

Thrombophilie et grossesse

congrès de L' APPAC

Biarritz, juin 2012

Dr Anne-Sophie Korganow

Service d'Immunologie Clinique et Médecine Interne

Centre national de référence des maladies auto-immunes rares

- Cas cliniques
- Le syndrome des antiphospholipides, l'hyperhomocystéinémie
- Situations de thrombophilie au cours de la grossesse
- Diagnostic et prévention des thromboses pendant la grossesse

Cas clinique n°1

Madame B, 31 ans

2007 : claudication intermittente des membres inférieurs + livedo

2008 : ischémie aigue de 3 orteils droits, oblitération politée

tabagisme

présence d' un anticoagulant circulant, ACAN 1/1280, CH50 abaissé

diagnostic : syndrome des antiphospholipides

héparine + Ilomédine, puis AVK + Plaquenil + statines

2011 : grossesse évolutive

Prise en charge ?



Critères diagnostiques de Sydney

	CRITERES DE SAPL
Critère clinique	Thrombose vasculaire Un ou plusieurs épisodes de thromboses veineuse, artérielle ou microvasculaire dans n'importe quel organe Thrombose documentée par les examens de référence ou par de l'histologie (dans ce cas sans inflammation associée)
	Atteinte obstétricale Au moins une mort fœtale <i>in utero</i> inexpliquée avec morphologie fœtale normale (échographie ou examen direct) après 10 SA Naissance prématurée avant 34 SA d'un fœtus normal liée à une éclampsie ou une prééclampsie sévère ou des signes d'insuffisance placentaire Au moins trois fausses couches inexpliquées avant la 10^{ème} SA avec caryotype des parents normaux et absence d'anomalies utérine ou hormonales chez la mère
Critère biologique	Présence d'un anticoagulant circulant à au moins deux reprises à 12 semaines d'intervalle détecté selon les directives des sociétés savantes
	Présence d'un anticardiolipide de type IgG ou IgM à taux modéré ou élevé (>40UMPL ou UGPL) à au moins de reprises à 12 semaines d'intervalle en ELISA
	Présence d'un anti β2 Glycoprotéine 1 IgG ou IgM supérieur ou 99^{ème} percentile à au moins deux reprises à 12 semaines d'intervalle en ELISA

Par ailleurs, le SAPL s'associe souvent à une thrombopénie
 Peut inclure une hypocomplémentémie, signe de gravité
 Peut être associé à un Lupus

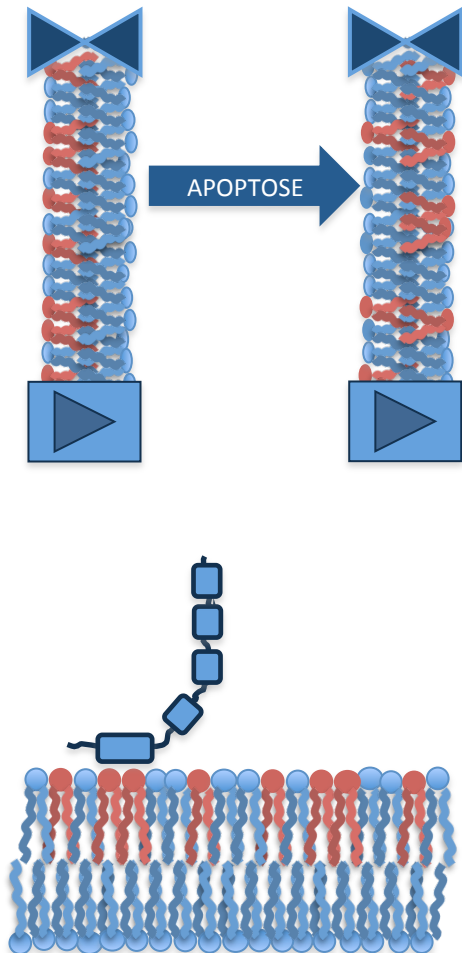


Les antigènes reconnus par les Ac antiphospholipides

- **Phospholipides anioniques**
 - Cardiolipine
 - Phosphatidylsérine

Antigènes cryptiques exposés au cours de l'apoptose

- Des cofacteurs protéiques
La Reconnaissance des PL dépend de la présence de **cofacteurs protéiques**
 - Facteurs de coagulation
 - **β 2GPI**
 - Annexine 2 et Annexine 5



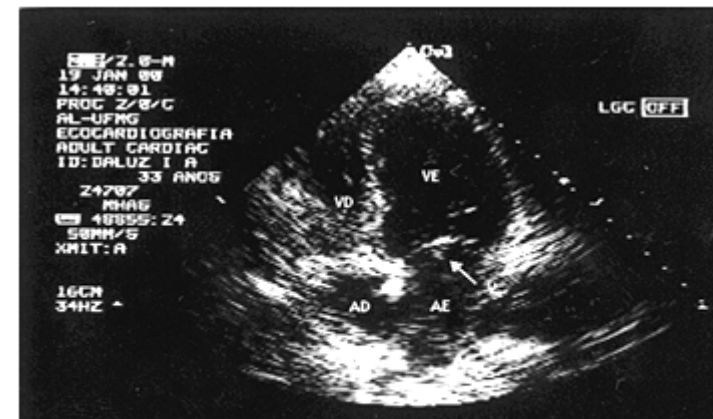
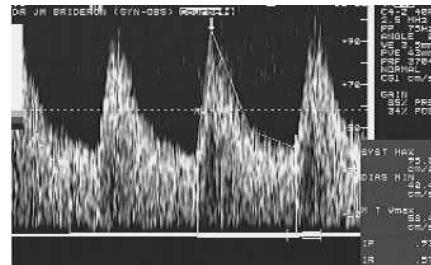
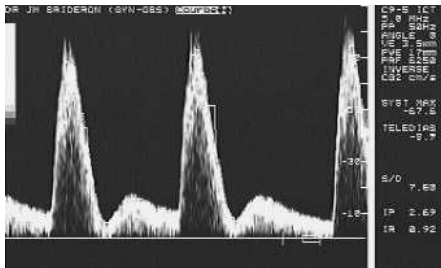
Traitement : plus de 70% d'enfants vivants

- Pas d'AVK pendant la grossesse, ni l'allaitement
- Héparine +/- aspirine

Heparine non fractionnée ou HBPM dès le diagnostic de grossesse

Activité anti-Xa ou héparinémie entre 0,5 et 1 si en curatif

- La place de l'Hydroxychloroquine
- La place des corticoides
- Surveillance des complications thrombotiques et obstétricales (Doppler utérin, Doppler ombilical)



Cas clinique n°2

Madame L, 33 ans

Mère avec une PR, une thyroïdite, une maladie de Biermer

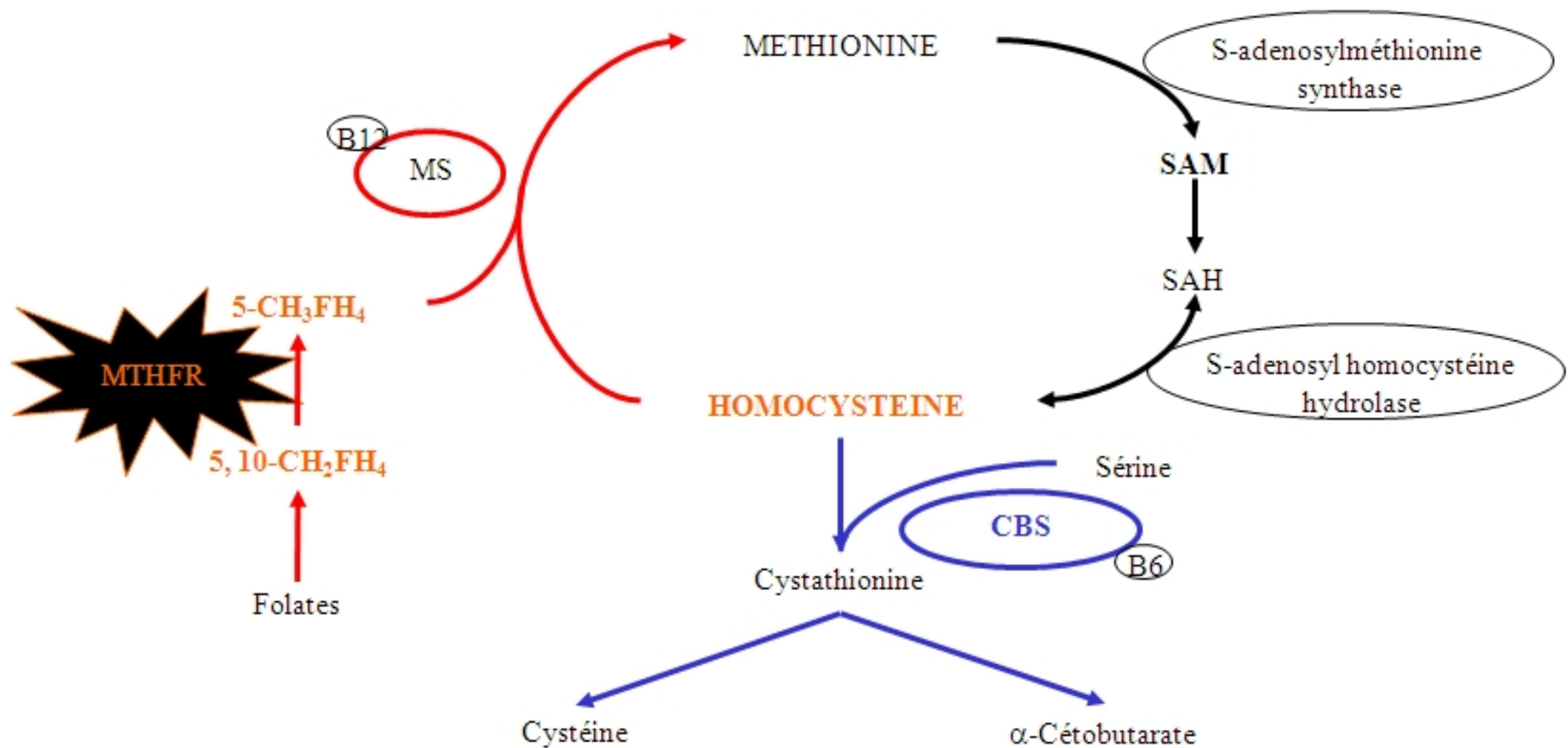
5 FC en 18 mois, avant 12 SA, y compris 2 grossesses sous Kardegic

Examen clinique normal

ACAN 1/320, Ac anti-TPO +

Hyperhomocystéinémie 51 μ mol/l

Prise en charge ?



Métabolisme de l' Homocystéine

Hyperhomocystéinémie
Modérée 15-30 μ l/l
Intermédiaire 30-100
Sévère <100

Cas clinique n°2

Madame L, 33 ans

Complément de bilan

Bilan thyroïdien normal

Dosage des folates normal sous supplémentation

Vitamine B12 à 0,14 µg/l

Anticorps anti-FI limites, gastroscopie normale

Dosage de la méthionine abaissé

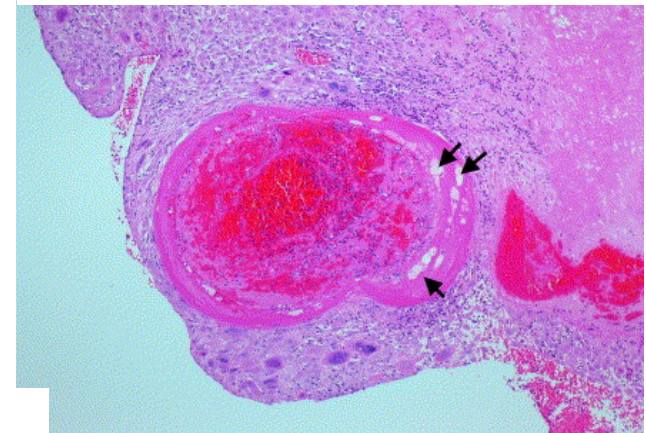
Mutation MTHFR (C677T) homozygote

Prise en charge

Aspegic + HBPM à dose préventive

Supplémentation folates (5mg) + vitamines B12

Naissance à terme d'une petite fille



Thrombophilie et grossesse : 2 constatations

1) Incidence accidents TE veineux pendant la grossesse :

0,76 à 1,72 pour 1000, soit 4 x augmenté

L'EP est une des premières causes de décès maternel des pays « développés »

Pendant les 3 trimestres, ET le post partum

2) Troubles de la vascularisation placentaire possibles

FC répétées

RCIU, oligoamnios, hématome-rétroplacentaire

Prééclampsie, éclampsie

Thrombophilie et grossesse

Etat physiologique d'hypercoagulabilité

Augmentation de la génération de fibrine

II, VII, VIII, X augmentés

Protéine S diminuée, R Prot C activée

Activation hémostatique physiologique

+

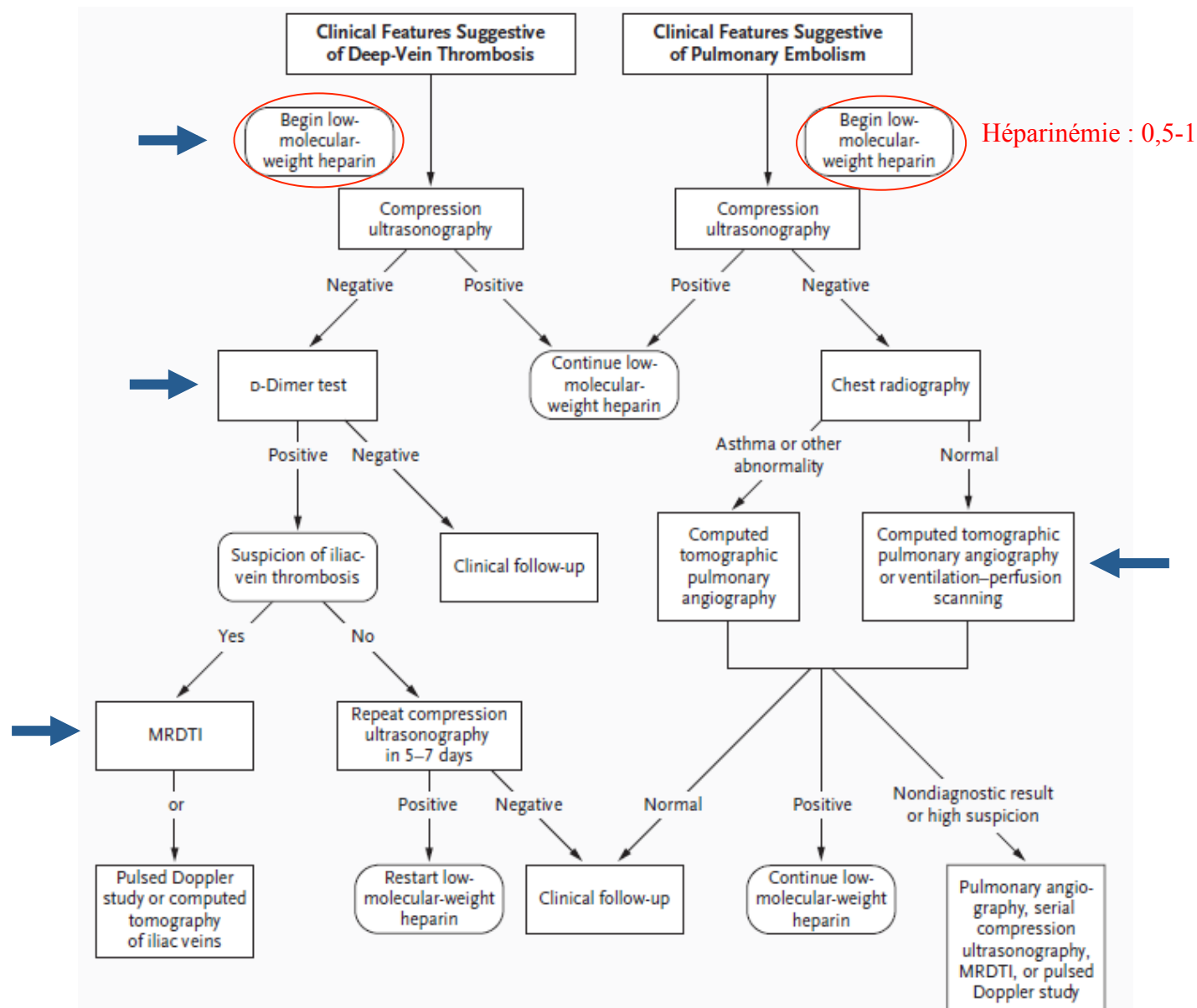
Diminution du flux veineux

Thrombophilie génétique

Table 1. Estimated Prevalence of Congenital Thrombophilia and the Associated Risk of Thromboembolism during Pregnancy in a European Population.*

Risk Factor	Prevalence %	Odds Ratio
Factor V Leiden mutation		
Heterozygous	2.0–7.0	9
Homozygous	0.2–0.5	34
Prothrombin G20210A mutation		
Heterozygous	2.0	7
Homozygous	Rare	26
Antithrombin deficiency (<80% activity)	<0.1–0.6	5
Protein C deficiency (<75% activity)	0.2–0.3	5
Protein S deficiency (<65% activity)	<0.1–0.1	3

PE Marik, LA Plante, N.Engl.J.Med. 359 : 2025 (2010)



Prévention de la MTE pendant la grossesse

Score de Y Dargaud (British J Haematology, 2009, 145 : 825)

Histoire personnelle de TVP	TVP pdt une grossesse TVcérébrale EP massive TVP dans l' enfance	6
	EP, TVP proximale (+/- OE) Avec FR transitoire TVP distale (+/- OE) TVP distale + FR	3 2 2 1
	TVP récurrente Thrombi résiduels TVP récente < 2 ans	3 3 2
Thrombophilie	Mutations homozygotes ou combinées Facteur de thrombophilie autre isolé Histoire familiale	3 1 1
Autres FR	Alitement Grossesse gémellaire Age > 35 ans BMI > 30	2 1 1 1

Prévention de la MTE pendant la grossesse

Conduite à tenir

Score de Y Dargaud (British J Haematology, 2009, 145 : 825)

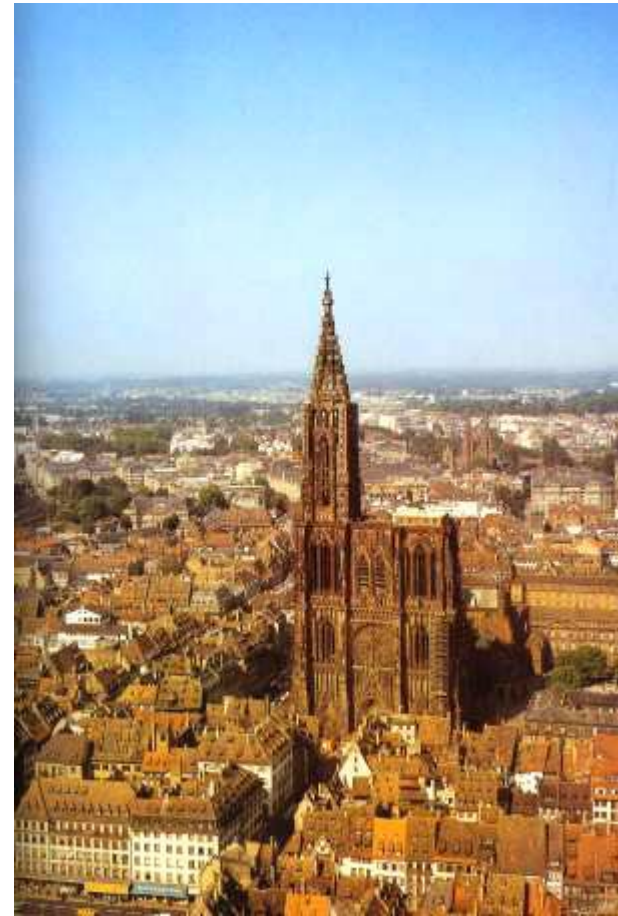
Pour tous les scores	Contention élastique classe 2
Score < 3	Pas de prophylaxie anténatale Mais en postpartum (6 semaines)
Score 3-6	Prophylaxie au 3 ^{ème} trimestre Et en postpartum
Score 6 et +	Prophylaxie toute la grossesse et en postpartum

Enoxaparin 40 mg SC / 24h

Si BMI 35 60 mg SC / 24h

Conclusion : les points importants

1. Penser au syndrome des antiphospholipides
au piège du TCA
pas d'AVK pendant la grossesse
2. L'homocystéinémie doit être « très » élevée pour être clairement significative
La compensation en folates à vie 5 mg est nécessaire
3. Un dépistage systématique d'une thrombophilie n'est pas indiqué avant une grossesse, ni après une première thrombose au cours d'une grossesse (hors EP)
4. Il faut savoir traiter avant la preuve dans certains cas
5. La place de l'écho doppler, de l'IRM, de la scintigraphie, du TDM



Je vous remercie de votre attention !