

# SAPL : Grossesse & Complications Obstétricales

Olivier Feugeas, CHU Strasbourg &

Laboratoire Assia, Groupe Bio67

30<sup>ème</sup> Séminaire de Biologie Hospitalière  
Les Ménuires, 16 mars 2010

# Rappel : définition du Sd des AC anti-phospholipides (SAPL) (*Consensus de Sapporo, 1998*)

A  
S  
S  
O  
C  
I  
A  
T  
I  
O  
N

≥ 1 manifestation clinique :

- » thromboses artérielle ou veineuse ou de petits vaisseaux de n'importe quel organe (confirmée par imagerie, doppler ou anapath.)
- OU
- » morbidité obstétricale

1 anomalie biologique confirmée sur 2  
déterminations séparées d'au moins 6 semaines

- LA recherchés selon les critères de 1995
- Ac anticardiolipides IgG ou M à taux élevé ou moyen

*Wilson WA. International consensus statement on preliminary classif. criteria for definite antiphospholipide syndrome: Arthritis 1999; 42: 1309*

# Rappel : définition du Sd des AC anti-phospholipides (SAPL) (*Consensus ISTH de Sydney, 2005*)

A  
S  
S  
O  
C  
I  
A  
T  
I  
O  
N

≥ 1 manifestation clinique :

- » thromboses artérielle ou veineuse ou de petits vaisseaux de n'importe quel organe (confirmée par imagerie, doppler ou anapath.)
- OU
- » morbidité obstétricale

1 anomalie biologique confirmée sur 2  
déterminations séparées d'au moins 12 semaines

- Lupus anticoagulant
- Ac anticardiolipides > 40 GPL ou MPL
- Ac anti  $\beta$ 2GP1 > 99<sup>ème</sup> percentile

&

Détection entre APL et la clinique < 5 ans

# Rappel : définition du Sd des AC anti-phospholipides

- ✓ La symptomatologie est provoquée par des phénomènes de thrombose sur une paroi vasculaire saine :
  - ✦ vaisseau de tout calibre
  - ✦ risque important de récurrence
  - ✦ risque d'embolie
- ✓ La localisation déterminera la symptomatologie :
  - ✦ Veines des **MS ou MI**
  - ✦ **Artères cérébrales - sinus veineux** : accidents ischémiques répétés, comitialité, thrombose veineuse cérébrale, chorée, myélopathie, NORB, Syndrome démentiel

*Wilson WA. International consensus statement on preliminary classific. criteria for definite antiphospholipide syndrome: Arthritis 1999; 42: 1309*

# Rappel : définition du Sd des AC anti-phospholipides

- ✦ **Atteinte cardiaque** : valvulopathie souvent asymptomatique, infarctus rare, cardiomyopathie, HTA pulmonaire
  - ✦ **Atteinte dermatologique** : phlébite superficielle, ulcérations et purpura nécrotique, livedo....
  - ✦ **Atteinte rénale**
  - ✦ **Atteinte hépatique**
  - ✦ **Nécrose hémorragique des surrénales**
  - ✦ **Ostéonécrose aseptique**
  - ✦ **Perforation de la cloison nasale**
- ✓ Le Syndrome catastrophique des aPL: défaillance multiviscérale par thromboses répétées.

*Wilson WA. International consensus statement on preliminary classific. criteria for definite antiphospholipide syndrome: Arthritis 1999; 42: 1309*

# Rappel : définition du Syndrome des AC anti-phospholipides

## Morbidité obstétricale :

- »  $\geq 3$  FC spontanées inexplicées sans cause anatomique, génétique ou hormonale retrouvée ( $< 10$  SA)
- »  $\geq 1$  mort fœtale  $> 10$  SA
- »  $\geq 1$  accouchement prématuré  $< 34$  SA d'un enfant morphologiquement normal, associé à une pré-éclampsie sévère ou à une insuffisance placentaire

*Wilson WA. International consensus statement on preliminary classif. criteria for definite antiphospholipide syndrome: Arthritis 1999; 42: 1309*

Oups !

Un petit rappel sur la thrombose

# Principaux Facteurs Biologiques de Risque de MTEV

## *Facteurs constitutionnels*

	Patient thrombophilique	Population Générale	Risque Relatif
Déficit en AT	1 - 2 %	0.1 – 0.3 %	<b>25 – 80</b>
Déficit en PC	2 - 3 %	0.2 – 0.5 %	3 – 10
Déficit en PS	2 – 3 %	0.2 – 0.5 %	7
Facteur V Leiden	<b>10 – 20 %</b>	3 -7 %	7 (70)
Mutation 20210 FII	5 - 6 %	2 – 6 %	3 (30) ?

# Principaux Facteurs Biologiques de Risque de MTEV

*Facteurs constitutionnels ou acquis*

	Patients Thrombophiliques	Population générale
Hyperhomocystéinémie	10 – 20 %	1 – 3 %
Augmentation FVIIIc	10 – 15 %	6 – 8 %
Augmentation Lp(a)	15 – 20 %	6 – 8 %

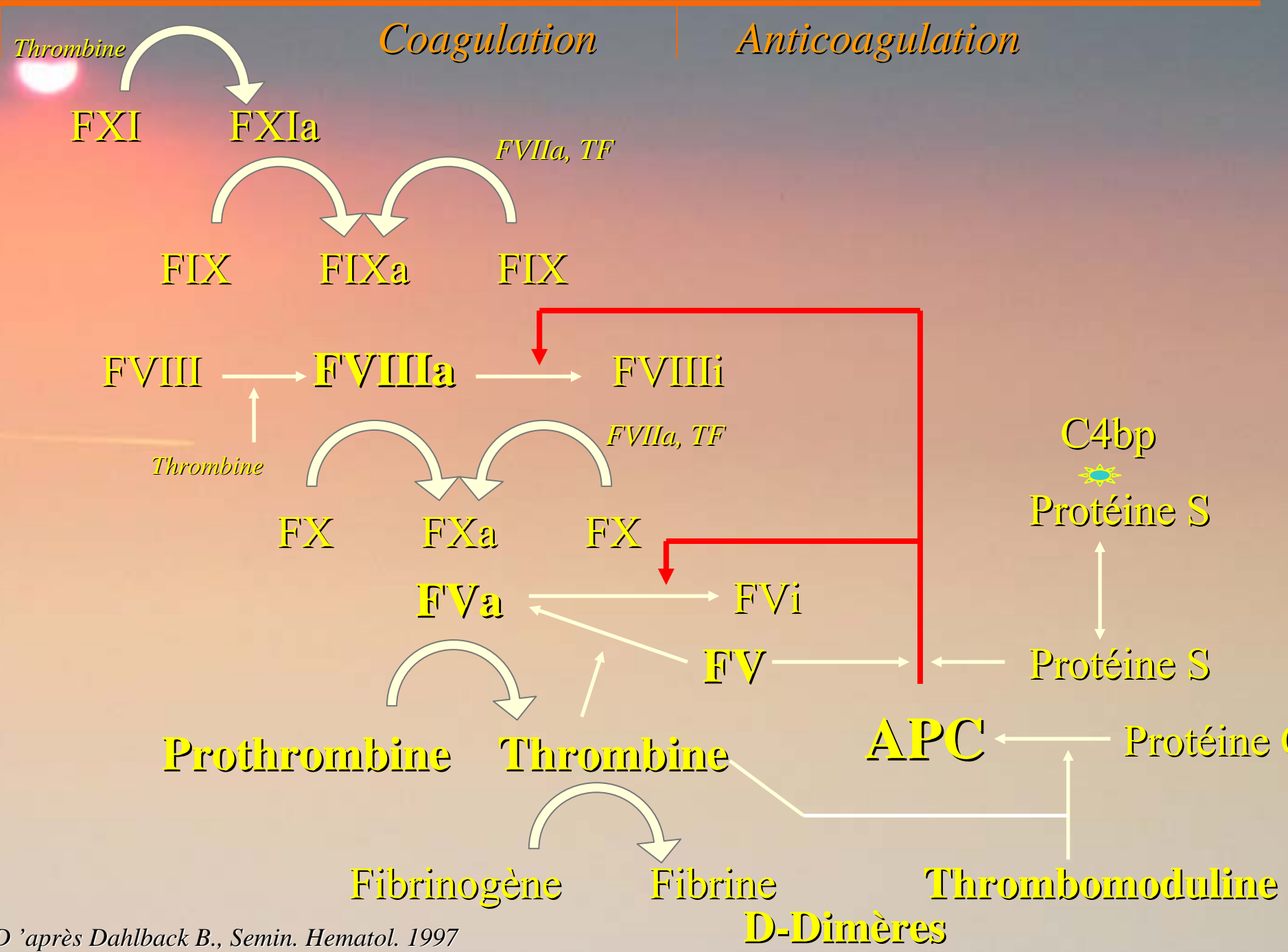
+ **Syndrome d'activation de la Coagulation** (*FVIII, D-Dimères, F1+2,...*)

+ **Syndromes dysimmunitaires** (*SAPL, Thyroïde, auto-immunité,...*)

***Et la grossesse dans tout ça !!!***

***Risque Relatif de 5 - 6***

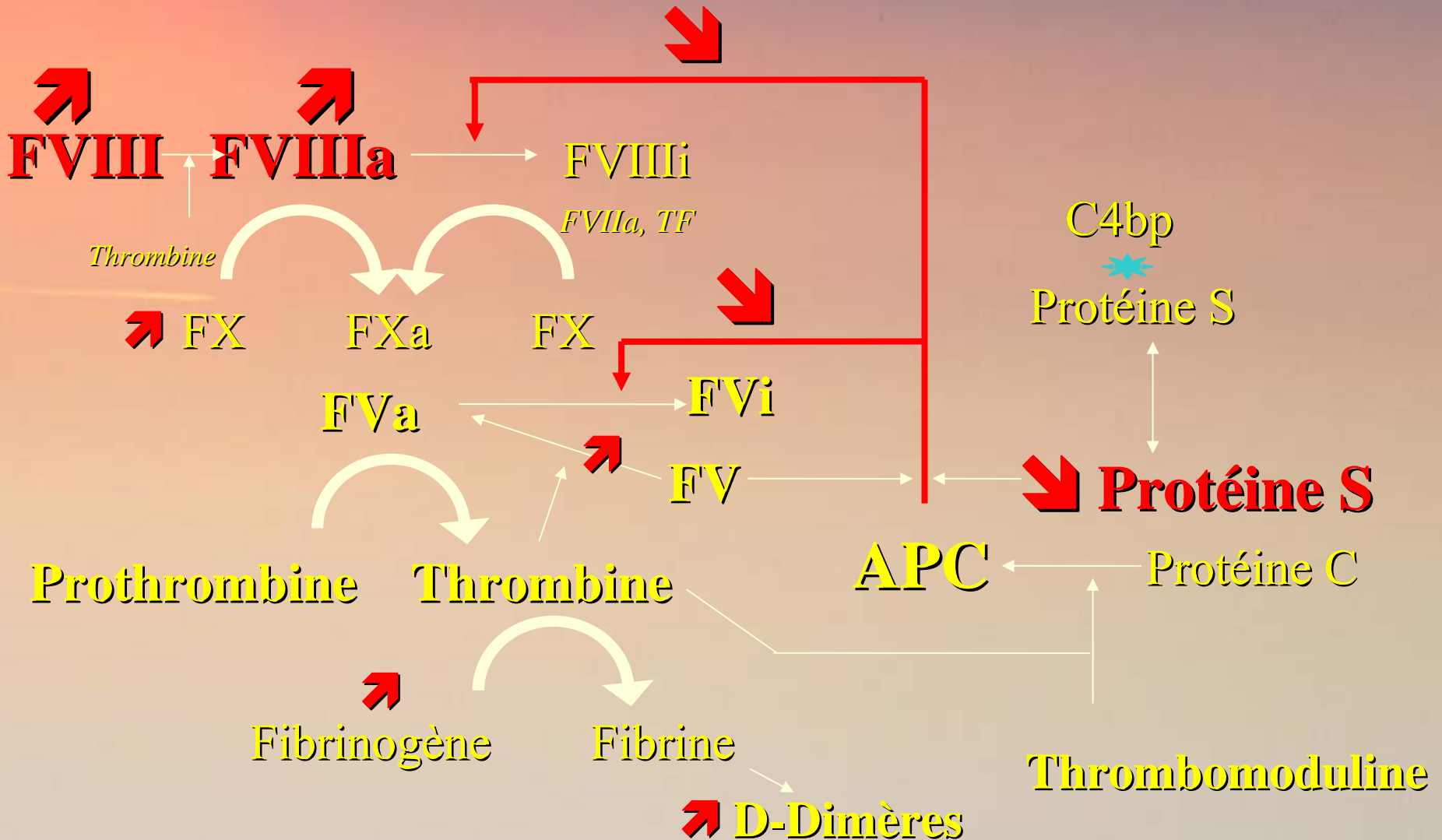
+ ***Anomalies de la Fibrinolyse !!! !!!***



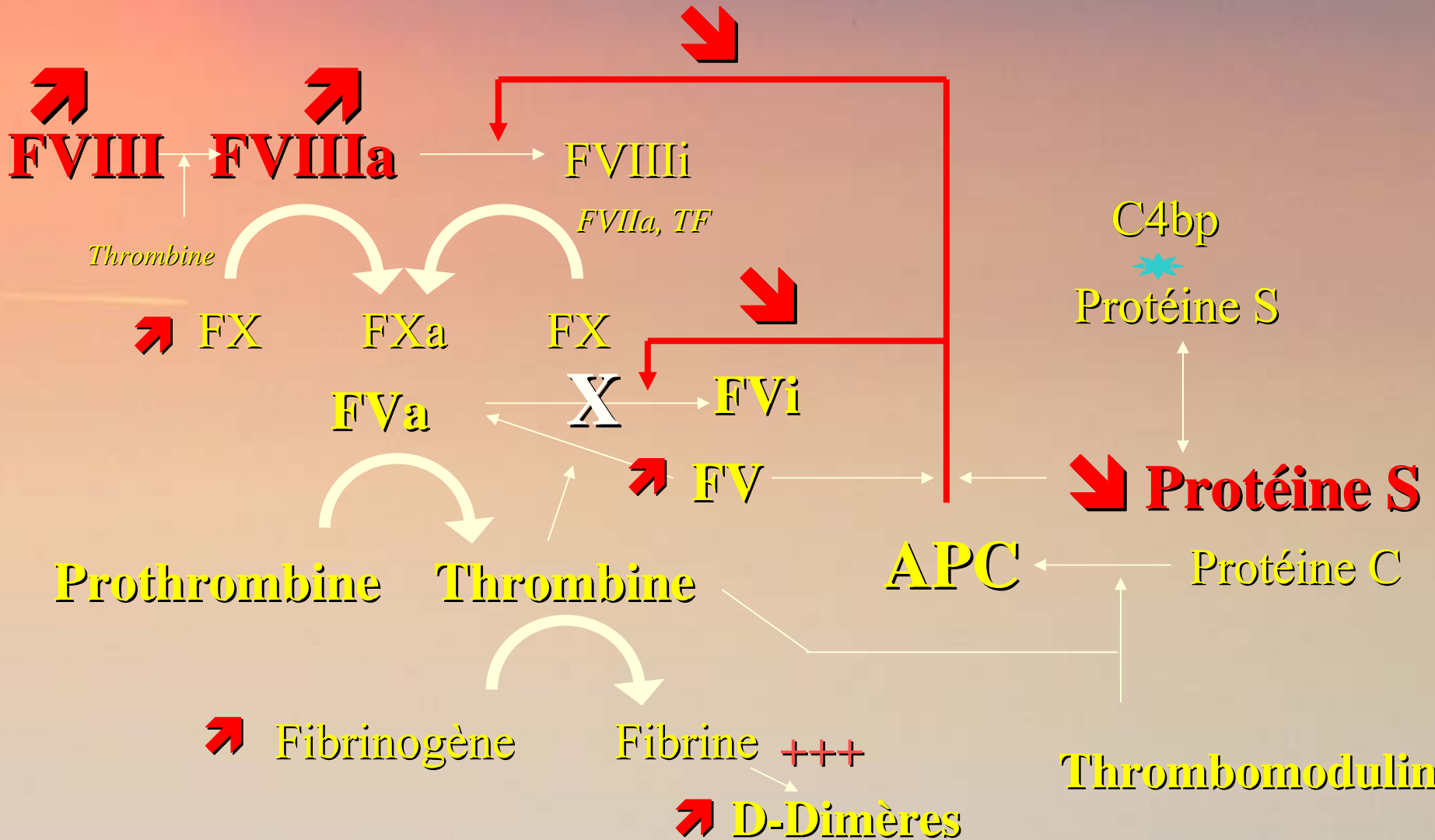
D'après Dahlback B., Semin. Hematol. 1997

# Effets de la grossesse sur l'hémostase

(les plus importants)



# Grossesse + Facteur V



# D-Dimères et grossesse

*étude menée sur 136 femmes indemnes de pathologie thrombophilique*

## • Résultats :

- 1<sup>er</sup> trimestre ( $\leq 16$  SA)
  - **469  $\pm$  236 ng/ml**
- 2<sup>ème</sup> trimestre (17-27 SA)
  - **823  $\pm$  407 ng/ml**
- 3<sup>ème</sup> trimestre (28-40 SA)
  - **1 187  $\pm$  745 ng/ml**

## • Limites proposées :

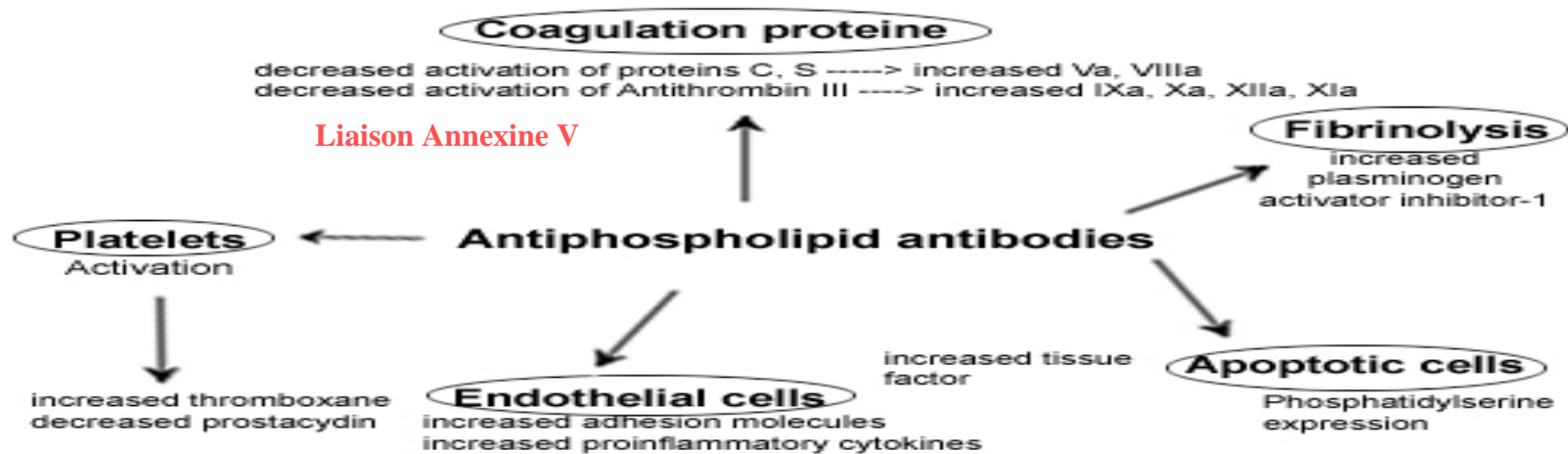
- 1<sup>er</sup> trimestre ( $< 16$  SA)
  - **800 - 1 000 ng/ml**
- 2<sup>ème</sup> trimestre (17-27 SA)
  - **1 300 - 1 500 ng/ml**
- 3<sup>ème</sup> trimestre (28-40 SA)
  - **2 000 - 2 300 ng/ml**

*Seuil proposé : 3000 ng/ml*

Normalisation 4 semaines après accouchement

# Mode d'action des aPL

Figure 1. Pathogenetic mechanisms of antiphospholipid antibodies  
M. Tektonidou, et al. QJM 2000.9:523-30



# Risque majeur

- ✓ **Patientes traitées définitivement par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie**
- ✓ **Déficit en AT symptomatique**
- ✓ **SAPL (clinique et biologique)**



L'étape du  
Diagnostic Biologique

# Le Diagnostic Biologique

## *1 - L'ordonnance*

- ✓ Recherche d'anticoagulants circulants (LA)
- ✓ Ac anticardiolipides IgG + IgM
- ✓ Ac anti- $\beta$ 2GP1 IgG + IgM
  
- ✓ Commentaires :
  - ✦ Nomenclature : les instances remboursent 3 anticorps (code 1460 / B70)
  - ✦ S'il faut choisir : Cardio IgG + Anti-  $\beta$ 2GP1 IgG + IgM
    - Incidence et prévalence

# Le Diagnostic Biologique

## 2 - *Laboratoire*

- ✓ Les anticorps : par technique ELISA standardisée (*Immunologie*)
  - ✦ Utilisation de calibrants et contrôles internationaux
- ✓ Certains laboratoires recherchent systématiquement d'autres anticorps anti-phospholipides
  - ✦ Anti phosphatidyl sérine
  - ✦ Anti éthanolamine
  - ✦ Anti prothrombinase
  - ✦ Anti annexine V
  - ✦ Anti .....(*bon sens clinique*)
- ✓ Interrogations :
  - ✦ Pas de standardisation
  - ✦ Signification clinique !!!

*Moore GW. Clinical utility of the less commonly employed assays for lupus anticoagulant detection : the evidence. JCD 2010 : 2, 69*

# Le Diagnostic Biologique

## 3 - *Laboratoire*

### ✓ Recherche du LA (*Coagulation*)

✦ Un peu « la bouteille à la mer »

✦ Beaucoup de techniques sont proposées

- Gold Standard (depuis 1995, réactualisé 2009)
  - TCA sensibilisé
  - Tests utilisant le venin de viper russell (DRVVT) +++
- Autres techniques :
  - TCK, Temps de prothrombine diluée
  - Acide eilagique, venins (eicarine, textarine,...)

# Le Diagnostic Biologique

## 4 - Laboratoire

- ✓ En fait : multiplicité des techniques car polymorphisme importants des cibles
- ✓ Le patient à très haut risque :
  - ⊕ Présence de LA + cardio IgG + $\beta$ 2GP1 IgG
- ✓ Questions
  - ⊕ Que faire devant un LA isolé (Clinique) ?



# La Thérapeutique

# Traitements à envisager

- ✓ Aspirine
- ✓ HBPM's
- ✓ AVK
- ✓ Corticoïdes, immunosuppresseurs, ...
- ✓ Hydroxychloroquine (Plaquenil ®)
- ✓ Anticorps anti-CD20 (Mabthera ®)

# Schéma Thérapeutique

- ✓ Si SAPL avéré nécessitant une anticoagulation de longue durée (AVK)
  - ✦ Relai par une HBPM (curatif)
  - ✦ ± aspirine
  
- ✓ Questions d'actualités :
  - ✦ Anti-Xa : quel niveau ? (1 – 1.2)
  - ✦ Post-partum : HBPM ou retour aux AVK ?
    - Allaitement possible avec la Coumadine®

# Schéma Thérapeutique

## ✓ Si ATCD de thrombose avec SAPL

### ⊕ aspirine

- pré-conceptionnel avec arrêt 32<sup>ème</sup> semaine

### ⊕ HBPM : préventif

- dès le début du premier trimestre

### ⊕ Ne pas oublier de couvrir le post-partum

- 6 semaines

# Schéma Thérapeutique

- ✓ Si présence d'aPL sans diagnostic avéré de SAPL :
  - ✦ Aspirine (non validé)
  
- ✓ Dans ce cas ne pas oublier la recherche d'une « dysimmunité » :
  - ✦ Anticorps anti-nucléaires
  - ✦ Auto-immunité thyroïdienne +++

# Schéma Thérapeutique

- ✓ Si SAPL avec anti $\beta$ 2GP1 :
  - ✦ Ac le plus thrombogène
  - ✦ Se lie avec l'annexine V
  - ✦ Traitement traditionnel ou .....
- ✓ Alternative : Hydroxychloroquine (Plaquenil ®)
  - ✦ Se lie avec l'anti $\beta$ 2GP1 et libère l'annexine V qui retrouve ses propriétés antithrombogènes
  - ✦ Un des traitement du Lupus, Gougerot et autres
  - ✦ Compatible avec la grossesse
  - ✦ Une vraie « thérapeutique » du SAPL
  - ✦ En cours d'évaluation

*Jacob HR. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody- B2GPI complexes to phospholipid bilayers. Blood 2008 : 112, 1687*

# Variation sur un thème

## HBPM & FCR

- ✓ 87 Patientes avec FCR
- ✓ Enoxaparine 4000 U 1 x ou 2 x / jour
- ✓ 80 % de succès quelque soit la dose
- ✓ Groupe succès : anti-Xa > 0.30
- ✓ Groupe avec avortement : anti-Xa < 0.30

# Variation sur un thème

## Commentaire

- ✓ Schéma général :
  - ⊕ Si FCR => HBPM, c'est pour toute la grossesse
- ✓ Schéma Strasbourgeois :
  - ⊕ Si FCR => HBPM, c'est pour le 1<sup>er</sup> trimestre (en dehors de tout autre facteur de risque)
  - ⊕ Par contre surveillance de la croissance intra-utérine => si doute : HBPM



Merci pour votre attention