GETBO

Groupe d'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale

Les pathologies vasculo-placentaires: quels facteurs de risque, quelles étiologies, quel bilan?

Dr Claire de Moreuil

Service de Médecine interne

CHRU de Brest

CHRU BREST CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE

Plan

- Définitions
- Epidémiologie
- Facteurs de risque
- Importance de l’examen anatomopathologique placentaire
- Place du bilan de thrombophilie
- Quel bilan après une pathologie vasculo-placentaire?

Définition des pathologies vasculo-placentaires

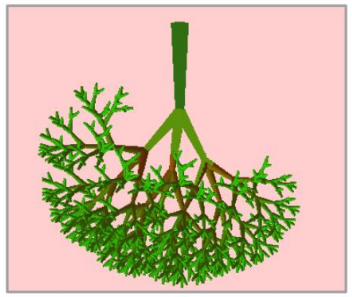
⇒ Toute complication de la grossesse résultant d'un défaut de vascularisation du placenta:

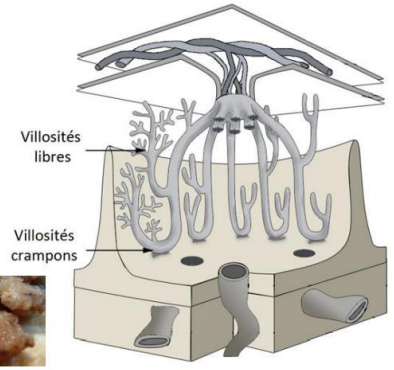
- Pré-éclampsie
- HELLP syndrome
- Retard de croissance intra-utérin
- Hématome rétro-placentaire
- Certaines morts fœtales in utero

- **Développement de l'arbre villositaire**

Villosités libres : Echanges materno-fœtaux

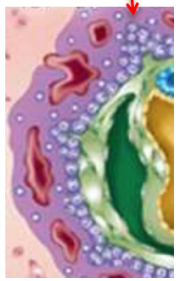
Villosités crampons : Ancrage placenta/utérus





Les villosités libres

- **Villosités primaires : J10/J15**
- Prolifération cellules cytotrophoblastiques
- Pénétration dans les travées de syncytiotrophoblastes
- Erosion capillaires maternels
- Placenta hémochorial



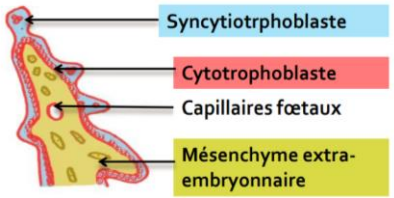
Les villosités libres

- **Villosités secondaires : J15/J18**
- Division des villosités primaires
- Mésoderme extra-embryonnaire envahit l'axe des villosités

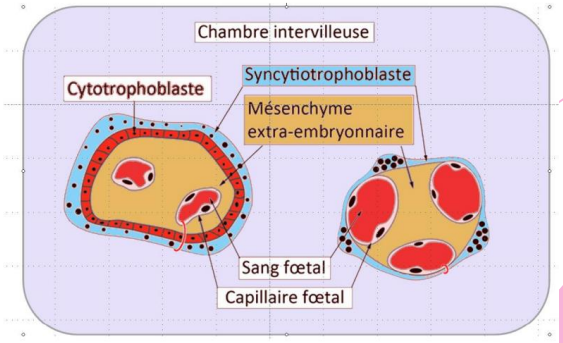
Les villosités libres

- **Villosités tertiaires : J18/J21**
- Différenciation ilots sanguins et connexion vaisseaux sanguins embryonnaires et vaisseaux des villosités

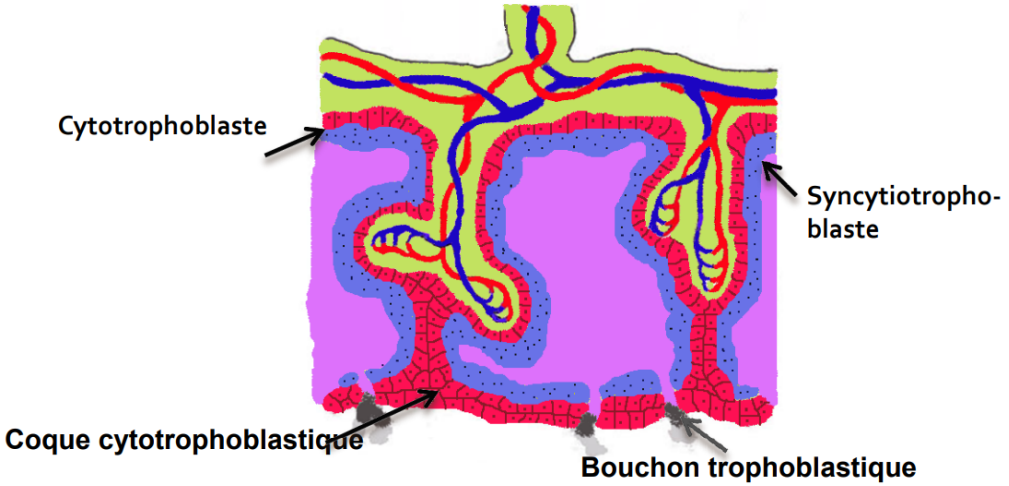
+ 4eme mois :« disparition » cytotrophoblaste

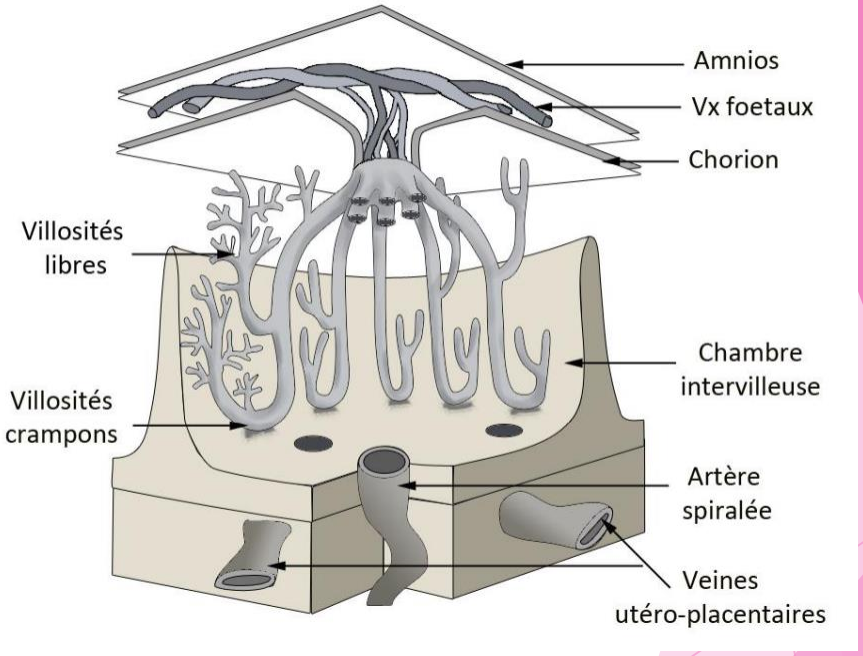


- **Villosités définitives**



<u>Villosités crampons</u> : se développant jusqu'à la plaque basale, s'unissant à la caduque par l'intermédiaire de la coque cytotrophoblastique





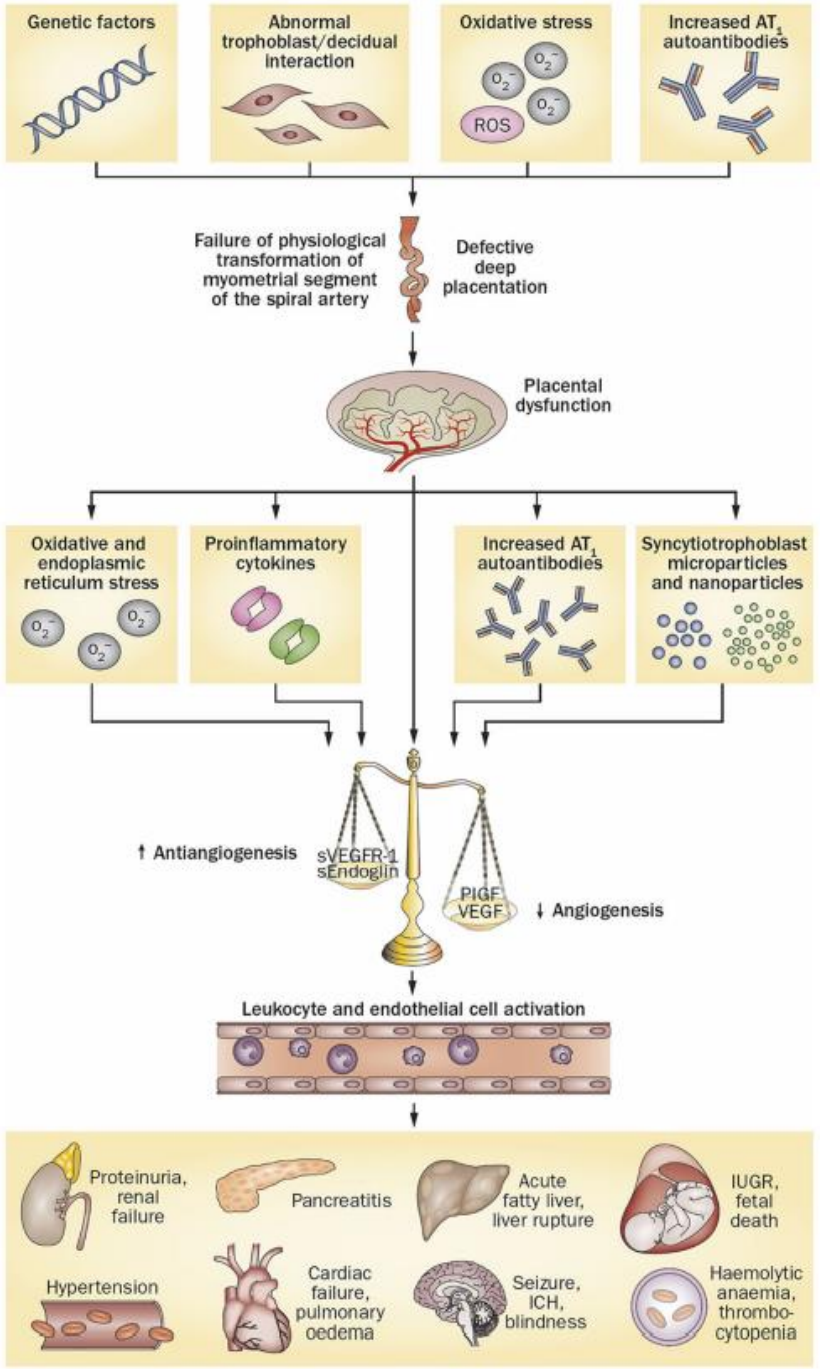


Figure 4. Integrated model of the complex pathophysiology of pre-eclampsia

Chaiworapongsa, Nature, 2014

La pré-éclampsie: définition

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention

Liona C. Poon[1,*] | Andrew Shennan[2] | Jonathan A. Hyett[3] | Anil Kapur[4] | Eran Hadar[5] | Hema Divakar[6] | Fionnuala McAuliffe[7] | Fabricio da Silva Costa[8] | Peter von Dadelszen[2] | Harold David McIntyre[9] | Anne B. Kihara[10] | Gian Carlo Di Renzo[11] | Roberto Romero[12] | Mary D'Alton[13] | Vincenzo Berghella[14] | Kypros H. Nicolaides[15] | Moshe Hod[5]

Int J Gynaecol Obstet, 2019

Complique 1 à 2% des grossesses.

PE has been previously defined as the onset of hypertension accompanied by significant proteinuria after 20 weeks' gestation. Recently, the definition of PE has been broadened. Now the internationally agreed definition of PE is the one proposed by the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).

According to the ISSHP, PE is defined as systolic blood pressure at ≥140 mmHg and/or the diastolic blood pressure at ≥90 mmHg on at least two occasions measured four hours apart in previously normotensive women and is accompanied by ≥1 of the following new-onset conditions at or after 20 weeks' gestation:

i. proteinuria (i.e., ≥30 mg/mol protein:creatinine ratio; ≥300 mg/24hr; or ≥2+ dipstick);

ii. evidence of other maternal organ dysfunction, including: acute kidney injury (creatinine ≥90umol/L; 1 mg/dL), liver involvement (elevated transaminases, e.g., alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase >40 IU/L) with or without right upper quadrant or epigastric abdominal pain, neurological complications (e.g., eclampsia, altered mental status, blindness, stroke, clonus, severe headaches, and persistent visual scotomata), or hematological complications (thrombocytopenia–platelet count <150 000/μL, disseminated intravascular coagulation, hemolysis); or

iii. uteroplacental dysfunction (such as fetal growth restriction, abnormal umbilical artery Doppler wave form analysis, or stillbirth).

Le HELLP syndrome: définition

Table 1: Main diagnostic criteria of the HELLP syndrome

HELLP class	Tennessee Classification	Mississippi classification
1	Platelets ≤ 100·10⁹/L AST ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L	Platelets ≤ 50·10⁹/L AST or ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
2		Platelets ≤ 100·10⁹/L ≥ 50·10⁹/L AST or ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
3		Platelets ≤ 150·10⁹/L ≥ 100·10⁹/L AST or ALT ≥ 40 IU/L LDH ≥ 600 IU/L

Table 2: Differential diagnosis of the HELLP syndrome.

1. Diseases related to pregnancy
   - Benign thrombocytopenia of pregnancy
   - Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)

2. Infectious and inflammatory diseases, not specifically related to pregnancy:
   - Virus hepatitis
   - Cholangitis
   - Cholecystitis
   - Upper urinary tract infection
   - Gastritis
   - Gastric ulcer
   - Acute pancreatitis

3. Thrombocytopenia
   - Immunologic thrombocytopenia (ITP)
   - Folate deficiency
   - Systemic lupus erythematosus (SLE)
   - Antiphospholipid syndrome (APS)

4. Rare diseases that may mimic HELLP syndrome
   - Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
   - Haemolytic uremic syndrome (HUS)

→ S'aider du ratio sFlt1/PlGF

Haram K, BMC Pregnancy and Childbirth 2009

La pré-éclampsie: facteurs de risque dépistables au 1er trimestre de grossesse

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention

Liona C. Poon[1,*] | Andrew Shennan[2] | Jonathan A. Hyett[3] | Anil Kapur[4] | Eran Hadar[5] | Hema Divakar[6] | Fionnuala McAuliffe[7] | Fabricio da Silva Costa[8] | Peter von Dadelszen[2] | Harold David McIntyre[9] | Anne B. Kihara[10] | Gian Carlo Di Renzo[11] | Roberto Romero[12] | Mary D'Alton[13] | Vincenzo Berghella[14] | Kypros H. Nicolaides[15] | Moshe Hod[5]

Box 2

Maternal characteristics, medical history, and obstetric history for pre-eclampsia screening in the first trimester

Maternal age (years)	**≥ 35 ans**
Maternal weight (kg)	**obésité**
Maternal height (cm)	
Maternal ethnicity: White, Afro-Caribbean, South Asian, East Asian, Mixed	
Past obstetric history: nulliparous, parous without prior PE, parous with prior PE	
Inter-pregnancy interval in years between the birth of the last child	
Gestational age at delivery (weeks) and birth weight of previous pregnancy beyond 24 weeks	
Family history of PE (mother)	
Method of conception: spontaneous, ovulation induction, *in vitro* fertilization	
Smoking habit	
History of chronic hypertension	
History of diabetes mellitus: type 1, type 2, insulin intake	
History of systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome	

Dépistage de la pré-éclampsie au 1er trimestre de grossesse

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention

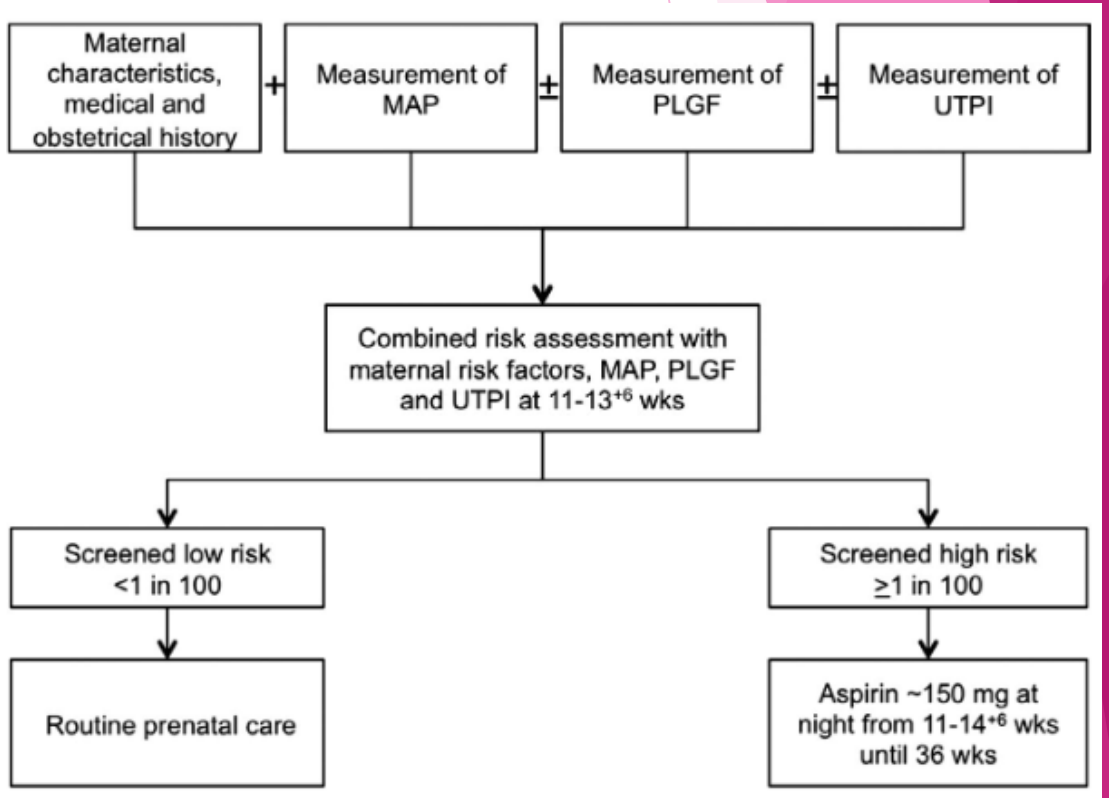
Liona C. Poon[1,*] | Andrew Shennan[2] | Jonathan A. Hyett[3] | Anil Kapur[4] | Eran Hadar[5] | Hema Divakar[6] | Fionnuala McAuliffe[7] | Fabricio da Silva Costa[8] | Peter von Dadelszen[2] | Harold David McIntyre[9] | Anne B. Kihara[10] | Gian Carlo Di Renzo[11] | Roberto Romero[12] | Mary D'Alton[13] | Vincenzo Berghella[14] | Kypros H. Nicolaides[15] | Moshe Hod[5]

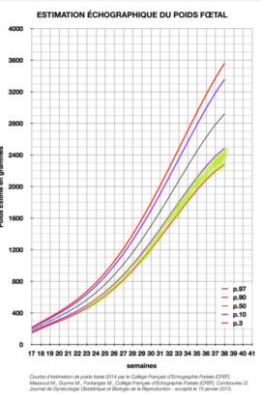
- **Calcul du risque de pré-éclampsie par l'évaluation des caractéristiques maternelles, de la PAM, du dosage du PlGF et du doppler des artères utérines.**

TABLE 4 Detection rates, at screen-positive rate of 10%, of preterm PE and term PE by maternal factors, biomarkers, and their combination.[a]

Method of screening	Risk cut-off for PE <37 wk	Preterm PE		Term PE	
		AUC	DR % (95% CI)	AUC	DR % (95% CI)
Maternal risk factors	1 in 62	0.788	44.8 (40.5–49.2)	0.735	33.5 (31.0–36.2)
Maternal risk factors plus					
MAP (baseline)	1 in 61	0.841	50.5 (46.1–54.9)	0.776	38.2 (35.6–40.9)
UTPI	1 in 60	0.853	58.4 (54.0–62.7)	0.733	35.2 (32.6–37.8)
PAPP-A	1 in 61	0.810	48.5 (44.1–52.9)	0.734	35.2 (32.7–37.9)
PLGF	1 in 62	0.868	60.6 (56.3–64.9)	0.745	34.5 (32.0–37.2)
MAP, UTPI	1 in 61	0.891	68.4 (64.1–72.3)	0.772	41.4 (38.8–44.2)
MAP, PAPP-A	1 in 60	0.855	55.8 (51.4–60.1)	0.774	39.1 (36.4–41.8)
MAP, PLGF	1 in 65	0.895	66.1 (61.8–70.2)	0.777	39.3 (36.7–42.0)
UTPI, PAPP-A	1 in 60	0.861	59.2 (54.8–63.5)	0.735	36.3 (33.7–39.0)
UTPI, PLGF	1 in 62	0.892	66.9 (62.7–70.9)	0.744	36.9 (34.3–39.6)
PLGF, PAPP-A	1 in 62	0.869	63.5 (59.2–67.6)	0.745	35.7 (33.1–38.4)
MAP, UTPI, PAPP-A	1 in 61	0.896	68.2 (63.9–72.1)	0.773	40.6 (37.9–43.3)
MAP, PAPP-A, PLGF	1 in 65	0.896	67.3 (63.1–71.3)	0.777	39.3 (36.7–42.0)
MAP, UTPI, PLGF	1 in 66	0.915	74.8 (70.8–78.5)	0.776	41.0 (38.3–43.7)
UTPI, PAPP-A, PLGF	1 in 63	0.892	68.2 (63.9–72.1)	0.745	36.9 (34.3–39.6)
MAP, UTPI, PAPP-A, PLGF	1 in 66	0.916	74.8 (70.8–78.5)	0.777	41.3 (38.7–44.1)

Abbreviations: PE, pre-eclampsia; AUC, area under curve; DR, detection rate; MAP, mean arterial pressure; UTPI, uterine artery pulsatility index; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A; PLGF, placental growth factor.
[a]Adapted with permission granted by Wiley, from Tan et al.[138]





RCIU

- Définition: petit poids pour l'âge gestationnel (PAG; EPF< 10e p) + défaut de croissance pathologique (arrêt ou infléchissement de la croissance, au moins 2 mesures à 3 semaines d'intervalle).
- RCIU sévère si < 3e percentile.
- 80 % sont des RCIU d'origine vasculaire (anomalies des dopplers utérins ++, placenta pathologique).
- Facteurs de risque de RCIU: tabagisme maternel, ATCD de RCIU, malformation foetale.

Box 2 Common etiologies of fetal growth restriction.

Suboptimal uteroplacental perfusion of fetal nutrition

a. Maternal (preplacental) factors
- Hypoxemia (chronic lung disease, high altitude)
- Anemia
- Smoking, substance abuse (cocaine, methamphetamines)
- Malabsorption, poor weight gain
- Environmental toxins: air pollution, heavy metals (lead, mercury), perfluorooctanoic acid (PFOA)

b. Placental factors
- Maternal vascular malperfusion pathology (infarction, fibrin deposition, chronic abruption)
- Fetal vascular malperfusion pathology
- Chronic placental inflammation (e.g. villitis of unknown etiology)
- Confined placental mosaicism

c. Umbilical cord (postplacental) factors
- Increased coiling
- Increased cord length
- True cord knot
- Single umbilical artery
- Marginal or velamentous cord insertion

Fetal disorders
- Genetic disorders (chromosomal, microdeletions/ duplications, single site mutations, epigenetic disorders)
- Structural anomalies (e.g. congenital heart disease, gastroschisis)
- Congenital infections (cytomegalovirus, toxoplasmosis, herpes, rubella, syphilis, Zika virus, malaria)
- Teratogen exposure (drugs, toxins)

FIGO, Int J Gynecol Obstet, 2021

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction

journal homepage: www.elsevier.com

Original Article

Clinical risk factors for vasculo-placental disorders: results from a prospective case-control study nested in HEMOTHEPP French cohort study

Claire de Moreuil [a, b, *], Brigitte Pan Petesch [a, c], Christophe Trémouilhac [a, d], Pierre-François Dupré [d, e], Philippe Merviel [a, d], François Anouilh [a, f], Charles Bellot [g], Matthieu Müller [h], Guillaume Drugmanne [i], Emmanuel Nowak [i], Julien Coadic [i], Line Bihan [i], Lénaick Gourhant [a], Catherine Lemarié [a], Sara Robin [a, b], Francis Couturaud [a, b], Emmanuelle Le Moigne [a, b]

PROOF

- Etude cas-témoins nichée au sein de la cohorte HEMOTHEPP:
- 505 femmes avec pathologies vasculo-placentaires: 299 pré-éclampsies, 253 RCIU, 44 HRP, 11 MFIU.
- 1515 témoins sans pathologie vasculo-placentaire, appariées selon l'âge gestationnel à l'accouchement et la parité.
- Les facteurs de risque de pré-éclampsie et de RCIU diffèrent.
- Les facteurs de risque cardio-vasculaire sont associés préférentiellement à la pré-éclampsie.

Table 4
Multivariable analysis of risk factors for IUGR and pre-eclampsia/HELLP syndrome

	Adjusted OR for IUGR (CI95%)	p	Adjusted OR for pre-eclampsia/HELLP sd (CI95%)	p
Ethnic origin				0.004
European			1 *(reference)*	
African			1.05 (0.49-2.26)	0.90
French Overseas			4.41 (1.87-10.42)	<0.001
Others			1.93 (0.76-4.90)	0.17
Obesity			3.11 (2.11-4.58)	<0.001
Chronic hypertension			2.88 (0.99-8.41)	0.05
Chronic nephropathy			2.64 (0.98-7.15)	0.06
Metabolic disorder			1.06 (0.60-1.88)	0.85
Auto-immune/ inflammatory disorder	3.75 (1.83-7.68)	<0.001	1.49 (0.66-3.35)	0.34
Previous VTE	3.72 (0.82-17.0)	0.09		
Previous vasculo-placental disorder		< 0.001		< 0.001
No	1 *(reference)*		1 *(reference)*	
Yes	3.63 (2.06-6.41)	<0.001	5.14 (2.72-9.70)	<0.001
Women with previous delivery	*Pairing criterion*	0.99	*Pairing criterion*	>0.9
Smoking during pregnancy	2.66 (1.91-3.71)	<0.001		
Aspirin during pregnancy	2.68 (0.82-8.76)	0.10	10.10 (1.99-51.08)	0.005
Gestational diabetes			1.13 (0.72-1.76)	0.60

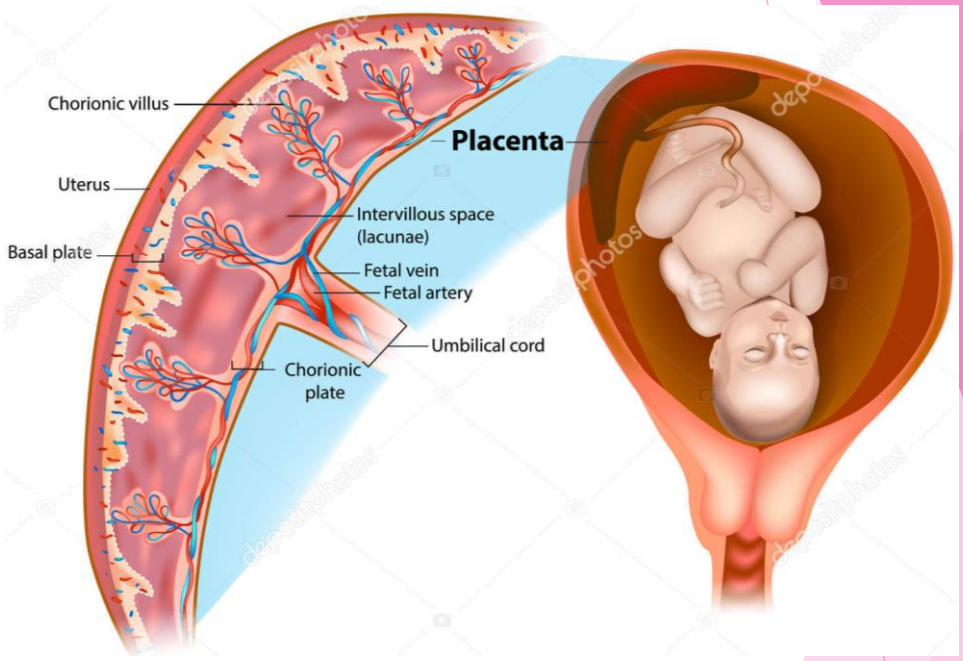
CORRECT

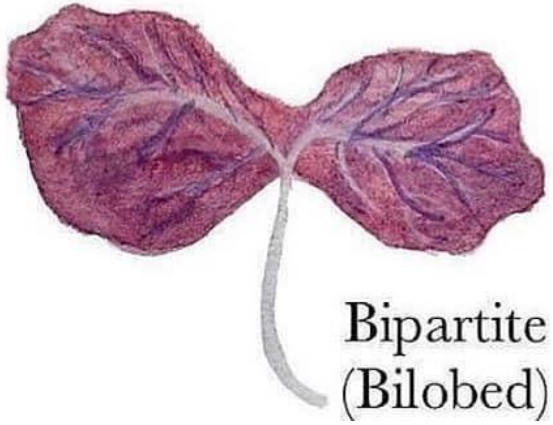
Hématome rétro-placentaire

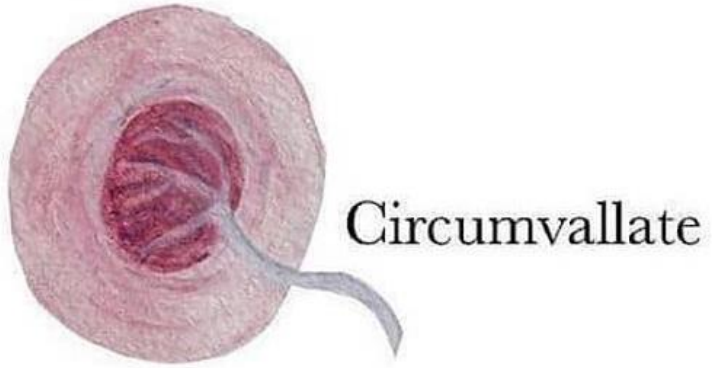
- Définition = décollement prématuré d'un placenta normalement inséré.
- Diagnostic clinique: métrorragies de sang noir/contractions très douloureuse-ventre de bois/anomalies du RCF
- Peut se compliquer de MFIU et de CIVD-choc hémorragique.
- Facteurs de risque: tabac, cocaïne, AVP, ATCD d'HRP, HTA gestationnelle/pré-éclampsie.

L’analyse histologique placentaire

- **<u>Examen macroscopique</u>**:
  - **Poids**: un petit poids du placenta est souvent associé au RCIU.
  - **Forme** (bipartita), insertion des **membranes** (circumvallée): associés au RCIU.

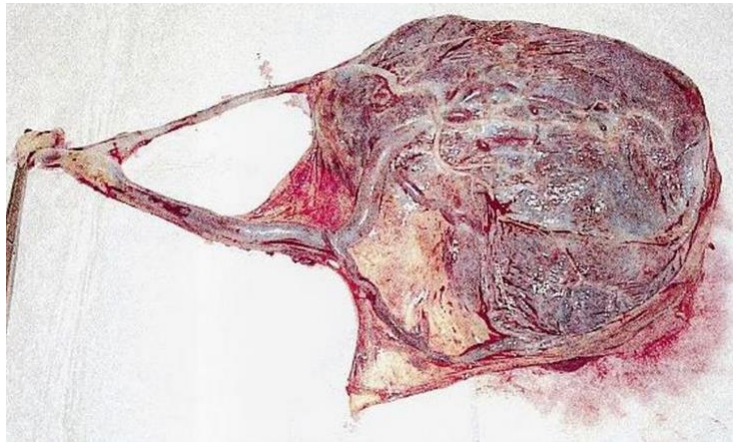






L’analyse histologique placentaire

- **<u>Examen macroscopique:</u>**
  - **Insertion du cordon**, pathologique (vélamenteuse): associé au RCIU.
  - **Artère ombilicale unique**: associée au RCIU vasculaire +/- malformations fœtales d’origine chromosomique.

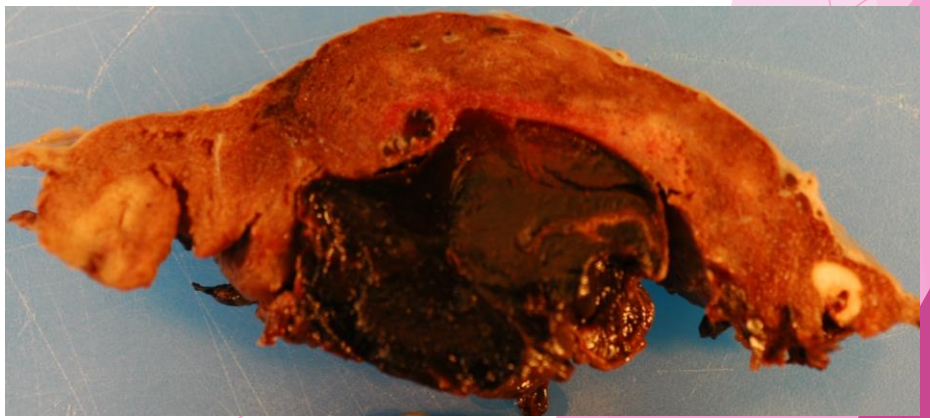


L’analyse histologique placentaire

- **<u>Examen macroscopique</u>**:
  - Présence d’**infarctus** macroscopiques
  - de dépôts de fibrine

⇒ Lésions de malperfusion vasculaire d’origine maternelle.

  - d’une **cupule** +/- caillot évocateurs d’hématome rétro-placentaire, cause potentielle de MFIU.

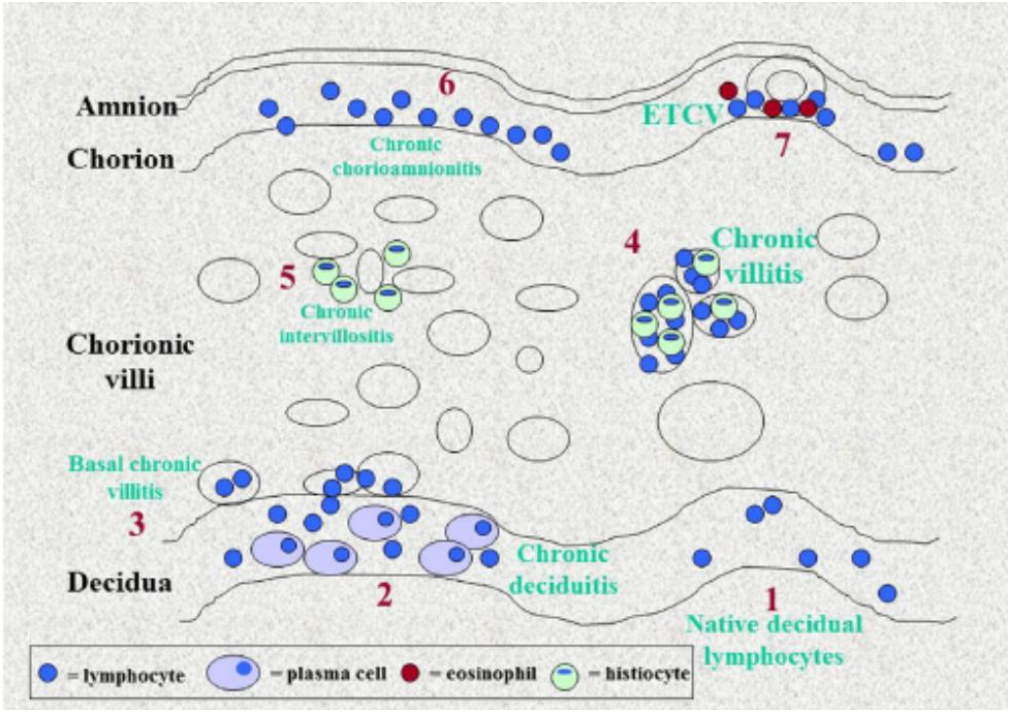


L’analyse histologique placentaire

- **<u>Examen microscopique</u>**:
  - **Lésions de malperfusion vasculaire** d’origine maternelle (infarctus microscopiques, dépôts de fibrine, avance de maturation villositaire, atrophie villositaire) ou fœtales (thromboses vasculaires, villosités avasculaires, chorangiose): associées aux pathologies vasculo-placentaires.
  - **Lésions inflammatoires** aiguës (PNN et monocytes) ou chroniques (macrophages, plasmocytes, lymphocytes) au niveau du placenta ou du cordon.
    - Lésions inflammatoires **aiguës** associées aux processus infectieux.
    - Lésions inflammatoires **chroniques** rarement associées aux infections (TORCH, Covid19, paludisme), plus souvent le reflet d’un mécanisme dysimmunitaire d’origine maternel.

L’analyse histologique placentaire

- **<u>Examen microscopique</u>**:
  - **Lésions inflammatoires chroniques placentaires:** associées au RCIU et à l’accouchement prématuré.



Katzman PJ, Seminars in Perinatology, 2015

L’analyse histologique placentaire

Villite chronique (VUE)

Le diagnostic est microscopique

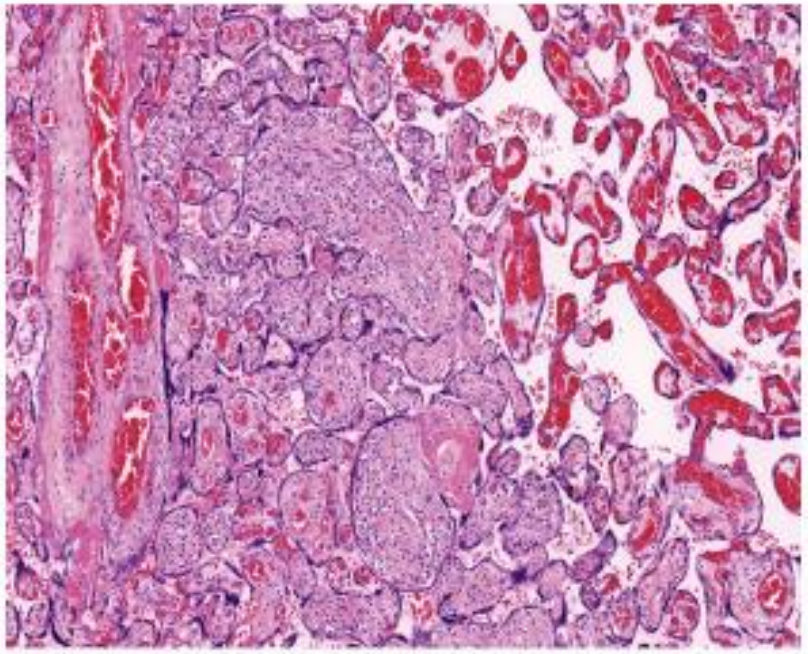
-Foyers bien limités d'un infiltrat lympho-histiocytaire intravillositaire et à un moindre degré de l'espace intervilleux adjacent.

-Villosités agglomérées parfois entourées de fibrine (taille minimale diagnostique des foyers).

-Placenta adjacent normal.

Double classification histologique:

- Selon topographie (basale, parenchymateuse, sous-choriale)
- Selon taille des foyers (haut/bas grade)



Sampling and Definitions of Placental Lesions

Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement

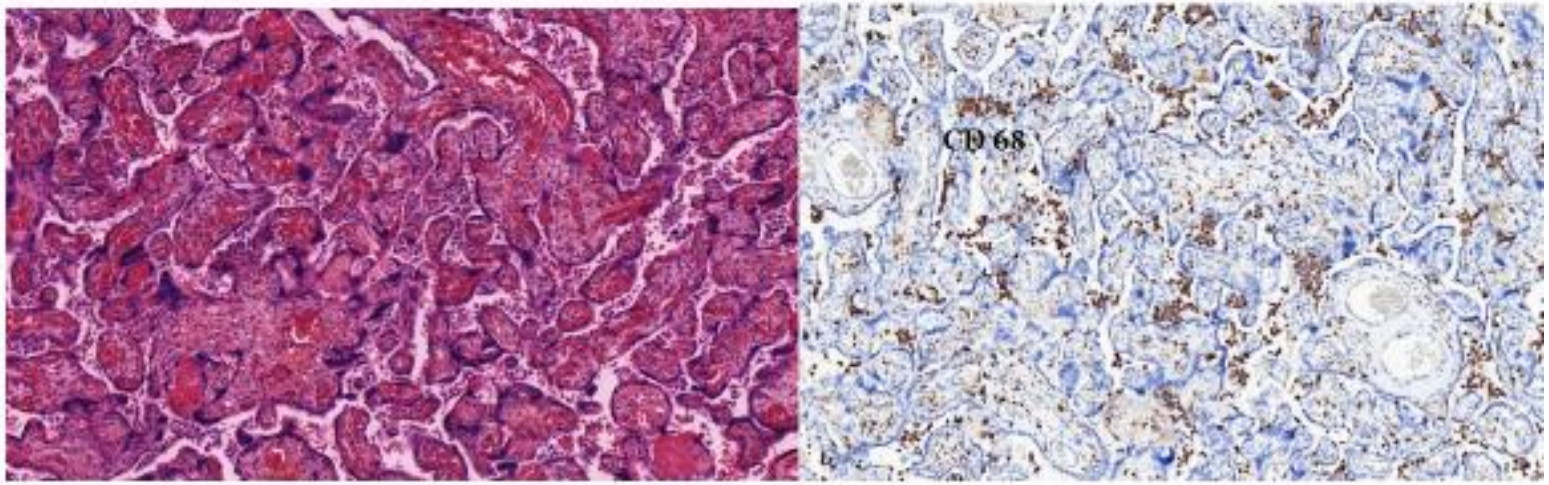
(*Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:698–713;

L’analyse histologique placentaire

L’intervillite chronique (CIUE)

- Infiltrat lympho-histiocytaire maternel à prédominance histiocytaire et de lymphocytes T.
- Situé essentiellement dans la chambre intervilleuse.
- Récidive et pronostic péjoratif ++

Associée aux MAI (SAPL, Lupus, maladie cœliaque…)



Autoimmunity

http://informahealthcare.com/aut
ISSN: 0891-6934 (print), 1607-842X (electronic)

Autoimmunity, 2015; 48(1): 40–45
© 2014 Informa UK Ltd. DOI: 10.3109/08916934.2014.939267

informa
healthcare

FULL-LENGTH RESEARCH PAPER

Chronic histiocytic intervillositis: Outcome, associated diseases and treatment in a multicenter prospective study

Arsène Mekinian[1], Nathalie Costedoat-Chalumeau[2], Agathe Masseau[3], Angela Botta[4], Anastasia Chudzinski[5], Arnaud Theulin[6], Virginie Emmanuelli[5], Eric Hachulla[7], Sara De Carolis[4], Aurélie Revaux[8], Pascale Nicaise[9], Françoise Cornelis[10], Damien Subtil[5], Francois Montestruc[11], Martine Bucourt[10], Sylvie Chollet-Martin[9], Lionel Carbillon[8], and Olivier Fain[1], on the behalf of the SNFMI and the European Forum of APS

Patient characteristics

From 2011 to 2013, 24 pregnant women with a previous history of CHI presented a subsequent pregnancy. The patient characteristics, previous obstetrical history, and pregnancy outcome are presented in Table 1. Sixteen pregnancies (67%) resulted in live-born births. During the 24 pregnancies, three were untreated and different treatment regimens were used in the 21 remaining pregnancies. The different treatments were aspirin in 20 cases (95%) (beginning term 7 ± 9 weeks of gestation), low-molecular weighted heparin (LMWH) in 14 cases (67%) (10 ± 6 weeks), prednisone in 15 cases (71%) at 12.6 ± 5 mg/day (7 ± 6 weeks), and hydroxychloroquine in six cases (29%). Aspirin or LMWH was used alone ($n = 4$), aspirin was associated with prednisone ($n = 6$), aspirin with prednisone and LMWH ($n = 5$), and aspirin, prednisone, LMWH and hydroxychloroquine all ($n = 6$).

Table 1. Patients' characteristics and prospective pregnancy outcomes.

Characteristics	$N = 24$
Age (years)	34 ± 5
BMI (kg/m^2)	26 ± 7
Chronic arterial hypertension/mellitus diabetes	1 (4%)/0
Tobacco/alcohol use	3 (12.5%)/0
Ethnic origin: Caucasians	11 (46%)
Previous obstetrical history	$N = 76$ pregnancies
Normal pregnancies	12 (16%)
Spontaneous abortion <10 weeks of gestation	27 (35.5%)
Fetal death >10 weeks of gestation	25 (33%)
• Between 10 and 20 weeks of gestation	9 (12%)
• >20 weeks of gestation	16 (21%)
Live births	24 (32%)
Subsequent pregnancy	$N = 24$
Spontaneous pregnancy	24 (100%)
Spontaneous abortion <10 weeks of gestation	4 (16.6%)
Fetal death >10 weeks of gestation	4 (16.6%)
Live births	16 (67%)
Mothers complications: thrombosis/arterial hypertension	1 (4%)/2 (8%)
IUGR	3 (18%)
Preeclampsia	0
Preterm <37 weeks of gestation	5 (31%)
Term (live births only)	38 ± 1.6
Spontaneous delivery	5/16 (31%)
Birth weight/height/cranial perimeter (g/cm)	2943 ± 678/48 ± 1/34 ± 1
Birth weight <2500 g	3/16 (18%)

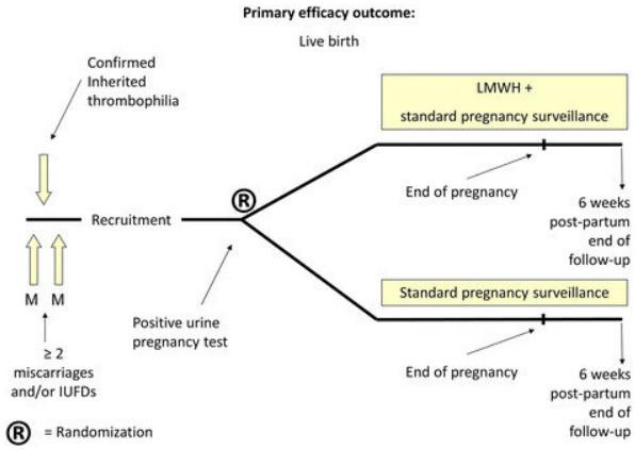
IUGR, intrauterine growth restriction; CHI, chronic histiocytic intervillositis; BMI, body mass index. All values are expressed as the means with the respective SD or numbers with frequencies.

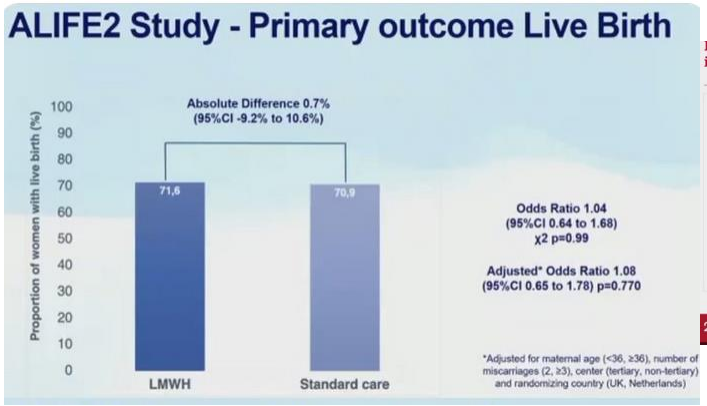
Table 2. Patients' immunological findings ($n = 20$).

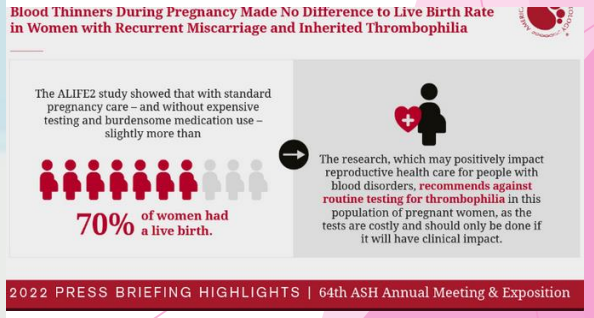
Immunological results	Values
CH50 (%)/C4 (mg/l)/C3 (mg/l)	107 ± 17/266 ± 57/1128 ± 177
Lupus anticoagulant	1 (5%)
Anti-cardiolipin IgG/IgM	1 (5%)/0
Anti-B2GPI IgG/M	0
Anti-phospholipid IgG/M	3 (27%)/0
Anti-phosphatidylethalonamine IgG/M	2 (18%)/0
Anti-annexine V/anti-prothrombine/ anti-phosphatidylserine	0
Anti-PS/PT	1 (9%)
Antinuclear antibodies	6 (30%)
Anti-dsDNA	0
Anti-SSA	3 (15%)
Anti-transglutaminase antibodies	2 (10%)
Anti-thyroid antibodies (anti-thyroglobulin and anti-TPO)/TSH (mU/L)	0/1.2 ± 0.2
Anti-mitochondrial antibodies	1 (5%)

Place du bilan de thrombophilie

- **Pas d'intérêt** en dehors de la recherche d'anticorps anti-phospholipides car pas d'impact sur la prise en charge thérapeutique pour:
  - Les **FCS répétées et les MFIU**: HBPM inefficaces dans l'étude **ALIFE2 chez 326 femmes avec thrombophilie génétique et ≥ 2 FCS/MFIU.**







Place du bilan de thrombophilie

- Avant, on recherchait les APL en cas de RCIU vasculaire sévère ayant entraîné une naissance avant 34 SA.
- **Depuis 2021: pas d'intérêt de rechercher les APL en cas de RCIU.**

4. Women with a history of FGR should *not* be routinely screened for antiphospholipid antibodies in the absence of a history of thromboembolism or pregnancy loss.	⊕⊕⊕◯	Strong
5. There is no role for screening for hereditary thrombophilias in women with a history of FGR.	⊕⊕⊕◯	Strong
6. The following preventive interventions are recommended in women with a history of placenta-mediated FGR and those at risk of pre-eclampsia: smoking cessation, aspirin at a dose of 100–150 mg taken in the evening starting at 12–16 weeks.	⊕⊕◯◯	Strong
7. Low-molecular-weight heparin is not recommended for the prevention of FGR in women with a history of placenta-mediated FGR.	⊕⊕⊕◯	Strong
8. In women with antiphospholipid syndrome and a history of placenta-mediated FGR, low-molecular-weight heparin may be considered in selected cases, such as in women who have experienced recurrent complications despite aspirin treatment (aspirin failure).	⊕⊕◯◯	Weak

FIGO, Int J Gynecol Obstet, 2021

Place du bilan de thrombophilie

- **Pas d'intérêt du bilan de thrombophilie pour le RCIU.**

Whether women who experienced placenta-mediated pregnancy complications should be screened for antiphospholipid syndrome is a matter of debate. Although the consensus criteria for antiphospholipid syndrome include premature birth before 34 weeks for severe pre-eclampsia or features consistent with placental insufficiency including birth weight below the 10th percentile,[427] the association of antiphospholipid (aPL) antibodies with these conditions is relatively weak and conflicting, especially for FGR.[428-430] In addition, although some care providers recommend treatment with LMWH during pregnancy to women with aPL syndrome and previous preterm birth for placenta-mediated complications, this practice is mostly extrapolated from women with aPL syndrome and recurrent pregnancy loss, where there is some evidence in favor of LMWH.[431-433] However, the only trial on LMWH in women with aPL syndrome and prior placenta-related complications (FRUIT trial) found no evidence that LMWH improves outcomes in these cases.[434] Given the above, there is insufficient evidence to justify routine screening for aPL antibodies in women with prior FGR.[435] However, screening for aPL antibodies is recommended in women with a history of thromboembolism or recurrent pregnancy loss (or ≥1 late fetal loss), and may be considered in selected cases of women with a history of severe FGR associated with severe early-onset pre-eclampsia, when placental examination shows features of severe maternal vascular malperfusion, especially central or multiple areas of villous infarction that are due to multiple spiral artery thromboses.

FIGO, Int J Gynecol Obstet, 2021

Table 3
Primary and secondary outcomes.

	Dalteparin and aspirin $n=16$	Aspirin only $n=16$	RD[a] (CI)	P (2-sided)
Primary outcome				
Hypertensive disorder of pregnancy onset irrespective of gestational age (pre-eclampsia, eclampsia, HELLP syndrome)	0/16	2/16 (12.5)	12.5 (−15, +35%)	0.144
Hypertensive disorder onset <34 weeks gestation	0	1/16 (6.3)	6.25 (−17, +27%)	0.310
Outcome and titre ACA				
10–14 GPL/MPL	0/4	1/7 (14.3)[b]		
15–19 GPL/MPL	0/7	0/8		
≥20 GPL/MPL	0/3	1/1 (100)		
Outcome and LAC	0/4	0/3		
Outcome aPLA and inheritable thrombophilia	0/4	1/6 (16.7)		
Secondary outcomes				
Small for gestational age infants	3/16 (18.8)	3/16 (18.8)		1.000
Spontaneous miscarriage <16 weeks	2/16 (12.5)	0		0.144
Preterm birth 16–37 weeks	3/16 (18.8)	2/16 (12.5)		0.626
Duration maternal admission – days	5.15 ± 4.7	5.73 ± 10.9		0.861
Duration neonatal admission – days	3.07 ± 5.6	5.07 ± 12.9		0.587
Pre-eclampsia	0/16	2/16 (12.5)		0.144
Pre-eclampsia before 34 weeks	0/16	1/16 (6.3)		0.310
HELLP-syndrome	0/16	1/16 (6.3)		0.310
HELLP-syndrome before 34 weeks	0/16	0/16		–
Eclampsia	0/16	0/16		–
Side effects				
Thrombocytopenia	0/16	0/16		–
Skin reaction, pain, itching, swelling, allergy	2/16 (12.5)	0/16		0.144
Haematoma	2/16 (12.5)	0/16		0.144
Need for a different LMWH	2/16 (12.5)	0/16		0.144
Thrombo-embolism (during or up to six weeks after pregnancy)	0/16	0/16		–
General outcome				
Foetal death >16 weeks (miscarriage excluded)	0	0		–
Termination of pregnancy	0	0		–
Gestational age at miscarriage – days	56 and 78	–		–
Gestational age at delivery – days miscarriage excluded	267.3 ± 15.9	262.9 ± 23.5		0.564
Birthweight (grams)	2889.3 ± 699.8	2979.6 ± 930.1		0.765
Placental abruption	0/16	1/16 (6.3)		0.310

FRUIT trial, *EURJOG, 2016*

Place du bilan de thrombophilie

- **Intérêt discutable en cas de pré-éclampsie précoce**:

Un essai multicentrique randomisé en ouvert (**FRUIT-RCT**) incluant 139 femmes enceintes < 12 SA, avec ATCD de pré-éclampsie/HELLP sd ou RCIU < 34 SA, et thrombophilie génétique sans APL:

- Dalteparine 5000 UI/j + aspirine 80 mg/j versus aspirine seule.
- **Réduction de 8.7% du risque de pré-éclampsie précoce sous bithérapie** (p = 0.012). Number needed to treat = 12.
- Nombre de récidives de pré-éclampsie quel que soit le terme identique dans les 2 groupes.
- Pas de réduction du taux de RCIU.

Place du bilan de thrombophilie

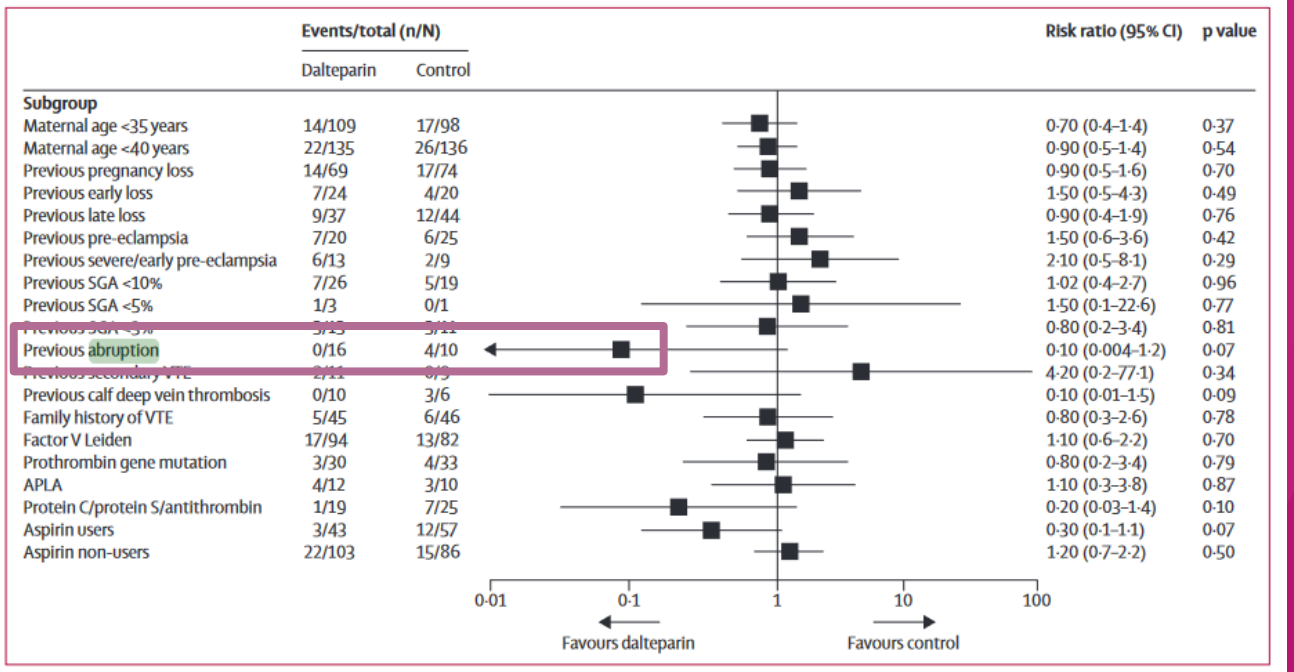
- Etude canadienne multicentrique randomisée en ouvert **TIPPS**: 292 femmes avec thrombophilie génétique et ATCD de pathologie vasculo-placentaire ou à risque de MVTE: dalteparine 5000 UI/j versus placebo. Aspirine autorisée.
- Pas d'effet de la bithérapie sur la fréquence de survenue d'une pathologie vasculo-placentaire.

	Antepartum dalteparin (n=146)	No antepartum dalteparin (n=143)	Difference (95% CI)	p value
Primary analysis				
Patients with one or more of major VTE, severe or early onset pre-eclampsia, SGA (<10%), or pregnancy loss	25 (17·1%)	27 (18·9%)	−1·8% (−10·6 to 7·1)	0·70
Stratified by gestational age at randomisation				
<8 weeks	9/33 (27·3%)	12/32 (37·5%)	−10·2% (−32·9 to 12·4)	0·38
8–12 weeks	9/33 (27·3%)	3/32 (9·4%)	17·9% (−0·3 to 36·1)	0·06
12–20 weeks	7/80 (8·8%)	12/79 (15·2%)	−6·4% (−16·5 to 3·6)	0·21
Stratified by location				
Australia	8/38 (21·0%)	8/36 (22·2%)	−1·2% (−19·9 to 17·6)	0·90
Canada	17/102 (16·7%)	19/104 (18·3%)	−1·6% (−12·0 to 8·8)	0·76
Europe	0/3	0/1	NA	NA
USA	0/3	0/1	NA	NA
Secondary analysis: efficacy outcomes				
Symptomatic major VTE	1 (0·7%)	2 (1·4%)	−0·7 (−3·1 to 1·6)	0·62
Pre-eclampsia	8 (5·5%)	5 (3·5%)	2·0 (−2·8 to 6·8)	0·42
Severe or early onset pre-eclampsia	7 (4·8%)	4 (2·8%)	2·0 (−2·4 to 6·4)	0·38
Small-for-gestational-age infant (<10%)	9 (6·2%)	12 (8·4%)	−2·2 (−8·2 to 3·8)	0·47
SGA (<5%)	2 (1·4%)	3 (2·1%)	−0·7 (−3·7 to 2·3)	0·68
SGA (<3%)	3 (2·0%)	0	2·0 (−0·2 to 4·4)	0·25
Pregnancy loss (any)	12 (8·2%)	10 (7·0%)	1·2 (−4·9 to 7·3)	0·69
Early (≥3 at <10 weeks)	4 (2·7%)	5 (3·5%)	0·8 (−4·8 to 3·2)	0·75
Late (≥2 at >10 weeks or ≥1 at >16 weeks)	6 (4·1%)	2 (1·4%)	2·7 (−1·0 to 6·5)	0·28
Any pre-eclampsia, SGA, or loss or abruption	27 (18·5%)	28 (19·6%)	−1·1 (−10·1 to 8·0)	0·81
Placental abruption	4 (2·7%)	3 (2·1%)	0·6 (−2·9 to 4·2)	0·72
Preterm delivery (<37 weeks)	23 (15·8%)	17 (11·9%)	3·9 (−4·1 to 11·8)	0·34

Place du bilan de thrombophilie

- **Intérêt discutable en cas d'ATCD d'HRP**:
  - Dans l'étude **TIPPS**: signal + en faveur du bénéfice des HBPM en cas d'ATCD d'HRP, mais effectifs trop faibles.
  - Etude française **NOH-AP** randomisée en ouvert (JC Gris, TH, 2010): 160 femmes enceintes avec ATCD d'HRP sans MFIU, sans APL: enoxaparine préventif versus placebo (aspirine autorisée). 16% des femmes dans chaque groupe avaient une mutation des facteurs II ou V.

⇒ **Réduction de 63%** du risque de pathologie vasculo-placentaire sous enoxaparine!!



Subgroup	Events/total (n/N) Dalteparin	Events/total (n/N) Control	Risk ratio (95% CI)	p value
Maternal age <35 years	14/109	17/98	0·70 (0·4–1·4)	0·37
Maternal age <40 years	22/135	26/136	0·90 (0·5–1·4)	0·54
Previous pregnancy loss	14/69	17/74	0·90 (0·5–1·6)	0·70
Previous early loss	7/24	4/20	1·50 (0·5–4·3)	0·49
Previous late loss	9/37	12/44	0·90 (0·4–1·9)	0·76
Previous pre-eclampsia	7/20	6/25	1·50 (0·6–3·6)	0·42
Previous severe/early pre-eclampsia	6/13	2/9	2·10 (0·5–8·1)	0·29
Previous SGA <10%	7/26	5/19	1·02 (0·4–2·7)	0·96
Previous SGA <5%	1/3	0/1	1·50 (0·1–22·6)	0·77
[illegible]	[illegible]	[illegible]	0·80 (0·2–3·4)	0·81
Previous abruption	0/16	4/10	0·10 (0·004–1·2)	0·07
[illegible]	[illegible]	[illegible]	4·20 (0·2–77·1)	0·34
Previous calf deep vein thrombosis	0/10	3/6	0·10 (0·01–1·5)	0·09
Family history of VTE	5/45	6/46	0·80 (0·3–2·6)	0·78
Factor V Leiden	17/94	13/82	1·10 (0·6–2·2)	0·70
Prothrombin gene mutation	3/30	4/33	0·80 (0·2–3·4)	0·79
APLA	4/12	3/10	1·10 (0·3–3·8)	0·87
Protein C/protein S/antithrombin	1/19	7/25	0·20 (0·03–1·4)	0·10
Aspirin users	3/43	12/57	0·30 (0·1–1·1)	0·07
Aspirin non-users	22/103	15/86	1·20 (0·7–2·2)	0·50

Figure 2: **Subgroup analysis forest plot with risk ratio (95% CI) for the primary composite outcome**
The primary composite outcome was major VTE or severe/early-onset pre-eclampsia, SGA infant (<10th percentile), or pregnancy loss. SGA=small for gestational age. VTE=venous thromboembolism. APLA=anti-phospholipid antibodies.

Finalement, avec ou sans thrombophilie génétique, les HBPM semblent bénéfiques en cas d'ATCD d'HRP…

Bilan de pathologie vasculo-placentaire

- La recherche d'anticorps antiphospholipides peut être anticipée lors du séjour en maternité en cas d'événement précoce (< 34 SA) type MFIU ou pré-éclampsie.

Critères cliniques

Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse, ou microcirculatoire)

≥ 1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie à l'exception des phlébites superficielles

Morbidité obstétricale

≥ 1 mort inexpliquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de 10 semaines d'aménorrhée

ou

≥ 1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal avant 34 semaines d'aménorrhée due à une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire[a]

ou

≥ 3 fausse couches consécutives inexpliquées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques

SAPL, critères de Sydney 2006
Miyakis, Thromb Haemost 2006

Bilan de pathologie vasculo-placentaire

- **Investigations:**
  - Recherche des facteurs de risque de pathologie vasculo-placentaire:
    - Pré-éclampsie: âge > 35 ans, obésité, HTA chronique, ethnie, primiparité, PMA…
    - RCIU: ATCD de RCIU, tabagisme ++
    - HRP: ATCD d'HRP, tabagisme.
  - Anamnèse + examen clinique à la recherche d'éléments en faveur d'un SAPL.
  - Interprétation de l'analyse histologique placentaire.
  - En cas de pré-éclampsie: contrôle tensionnel, bilan réno-vasculaire à 3 mois.

Empruntés au Pr Camille FRANCES

SAPL: diagnostic

Critères cliniques

Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse, ou microcirculatoire)

≥ 1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie à l'exception des phlébites superficielles

Morbidité obstétricale

≥ 1 mort inexpliquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de 10 semaines d'aménorrhée

ou

≥ 1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal avant 34 semaines d'aménorrhée due à une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire[a]

ou

≥ 3 fausse couches consécutives inexpliquées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques

Critères biologiques

Anticorps anticardiolipine IgG ou IgM, à un titre moyen ou élevé (> 40 UGPL ou UMPL ou > 99e percentile par une méthode standardisée Elisa)

Anticoagulant circulant de type lupique présent dans le plasma selon les recommandations internationales (ISTH)

Anticorps anti-β2 glycoprotéine 1 IgG ou IgM à un titre > 99e percentile, par une méthode standardisée Elisa

Confirmés à 12 semaines d'intervalle

Allongement du TCA non corrigé par plasma témoin

Miyakis, Thromb Haemost 2006

SAPL : autres circonstances de diagnostic

Clinique
Endocardite de Libman Sacks
Migraines, épilepsie, démence

Biologiques
Thrombopénie
TCA allongé
Insuffisance rénale
TPHA-VDRL+

Syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides

Microangiopathie thrombotique
- Anémie hémolytique, schizocytes
- Insuffisance rénale

Défaillance multiviscérale
- Insuffisance rénale, HTA maligne, encéphalopathie, myocardiopathie, détresse cardiorespiratoire
- Manifestations digestives et cutanées de MAT

Critères diagnostiques
Atteinte d'au moins trois organes, systèmes et/ou tissus

Survenue de ces manifestations simultanément ou en moins d'une semaine

Confirmation histologique d'une occlusion touchant les vaisseaux de petit calibre dans au moins un organe ou tissu

Présence d'aPL (aCL ou LA)

SAPL et grossesse

- Si ATCD de thrombose: anticoagulation curative pendant toute la grossesse + aspirine faible dose.
  - Si patiente sous AVK au long cours: relais précoce dès grossesse connue AVK -> HBPM curative (enoxaparine 2 injections sc/j ou tinzaparine 1 inj/j en l'absence de valve mécanique)
  - Rajout d'aspirine 100mg/j dès grossesse connue, à suspendre à 35 SA sauf si coronaropathie.
  - Poursuite HBPM ou AVK minimum 6 semaines post-partum.

- Si ATCD de FCS répétées du 1er T ou de pathologie vasculo-placentaire (pré-éclampsie, MFIU de cause vasculaire): aspirine faible dose + HBPM préventive toute la grossesse. HBPM préventif post-partum 10 jours à 6 semaines selon autres FDR.

SAPL et grossesse: formes réfractaires

- **HYDROXYCHLOROQUINE**:
  - Pour prévenir les FCS répétées du 1er T et les pertes fœtales des 2e et 3e T (BBQ, E. Pasquier, Brest; HYDROSAPL, A. Mekinian, Paris; HYPATIA, ILIFE).

- **ECULIZUMAB (**Ac monoclonal anti-C5):
  - L'eculizumab traverse peu la barrière placentaire et n'a a priori pas d'effet négatif sur le fœtus (pas d'impact sur l'activité du complément chez le nouveau-né; *Fykse Hallstensen R, Immunobiology, 2015*).
  - Cas cliniques rapportant l'intérêt de l'eculizumab en cas de CAPS associé à la grossesse, ou de HELLP précoce.
  - Un essai américain de phase 1 testant l'eculizumab dans le HELLP syndrome diagnostiqué avant 30 SA, actuellement suspendu.

Table 6. Recommended steps in the treatment of refractory OAPS.

Step 1	ASA 100 mg started 4 weeks before gestation. Prophylactic LMWH from the time of knowing pregnancy
Step 2	Step 1 + HCQ 200–400 mg/day, according to body weight
Step 3	Step 2 + low-dose prednisone 10 to 15 mg/d (started as soon as pregnancy is known) or increasing LMWH dose.
Step 4	Step 3 + add IVIGs and/or perform plasma exchange
Step 5	Step 4 + add anti-TNF (infliximab, etanercept, but better use adalimumab or certolizumab).
Step 6	Consider adding hydrophilic statins (pravastatin 20–40 mg/day), or eculizumab.

Bilan de pathologie vasculo-placentaire

- **Information et éducation de la patiente:**
  - Mécanisme de la pathologie
  - Conséquences sur sa santé future (santé cardio-vasculaire++)
  - Conseils pour une future grossesse (prophylaxie par aspirine, arrêt du tabac, perte de poids…)

- **Si persistance d'anomalies après une pré-éclampsie:**
  - Persistance d'une protéinurie significative à 3 mois: contrôle à 6 mois avec consultation de néphrologie.
  - Persistance d'une HTA chronique: bilan d'HTA secondaire en hôpital de jour (dosages hormonaux, doppler artères rénales, ETT, FO…).

Conclusion

- Les pathologies vasculo-placentaires sont fréquentes, surtout chez les primipares.
- On peut dépister le risque de pré-éclampsie au 1er trimestre de grossesse, pour instaurer une prophylaxie par aspirine avant 12 SA.
- La pré-éclampsie est le signal d'un sur-risque cardiovasculaire futur pour la femme.
- Le bilan de thrombophilie est inutile (hormis la recherche d'APL), car sans conséquence thérapeutique.

Merci de votre attention