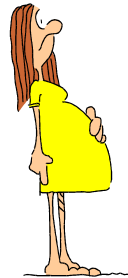


Appréciation des marqueurs de thrombophilie héréditaire en obstétrique: quoi de neuf?

Christine Biron-Andréani Montpellier

Pierre-Emmanuel Morange Marseille



MTEV et grossesse: la problématique

- La MTEV pendant la grossesse est un problème important:
 - Morbidité, mortalité maternelle
 - ↓ MTEV globale
 - mais ↑ MTEV (TVP) liée à la grossesse 1979-1999 (Stein, 2004)
 - Stabilité MTEV (TVP) liée à la grossesse 1970-1990 (Heit, 2005)
- Manque d'études validant la prophylaxie antithrombotique pendant la grossesse
- L'identification de facteurs de risque est importante:
 - **Thrombophilie**

MTEV durant la grossesse et Thrombophilie

- 10/100000 femmes en âge de procréer
- 100/100000 grossesses
- Thrombophilie 30-50%
 - FV Leiden HTZ le plus fréquent

MTEV - grossesse

Appréciation du risque

- Recommandations
 - ANAES 2003, SFAR 2005
- Recommandations basées sur:
 - Type de thrombophilie
 - Antécédent thrombotique: circonstances
 - Provoqué ou spontané
 - Asymptomatique: enquête familiale

Depuis 2005 ?

Antécédent thrombotique personnel

**Récidive pendant la grossesse:
quel risque?**

Catégories de risque maternel

ANAES 2003

Risque majeur

Avk au long cours (thrombophilie)
Déficit symptomatique en AT, SAPL

Risque élevé

atcd MTEV sans f. déclenchant, +/- f.bio
f. bio, asymptomatiques, enquête familiale
PC, PS hétérozygote
FVL ou FII20210A homozygote
anomalies combinées

Risque modéré

atcd MTEV avec f. déclenchant, sans f.bio
f. bio, asymptomatiques, enquête familiale
FVL ou FII20210A hétérozygote
f. cliniques
césarienne, >35 ans, obésité ou varices
ou HLA
f.obstétricaux: multiparité, PE,
alitement...
mal. thrombogènes

Risque faible

SFAR 2005

Risque majeur

Avk au long cours (thrombophilie)
MTEV multiples

Risque élevé

atcd de MTEV sans f. de risque retrouvé
atcd de MTEV +:
déficit AT*, SAPL*
FVL ou FII20210A homozygote
anomalies combinées

atcd MTEV au cours d'une grossesse, CO (EE)

Risque modéré

atcd MTEV avec f. bio,
f. bio, asymptomatiques, enquête familiale surtout si:
déficit AT*, SAPL*
FVL ou FII20210A homozygote
anomalies combinées

Risque faible

Récidive thrombotique - grossesse 1er événement idiopathique ou « hormonal »

- Etude prospective observationnelle (UK, Irlande)
 - n=126 femmes MTEV-grossesse
 - Atcd MTEV n=16 (13%)
 - 1er épisode CO ou grossesse n=15
 - 1er épisode spontané n=1
- Etude rétrospective de cohorte (Italie)
 - n=88 femmes (155 grossesses sans prophylaxie)
 - Taux de récurrence de MTEV
 - 1er épisode spontané ou CO ou grossesse 7.5%
 - 1er épisode provoqué 0%

Récidive et thrombophilie: thrombophilie en dehors de la grossesse

- Baglin, Lancet 2003
- Christiansen, JAMA 2005
- Vossen, ATVB 2005
- Objectif: évaluation du risque de récurrence thrombotique / thrombophilie
- Résultats:
 - Pas d'augmentation du risque de récurrence: FVL et FIIL
 - ↑ (X 2) du risque de récurrence: déficits en inhibiteurs
 - Influence de la thrombophilie sur le récurrence lors de la grossesse impossible à évaluer
 - Prophylaxie
 - Grossesse: 86% reçoivent une prévention (Vossen)
 - Connaissance du statut « thrombophilie »

Récidive thrombotique - grossesse

Thrombophilie

- Etude prospective observationnelle (UK, Irlande)
 - n=126 femmes
 - Histoire MTEV familiale 23%
 - Thrombophilie 22%
 - 43% avec histoire familiale +
 - **Bénéfice limité du dépistage sauf pour déficit en AT**
- Etude rétrospective de cohorte (Italie)
 - n=88 femmes (155 grossesses sans prophylaxie)
 - Taux de récurrence
 - Global 5.8% antepartum, 8.3% en post-partum
 - **Thrombophilie ns**

Antécédent thrombotique personnel

Récidive pendant la grossesse:
quel risque?

Atcd spontané ou CO
ou grossesse

Déficit en inhibiteurs

Risque élevé

Traitement antepartum

Quand?

Atcd provoqué

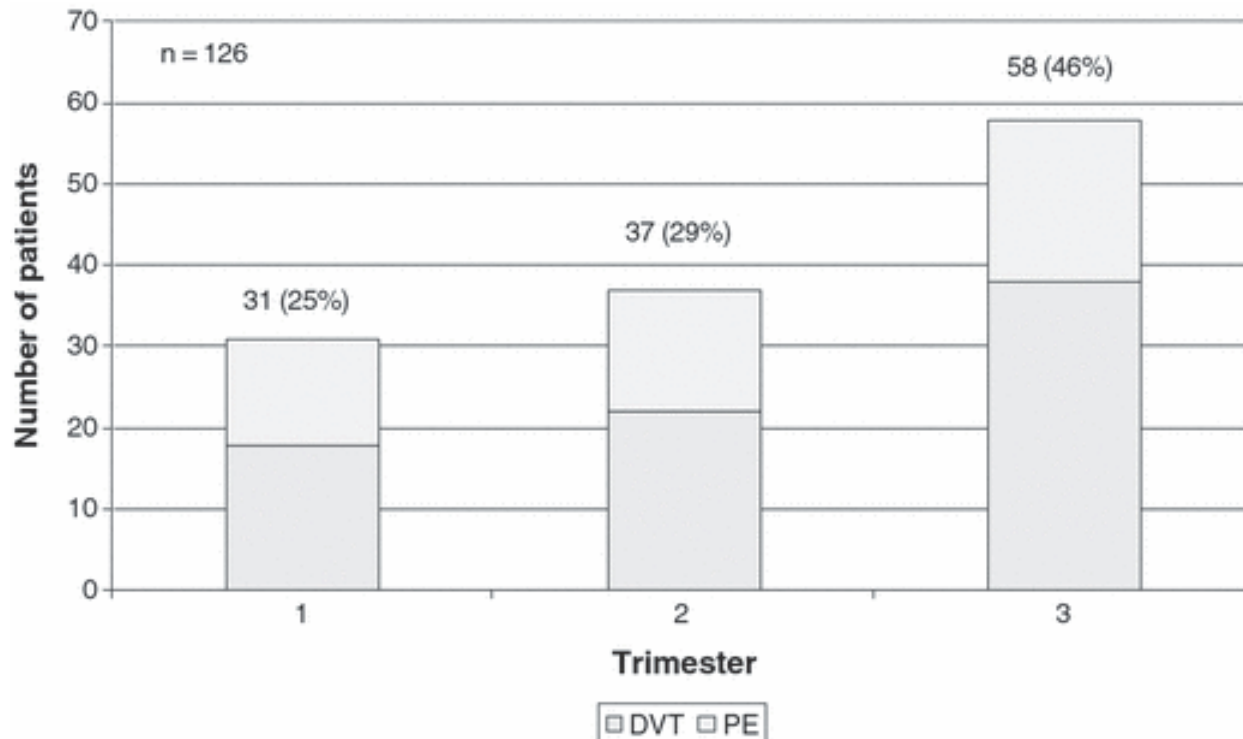
FVL, FII20210A

Risque modéré

Traitement

postpartum

Traitement anticoagulant - antepartum



Traitement anticoagulant - antepartum

	First trimester	Second trimester	Third trimester
Patients, N	29	13	30
Clinical characteristics			
Mean age (years \pm SD)	32 \pm 3	29 \pm 3	29 \pm 6
Body weight > 70 kg	11 (38%)	6 (46%)	15 (50%)
Risk factors for VTE			
Surgery	0	1 (7.7%)	3 (10%)
Immobility \geq 4 days	5 (17%)	3 (23%)	6 (20%)
Previous VTE	2 (6.9%)	1 (7.7%)	1 (3.3%)
VTE characteristics			
Symptomatic PE	4 (14%)	2 (15%)	2 (6.7%)
Initial therapy			
LMWH	28 (97%)	12 (92%)	29 (97%)
LMWH IU/Kg/d (mean \pm SD)	172 \pm 42	210 \pm 54	181 \pm 69
Long-term therapy			
LMWH	24 (83%)	13 (100%)	17 (57%)
LMWH IU/Kg/d (mean \pm SD)	145 \pm 56	168 \pm 34	147 \pm 43
Oral anticoagulants	5 (17%)	0	13 (43%)
Outcomes after delivery			
Recurrent DVT	0	0	1 (3.3%)
Major bleeding	2 (6.9%)	1 (7.7%)	1 (3.3%)
Thrombophilia tests			
Tested	12 (41%)	9 (69%)	20 (67%)
Tested, positive	8 (67%)	3 (33%)	6 (30%)
Tested, negative	4 (33%)	6 (67%)	14 (70%)
Diagnosis[†]			
PC deficiency	1 (3.4%)	0	0
PS deficiency	1 (3.4%)	1 (7.7%)	0
AT deficiency	0	0	0
APC resistance	1 (3.4%)	0	0
Factor-V Leiden	4 (14%)	1 (7.7%)	1 (3.3%)
Factor II mutation	2 (6.9%)	2 (15%)	1 (3.3%)
Hyperhomocysteinemia	0	0	1 (3.3%)
APL syndrome	1 (3.4%)	0	2 (6.7%)
Other	1 (3.4%)	0	2 (6.7%)

*Some patients tested positive for more than one defect. Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; SD, standard deviation; PE, pulmonary embolism; LMWH, low-molecular-weight heparin; UH, unfractionated heparin; PC, protein C; PS, protein S; AT, antithrombin; APC, activated protein C; APL, antiphospholipid; CI, confidence intervals.

Registre RIETE: analyse en fonction des trimestres

Asymptomatique issue d'enquête familiale

**Première thrombose pendant la grossesse:
quel risque?**

Catégories de risque maternel

ANAES 2003

Risque majeur

Avk au long cours (thrombophilie)
Déficit symptomatique en AT, SAPL

Risque élevé

atcd MTEV sans f. déclenchant, +/- f.bio
f. bio, asymptomatiques, enquête familiale
PC, PS hétérozygote
FVL ou FII20210A homozygote
anomalies combinées

Risque modéré

atcd MTEV avec f. déclenchant, sans f.bio
f. bio, asymptomatiques, enquête familiale:
FVL ou FII20210A hétérozygote
f. cliniques: césarienne, >35 ans, obésité ou varices ou HLA
f.obstétricaux: multiparité, PE, alitement...
mal. thrombogènes

SFAR 2005

Risque majeur

Avk au long cours (thrombophilie)
MTEV multiples

Risque élevé

atcd de MTEV sans f. de risque retrouvé
atcd de MTEV +:
déficit AT*, SAPL*
FVL ou FII20210A homozygote
anomalies combinées

atcd MTEV au cours d'une grossesse, CO (EE)

Risque modéré

atcd MTEV avec f. déclenchant temporaire
atcd MTEV avec f. bio autre que ceux cités précédemment,
f. bio, asymptomatiques, enquête familiale surtout si:
déficit AT*, SAPL*
FVL ou FII20210A homozygote
anomalies combinées

***Formes asymptomatiques SAPL et déf AT,
évaluation au cas par cas**

Asymptomatiques avec thrombophilie familiale: EPCOT

	Total subjects, <i>n</i>	DVT/PE, <i>n</i>	Age onset, years (range)	Person-years, <i>n</i>	Incidence, (95% CI)
Thrombophilic individuals	575	26	40 (20-65)	3194.4	0.8 (0.5- 1.2)
PC deficiency	143	6	41 (22-65)	833.2	0.7 (0.3-1.6)
PS deficiency	107	5	38 (28-63)	619.1	0.8 (0.3-1.9)
AT deficiency	96	9	39 (21- 58)	520.6	→ 1.7 (0.8-3.3)
FVL	173	1*	63	902.1	0.1 (0.0-0.6)
Combined defects	56	5*	36 (20 62)	319.4	→ 1.6 (0.5-3.7)
Controls	1118	7	63 (38-84)	6269.6	0.1 (0.0- 0.2)

	thrombophiles			contrôles		
	n	Situations, n	VTE, n (%)	n	Situations, n	VTE, n (%)
Voyage >8h	260	504	0	567	1244	0
Chir.	143	176	3 (2)	260	407	2 (0)
Platre	27	33	0	59	71	0
Cancer	10	10	1 (10)	17	17	1 (6)
Grossesse	24	28	2 (7)	61	75	0

Asymptomatiques avec thrombophilie familiale: déf. AT, PC, PS

	total		AT		PC		PS	
	Def. (101)	Non def. (121)	Def. (33)	Non def. (30)	Def. (38)	Non def. (50)	Def. (30)	Non def. (41)
Grossesse, n	162	425	45	62	63	109	54	74
VTE, n (%)	12(7)	1(0-4)	8 (18)	0	3 (5)	0	1 (2)	1(1)
VTE gross.	4	0	3	0	1	0	0	0
VTE post-partum	8	1	5	0	2	0	1	1

Étude rétrospective famille

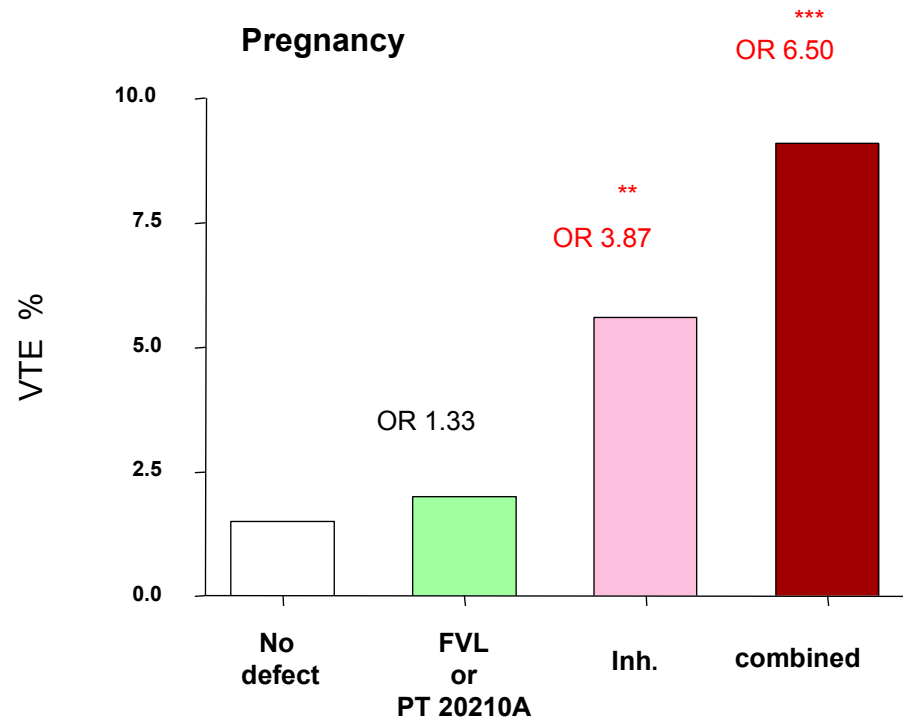
n=222, 101 déficitaires, 121 non déficitaires

Atcd MTEV 29% vs 5%

7% (n=12) vs 0.4% (n=1)

Asymptomatiques avec thrombophilie familiale: FVL ou FII20210A

1406 apparentés
(394 propositi non inclus)



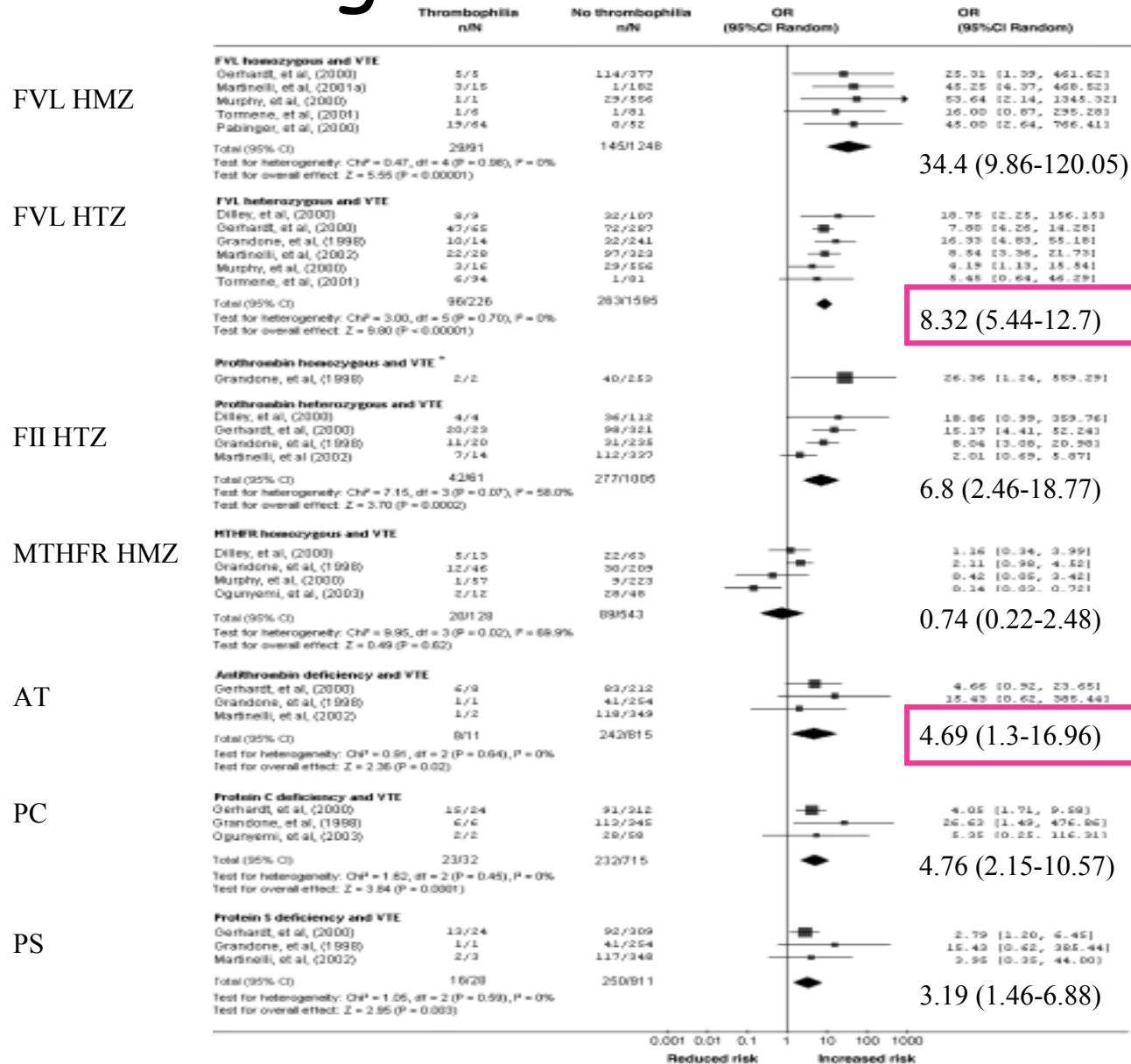
	FVL	FII 20210A	PC Def.	PS Def.	AT Def.	Double Defect*	No Defect
N (%)	459 (33)	159 (11)	113 (8)	55 (4)	18 (1)	52 (4)	550 (39)
Sex (M/F)	202/257	71/88	48/65	14/41	6/12	13/39	203/347
Incid.VTE (%/year)	0.34	0.26	0.60	0.60	0.88	0.88	0.17
OR	2.0	1.5	3.3	5.1	4.8	5.46	**
[95 CI]	[1.3-3.1]	[0.8-2.9]	[1.9-5.6]	[1.8-14.5]	[2.3-9.7]	[2.3-13.3]	

Asymptomatiques avec thrombophilie familiale: FII20210A

MTEV	FII20210A – (n=11)	FII20210A + (n=21)
Spontanée, n (%)	0	8 (38%)
Grossesse n épisodes	170	215
N + MTEV	2	6
Incidence, % (IC95%)	1.2 (0.1-4.2)	2.8 (1-6)
OR	2.4 (0.5-121)	

407 apparentés
(123 propositi)

MTEV - grossesse: méta-analyse



* Data was only available for one study, therefore meta-analysis was not carried out for this thrombophilia.

Recommandations Thrombophilie GEHT

Quels outils biologiques?

M. Alhenc-Gelas (Paris)

MF. Aillaud (Marseille)

B. Delahousse (Tours)

G. Freyburger (Bordeaux)

G. Lequerrec (Caen)

G.Reber (Suisse)

Exemple: Déficits en AT

AT quantitatif type 1

AT qualitatif HBS hétérozygote =
risque MTEV modéré

Quels patients et/ou apparentés doivent avoir un bilan?

G.Pernod (Grenoble)

F. Boehlen (Genève)

J. Constans (Bordeaux)

G. Legal, F. Couturaud (Brest)

D. Wahl, T. Lecompte (Nancy)

B. Jude, N. Trillot (Lille)

L. Drouet (Paris)

Comité de relecture

www.geht.org

www.sfar.org

www.anaes.org

Merci pour votre attention

