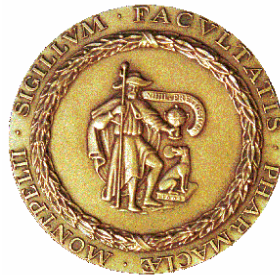


Accouchement et *postpartum*:

Pathologies de l'Hémostase

VS.

Risque Hémorragique



CARO Nîmes Mai 2010





Limites hémostatiques nous avons...

Des souris...ou des hommes?

- Les modèles humains *presque cernés* sont monofactoriels
 - Homozygotes; hétérozygotes
 - Laboratoire: ~ souris knock out
 - Cause
- L'hémostase...n'est pas monofactorielle
 - Association de malfaiteurs discrets:
 - Pas de modèle
 - Vers des « facteurs de risque »; *pratique difficile*



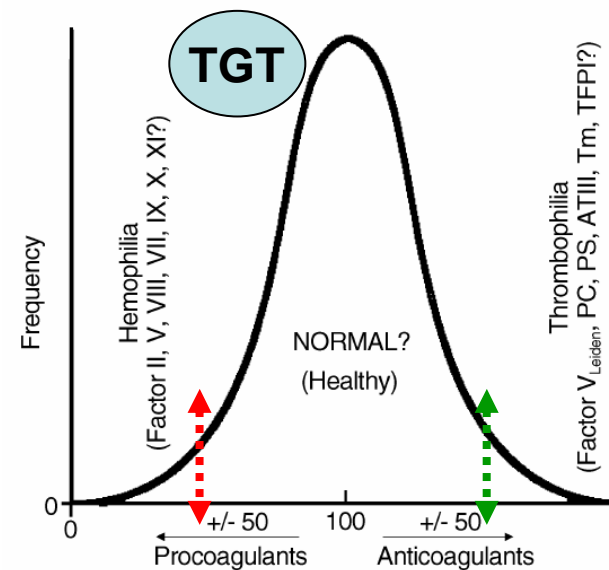
Des déficits...ou des contextes?

- Déficits monofactoriels:
 - À taux constant, **manifestations variables**
 - Thrombocytopénies modérées
 - Déficit modéré facteur Willebrand
 - Déficit modéré facteur XI
 - Probables **cofacteurs de potentialisation**
 - *Vers une interprétation multifactorielle*
 - ???

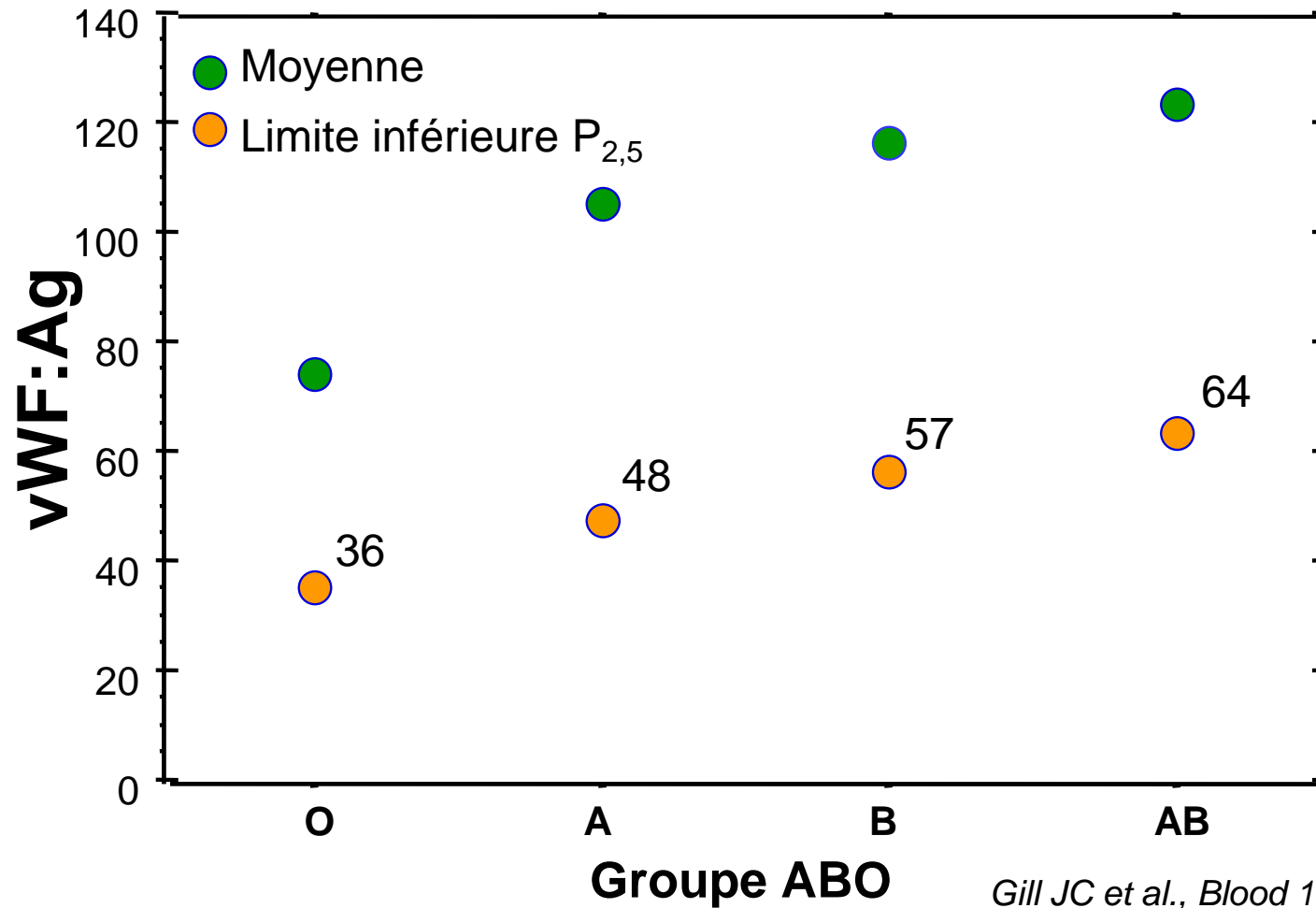
Biologie...ou clinico-biologie?

- **Absence de juge de paix biologique**
 - Du risque hémorragique individuel
 - Du risque thrombotique des traitements substitutifs

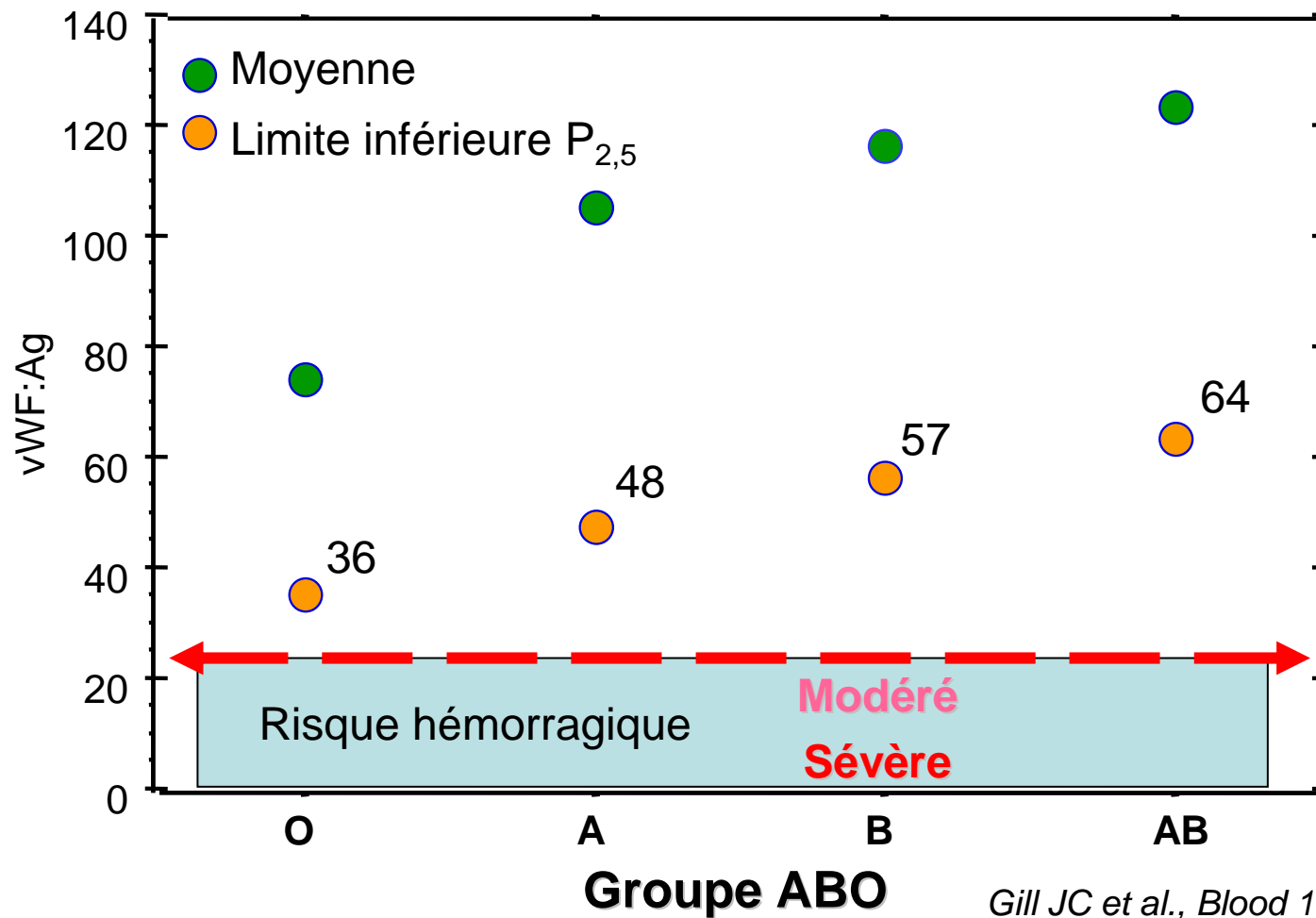
Corrélation critique
Biologie
Clinique



Déficits... à géométrie variable?

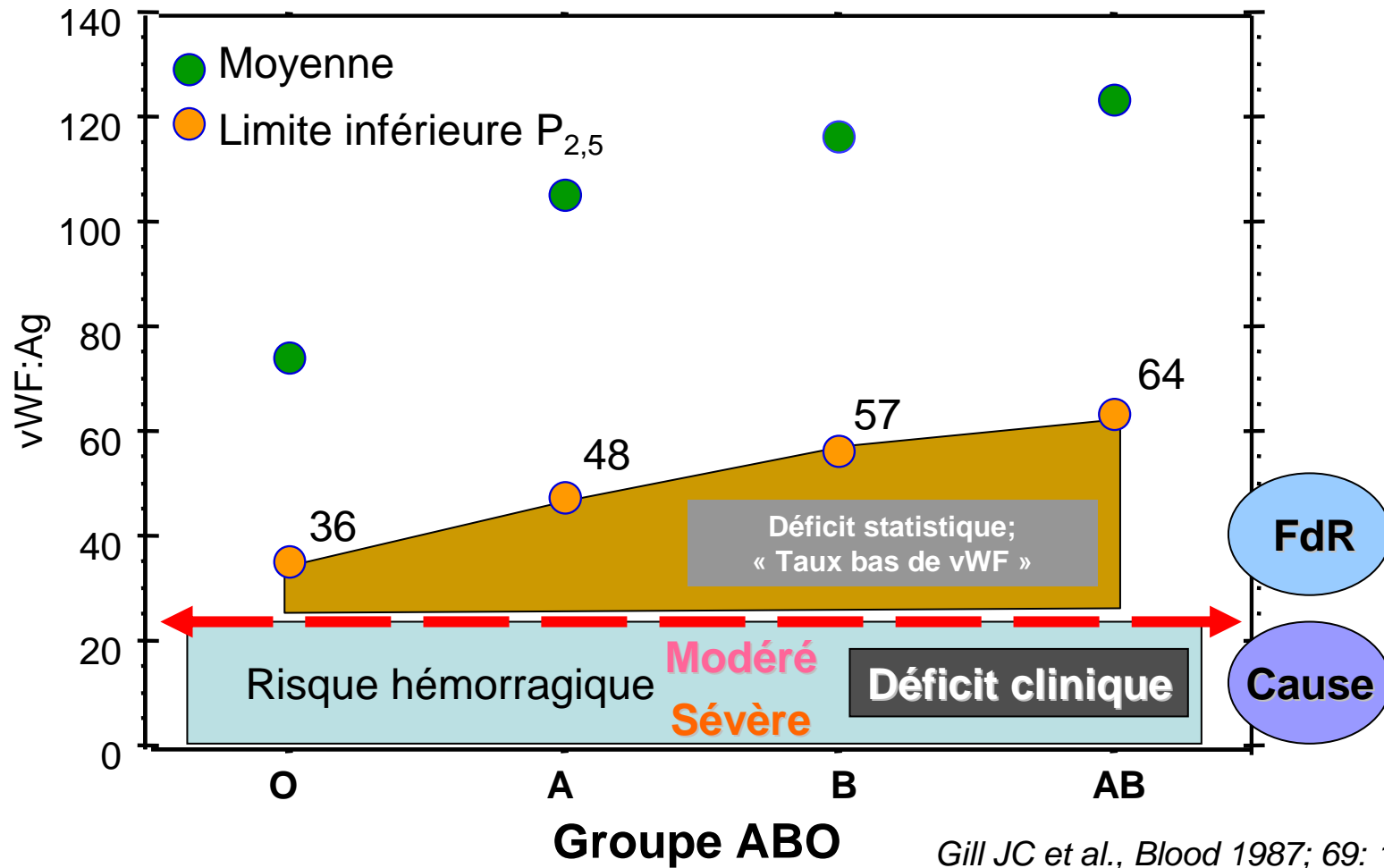


Déficits... à conséquences variables?



Gill JC et al., Blood 1987; 69: 1691

Déficits... à pondérer.



Patientes déficitaires: *comment les créer...*

- Fréquence naturellement rapportée des symptômes hémorragiques :
 - Ménorragies 44%
 - Épistaxis 5-36%
 - Saignement de la délivrance 19,5-23%
 - Saignements après amygdalectomie 2-11%
 - Saignements post-chirurgical 6%
 - Saignements après blessure légère 2%
 - 1 symptôme ou plus: F 50-60%
H 40-50%

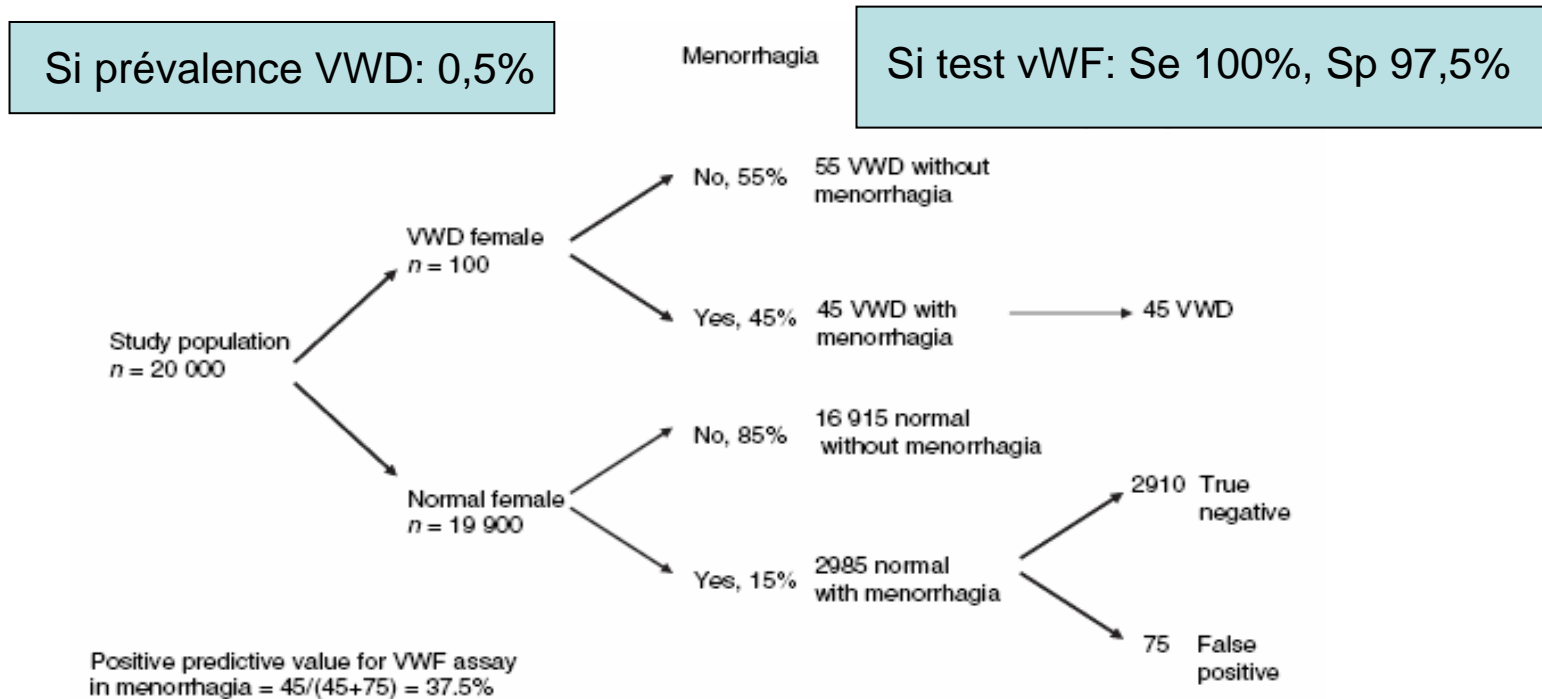
Wahlberg T et al., 1980

Mauser Bunschoten EP et al., 1988

Poids des vrais faux déficits

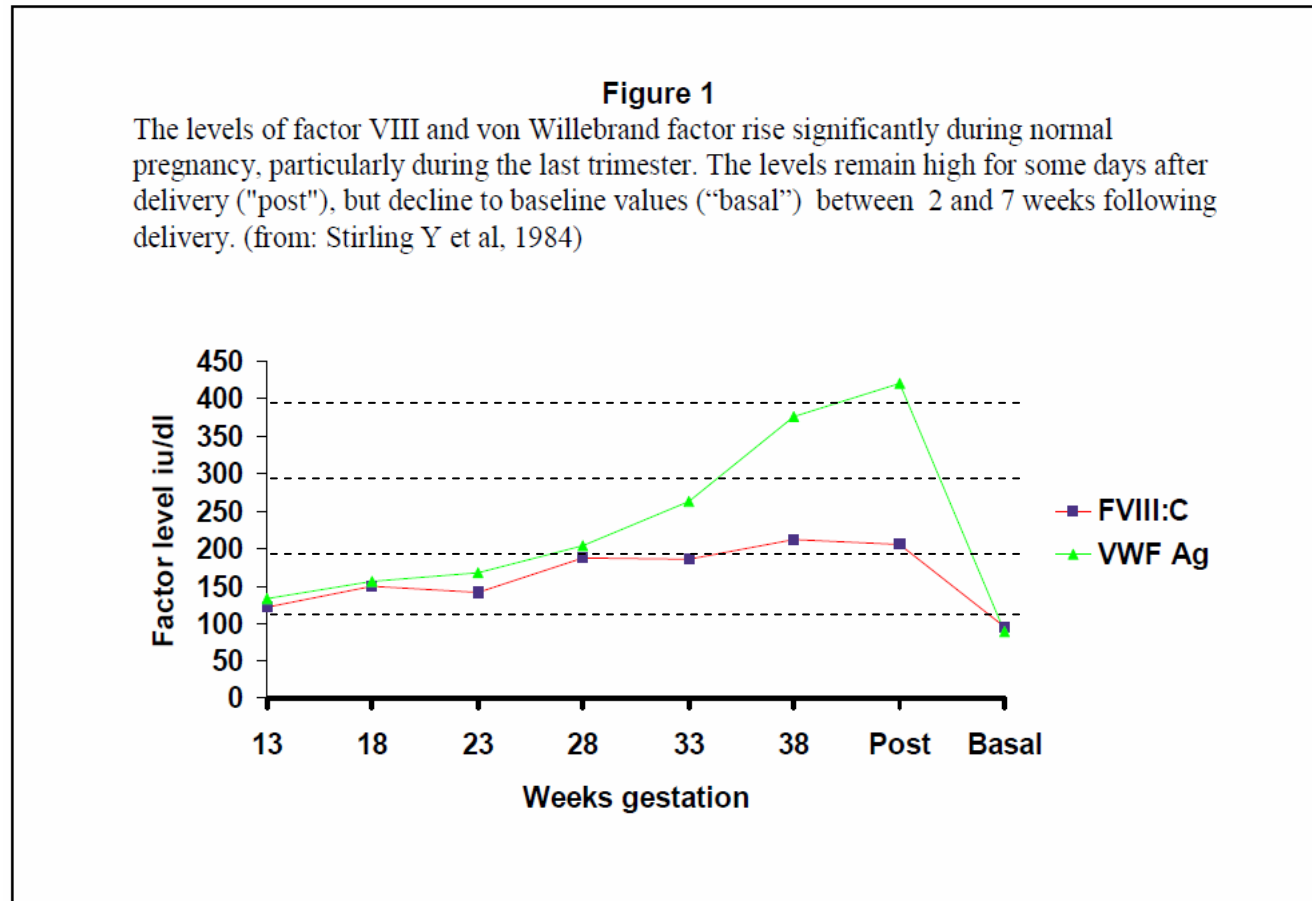
Motif clinique initial peu spécifique: danger

Si exploration d'une femme *pour ménorragies isolées*:



20.000 femmes: 45 vWD, 75 faux positifs (V.P.P. 37,5%).

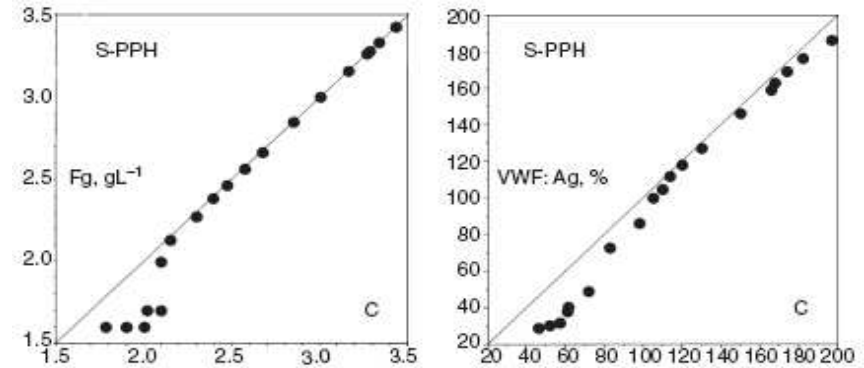
Taux normaux...parfois variables!



Type clinique d'Hgje: *non neutre*

- Certaines **circonstances** peuvent révéler des **déficits partiels favorisants**:
 - Chirurgie, trauma:
 - déficit en FXI
 - Hémorragie modérée
 - Consommation de facteurs
 - Si volant de réserve limité > hémorragie **sévère** ?

	aOR, (95% CI)	P
Red blood cell group, O		
NS-PPH	1.16 (0.85–1.59)	0.36
S-PPH	1.84 (1.32–2.57)	0.0004
Fibrinogen, lower than 2 g L ⁻¹		
NS-PPH	0.99 (0.37–2.69)	0.99
S-PPH	4.06 (1.79–9.21)	0.0008
VWF:Ag, lower than 45%		
NS-PPH	0.93 (0.05–15)	0.96
S-PPH	21.1 (2.79–159)	0.0031
FXI, lower than 50%		
NS-PPH	1.06 (0.07–17)	0.97
S-PPH	15.7 (1.99–124)	0.009
Flls, higher than 12%		
NS-PPH	1.05 (0.15–7.6)	0.96
S-PPH	5.46 (1.15–26)	0.0325
Coll-ADP, higher than 120 s		
NS-PPH	0.33 (0.03–3.2)	0.34
S-PPH	5.58 (1.54–20)	0.009
CD42b, lower than 27 000 molecules per platelet		
NS-PPH	0.98 (0.06–16)	0.99
S-PPH	8.70 (1.04–73)	0.0458
Delta-CD41a, lower than 25 000 molecules per platelet		
NS-PPH	0.49 (0.14–1.67)	0.26
S-PPH	2.49 (1.03–6.05)	0.0429



J Thromb Haemost 2008; 6: 2067-74

Cohorte NOHA First, n=32.463

317 témoins

317 HPP modérées « NS-PPH »

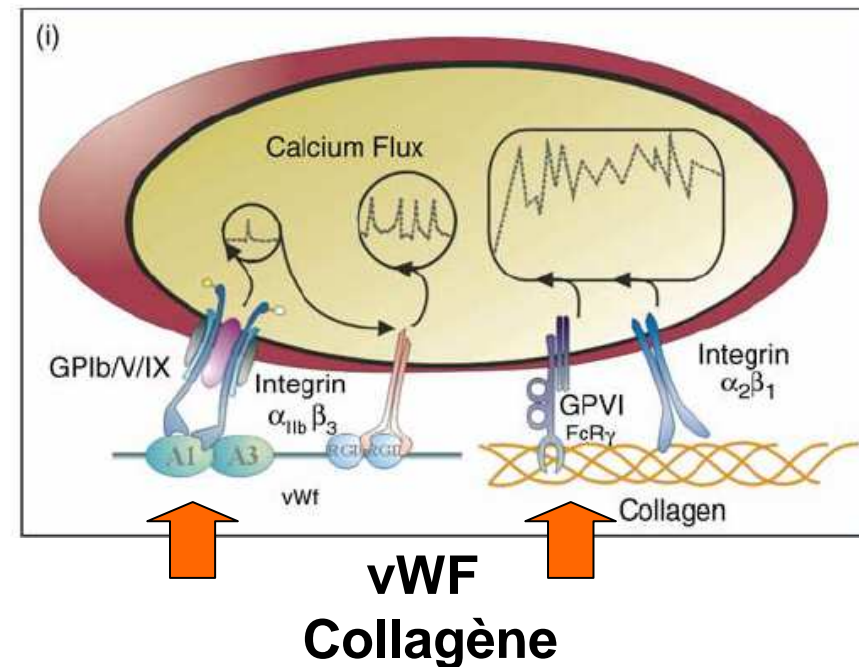
317 HPP sévères « S-PPH »



Cadre physiopathologique: *principes*

Deux voies indépendantes d'activation plaquettaire

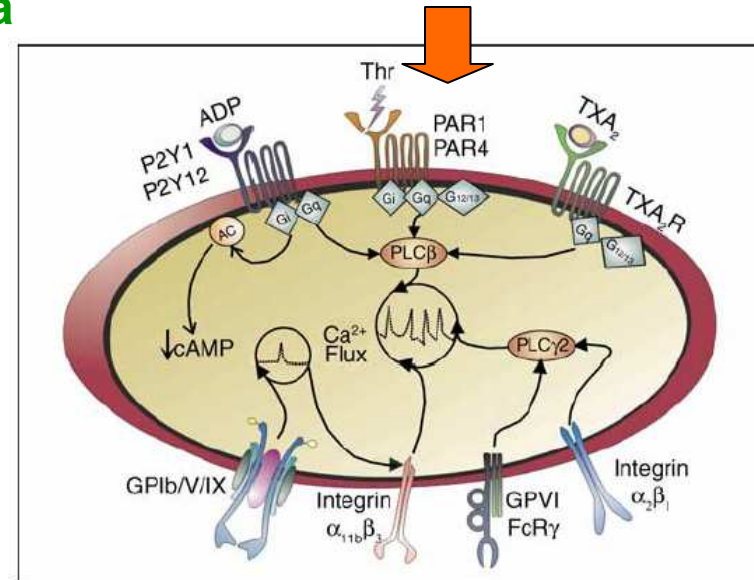
- Paroi Vx lésée: adhésion **Pq**
 - **Gp VI** Pq
 - **Collagène**
 - **GpIb / V / IX** Pq
 - **vWF** lié au collagène
 - Préférences:
 - selon force cisaillement
 - Activation plaquettaire
 - Dégranulation
 - Amplification
 - ADP, TXA2



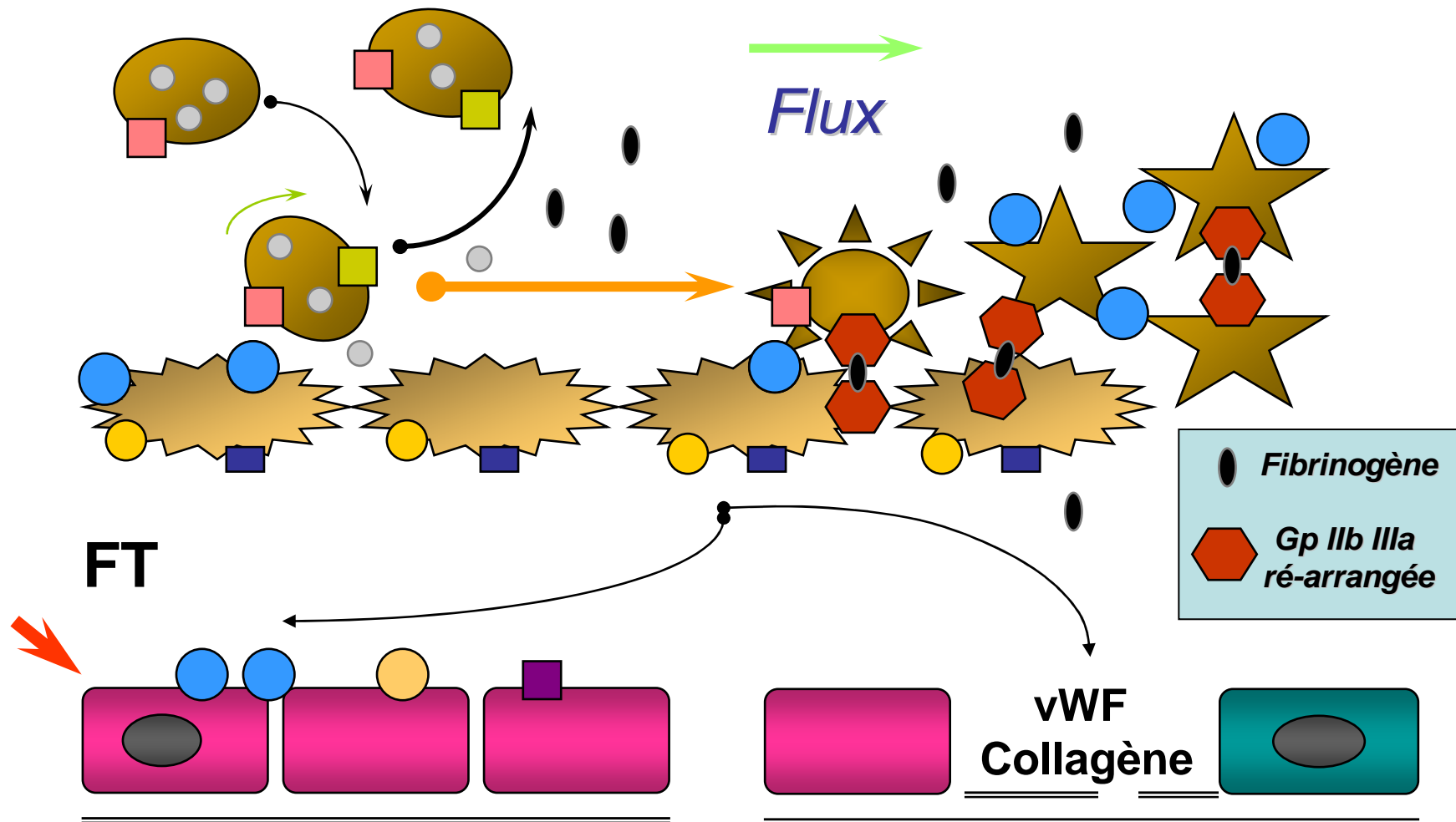
Deux voies indépendantes d'activation plaquettaire

- Sans nécessité de rupture de l'endothélium:

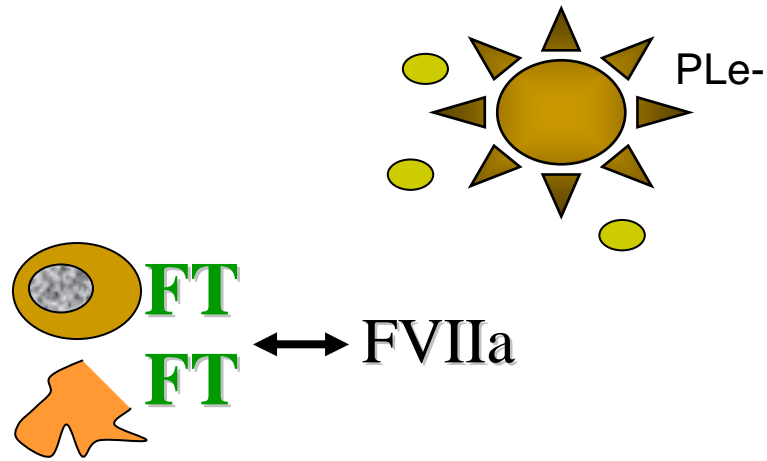
- Facteur Tissulaire **FT**
 - **FVIIa** >>> génération thrombine **Ila**
- Récepteur Pq à la thrombine
 - **PAR** (PAR1)
 - Activation plaquettaire
 - Dégranulation
 - Amplification
 - » **ADP, TXA2**
- Endothélium: Xa, thrombine
 - Activation
 - Récepteurs adhésion Pq, ligands
 - Adhésion Pq, activation secondaire



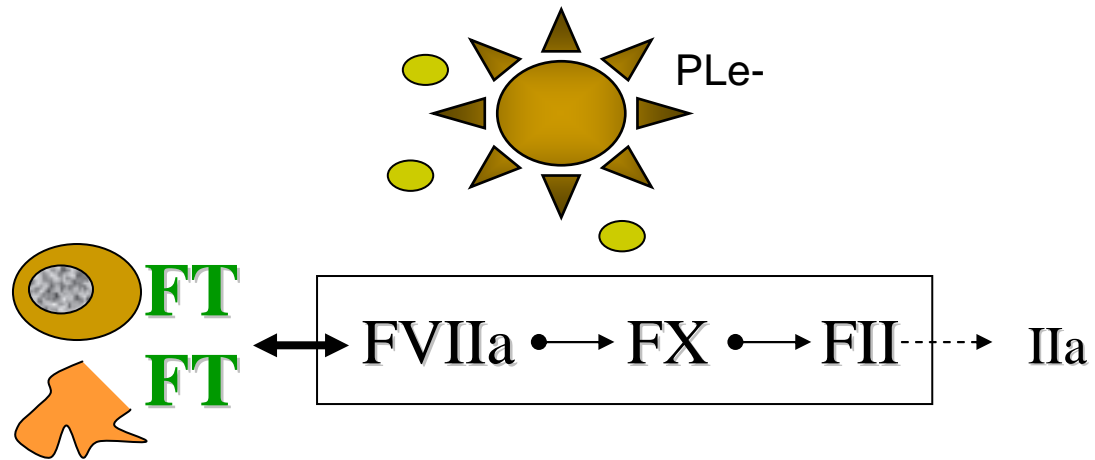
Vers l'agrégation plaquettaire



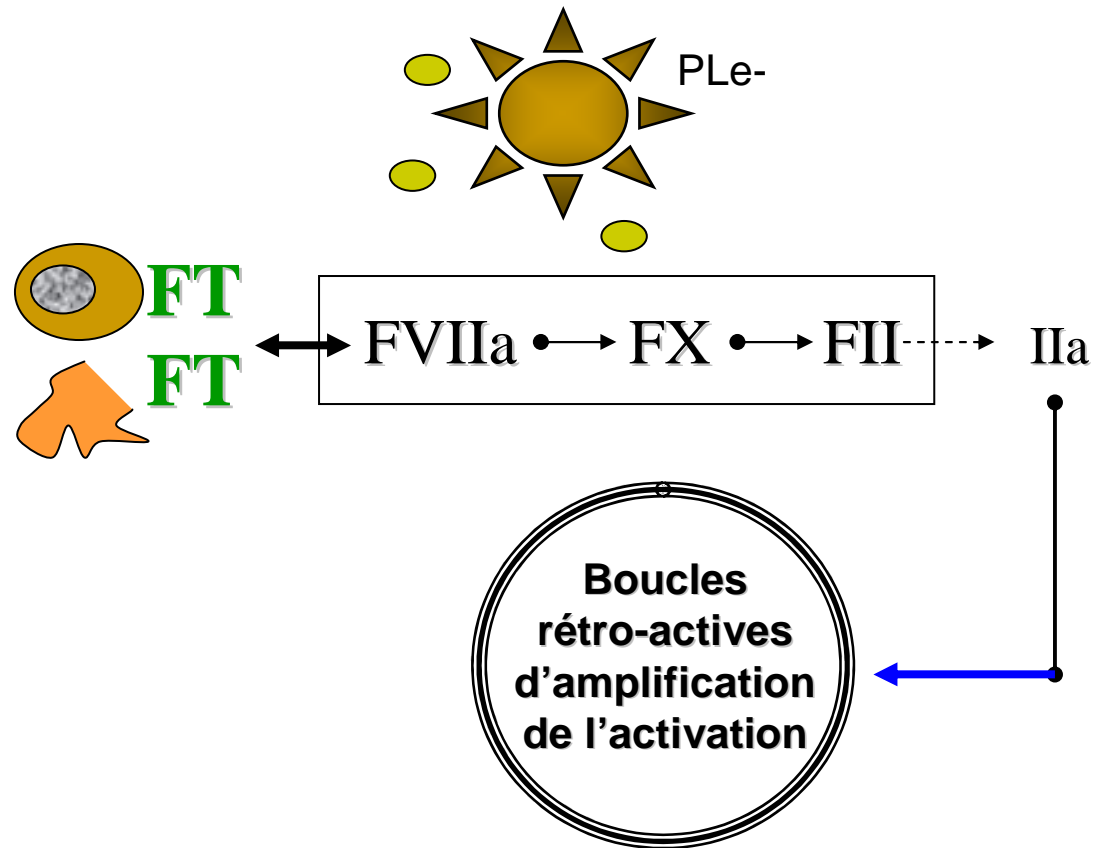
Coagulation: la voie unique



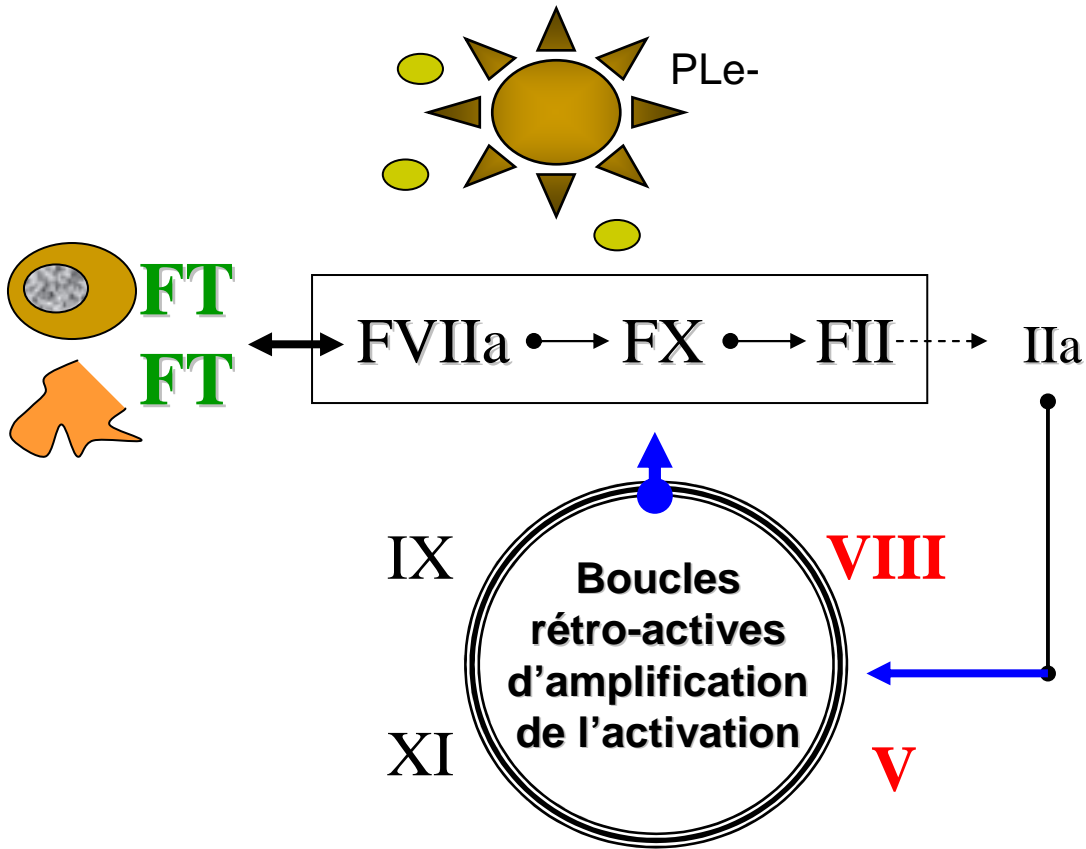
Coagulation: la voie unique



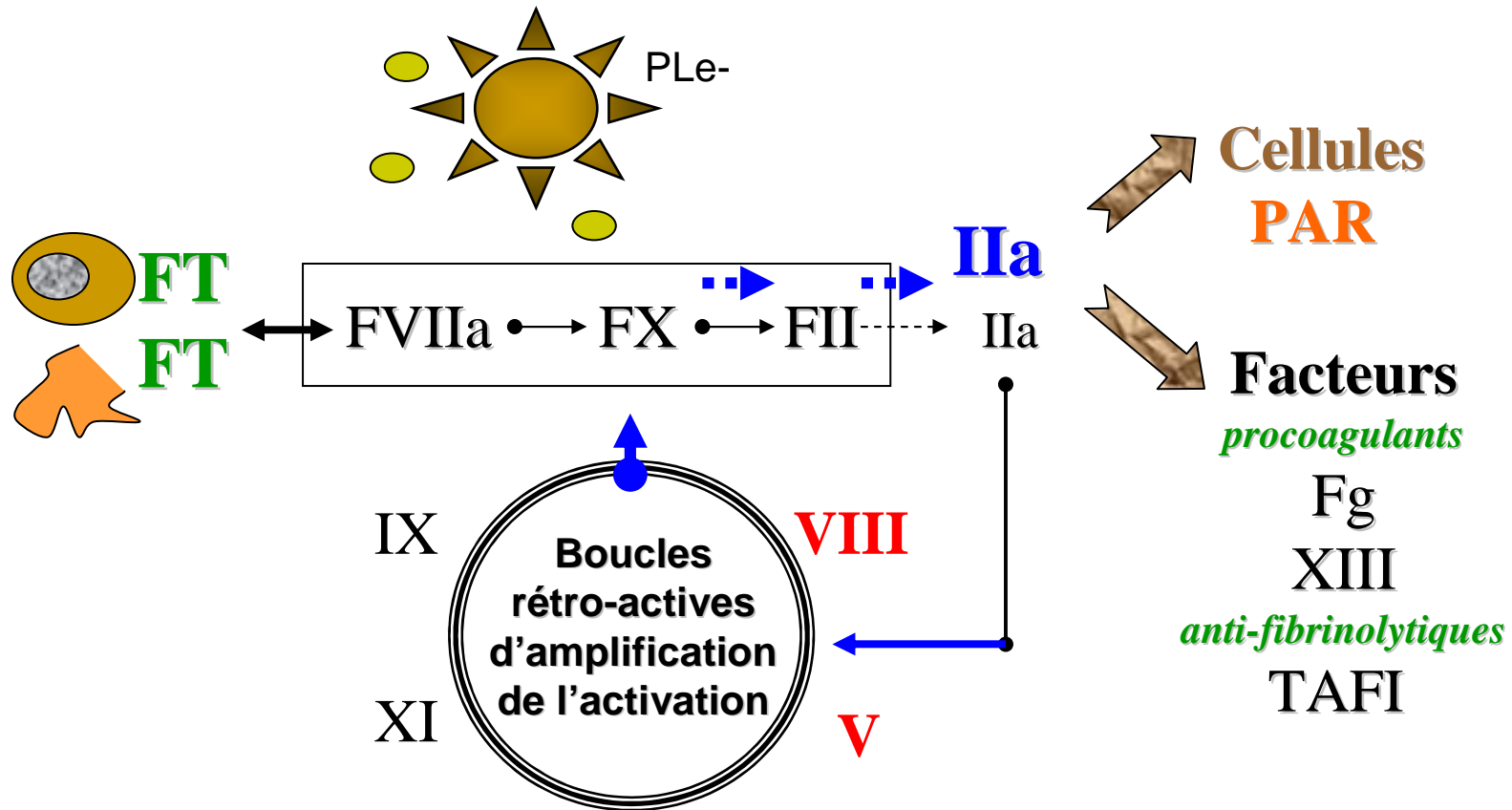
Coagulation: la voie unique



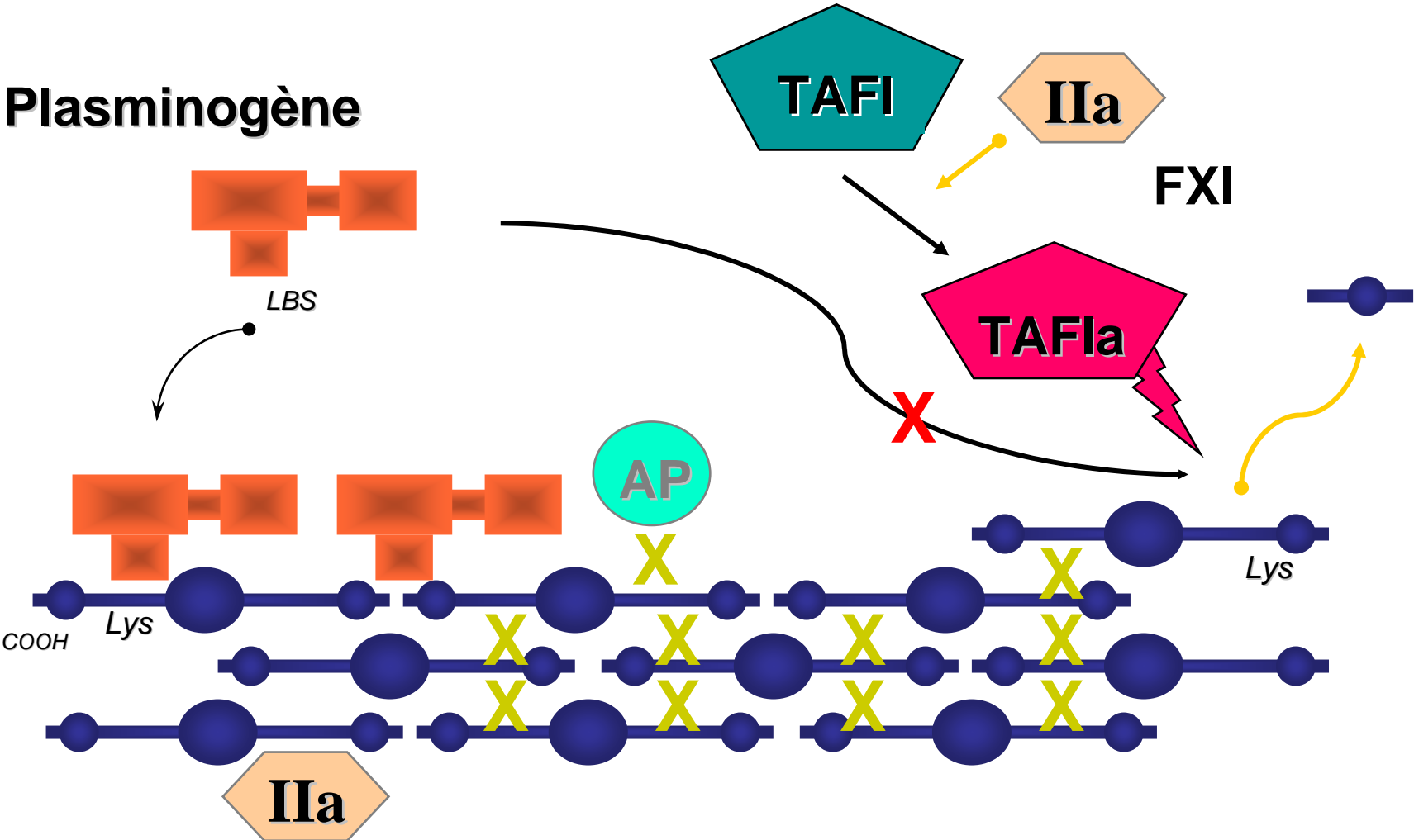
Coagulation: la voie unique

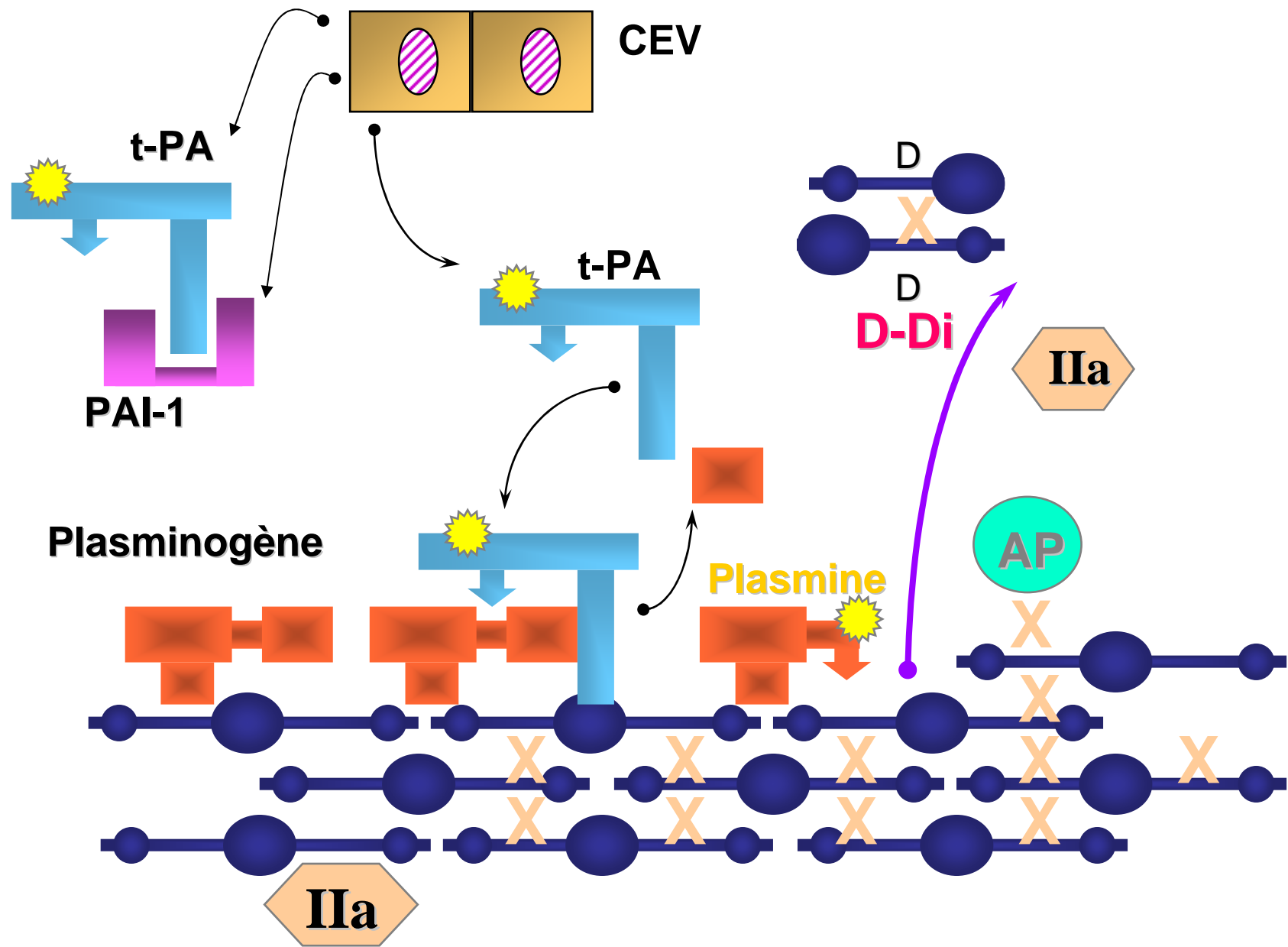


Coagulation: la voie unique



Fibrinolyse





Les principales pathologies

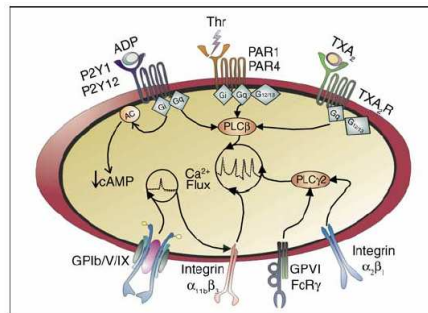
NON RARES

- **Hémostase primaire**

- Thrombocytopénies
- Willebrand

- **Coagulation**

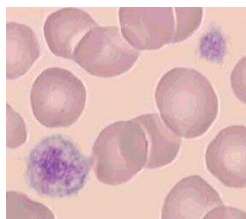
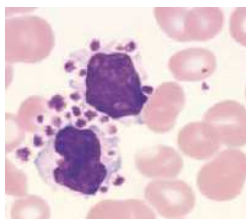
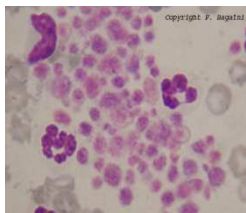
- Conductrices d'Hémophilie
 - A
 - B
- Déficit en FXI



Thrombocytopénies

Fréquence, étiologie n°1

- Fin de grossesse:
 - An° la plus fréquente
 - < 150 G/L: 6% à 15%
 - < 100 G/L: 1%
 - Seuil spécifique, *fin γ*
 - *Boehlen F et al, 2000*
 - 6770 γ , P_{2,5}
- **115 G/L**
- La plus fréquente
 - Tcémie gestationnelle
 - 3^{ème} trimestre
 - Asymptomatique
 - Modérée > 75G/L
 - Passé Tcémie Neg
 - *excepté grossesses précédentes*
 - Fœtus, Nv-Né: Pq N°
 - Résolution spontanée *postpartum*



1^{ère} ligne du diagnostic:

Éliminer les artéfacts; ● →

Frottis, citrate

Agglutination EDTA

Satellitisme

Macroplaquettes

Puis:

Est-ce une *thrombocytopénie gestationnelle*?



OUI

Pas de risque maternel
Pas de risque fœtal
STOP

NON

évaluation
Risque maternel
et
Risque fœtal

Autres étiologies...

- **Spécifiques grossesse**

- **Fréquentes 20%**

- Prééclampsie
 - HELLP Σd

- Rares périphériques

- Hgie obstétricale massive
 - Stéatose hépatique aigue

- **Non spécifiques grossesse**

- **Fréquentes 5%**

- PTAI : 1 γ/1.000 à 10.000

- Rares périphériques

- Médicaments
 - CIVD
 - Ac aPL
 - Microangiopathies thrombotiques
 - PTT, SHU
 - Willebrand 2 B

- Rares centrales

- Médicaments
 - Carence folates; B12
 - Hémopathies
 - Constitutives

Diagnostic PTAI de la grossesse:

Difficile

Peut mimer une Tcytopénie gestationnelle

À suspecter si:

Tcytopénie avant 3ème T ou avant grossesse

Pq < 75 G/L en fin de grossesse

Persistance *postpartum*

Biologie:

Pas de valeur des Ac anti-plaquettes

Exploration: *pour exclure les causes alternatives*

Évolution:

Fréquente aggravation Tcpenie durant la γ

Risque de Tcpenie néonatale

25-40% Pq < 150 G/L

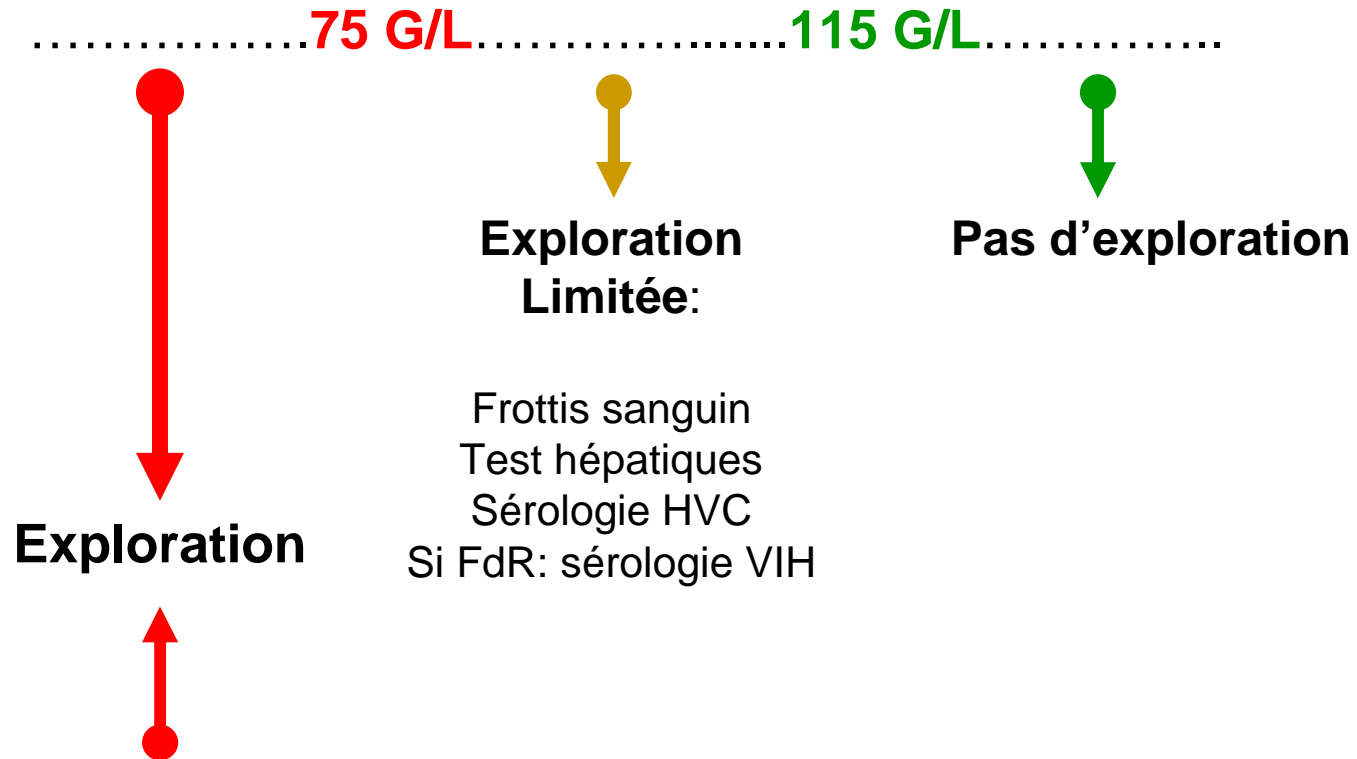
3% des Tcpenies néonatales

Tcpenies néonatales sévères: rares

Hgies intracrâniennes 0-1,5%

Risque vital cordocentèse 1-2%

3^{ème} trimestre:



Thrombocytopénies des 1^{er} et 2^{ème} trimestres
Thrombocytopénies connue avant la grossesse
Thrombocytopénies des grossesses compliquées

Cas du PTAI: *principes de prise en charge*

Review article

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

(Blood. 2010;115:168-186)

2 premiers trimestres: traitement débuté si:

- patiente symptomatique
- ou $Pq < 20$ à 30 G/L
- ou nécessité de niveau suffisant pour procédure invasive

$Pq > 20$ - 30 G/L: pas de traitement en routine

$Pq > 30$ G/L: accouchement par voie basse possible

Analgésie obstétricale et anesthésie

Review article

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia
(Blood. 2010;115:168-186)

PTAI

1- Anesthésie régionale axiale possible si $Pq > 70$ G/L

Safe Epidural Analgesia in Thirty Parturients with Platelet Counts Between 69,000 and 98,000 mm^{-3}

Yaakov Beilin, MD, Jeffrey Zahn, MD, and Michele Comerford, BA

(Anesth Analg 1997;85:385-8)

2- Éviter AINS en post-partum si $Pq < 80$ G/L

3- « ??????? Si:

absence d'ecchymose,
+ absence d'histoire d'Hgie,
+ absence d'anticoagulation,
+ TQ, TCa et Fg normaux,

un petit consensus d'anesthésistes obstétricaux estime qu'il n'y a pas à changer la pratique routinière tant que $Pq > 50$ G/L.

Préférer anesthésie spinale à épidurale -taille d'aiguille- »

Regional Anesthesia and Non-Preeclamptic Thrombocytopenia: Time to Re-Think the Safe Platelet Count

Motoshi Tanaka¹, Mirinalini Balk², Anne McLeod³, Jose C. A. Carvalho, PhD, FANZCA, FRCPC⁴

Rev Bras Anesthesiol
2009; 59: 2: 142-153

[Deruddre S](#), [Peyrouset O](#), [Benhamou D](#).

Anesthetic management of 52 deliveries in parturients with idiopathic thrombocytopenic purpura.

J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2007 Jun;36(4):384-8.

- 39 parturients with ITP corresponding to 52 deliveries
- **CONCLUSION:** Regional anesthesia should **not necessary be withheld** in ITP when the **platelet count is less than 100 G/L**.

Mode de délivrance

PTAI

Review article

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia
(Blood. 2010;115:168-186)

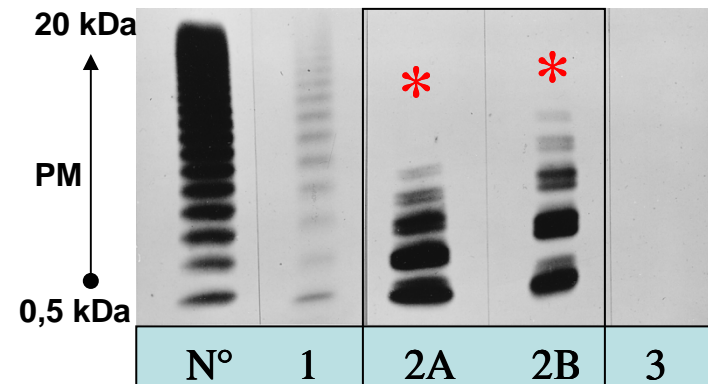
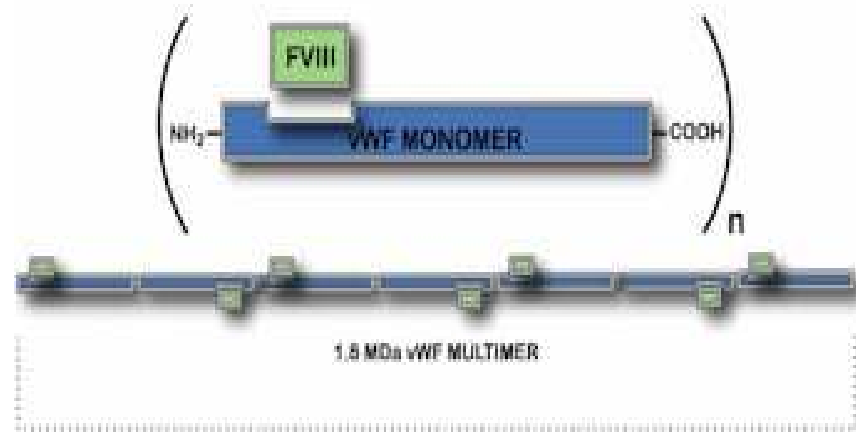
« 1- Du fait des difficultés
à prévoir une Tcytopénie sévère chez le nouveau-né,
et du très faible risque d'Hgie sévère,
le **mode de délivrance** devrait n'être choisi
que sur des **considérations purement obstétricales** »

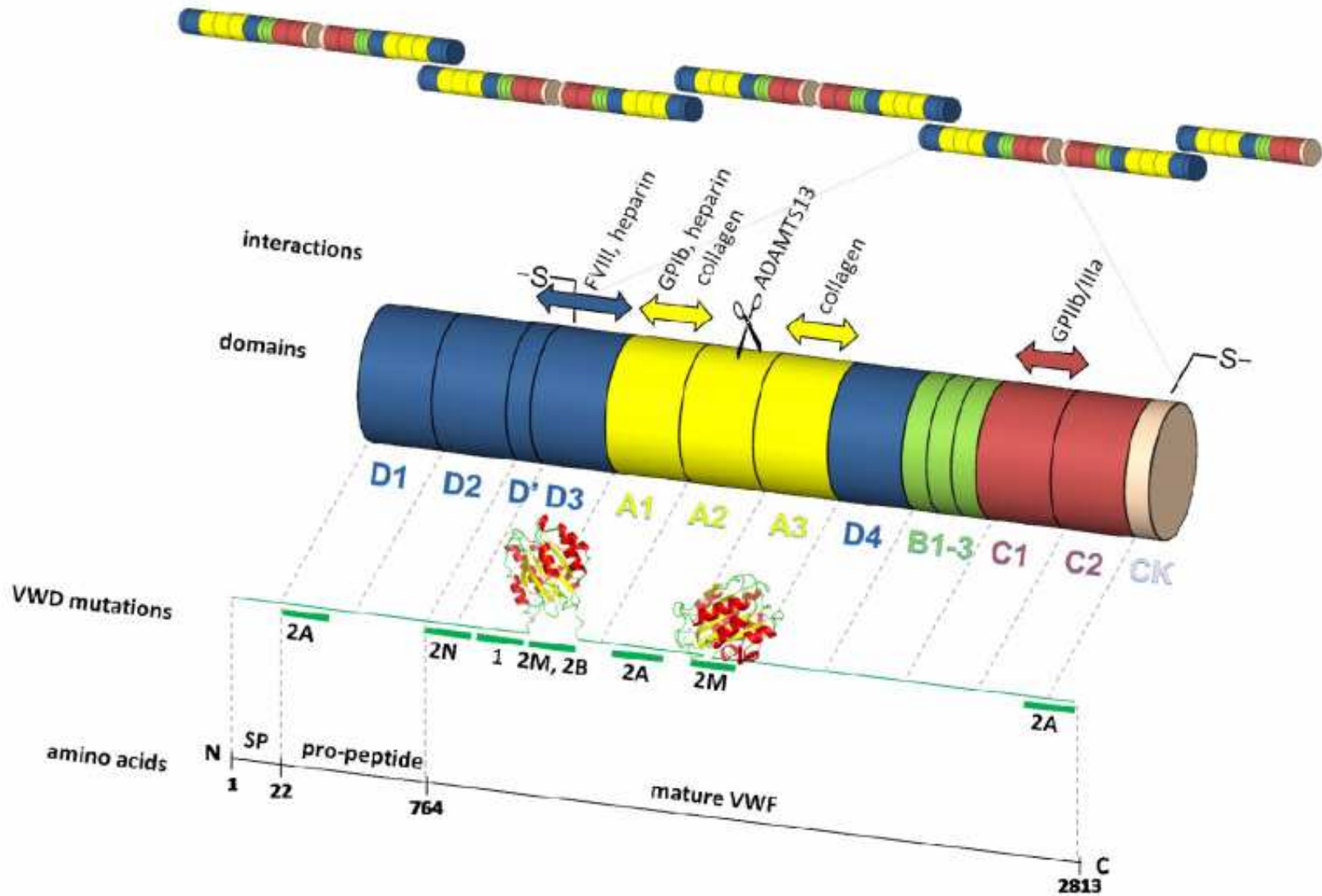
« 2- Les hématologistes pensent que des **plaquettes ≥ 50 G/L**
permettent une **césarienne** »

Willebrand

Base

- Fréquence 1%...
 - Surestimée $\sim 1 / 1.000$?
- Transmission autosomique
- Symptomatologie très variable
- Hétérogène
 - Type 1 3/4
 - Déficit quantitatif partiel
 - Type 2 1/4
 - Déficits qualitatifs
 - Sous-types...
 - Type 3 $1/10^6$
 - Déficit sévère
 - Virtuellement complet:
 - » Résiduel < 5%







Codes



Présence physique

Filtration plaquettaire
PFA® 100



Fonctions

Antigène (dosage: anticorps)

VWF:Ag

1- Facteur Willebrand VWF



Si **VWF:RCO** / **VWF:Ag** < 0,70:

Déficit fonctionnel, qualitatif

2- Facteur VIII FVIII (FAHA)

Cofacteur de la ristocétine

R.I.P.A.

VWF:RCo

Liaison au collagène

VWF:CB

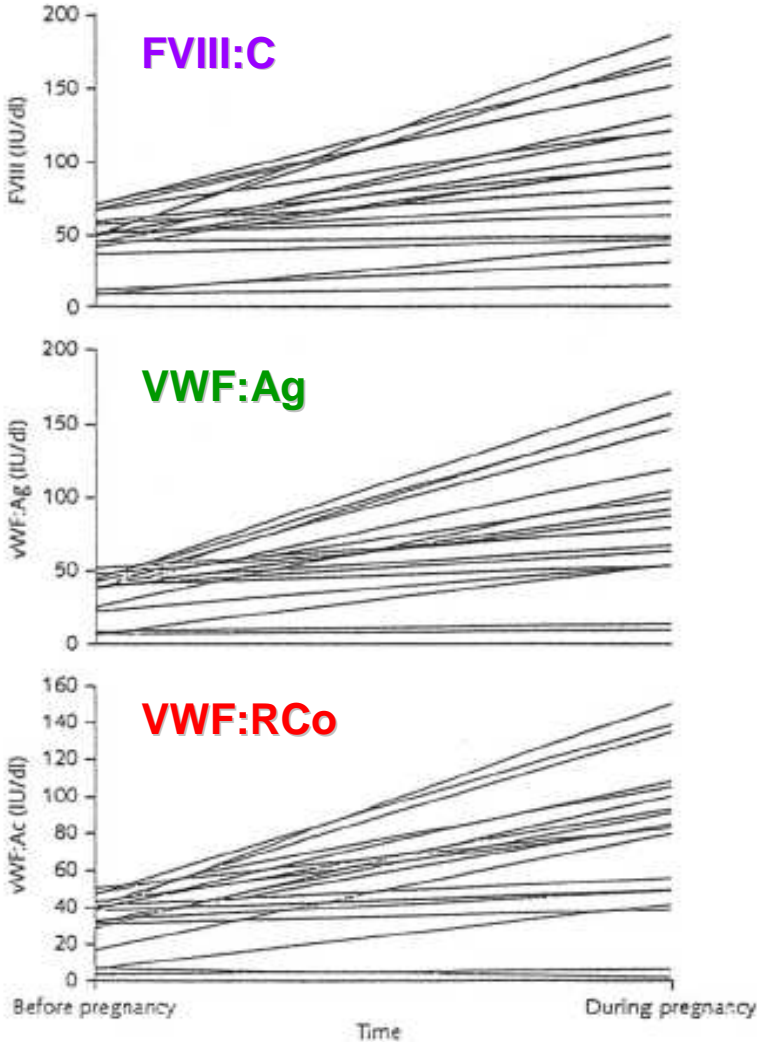
Liaison au FVIII FAHA

VWF:FVIII B

Activité procoagulante

FVIII:C

Effet grossesse
Kadir RA et al., 1986



Recevabilité générale

Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease

A. H. JAMES and M. G. JAMISON

Department of Obstetrics and Gynecology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

J Thromb Haemost 2007; 5: 1165–9.

2002-2003, 1.000 hôpitaux, 18 millions de délivrances
4.067 accouchements de femmes typés VWD

Hgies *ante-partum*: x 10

Hgies *post-partum*: x 1,5

Hématomes vulvaires et périnéaux: x 3

Hospitalisations plus longues

Mortalité x 10 (~1 / 815)

Transfusions x 5

Types et intensité VWD non précisés...

Repères (1)

- Risque Hgic: f ([VWF], [FVIII]) fin de grossesse.
- Surveiller VWF: doser avant, 24 SA, 32SA, *postpartum*.
 - Si VWF ou FVIII initialement < 15%: seront < 50% T3
- Patientes type 2 et type 3:
 - Devront être substituées
 - Prophylaxie dès premier stade du travail, éviter HPP primaire
- Patientes type 1:
 - Majoration VWF dès T2, en général N° T3
 - Traitement: selon taux atteint

Repères (2)

- **Accouchement:**
 - **Normaliser VWF:Ag, et VWF:RCo, et PFA®100 et FVIII:C**
 - VWF et FVIII > 40% pour anesthésie épidurale
 - VWF et FVIII > 40% pour accouchement voie basse
 - VWF et FVIII > 50% pour césarienne...
- **Type 1:** *analgésie péridurale possible si...*
- **Type 2 ou 3:** *contre-indication analgésie péridurale*
- **Attention:**
 - Possibilité d'HPP *secondaire: décroissance rapide VWF*
 - même une semaine après accouchement
 - Cas sévères: Hgie tardive possible, 5 semaines *postpartum*

Type 1, conduite

- **Si normalisation:**
 - Pas de consigne
- **Si non-normalisation:**
 - Pas de péridurale
 - dDAVP injectable
 - Une injection de dDAVP
 - *0,3 µg/kg,*
50 ml de salé iso, 30 min.
 - *Une perfusion*
- **Surveillance *postpartum...***
 - Si retour de couches hémorragique:
 - *dDAVP*
 - *TTT hormonal*
- **La question de la dDAVP:**
 - Mise en garde classique
 - Rétention hydrique
 - Ischémie placentaire?
 - Accouchement prématuré?
 - Hyponatrémie/convulsions?
 - Anecdotique, rare
 - Après clampage cordon?
 - *En fait...*

Epidual analgesia for parturients with type 1 von Willebrand disease

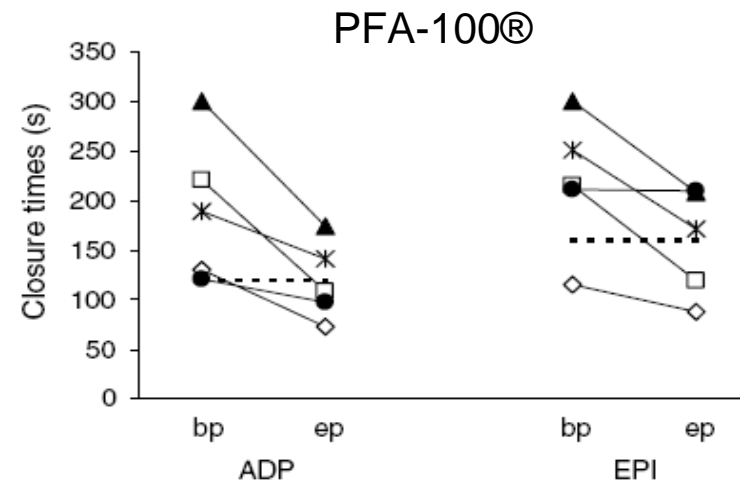
D. Marrache, F. J. Mercier, C. Boyer-Neumann,* S. Roger-Christoph, D. Benhamou

International Journal of Obstetric Anesthesia (2007) 16, 231–235

	Before pregnancy	End of pregnancy	Normal range
FVIII:C	44 ± 12 (n = 13)	142 ± 42 (n = 14)	50–150
vWAg	46 ± 8 (n = 13)	142 ± 61 (n = 13)	50–200
vWRCo	42 ± 10 (n = 13)	142 ± 79 (n = 12)	50–200

Anomalies persistantes du PFA® Valeur de ce test?..

we believe that epidural analgesia should not be denied to parturients when closure times on PFA-100 are not available.



Type 3, type 2 banal, conduite

- Accouchement spécialisé
- Pas de péridurale
- Substitution selon déficit
 - 3 à 4 jours voie basse
 - 7 jours césarienne
- **Type 3:**
 - VWF + FVIII: Wilstart®
 - 80 UI/Kg VWF & 40 UI/Kg FVIII
 - Relai VWF Wilfactin®
 - *Quand FVIII retrouvé*
 - 40-50 UI/Kg toutes les 12 h
 - Ou 60-80 UI/Kg VWF toutes les 24h.
 - Si impasse thérapeutique:
 - Substitution + plaquettes + dDAVP (PM Manucci)
- **Type 2 banal:**
 - Si vWF + FVIII: Wilstart®
 - 80 UI/Kg VWF & 40 UI/Kg FVIII
 - Relai Wilfactin®
 - Si VWF: Wilfactin®
 - 30-60 UI/Kg toutes les 12 à 24 h
- **Types 2A, 2M modérés:**
 - dDAVP possible
 - Tester ses patientes...

Les types 2 spéciaux

- **Type 2B**

- Mutation:

- VWF Hte affinité Gplb Pq
 - Agglutination Pq en flux

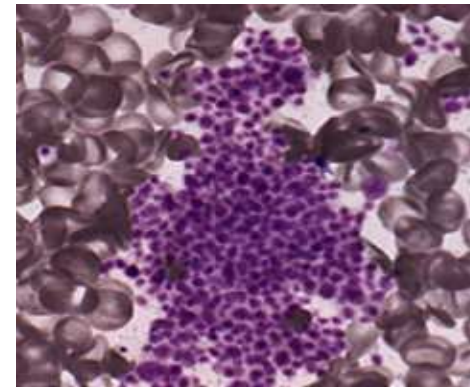
- Particularités:

- Thrombocytopénie
 - Agglutination Pq patiente à la ristocétine faible dose
 - Perte multimères haut PM

- Substitution:

- dDAVP contre-indiquée
 - VWF comme un type 2
 - Transfusions plaquettaires:

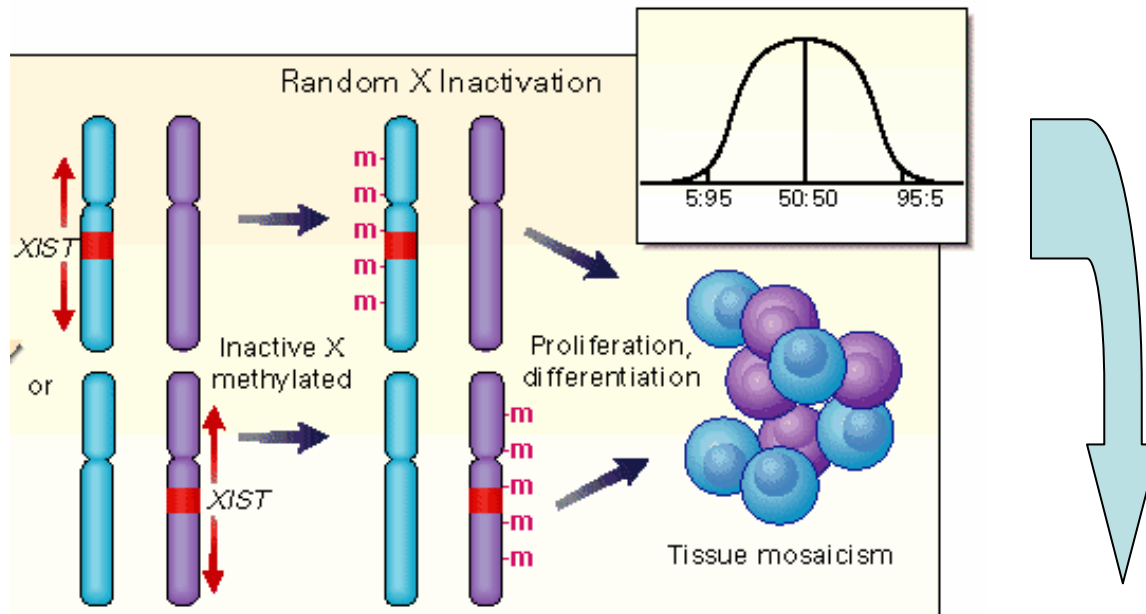
- Non indiquées, inefficaces
 - Ne recirculent pas...
 - **A discuter si Sd**
hémorragique non contrôlé par le facteur Willebrand



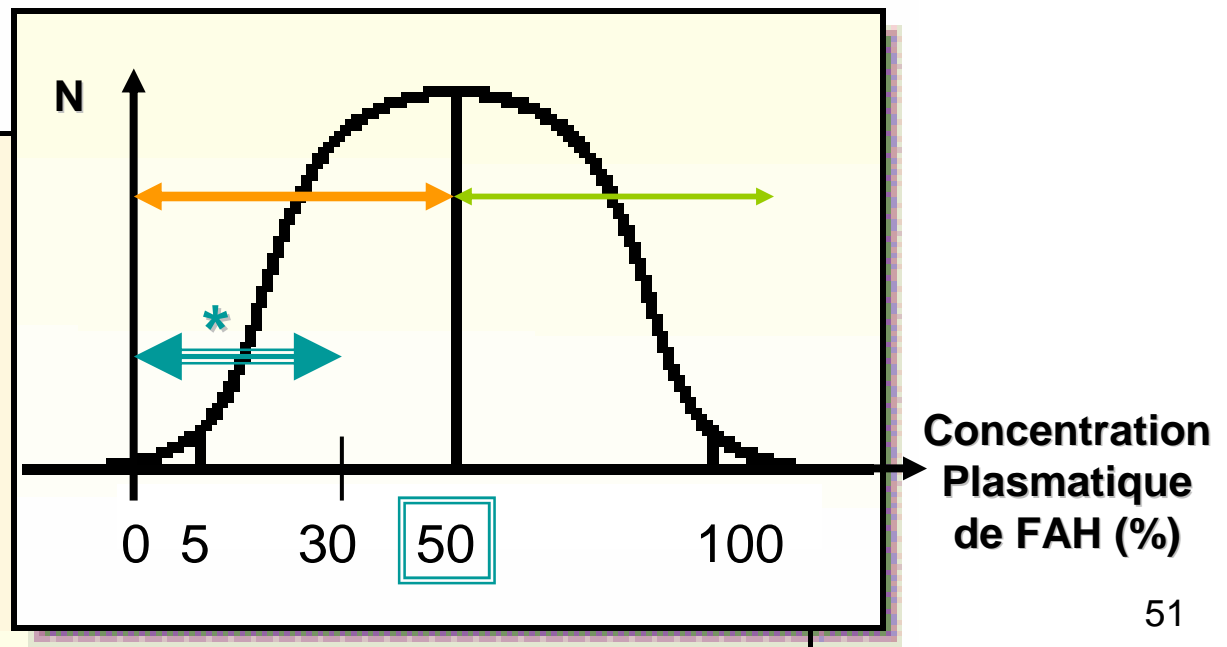
Les type 2 spéciaux

- **Type 2N « Normandy »**
 - Mutation:
 - VWF ne liant pas le FVIII
 - FVIII demi-vie raccourcie
 - Test dDAVP évocateur
 - Parfois phénotype d'hémophilie A féminine...
 - *Transmission autosomique*
- Traitement:
 - Apporter du VWF purifié pour stabiliser le FVIII de la patiente
 - Wilfactin®
 - 20 à 40 UI/Kg toutes 24h
 - Puis toutes les 48 - 72h pendant 7 à 10 jours pour couvrir chute d'escarre
 - Adapter selon dosage FVIII:C

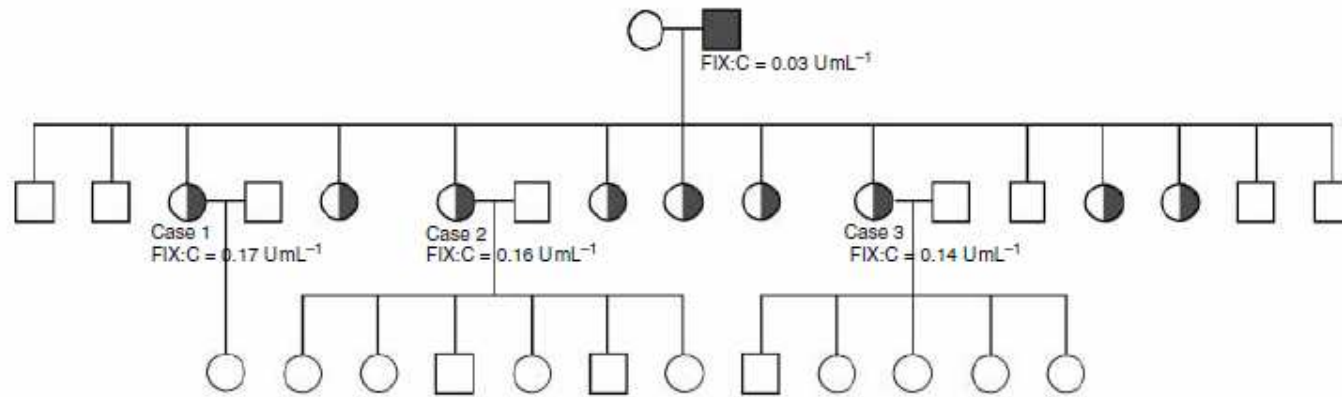
Conductrices d'Hémophile



* **Conductrices à Phénotype d'hémophile**
 <1%: sévère
 1 à 5%: modérée
 6 à 30%: mineure, atténuée



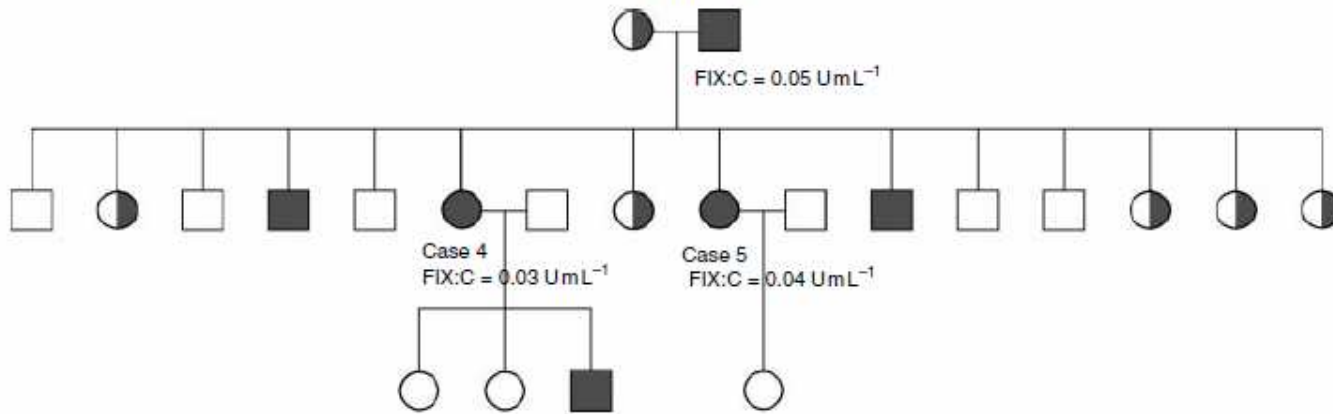
Pedigree A



- ◐ = Carrier
- ◑ = Unaffected female
- = Affected female
- ◻ = Unaffected male
- = Affected male

Haemophilia (2004), 10, 483–490

Pedigree B



Principes

- Taux FAH conductrice:
 - indépendant de la sévérité de l'hémophilie
 - Inconstant au sein d'une famille
- Vérification FAH femme conductrice:
 - Avant γ , 28 SA, 32 SA, *post partum*
- Cinétique très différente:
 - FVIII **FAHA augmente dès 2^{ème} trimestre**
 - FIX **FAHB ne varie pas lors γ**

Risque hémorragique ?

- Fausses couches
 - FVIII: premier trimestre
 - FIX: précoces *et* tardives
- Choriocentèse à 12 SA
 - *Conductrice d'hémophilie **sévère**, foetus **mâle***
- Anesthésie locorégionale
- Délivrance

CAT

- Maintenir un taux **> 50%**
- F IX:
 - FXI *recombinant*
 - *Absence de transmission HVA et parvovirus B19*
- F VIII
 - dDAVP ou FVIII recombinant
 - Selon FVIII résiduel conductrice, moment, réponse
- Délivrance:
 - traiter au moins durant **4 jours** postpartum
 - Surveiller: *saignements retardés possibles*


Déficit en FXI

Principes

- Foyers ashkénazes / basques
 - Communs; non limitatifs
- Corrélation taux résiduel/clinique **variable**:
 - **Taux < 15%** souvent symptomatiques
 - Hgies post op possible pour taux 50-70%
 - Facteur XI intra plaquettaire?
 - Chercher **association**: *VWD type 1,...*
 - Analyser **antécédents** perso, familiaux
- Ménorragies diagnostiques fréquentes

- Facteur XI et grossesse: *pas d'augmentation*
 - *Parfois baisse*
 - - 30% lors accouchement
- Doser FXI:
 - Début γ , 28 SA et 34 SA
 - Avant tout geste invasif

CAT

- Petites hémorragies grossesse:
 - Acide tranexamique
- Délivrance: substituer si $< 15\%$;  $> 50\%$
 - Concentré LFB Hemoleven®
 - 1 U/Kg : augmente FXI d'~ 2% (1,5 - 2,5 %)
 - Demi-vie 48h
 - Ne pas dépasser 30 U/Kg
 - Complications thrombotiques?
 - » Ne pas associer acide tranexamique
 - ALR: $> 50\%$

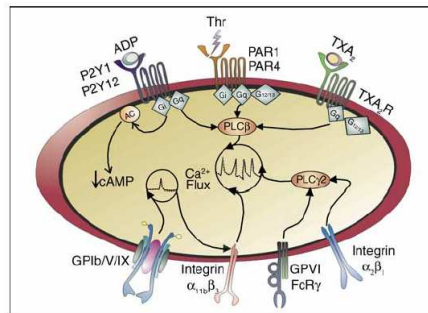
RARES

- Hémostase primaire

-
-

- Coagulation

-
-
-
- Hémophilies acquises



(Votre hémostasien préféré...)

Hémophilie A acquise

ACC anti-FVIII

Repères

- **Rare...**
 - Auto-anti FVIII: 0,2-1 / 10⁶
 - *Postpartum*: ~10%
- **1 à 4 mois après γ**
 - Possible jusqu'à 1 an?..
- **Auto-Ac**
 - IgG1, IgG4 polyclonales
 - Cinétique de type II
 - Inactivation initiale rapide
 - Puis plus lente; équilibre
 - FVIII résiduel détectable
- **Mais sévère; suspicion:**
 - Sd acquis du *postpartum*
 - Saignements vaginaux
 - Hématomes tissus mous: volumineux, diffus
- **Évolution:**
 - **60% disparition spontanée**
 - Médiane: 30 mois
 - Pas de récurrence γ suivante
- **Un grand signe bio:**
 - **Allongement acquis TCa**

Clinique

- Sévérité clinique, fréquence saignements:
 - Variable
 - Souvent reliée au titre de l'auto-Ac
- Site hémorragique
 - Variable
 - F (temps écoulé entre accouchement et Ac)
 - Précoce: saignements vaginaux dominants
 - Tardif: ecchymoses, hématomes tissus mous,...
 - Hémarthroses:
 - Moins fréquentes que dans l'hémophilie constitutive sévère.

Diagnostic bio

- Labo

- Épreuve du Mélange

- Avt/après 2h 37°C

- Titrage de l'anti-FVIII

- Unité Béthesda (BU)
 - Inhibiteur « faible »
 - » < 5 BU
 - Inhibiteur « fort »
 - » > 5 BU

- *Peut sous-estimer le potentiel inhibiteur in vivo*

- Conséquences

- **Inhibiteurs faibles**

- Disparaissent le plus souvent en quelques mois

- **Inhibiteurs forts**

- Très symptomatiques
 - Peuvent persister +++
 - Peuvent précéder l'installation d'une maladie auto-immune avérée.

Traitements

- **Asymptomatique:**
 - *Wait & see* possible...
 - Surveillance
 - Si substitution:
 - **Modéré, faible titre**
 - dDAVP
 - FVIII
 - **Sévère, ou fort titre**
 - Complexe prothrombinique activé
 - FEIBA® Baxter
 - » 80 U/Kg (jusqu'à 3 / 24h)
 - FVIIa
 - NOVOSEVEN® NovoNordisk
 - » 90 µg/Kg, à itérer après 2-3 h
- **Éradication auto-Ac**
 - Immunosuppression
 - Corticoïdes ± cytotoxiques
 - Bonne efficacité
 - » 78 à 86%
 - Rechute possible
 - » Reste sensible
 - *Rémission plus rapide...*
 - Formes résistantes
 - Anti-CD20 *rituximab*?
 - Éradication clone B
 - Ici: exceptionnel.

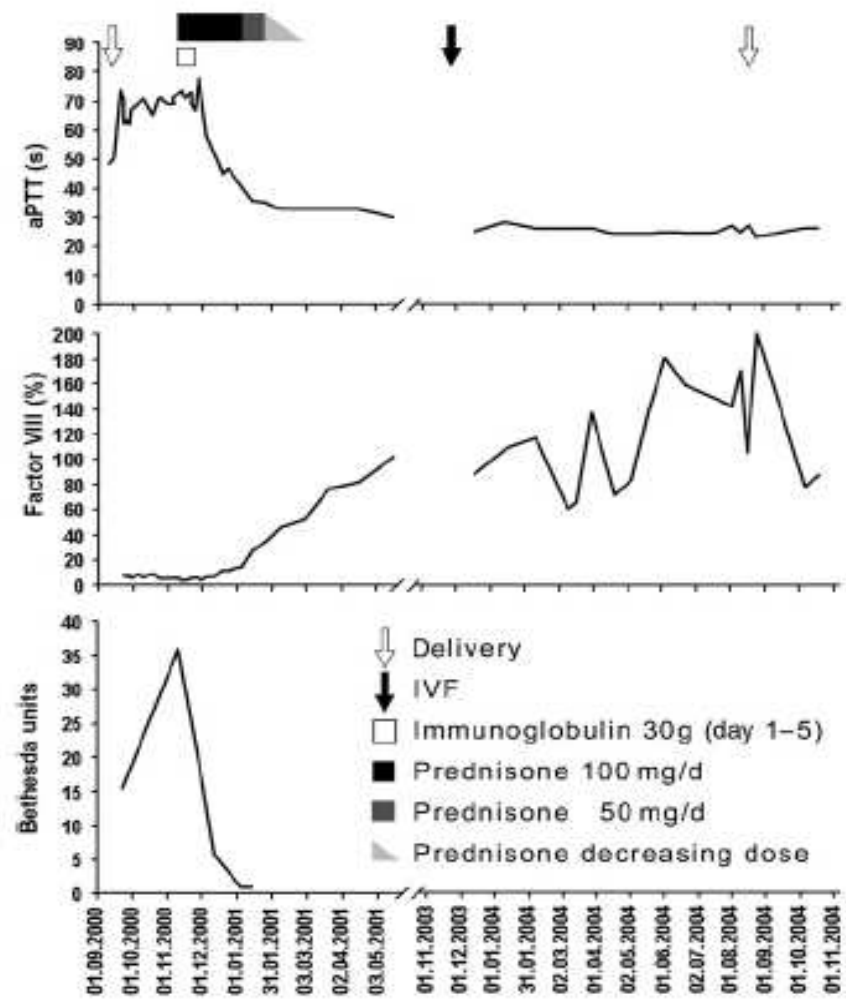


Figure 1: aPTT, factor VIII and units from the modified Bethesda test from the end of the first delivery until the post-partal period of the second pregnancy



- Lab. & consultations d'Hématologie, CHU Nîmes
- Lab. d'Hématologie, UM1
- EA 2992 « Dysfonction des Interfaces Vasculaires », UM1

***Guy Aya, Jean-Emmanuel de la Coussaye, Philippe Cuvillon,
Michel Dauzat, Jean-Philippe Galanaud Lucie Goret,
Jean-Christophe Gris, Jean-Yves Lefrant, Géraldine Lavigne,
Éric Mercier, Emmanuel Nouvellon, Eva Nouvellon,
Isabelle Quéré, Jacques Ripart.***