et PVP

Table 3 Adverse pregnancy outcomes among LAC-positive and LAC-negative patients

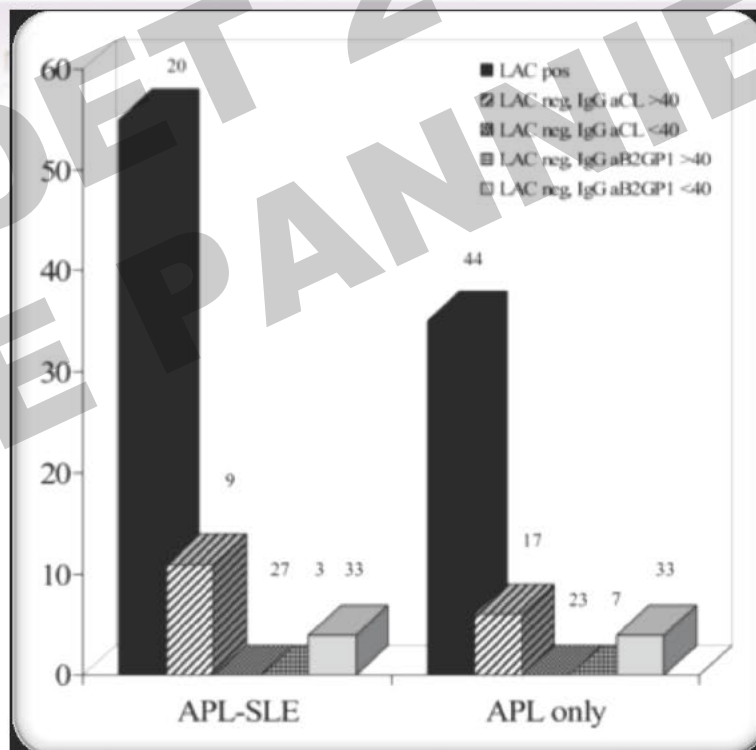
Patients	APOs	Fetal death	Preterm delivery due to placental causes	SGA <5th percentile
LAC positive (n=17)	9 (53%)	5 (29%)	3 (18%)	2 (12%)
LAC negative (n=24)	4 (17%)	0 (0%)	1 (4%)	2 (8%)

Preterm delivery due to placental-related diseases: delivery before 36 weeks of gestation due to gestational hypertension, pre-eclampsia or placental insufficiency. Data expressed as number (% of the line).

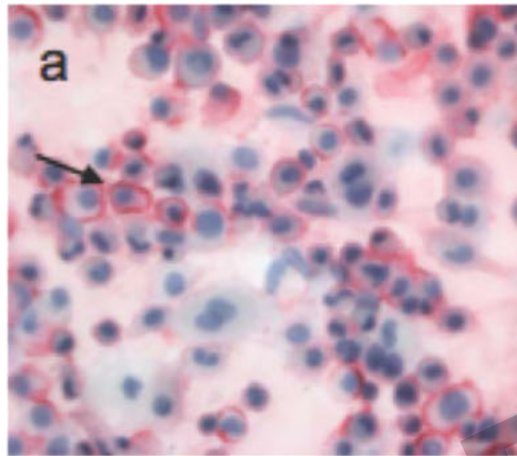
APOs, adverse pregnancy outcomes; LAC, lupus anticoagulant; SGA, small for gestational-age neonate (birth weight below the fifth percentile).

Facteurs biologiques de gravité :

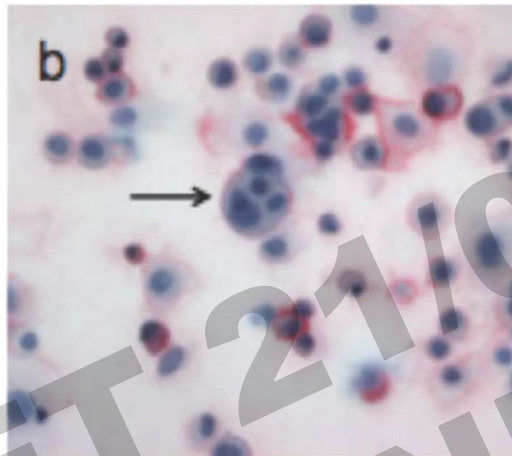
- ACC lupique
- Triple positivité aPL



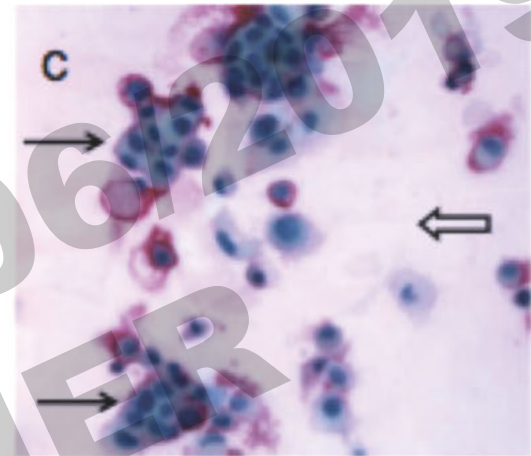
Histopathologie SAPL et PVP



24 h

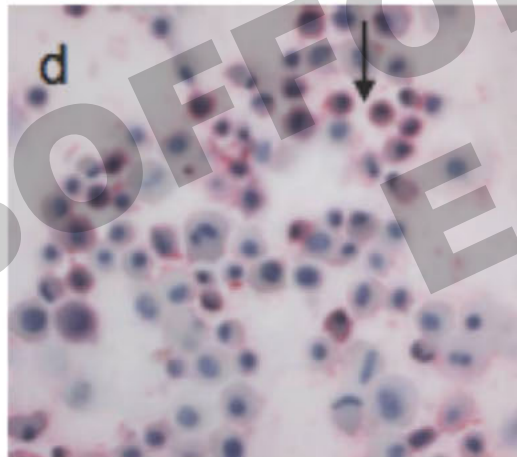


36 h

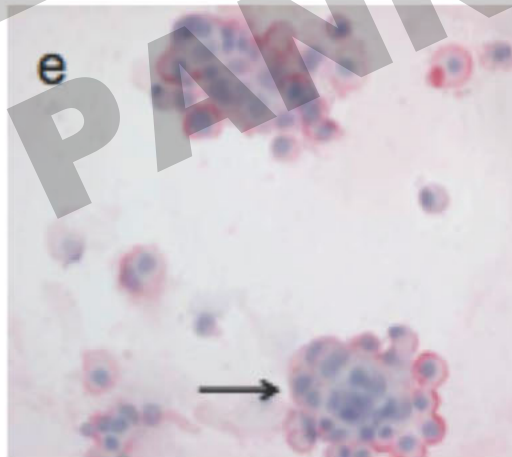


48 h

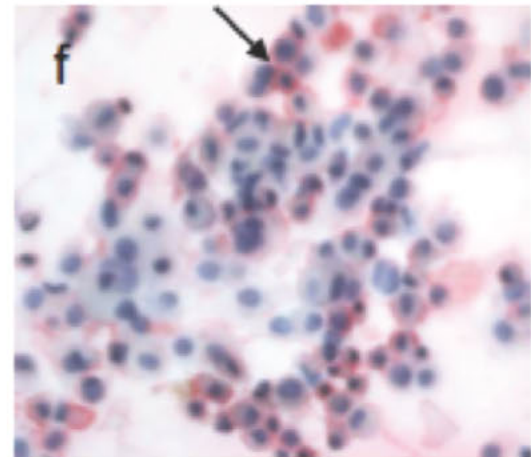
X 400



36 h + IIC5



négatif contrôle IgG souris



48 h + ID2

SAPL : 3 phénotypes cliniques

Groupe 1 :

FCS récurrentes du
1^{er} trimestre

Groupe 2 :

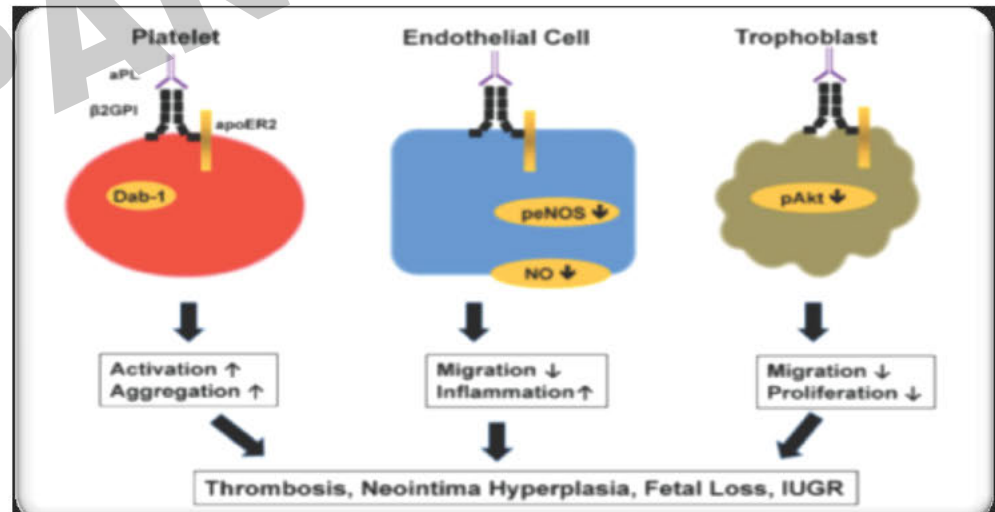
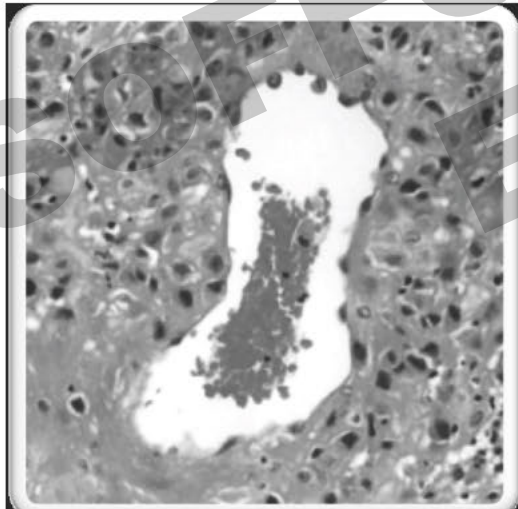
Complications
obstétricales
du 2^{ème} & 3^{ème} T
PE / RCIU / HRP / MFIU

Groupe 3 :

SAPL thrombotique
veineux et artériel

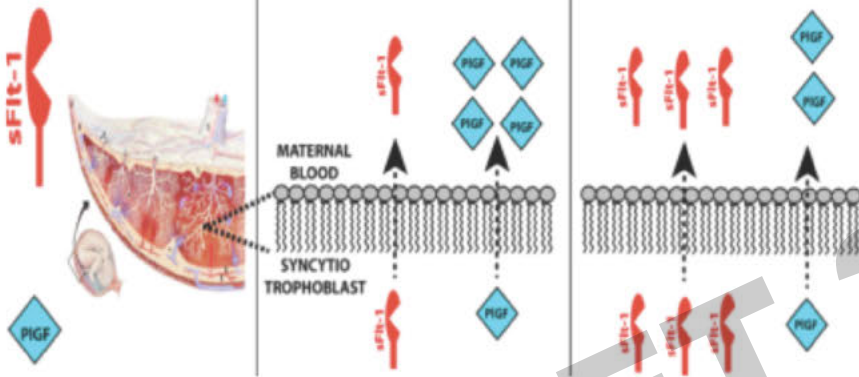
Placentation

Insuffisance vasculaire placentaire

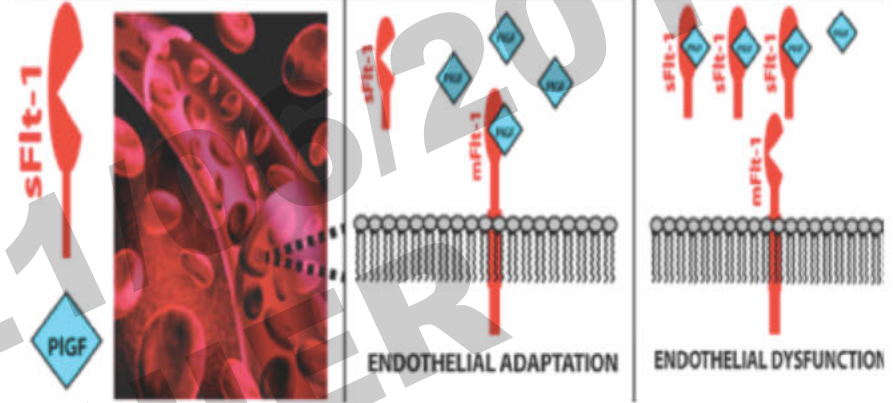


Physiopathologie SAPL et PVP

PLACENTAL SECRETION OF SFLT-1 AND PLGF

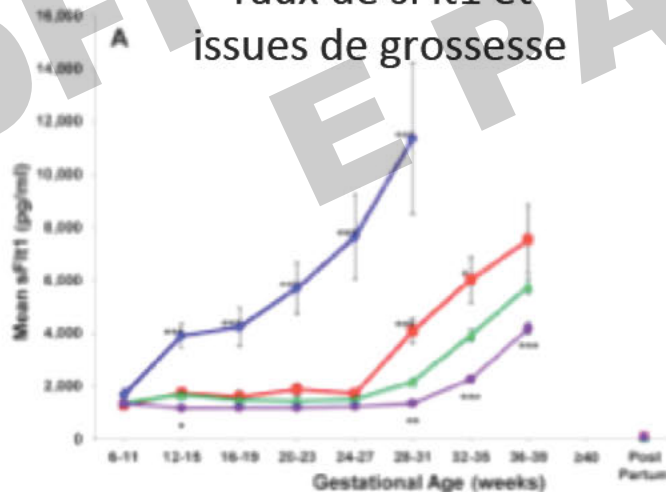


MATERNAL ENDOTHELIUM AND ANGIOGENIC BALANCE

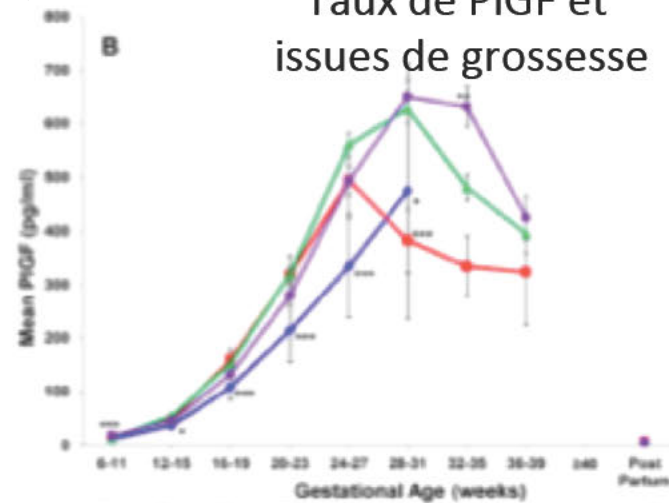


—●— SLE and/or aPL with Severe APO
 —●— SLE and/or aPL with Moderate APO
 —●— SLE and/or aPL with no APO
 —●— Healthy Control

Taux de sFlt1 et issues de grossesse



Taux de PlGF et issues de grossesse



Syndrome catastrophique des antiphospholipides

Critères de classification

Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus

Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine

Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu

Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'un anticorps anticardiolipine et/ou anti- β 2-GP1¹)

CAPS certain : présence des 4 critères

CAPS probable

Présence des critères 2, 3 et 4 mais atteinte de seulement 2 organes, systèmes ou tissus

Présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 12¹ semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du CAPS

Présence des critères 1, 2 et 4

Présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du 3^e événement clinique une semaine à un mois après le début du CAPS, en dépit du traitement anticoagulant

traitement anticoagulant

présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du 3^e événement clinique une semaine à un mois après le début du CAPS, en dépit du

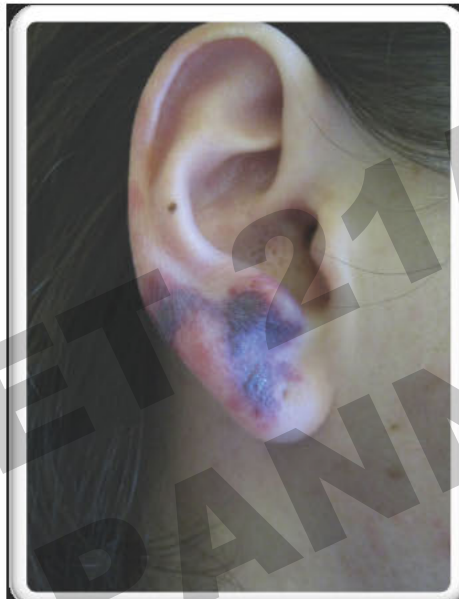
présence des critères 1, 2 et 4

patient jamais testé pour la présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du CAPS

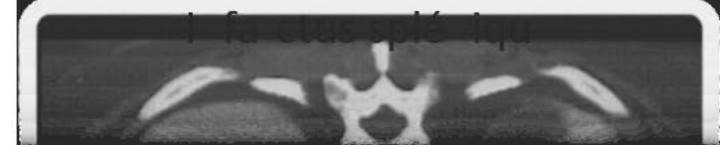
Aspects cliniques du CAPS



Hémorragies sous-unguéales
en flammèches



Microthrombi
capillaires du lobe
d'oreille



Quel bilan de thrombophilie réaliser ?

SOFFOET 21/06/2019
E PANNIER

Bilan en fonction du contexte clinique

Contexte clinique	Examens de 1 ^{re} intention	Examens de 2 ^e intention	Examens non recommandés
Grossesse avec thrombose évolutive ou antécédent personnel de MTEV	<ul style="list-style-type: none"> NFS plaquettes, TQ, TCA AT PC FV Leiden FII 20210A ACL 	<ul style="list-style-type: none"> Si TCA allongé : recherche d'ACC Si TCA normal : recherche ACC par méthodes sensibles Anti-β2GP1 si ACL ou LA 	<ul style="list-style-type: none"> PS Homocystéinémie
Femme enceinte avec antécédents familiaux de MTEV dans le cadre d'un SAPL	<ul style="list-style-type: none"> ACL LA 	<ul style="list-style-type: none"> Si ACL négatif : anti-β2GP1 	<ul style="list-style-type: none"> AT PC PS RPCA ou FV Leiden FII 20210A Sauf MTEV familiale
Femme enceinte avec antécédents familiaux de MTEV sans diagnostic étiologique	<ul style="list-style-type: none"> AT PC RPCA ou FV Leiden FII 20210A 		<ul style="list-style-type: none"> PS
Femme enceinte avec antécédents familiaux de MTEV et anomalie héréditaire connue	<ul style="list-style-type: none"> AT PC RPCA ou FV Leiden FII 20210A 		<ul style="list-style-type: none"> PS

Préleçqisrile connue

allea et snoumne

• FII 20210A

• Recherche de la Leiden

Bilan en fonction du contexte clinique

Contexte clinique	Examens de 1 ^{re} intention	Examens de 2 ^e intention	Examens non recommandés
Femme enceinte avec antécédent de : <ul style="list-style-type: none"> • 1 ou plusieurs pertes fœtales après 12 SA • 1 ou plusieurs naissances avant 34 SA et PE • PVP sévère ou accidents multiples 	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'un SAPL (ACL, LA) • AT • PC • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A 	<ul style="list-style-type: none"> • Si ACL négatif : anti-β2GP1 	<ul style="list-style-type: none"> • PS
Femme enceinte avec antécédent de PE ou RCIU			<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • PS • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A • Sauf si accidents multiples ou sévères ou recherche clinique
Femme non gravide avec au moins 3 FCS avant 10 SA	<ul style="list-style-type: none"> • ACL • TCA et recherche d'ACC • NFS • Homocystéinémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Si ACL et ACC négatifs : anti-β2GP1 • Si hyperhomocystéinémie : MTHFR 677T 	<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • PS • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A
Femme enceinte avec PVP sévère en cours	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'un SAPL • AT 		<ul style="list-style-type: none"> • PC • FV Leiden • FII 20210A • Sauf à titre documentaire pour la grossesse suivante si accidents multiples ou sévères ou recherche clinique

SOFFOET 21/06/2019
E PANNIER

Thérapeutique

Prévention et MTEV

Catégories de risque de MTEV maternelle au cours de la grossesse et du post partum, et après césarienne (modifié à partir de la conférence de consensus « Thrombophilie et grossesse 2003 »)

- Risque majeur**
- Antécédent de MTEV multiples
 - Malades traitées au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie
- Risque élevé**
- Antécédent de MTEV, sans facteur de risque retrouvé
 - Antécédent de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants :
 - déficit en AT*, SAPL*
 - mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden
 - anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote)
 - Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement oestrogénique
- Risque modéré**
- Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur
 - Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autre que ceux cités ci-dessus)
 - Présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si :
 - déficit en AT*, SAPL*
 - mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden
 - anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote)
 - Césarienne en urgence
 - Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée
 - Présence de ≥ 3 facteurs de risque faible
- Risque faible**
- Aucun facteur de risque
 - ou présence de < 3 facteurs suivants :
 - âge > 35 ans, obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA
 - facteurs obstétricaux : césarienne, multiparité > 4, pré-éclampsie, allaitement strict prolongé, hémorragie du post-partum, etc.)
 - maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI en poussée, infection intercurrente systémique, etc.)

Risque majeur Traitement curatif par HNF au 1^{er} trimestre, puis par HBPM (ajusté sur le poids ou à l'anti-Xa) aux deuxième et troisième trimestres
BAT
AVK durant 3 mois au minimum
BAT

Risque élevé Traitement préventif à forte dose (enoxaparine 4 000 UI/jour ou dalteparine 5 000 UI/jour) ou à dose intermédiaire (enoxaparine 4 000 UI x 2/jour ou dalteparine 5 000 UI x 2/jour) au troisième trimestre voire tout au long de la grossesse *
BAT
Traitement préventif à forte dose (enoxaparine 4000 UI/jour ou dalteparine 5000 UI/jour) pendant 6 à 8 semaines après l'accouchement
BAT

Risque modéré Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse
BAT
Traitement préventif par HBPM à dose forte (enoxaparine 4000 UI/jour ou dalteparine 5000 UI/jour) pendant 6 à 8 semaines. La dose peut être réduite et la durée peut être plus courte lorsque le risque est moins important (ex : césarienne en urgence sans autre facteur de risque associé : enoxaparine 20 mg ou dalteparine 2500 U pendant 7 - 14 jours)
BAT

Risque faible Pas de traitement anticoagulant pendant la grossesse
Pas de traitement anticoagulant systématique en post-partum
BAT

Score de risque STRATHEGE de MVTE et de PVP

Past history of venous thromboembolic events	Score
Multiple personal VTE events (including one proximal DVT or PE) or long-term anticoagulants	12
Unique personal VTE event (*)	5
- PE or proximal DVT	2
- distal DVT	-2
(*) with a triggering factor	+1
(*) during pregnancy, post partum or OC intake	2
1 st degree relative, proximal VTE: idiopathic or multiple or severe	0
Family history: non-severe VTE (distal DVT or triggering factor or >60 years)	0/A
Past history of arterial thromboembolic events	
Stroke, vasculitis, arterial embolism, symptomatic atherothrombosis	0/A



Thrombophilia	Score
Antithrombin deficiency	10
Proteins C, protein S deficiency	4
Factor V Leiden, Factor II 20210 A polymorphism	3
- heterozygosity	5
- homozygosity	4
- compound heterozygosity	0
High factor VIII concentrations,	0/B
hyperhomocysteinaemia	9/A
LA / aPL antibodies +/- placental vascular complications	12
LA / aPL + arterial and / or venous thrombosis	

A : Aspirine dose anti-agrégante / B : Acide folique

Placental vascular complications	Score
IUFD	+2/A
Recurrent miscarriages (≥ 3) or one loss ≥ 9 weeks	0/A
Preeclampsia or HELLP syndrome or Placental Abruptio	+1/A
IUGR	+2/A

Other risk factors	Score
Multiparity > 3, Varicose veins, Age > 35 years, Obesity, Post-phlebitis sequels, Systemic lupus erythematosus without LA	0

Thérapeutique adaptée selon le score de risque

Score STRATHEGE	Traitement correspondant au score	
0	Pas de traitement héparinique	
1 à 3	HBPM prophylactique : post-partum 6 semaines	
4	HBPM prophylactique : troisième trimestre + 6 sem PP	
5 à 11	HBPM prophylactique : toute la grossesse + 6 sem PP	
≥ 12	HBPM curatif (0,1 ml/kg) : toute la grossesse + PP	
Aspirine	 Ne pas ajouter d'aspirine si le traitement est curatif	

Contention veineuse élastique pour toutes les patientes

Ne pas ajouter d'aspirine si le traitement est curatif

Prévention et PVP

Hypothèse physiopathologique : intérêt des HBPM en prévention du risque de récurrence des PVP par réduction de la thrombose placentaire et/ou des phénomènes d'inflammation liés à la thrombophilie ?

400 injections / grossesse

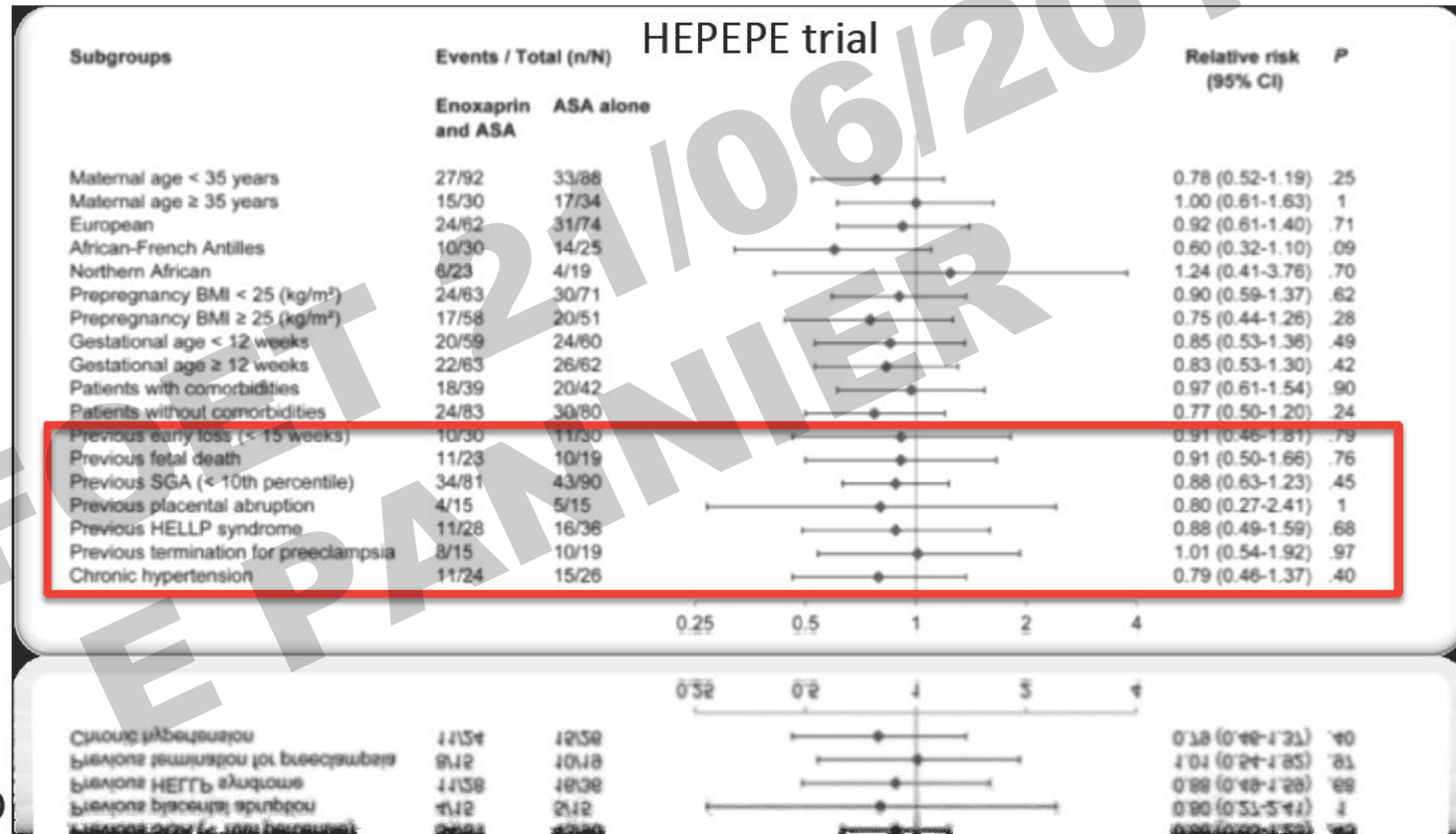
4000 \$/ grossesse

EI :

- hématomes
- complications hémorragiques pré, per et post-partum
- allergies
- ostéoporose
- réduction de chance de bénéficier de l'APD

« Based on new high-quality evidence, we recommend against the use of low-dose aspirin or ASA to prevent recurrent PVP in women with or without inherited thrombophilia, with the exception of those with a history of preeclampsia »

B. Haddad, Obstet Gynecol 2019



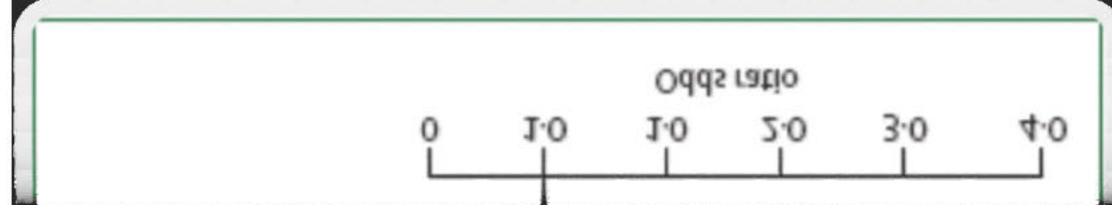
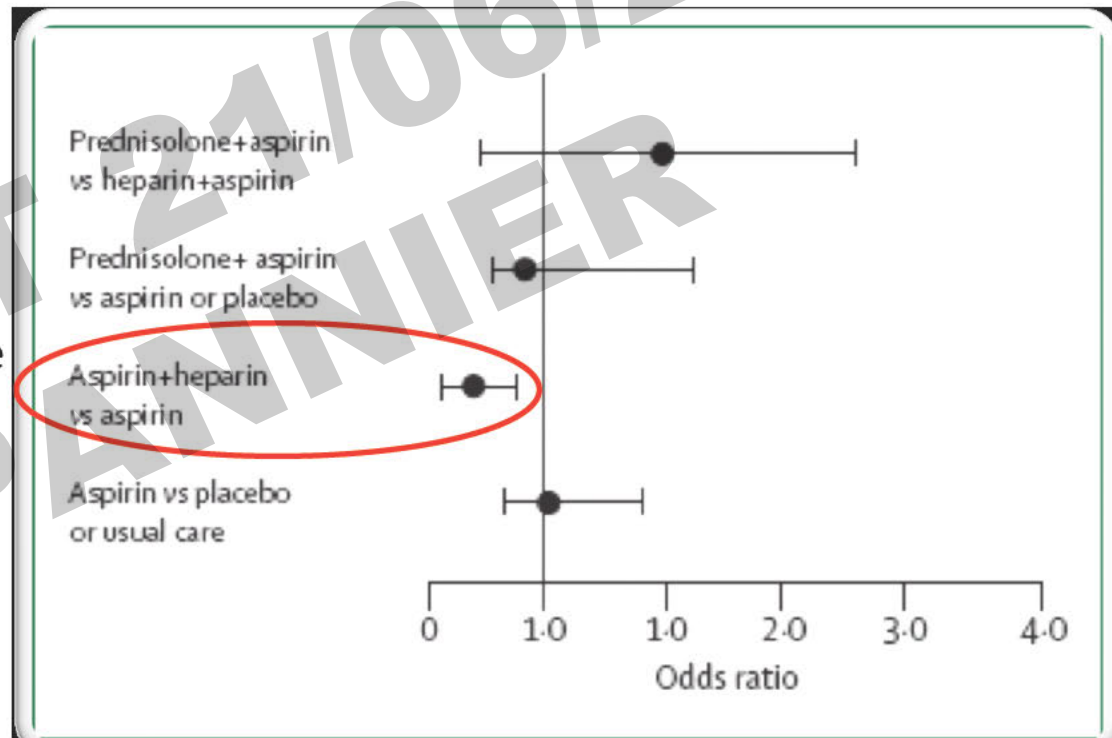
we recommend against

with or without inherited

Prévention et SAPL avec FCS récurrentes du 1^{er} T

- Aspirine (ASA)
 - 75 à 100 mg/j
 - débuté en pré-conceptionnel
- + Enoxaparine
 - dès la confirmation de grossesse
 - 4000 UI/j
 - 6000 UI/j si poids > 80kg

Traitement du 1^{er} T



Prévention et SAPL avec PVP du 2^{ème} / 3^{ème} T

Statement, LoE*/GoR†	LoA (0–10)‡
Obstetric APS	
8. In women with a high-risk aPL profile but no history of thrombosis or pregnancy complications (with or without SLE), treatment with LDA (75–100 mg daily) during pregnancy should be considered (5/D).	9.3 (1.5)
9. In women with a history of obstetric APS only (no prior thrombotic events), with or without SLE:	9.6 (0.9)
A. With a history of ≥ 3 recurrent spontaneous miscarriages <10th week of gestation and in those with a history of fetal loss (≥ 10 th week of gestation), <u>combination treatment with LDA and heparin at prophylactic dosage during pregnancy is recommended (2b/B).</u>	
B. With a history of delivery <34 weeks of gestation due to eclampsia or severe pre-eclampsia or due to recognised features of placental insufficiency, <u>treatment with LDA or LDA and heparin at prophylactic dosage is recommended considering the individual's risk profile (2b/B).</u>	9.5 (0.8)
C. With clinical 'non-criteria' obstetric APS such as the presence of two recurrent spontaneous miscarriages <10th week of gestation, or delivery ≥ 34 weeks of gestation due to severe pre-eclampsia or eclampsia, <u>treatment with LDA alone or in combination with heparin might be considered based on the individual's risk profile (4/D).</u>	8.9 (1.7)

individual's risk profile (4/D): eclampsia, treatment with LDA alone or in combination with heparin might be considered based on the miscarriages <10th week of gestation, or delivery ≥ 34 weeks of gestation due to severe pre-eclampsia or eclampsia, treatment with LDA alone or in combination with heparin might be considered based on the individual's risk profile (4/D).	(1.7) 8.9
--	-----------

Prévention et SAPL thrombotique A ou V

Statement, LoE*/GoR†

LoA (0–10)‡

11. In women with a history of thrombotic APS, combination treatment of LDA and heparin at therapeutic dosage during pregnancy is recommended (4/C).

9.8 (0.5)

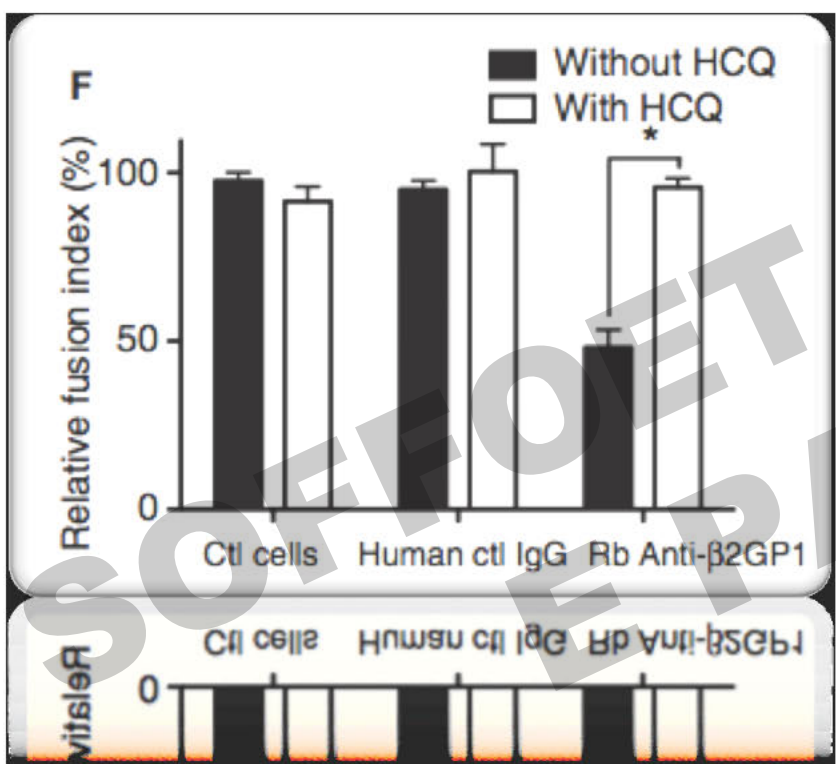
➤ Aspirine (ASA)

- 75 à 100 mg/j, intérêt de 160 mg/j dans ATCD obstétricaux sévères
- débuté en pré-conceptionnel ou au 1^{er} T de grossesse
- arrêt à 35 SA si ATCD de thromboses veineuses
- poursuite sans interruption si ATCD de thromboses artérielles

➤ + Enoxaparine

- en relais des AVK au long cours
- dès la confirmation de grossesse
- à dose curative fonction du poids en 2 injections / j
- surveillance de l'activité anti-Xa, cible 0,7 à 0,9 UI/l
- fenêtre courte en péri-partum
- reprise en PP avec relais AVK vers J10

Hydroxychloroquine et prévention de la récurrence des complications du SAPL



21/06/2019

Accepted Manuscript

HIBISCUS: HYDROXYCHLOROQUINE FOR THE SECONDARY PREVENTION OF THROMBOTIC AND OBSTETRICAL EVENTS IN PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

« HCQ use was associated with favourable outcome in 96% of cases »

Traitement du CAPS

Statement, LoE*/GoR†	LoA (0–10)‡
CAPS	
12. A. <u>Prompt treatment of infections</u> by early use of anti-infective medications in all aPL-positive individuals and <u>minimisation of interruptions in anticoagulation</u> or low INR level in patients with thrombotic APS are recommended to help prevent the development of CAPS (4/D).	9.6 (0.7)
B. For first-line treatment of patients with CAPS, <u>combination therapy with glucocorticoids, heparin and plasma exchange or intravenous immunoglobulins</u> is recommended over single agents or other combinations of therapies. Additionally, any triggering factor (eg, infections, gangrene or malignancy) should be treated accordingly (5/D).	9.7 (0.6)
In patients with refractory CAPS, B cell depletion (eg, rituximab) or complement inhibition (eg, eculizumab) therapies may be considered (4/D).	9.2 (1.0)

Traitement préventif :

- fenêtre des HBPM la plus courte possible autour de l'accouchement en cas d'ATCD de SAPL thrombotique et/ou de triple positivité aPL
- traitement sans délai des infections

Traitement curatif : utilisation combinée

- HBPM efficace
- corticoïdes (bolus de méthylprednisolone)
- échanges plasmatiques / IgIV

« Take Home Messages »

Les thrombophilies constitutionnelles et acquises sont des FDR de thromboses veineuses récidivantes

Les thrombophilies constitutionnelles ne sont pas des FDR de PVP

Le SAPL est un FDR de pertes fœtales itératives du 1^{er} trimestre et de complications obstétricales vasculaires sévères des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres

En cas de SAPL, l'ACC lupique est le plus fortement associé aux PVP

Dans le SAPL, on définit 3 phénotypes cliniques différents

Le phénotype des SAPL à risque de FCS récurrentes du 1^{er} T fait peu de complications obstétricales des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres

Attention au CAPS dans les SAPL thrombotiques

Devant une thrombose veineuse, on recherchera une thrombophilie constitutionnelle et un SAPL

En cas de PVP sévère, on recherchera systématiquement un SAPL. Un bilan de thrombophilie héréditaire n'est pas recommandé

Les HBPM n'ont pas montré leur efficacité dans la prévention des récives de PVP. Indication d'ASA seule.

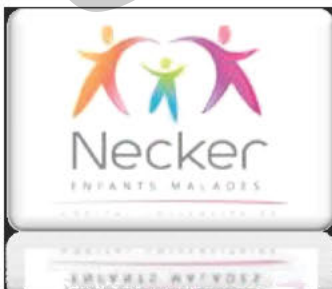
Remerciements

Laurence Loeuillet

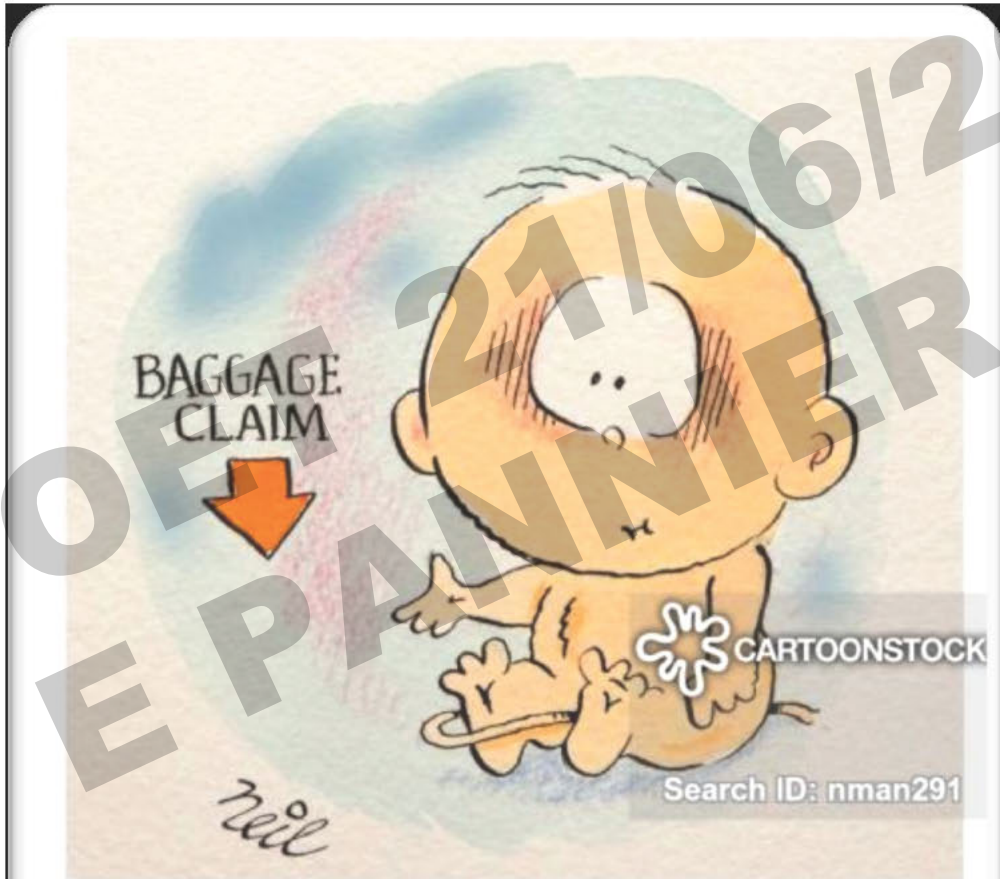
Vassilis Tsatsaris

Nathalie Costedoat-Chalumeau
Véronique Leguern
Nathalie Morel
Gaëlle Guettrot-Imbert

SOFFOET 21/06/2019
E PANNIER



SOFFO 21/06/2019
E PAINTER



I only travelled with my umbilical cord!

I only travelled with my umbilical cord!