

Thrombocytémie Essentielle et grossesse

-

Prévention du risque thrombotique



TE

- **SMP chronique**
- **Hémopathie clonale de la cellule souche hématopoïétique**
- **Hypersensibilité ou indépendance vis-à-vis de certaines cytokines**

Incidence, prévalence Johansson 2004, Ruggeri 2003, Brière 2006

- **Incidence: 1.55 nouveau cas / 100 000 habitants/ an**
- **Prévalence: 400 cas / m d'habitants**
- **Prédominance féminine < 40 ans**

TE actualités

- **2005 découverte d'une mutation ponctuelle V617F de Jak2: mutation clonale activatrice**

James, Kralovics, Levine, Baxter.

- **Jak2 V617F présent**

- dans la quasi-totalité des PV
2006

Verstovsek

- dans 50 à 60 % des TE

Campbell 2005

- **Les TE mutées et les non mutés sont probablement 2 entités ≠**



TE actualités

Table 3. 2001 World Health Organization criteria for essential thrombocythemia

2001 criteria for ET
Positive criteria
1. Sustained platelet count $\geq 600 \times 10^9/L$
2. Bone marrow biopsy specimen showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes
Criteria of exclusion
1. No evidence of polycythemia vera <ul style="list-style-type: none"> a. Normal red cell mass or hemoglobin < 18.5 g/dL in men, 16.5 g/dL in women b. Stainable iron in marrow, normal serum ferritin, or normal MCV c. If the former condition is not met, failure of iron trial to increase red cell mass or hemoglobin levels to the PV range
2. No evidence of chronic myeloid leukemia: no Philadelphia chromosome and no <i>BCR-ABL</i> fusion gene
3. No evidence of chronic idiopathic myelofibrosis <ul style="list-style-type: none"> a. Collagen fibrosis absent b. Reticulin fibrosis minimal or absent
4. No evidence of myelodysplastic syndrome <ul style="list-style-type: none"> a. No del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) b. No significant granulocytic dysplasia, few, if any, micromegakaryocytes
5. No evidence that thrombocytosis is reactive caused by <ul style="list-style-type: none"> a. Underlying inflammation or infection b. Underlying neoplasm c. Prior splenectomy

Table 4. Proposed revised WHO criteria for essential thrombocythemia (ET)

Proposed criteria for ET
1. Sustained platelet count $\geq 450 \times 10^9/L^*$
2. Bone marrow biopsy specimen showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes; no significant increase or left-shift of neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis
3. Not meeting WHO criteria for PV, † PMF, ‡ CML, § MDS, ¶ or other myeloid neoplasm
4. Demonstration of <i>JAK2</i> ^{617V>F} or other clonal marker, or in the absence of a clonal marker, no evidence for reactive thrombocytosis

Tefferi, 2007

TE complications

- **Complications vasculaires**
- **Manifestations vasomotrices**
- **Complications hémorragiques**
- **Complications hématologiques**



SMP physiopathologie des thromboses

- **Hyperviscosité:**
Spivak 2002
- **Augmentation de la masse sanguine (HT):**
Wautier 2007
 - Augmentation expression et phosphorylation molécules d'adhésion (Lu/BCAM)
→Augmentation RBC adhésion
- **Anomalies qualitatives et quantitatives plaquettaires**
- **Activation monocytaire** corrélée à l'activation de la coagulation et à une dysfonction endothéliale
Falanga
2000

TE - facteurs de risque thrombotique

- **Age**
- **Antécédents thrombotiques**
- **Leucocytose: facteur de risque d'évènement thrombotique grave**
- **Jak2**
- ***Facteurs de risque cardio-vasculaires***
- ***Autres dont thrombophilies constitutionnelles***

Wolanskyj, Carrobio, 2006

TE – facteurs de risque thrombotique

- **Jak 2**

- **Pas d'association Jak2 et thrombose dans les études initiales**

James, Baxter, Levine, Kralovics 2005

- **Controverse dans les études suivantes:**

Antoniolli 2005, Heller 2005, Wolanskyj 2005, Tefferi 2007

- ▶ **Jak 2 apparaît comme un facteur de risque thrombotique indépendant**

- **et un marqueur d'activation plaquettaire et de l'activation de la coagulation**

Robertson 2007

TE – grossesse

- **Barbui 2004 et 2006, n= 461**
 - âge moyen = **29** ans
 - thrombocytose = **1000 x 10⁹/L (1er trimestre) et 599 x 10⁹/L (second trimestre)**
 - **grossesses menées à terme: 50 - 70%**
 - avortements spontanés
 - 1er trimestre = **25-40%**
 - Tardifs = **10 %**
 - médiane = **38 SA**
 - complications vasculaires placentaires (RCIU 4-5%, HRP 3.6%)
 - Thromboses du post-partum: **13 patientes**



TE – recommendations

Italian Guidelines for therapy of ET, Barbui, Hematology 2006

Table 1. How we manage pregnancy in myeloproliferative disease (MPD).

1. Risk stratification

At least one of the following defines high-risk pregnancy:

- previous major thrombotic or bleeding complication
- previous severe pregnancy complications*
- platelet count $> 1500 \times 10^9/L$

2. Therapy

a) Low-risk pregnancy

- Target hematocrit should be kept below 45%
- Aspirin 100 mg/day
- Low-molecular-weight heparin (LMWH) 4000 U/day after delivery until 6 weeks postpartum

b) High-risk pregnancy

As above, plus

- If previous major thrombosis or severe pregnancy complications: LMWH throughout pregnancy (stop aspirin if bleeding complications)
- If platelet count $> 1500 \times 10^9/L$: consider interferon (IFN)- α
- If previous major bleeding: avoid aspirin and consider IFN- α to reduce thrombocytosis



TE et grossesse - aspirine

- **Wright 2001** n = 43
 - Pas de bénéfice sur avortements spontanés précoces
- **Barbui 2004** n = 461
 - Aspirine + 79 / 106 Grossesses menées à terme (74%)
 - Aspirine - 80 / 145 (55%)
- **Accord des experts** Harrison 05, Griesshammer 06, Barbui 06
 - **Aspirine 75 à 100 mg/24h**, débuté avant conception, maintenu dans le post partum 6 semaines
- **Adaptée au risque hémorragique**



TE et grossesse – HBPM

- **préventif risque élevé**
- **maintenue 6 Semaines post-partum**
- **Associée à Aspirine dans les situations à haut risque materno-foetal.**
- **Adaptée au risque hémorragique (thrombocytoses majeures)**
- **.....**



TE et grossesse – cytoréducteur

- **Les cytotoxiques sont contre-indiqués (hydroxyurée et pipobroman) tout comme l'anagrelide**
 - particulièrement au 1er trimestre (organogénèse)
 - idéalement interrompus 3 mois avant conception
- **Place de l'interféron-alpha:**
 - Indications ?
 - **Accord des experts** Harrison 05,
Griesshammer 06, Barbui 06
 - Antécédents thrombotiques personnels
 - Antécédents hémorragiques personnels
 - Plaquettes: 1000 - 1500 x 10⁹/L
 - Thrombophilie familiale ou FDR CV docum
 - **Allaitement maternel contre indiqué**



TE et grossesse

Passamonti, 2007

évaluation du risque throm

Table 2. Complications of 96 pregnancies in 58 patients with ET

Pregnancy complications	No. of pregnancies (%)
Total events	47 (49)
Fetal loss	34 (36)
First-trimester abortion	27
Second-trimester abortion	4
Stillbirth	3
Intrauterine growth retardation	4 (4)
Maternal complications	9 (9)
Pre-eclampsia	5
Arterial hypertension	4

- Évènements non liés aux antécédents obstétricaux
- 64 % naissances
- 51 % grossesses non compliquées
- Risque perte foétale x 3.4

Passamonti, 2007

évaluation du risque

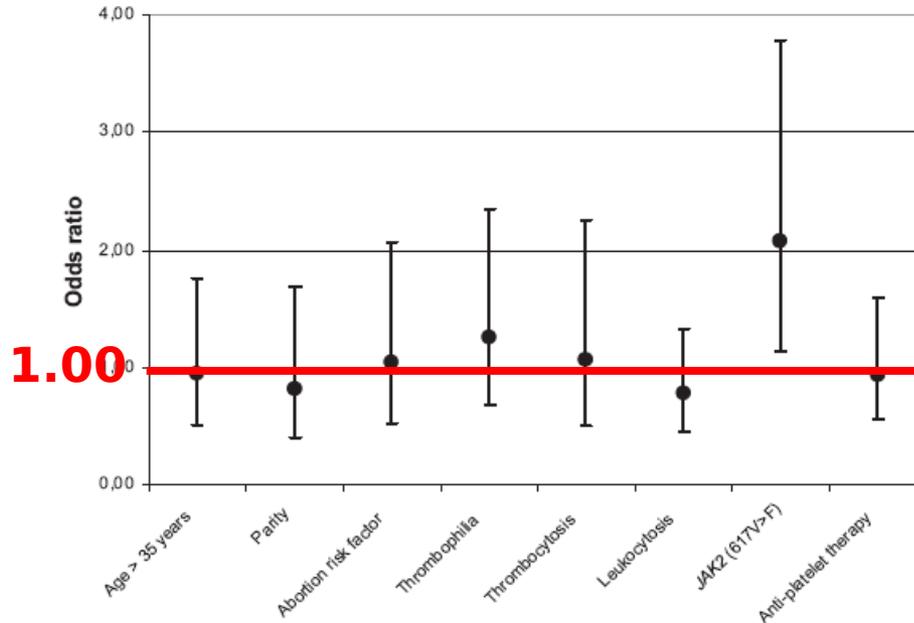


Figure 1. Odds ratios for the prevalence of risk factors in patients with pregnancy complications. ORs were 0.9 (95% CI [bar]: 0.5-1.7) for age 35 years or younger, 0.8 (95% CI: 0.4-1.7) for parity, 1 (95% CI: 0.5-2.0) for the presence of abortion risk factor, 1.2 (95% CI: 0.7-2.3) for the presence of thrombophilia, 1 (95% CI: 0.5-2.2) for thrombocytosis exceeding $1000 \times 10^9/L$, 0.7 (95% CI: 0.4-1.3) for leukocytosis exceeding $10 \times 10^9/L$, 2 (95% CI: 1.1-3.8) for the presence of *JAK2* (617V>F) mutation, and 0.9 (95% CI: 0.5-1.6) for antiplatelet therapy during pregnancy. The *JAK2* (617V>F) mutation was a significant risk factor for pregnancy complications.

- **Jak2 = facteur de risque indépendant de complication obstétricale**
- **La leucocytose et la thrombocytose ne semblent pas être des facteurs de risque de complication obstétrical**
- **Complicati**

TE et grossesse conclusion

- **Prise en charge**
multidisciplinaire
- **Intérêt de l'évaluation des**
facteurs de risque liés à la TE
- **Intérêt de l'évaluation des**
facteurs de risque liés à la
grossesse
- ▶ **Stratégie préventive adaptée**
aux données hématologiques