

BIO MED

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA



2023

BIOLOGIE MÉDICALE

9 & 10 MARS 2023 • Palais des Congrès de Paris Porte Maillot



Thrombophilie et Fausses Couches *ou de l'hémostase de la grossesse*



Définition 1/3 : Thrombophilie Biologique

Une thrombophilie biologique est caractérisée par la présence d'un déficit en AT, PC, PS, d'un variant FV Leiden ou FII G20210A (**thrombophilie constitutionnelle**), ou d'anticorps anti-phospholipides (**thrombophilie acquise**).

Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : propositions du GFHT 2022 (sous l'égide de Y. Gruel et P. Morange)



Définition 2/3 : Fausses Couches

Une fausse couche correspond à un avortement spontané survenant avant la 20^{ème} semaine de grossesse (SG) ou la 22^{ème} semaine d'aménorrhée (SA).

- Entre 10 et 15% des grossesses se soldent par une fausse couche. Un pourcentage qui augmente avec l'âge de la mère. Environ une femme sur trois ayant des enfants a déjà vécu une fausse couche.
- On parle de **fausse couche précoce** lorsqu'elle survient dans le premier trimestre. Elles sont les plus fréquentes et principalement observées avant la 10^{ème} SG.
- Une **fausse couche tardive** survient au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse, généralement dans le 4^{ème} et 5^{ème} mois. Elles sont plus rares (moins de 1%)
- les **fausses couches à répétition** désignent au moins 3 interruptions spontanées consécutives avant la 14^{ème} SA. Entre 1 et 5% des femmes sont concernées par les fausses couches à répétition.



Définition 3/3 : Mort Fœtale *in-utero*

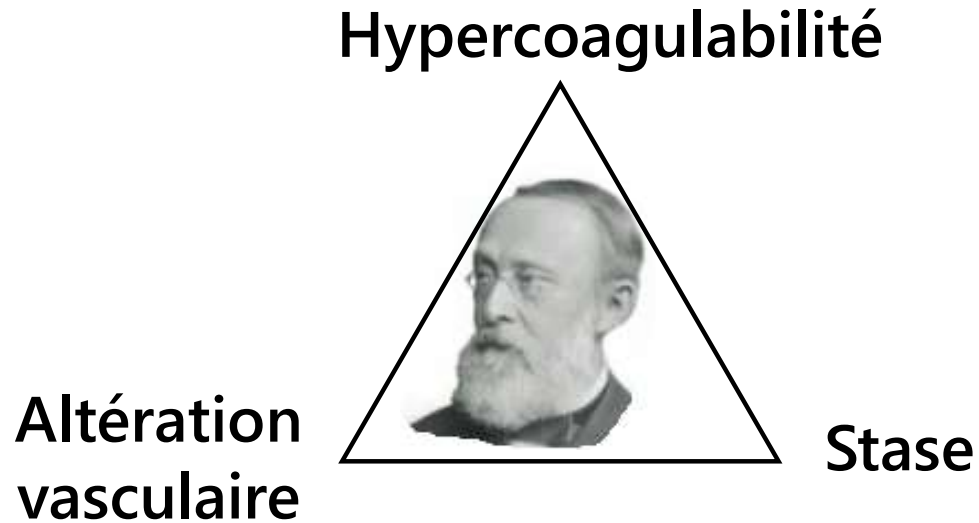
La mort fœtale in utero (MFIU), comprise dans la mortinaissance, se définit par tout décès fœtal avant la mise en travail, survenant après la limite de la viabilité fœtale telle qu'elle a été fixée par l'OMS, à savoir 22 semaines d'aménorrhées (SA) ou un poids de naissance de plus de 500 grammes.



Un détour par l'hémostase de la grossesse



Evolution de l'hémostase au cours de la grossesse : bonne illustration de la triade de Virchow (1852)





Hypercoagulabilité :

- Augmentation de la coagulation physiologique :
 - Augmentation de la synthèse du fibrinogène, des facteurs V, IX, X, vWF et VIII => augmente la thrombinoformation
- Diminution de l'anticoagulation physiologique :
 - Diminution de la synthèse de la Protéine S => résistance à la protéine C activée
- Diminution de la fibrinolyse
 - Augmentation des inhibiteurs de l'activation du plasminogène (PAI-1 et PAI-2)
 - Diminution de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)



Augmentation de la Stase :

- Débute au premier trimestre et est maximum à la 36^{ème} semaine
- Veino-dilatation induite par la progestérone
- Compression pelvienne due à l'utérus gravide
- Compression pulsatile de la veine iliaque gauche par l'artère iliaque droite
 - **80% des ETEV surviennent à gauche +++**
 - Les TVP proximales sont plus fréquentes que les TVP distales +++

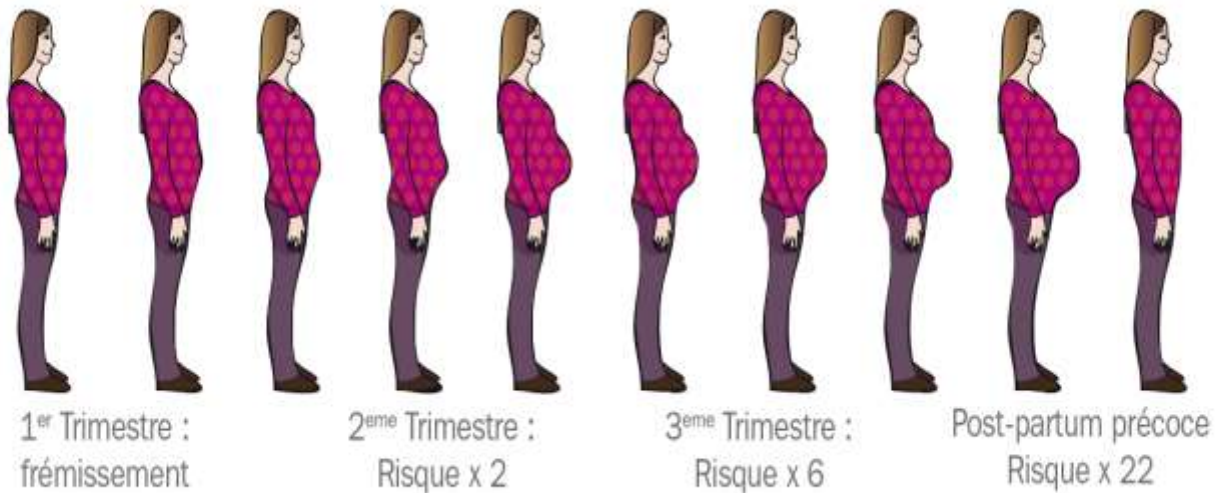


Altérations Vasculaires :

- Distension veineuse pendant la grossesse
- Dommages liés à l'accouchement ++ et à ses suites



Evolution de l'hémostase et risque de MTEV



Grossesse sans marqueur de thrombophilie

Post-partum précoce = 3 premières semaines



Inherited thrombophilic defect	Incidence in general population	Estimated RR in pregnancy OR (95%CI)		Absolute risk of VTE, ¹ % of pregnancies (95% CI)	
		No Pregnant		Studies with positive family history	Non-family studies
Heterozygous FVL	2.0–7.0	8.3 (5.4–12.7)	3-9	3.1 (2.1–4.6)	1.2 (0.8–1.8)
Homozygous FVL	0.2–0.5	34.4 (9.9–120)	34-80	14.0 (6.3–25.8)	4.8 (1.4–16.8)
Heterozygous PGM	2.0	6.8 (2.5–18.8)	1.2-10.8	2.6 (0.9–5.6)	1.0 (0.3–2.6)
Homozygous PGM	Very rare	26.4 (1.2–559)	26	–	3.7 (0.2–78.3)
AT deficiency ²	<0.1–0.6	4.7 (1.3–17)	5	3.0 (0.08–15.8)	0.7 (0.2–2.4)
Protein C deficiency ³	0.2–0.3	4.8 (2.2–10.6)	5	1.7 (0.4–8.9)	0.7 (0.3–1.5)
Protein S deficiency ³	<0.1–0.1	3.2 (1.5–6.9)	3	6.6 (2.2–14.7)	0.5 (0.2–1.0)



Score de Lyon : Score de Risque pendant la grossesse

Calcul du Score de risque.

Antcdt personnel de VTE	VTE durant la grossesse Thrombose veineuse cérébrale EP massive VTE < 16 ans	6
	EP ou DVT proximale spontanée ou liée aux oestrogènes	3
	EP ou DVT proximale induite par un facteur de risque transitoire	2
	DVT distale du mollet spontanée ou liée aux oestrogènes	2
	DVT distale du mollet induite par un facteur de risque transitoire	1
	VTE récidivante	3
	Thrombus veineux résiduel	3
	VTE récente (< 2 ans)	2
Thrombophilie	Mutations homozygotes Thrombophilies combinées	3
	Déficit en Prot C, en Prot S, mutation hétérozygote du Fct V G1691A ou mutation du Fct II G2021A	1
	Histoire familiale de VTE sévère ou récidivante en l'absence d'hypercoaguabilité détectée	1
Autres facteurs de risque	Repos au lit	2
	Grossesse multiple	1
	BMI > 30	1
	Âge > 35 ans	1



Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study

Y. DARGAUD,* L. RUGERI,* C. FLEURY,† C. BATTIE,‡ P. GAUCHERAND,‡ C. HUISSOUD,§
R. C. RUDIGOZ,|| H. DESMURS-CLAVEL,¶ J. NINET¶ and M. C. TRZECIAK*

Lyon-VTE score based strategy for LMWH prophylaxis	Score < 3: No LMWH ante-partum; LMWH postpartum	Score 3-5: LMWH during 3rd trimester; LMWH postpartum	Score ≥ 6: Early LMWH during antepartum; LMWH postpartum
Number of patients, n = 445	158	153	134
Number of pregnancies, n = 542			
Personal history of VTE	36 (22.7%)	141 (92%)	134 (100%)
Thrombophilia	125 (79.1%)	102 (66.7%)	55 (41%)
Prophylaxis with LMWH by score	139 (=158 -19)	172 (=153 +19)	134
VTE occurred during antepartum (0.37%)	1	0	1
VTE occurred during postpartum (0.73%)	0	3	1
Bleeding complications (0.37%)	2	0	0



Recommandations Internationales pour une prophylaxie en ante et/ou post-partum chez des femmes avec thrombophilie mais sans antécédent personnel de TVP

Type of hereditary thrombophilia	Family history of VTE (1st degree)	ACCP 2012		RCOG 2015		ASH 2018		GTH 2019	
		Antepartum	Postpartum	Antepartum	Postpartum	Antepartum	Postpartum	Antepartum	Postpartum
Factor V Leiden heterozygous	Negative	No	No	+/-	+/-	No	No	+/-	+/-
	Positive	No	Yes	+/-	Yes	No	No	+/-	Yes
Prothrombin mutation heterozygous	Negative	No	No	+/-	+/-	No	No	+/-	+/-
	Positive	No	Yes	+/-	Yes	No	No	+/-	Yes
Protein C deficiency ^a	Negative	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
	Positive	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Protein S deficiency ^a	Negative	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
	Positive	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Antithrombin deficiency ^a	Negative	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
	Positive	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Factor V Leiden homozygous	Negative	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	Positive	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Prothrombin mutation homozygous	Negative	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
	Positive	Yes	Yes	Yes	Yes	No recommendation ^b	Yes	Yes	Yes
Combined factor V and prothrombin mutation	Negative	No recommendation	No recommendation	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	Positive	No recommendation	No recommendation	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes



Problèmes :

- Majorité de ces scores et essais ont pour critères d'exclusions les «*miscarriages*», RCIU, HELLP, pré-éclampsies,....
- Actuellement, en dehors du SAPL il n'y a pas de preuves clairement établies pour l'implication de la Thrombophilie dans les fausses couches à répétition
- Compte tenu de l'évolution de l'hémostase au cours de la grossesse, il semble logique de considérer que la Thrombophilie puisse augmenter le risque de MFIU (*manque de validation clinique*)



Thrombophilie Acquisie : SAPL



Définitions : Syndrome des anti-Phospholipides (SAPL)

On peut considérer un SAPL si **au moins un** des critères cliniques **ET** **au moins un** des critères biologiques suivants sont présents :

PNDS Octobre 2022 d'après :

Miyakis S et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti-phospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006)



SAPL : Critères Cliniques

- **Thrombose vasculaire** : Présence d'un ou plusieurs épisodes de thrombose veineuse, artérielle ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un examen d'imagerie validé (dans le cadre d'une stratégie de diagnostic validée) et/ou histologique.
- **Critères obstétricaux** : **au moins un décès inexpliqué** d'un fœtus morphologiquement normal à un terme de 10 semaines d'aménorrhée au moins, avec une morphologie fœtale normale en échographie ou à l'examen clinique du fœtus ; Ou **une ou plusieurs naissances prématurées** d'un nouveau-né morphologiquement normal avant un terme de 34 semaines d'aménorrhée en raison : (i) d'une éclampsie ou d'une prééclampsie sévère ou (ii) d'une autre cause de signes reconnus d'insuffisance placentaire ; Ou **trois ou plus avortements spontanés successifs avant un terme de 10 semaines d'aménorrhée**



SAPL : Critères Biologiques

- Présence d'au moins un anticorps anti-phospholipide à au moins deux reprises à 12 semaines d'intervalle :
 - Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (ACCL), détecté selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
 - Présence d'IgG ou d'IgM anti-cardiolipine (ACL) dans le sérum ou le plasma, à un titre modéré ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^{ème} percentile), mesuré par un test ELISA standardisé
 - Présence d'IgG ou d'IgM anti- β 2 glycoprotéine 1 (β 2GPI) dans le sérum ou le plasma, à un titre > 99^{ème} percentile, mesuré par un test ELISA standardisé.



SAPL : Programmation de la Grossesse => Buts

- Identifier les situations où la grossesse serait déconseillée
- Eviter les complications thrombotiques maternelles
- Eviter la survenue de FC spontanées précoces dans le SAPL (< 10 SA) ou de complications maternelles et fœtales plus tardives (> 10 SA) liées à une insuffisance vasculaire placentaire
- Définir le traitement anti-thrombotique adéquat, en informant la nécessité de l'arrêt des AVK au plus tôt avec un relai HBPM.



SAPL : Programmation de la Grossesse => Buts

- Identifier les situations où la grossesse serait déconseillée
- Eviter les complications thrombotiques maternelles
- Eviter la survenue de FC spontanées précoces dans le SAPL (< 10 SA) ou de complications maternelles et fœtales plus tardives (> 10 SA) liées à une insuffisance vasculaire placentaire
- Définir le traitement anti-thrombotique adéquat, en informant la nécessité de l'arrêt des AVK au plus tôt avec un relai HBPM.



Prise en charge du SAPL pendant la grossesse :

- Risque obstétrical
 - Corrélé à la présence d'un ACCL et plus important chez les « *triple positifs* »
 - SAPL thrombotique => risque > SAPL Obstétrical
 - Malgré traitement antithrombotique => **risque obstétrical 30%**
- Traitement antithrombotique
 - Traitement adapté => 90 % d'enfant vivants vs < 50% sans traitement
 - Principe : **aspirine à dose anti-agrégante (100 mg) jusqu'à 35-36 SA + HBPM**
- SAPL avec ATCD de TVP ou de TA => Aspirine + HBPM dose **CURATIVE**
- SAPL Obstétrical sans ATCD thrombotique => Aspirine + HBPM dose **PREVENTIVE**
- Patientes ayant une biologie anti-phospholipide isolée sans antécédent thrombotique ou obstétrical
 - L'acide acétylsalicylique est recommandé, notamment en cas de LS associé. L'adjonction d'HBPM à dose préventive peut se discuter selon le type de biologie anti-phospholipide, notamment en présence d'un ACCL (et a fortiori de triple positivité).

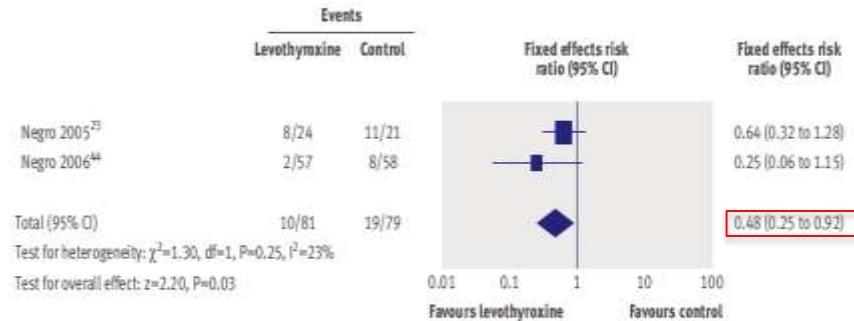


Un petit détour par l'auto immunité et FC



La Thyroïdite à fonction Thyroïdienne conservée

- Les femmes avec une fonction thyroïdienne conservée* et des anticorps anti-TPO ont 3x plus de risque de FC et 2x plus de prématurité
- Une supplémentation par Levothyroxine 50µg diminue ces risques



*

TSH < 2.5 mUI/l (HAS 2017)

TSH < 3 mUI/l (AACE 2002)



Fausses couches à répétition avec ou sans thrombophilie

Que peut-on proposer



Aspirine et Fausses Couches :
Légende Urbaine ?
Ca Marche ?



Snif..... :

Preconception Low Dose Aspirin and Pregnancy Outcomes: Findings from the EAGeR (Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction) Randomized Trial

Enrique F. Schisterman, Ph.D.¹, Robert M. Silver, M.D.² [Professor], Laurie L. Lesher, MBA², David Faraggi, Ph.D.³ [Professor], Jean Wactawski-Wende, Ph.D.⁴ [Professor], Janet M. Townsend, M.D.⁵ [Professor], Anne M. Lynch, M.D.⁶, Neil J. Perkins, Ph.D.¹, Sunni L. Mumford, Ph.D.¹, and Noya Galai, Ph.D.³



- Essai multicentrique randomisé double aveugle EAGeR
- 2301 femmes entre 18 et 40 ans avec 1 ou 2 FC
- 2 bras avec randomisation : 81 mg aspirine (n=1145) ou placebo (n=1156) pendant au moins 6 cycles et jusqu'à 36 SA

- **Pas de différence significative d'enfants vivants entre les 2 bras : 58% Aspirine vs 53% Placebo (p=0,0984)**



Et si ...

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

The Effect of Preconception-Initiated Low-Dose Aspirin on Human Chorionic Gonadotropin–Detected Pregnancy, Pregnancy Loss, and Live Birth

Per Protocol Analysis of a Randomized Trial

Ashley I. Naimi, PhD; Neil J. Perkins, PhD; Lindsey A. Sjaarda, PhD; Sunni L. Mumford, PhD; Robert W. Platt, PhD; Robert M. Silver, MD; and Enrique F. Schisterman, PhD



- Analyse en *per-protocol* de l'essai multicentrique randomisé double aveugle EAGeR
- 1228 femmes entre 18 et 40 ans avec 1 ou 2 FC
- 2 bras avec randomisation : 81 mg aspirine (n=615) ou placebo (n=613) pendant au moins 6 cycles et jusqu'à 36 SA

- **Augmentation d'enfants vivants de 30 % à condition :**
 - Prise en préconceptionnel jusqu'à 36 SA
 - **Observance au moins 4 jours/semaine**



Aspirine OK et si on rajoutait une HBPM ?



Alife : FC récurrentes => HBPM + Aspirine / Aspirine /Placébo

- Essai randomisé n= 364 avec FC < 20 SG
- Aspirine (81 mg) démarrée lors de la randomisation (soit en préconceptionnel soit < 6 SG) et poursuivie jusqu'à 36 SA
- Nadroparine 2850 U démarrée à 6 SG et poursuivie pendant la grossesse
- Critères d'exclusion : SAPL, Dysthyroïdie, Diabète, ATCD de MTEV
- Environ 13% de patientes avec thrombophilie



Alife : FC récurrentes => HBPM + Aspirine / Aspirine /Placébo

Table 2. Live-Birth Rate (Primary Outcome).*

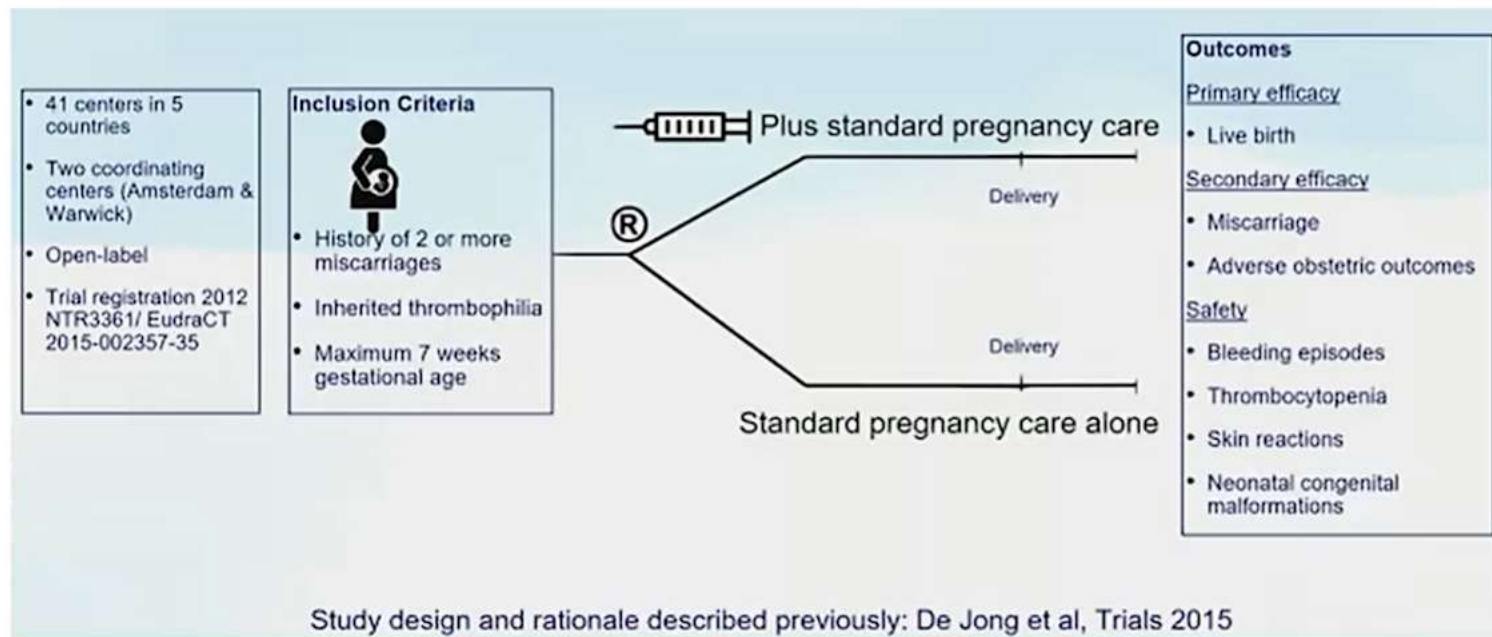
Variable	Aspirin plus Nadroparin	Aspirin Only	Placebo	P Value
Intention-to-treat population				
No. of patients	123	120	121	
Live birth — no. (%)	67 (54.5)	61 (50.8)	69 (57.0)	0.63
Relative risk (95% CI)	0.96 (0.76 to 1.19)	0.89 (0.71 to 1.13)	1.00	
Absolute difference in live-birth rate (95% CI) — %	-2.6 (-15.0 to 9.9)	-6.2 (-18.8 to 6.4)	—	
Women who became pregnant				
No. of patients	97	99	103	
Live birth — no. (%)	67 (69.1)	61 (61.6)	69 (67.0)	0.52
Relative risk (95% CI)	1.03 (0.85 to 1.25)	0.92 (0.75 to 1.13)	1.00	
Absolute difference in live-birth rate (95% CI) — %	2.1 (-10.8 to 15.0)	-5.4 (-18.6 to 7.8)	—	



Résultats de l'étude ALIFE 2 : HBPM ou soins standards pour la femme atteinte de thrombophilie héréditaire et faisant des fausses couches récurrentes ?

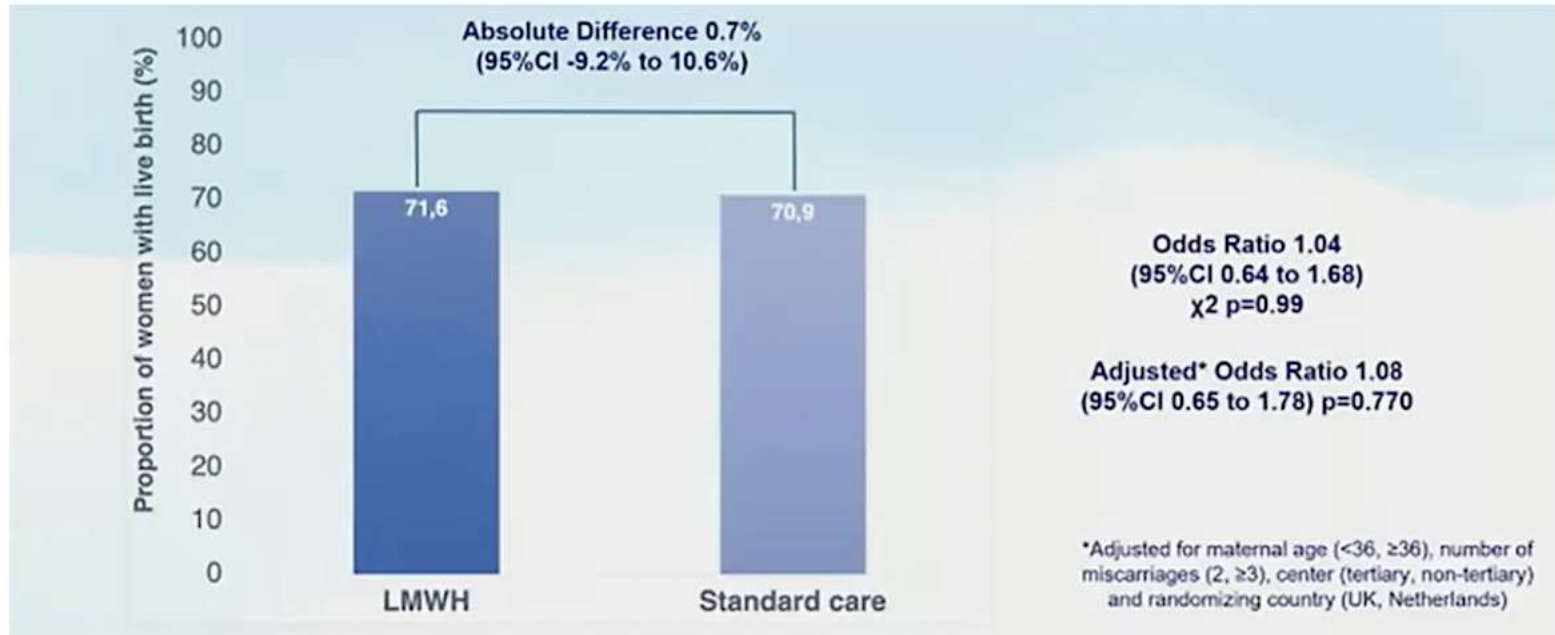


Alife 2 : Thrombophilie, FC récurrentes et HBPM



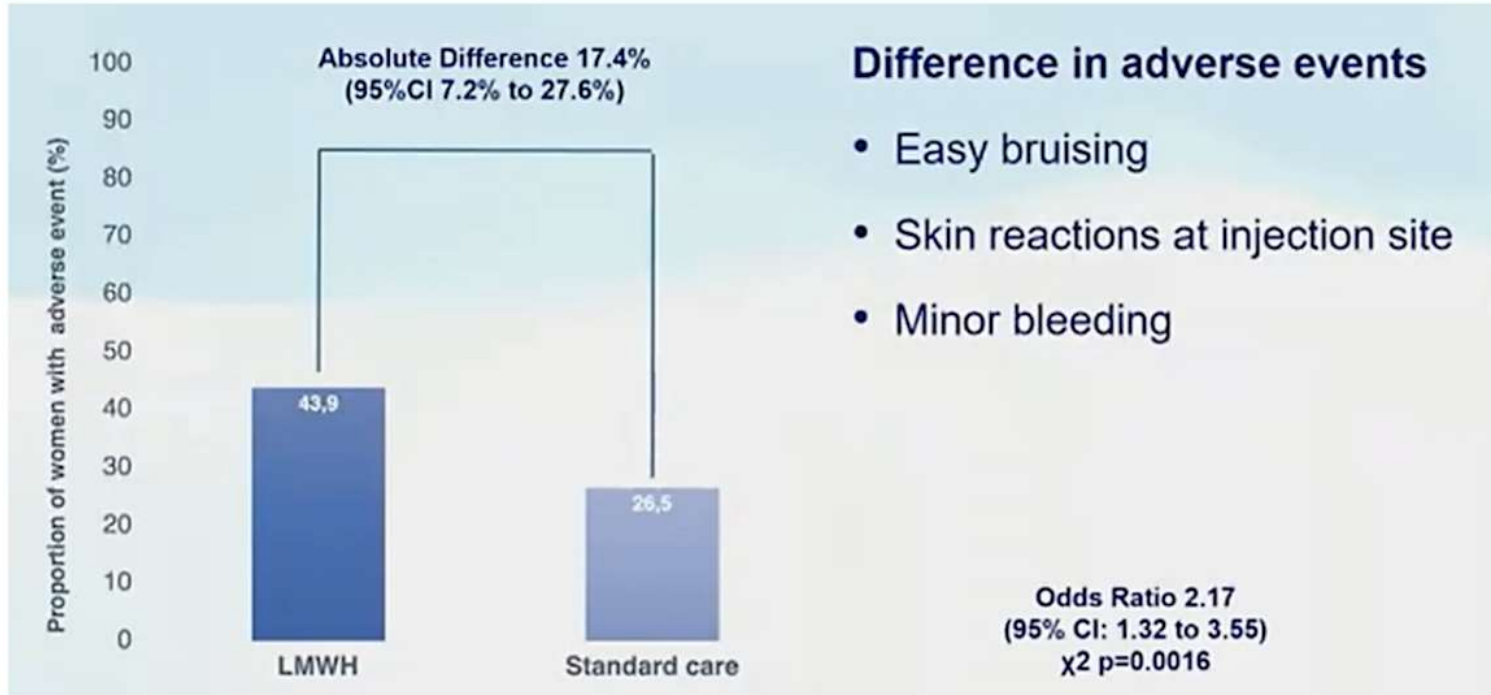


Alife 2 : Thrombophilie, FC récurrentes et HBPM





Alife 2 : Thrombophilie, FC récurrentes et HBPM





Commentaires :

- Essais Spin (non présenté), Alife et Alife 2 l'introduction de l'HBPM est tardive (entre 4 et 6 semaines)
- On peut penser que pour les FC précoces (en dehors de l'aneuploidie) => problème d'implantation (invasion trophoblastique)
- L'héparine favorise cette invasion trophoblastique
- Alors faut-il démarrer plus tôt ?



Recurrent IVF Failure and Thrombophilia

Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: A prospective randomized placebo-controlled trial

H. Qublan, Z. Amarin, M. Dabbas, A.-E Farraj, Z. Beni-Merel, H. Al-Akash, ...show all

- 83 femmes avec au moins 3 échecs de FIV et 1 facteur de Thrombophilie
- 42 femmes avec enoxaparine 40 mg/j le jour du transfert et poursuivi pour toute la grossesse vs 41 femmes avec placebo
- Grossesses obtenues : 31% vs 9.6% ($p < 0.05$)
- Enfants vivants : 23.8% vs 2.8 % ($p < 0.05$)



Conclusions :

- Thrombophilie et FC précoces => pas assez de preuves établies
- Thrombophilie et MFIU
 - Participe vraisemblablement compte tenu de l'évolution de l'hémostase pendant la grossesse
- L'auto-immunité joue son rôle (SAPL, Lupus, Thyroïde,....)
- L'aspirine améliore le pourcentage d'enfants vivants à condition :
 - De la prise en pré-conceptionnel
 - De l'observance
- Les HBPM (prise tardive), thrombophilie ou non, n'ont pas d'effets
- **HBPM prise précoce, efficacité à confirmer par des essais cliniques**



Merci pour votre attention