CHU DE REIMS

UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

# Pathologies & Grossesse : anomalies congénitales de l'Hémostase et accouchement

**Philippe NGUYEN**

**CARO, Reims, le 25 mai 2018**

pnguyen@chu-reims.fr

# Prévalence des déficits sévères en facteur de la coagulation

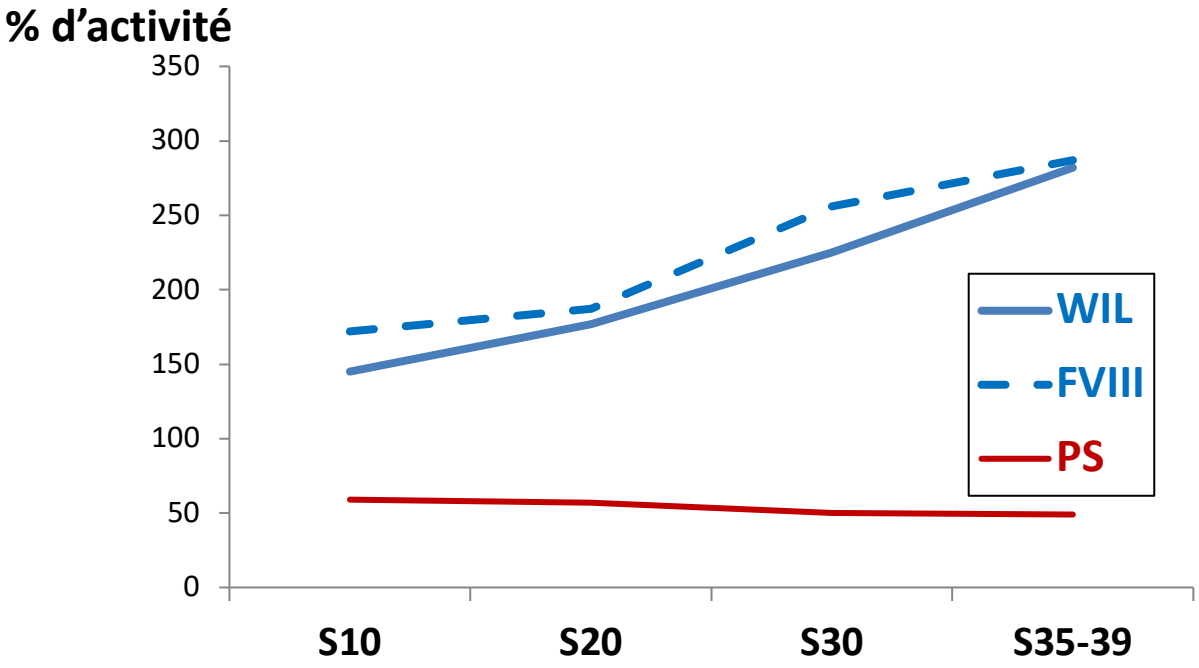
| Déficit | | |
|---|---|---|
| **Maladie de Willebrand** | **1/ 1000** | |
| *Hémophilie A (FVIII)* | *1/ 5000* | |
| *Hémophilie B (FIX)* | *1/ 25 000* | |
| FVII | 1/ 500 000 | |
| **Fibrinogène** | 1/ 1 000 000 | |
| FV | 1/ 1 000 000 | |
| FX | 1/ 1 000 000 | |
| **FXI** | 1/ 1000 000 | **Ashkenase : 1/450** |
| FII | 1/ 2 000 000 | |
| **FXIII** | 1/ 2 000 000 | |
| FV & FVIII | 1/ 2 000 000 | |

***Conductrices Symptomatiques d'Hémophilie***

**D'après F. Bonhomme & al. , Ann F Anesth Rea, 2013;32:198-205**

# Evolution des Paramètres de l'Hémostase au cours de la grossesse :

**Facteur Willebrand, FVIII, Protéine S**
**Fibrinogène et D-Dimères**
(médianes)




| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Fibrinogène g/L** | **3,7** | **4,3** | **4,7** | **5,1** |
| **D-Dimères mg/L** | **0,4** | **0,81** | **1,08** | **1,46** |

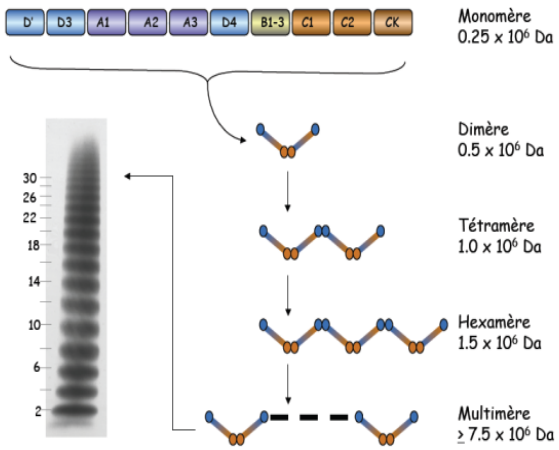
*Elévation : Fib- FVII-FVIII-WIL-FX-FXII*
*Taux stables de FII-V-IX*
**Baisse du FXIII**
**FXI : fluctuant….**

**d'après U. Nowak-Göttl & al. , Blood cells, Mol & dis 2017; 67: 2-13**

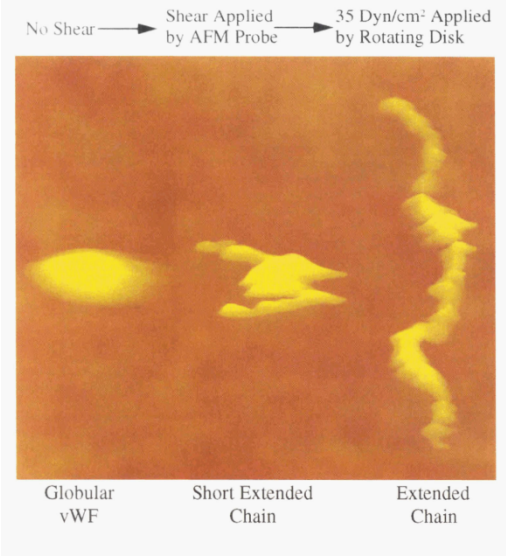
**d'après CHI et al, 2012**

# Physiologie du facteur Willebrand

- **Molécule sensible aux contraintes de cisaillement**
  - Dépliement
  - Exposition des sites pour interaction avec plaquettes et collagène
  - Sensibilité au clivage par ADAMTS13
- Rôle de la ristocétine

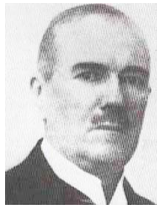



**Deux fonctions principales :**
- **Adhésion plaquettaire**
- **Stabilisation du FVIII**




- **Importance fonctionnelle de l'Hématocrite**
- **Importance des Hauts poids moléculaires**
- **Libération des HPM en réponse à la ddavp**

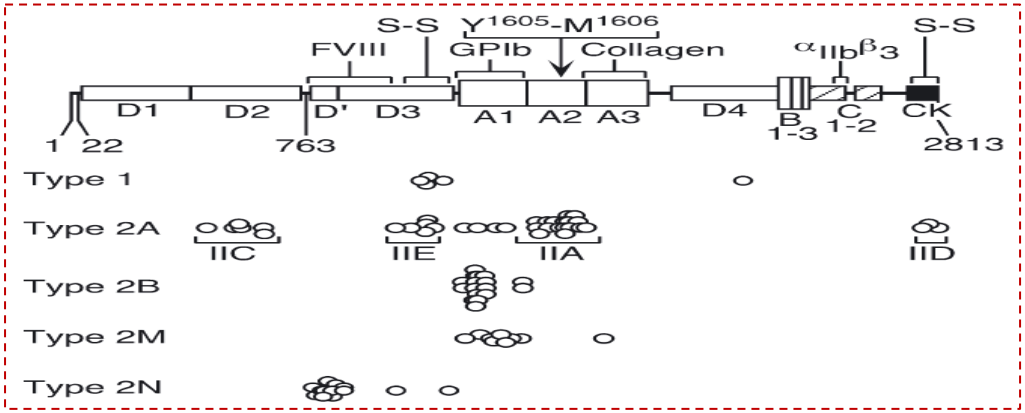
*Siedlecki et al, Blood 1996, 88, 2939-2950*



1926

# La maladie de Willebrand :

## un diagnostic complexe, moléculaire




| Sous-type | Caractéristique | Distribution | Particularité |
|---|---|---|---|
| 1 | Quantitatif | 70-80 % | Groupe ABO |
| 2A | Qualitatif | 10-12 % | |
| 2B | Qualitatif | 10-12 % | Thrombopénie |
| 2M | Qualitatif | ? | |
| 2 Normandie | Qualitatif | ? | FVIII bas isolé |
| 3 | Quantitatif complet | < 3 % | Absent de FW et de FVIII |

# Prise en charge gynécologique et obstétricale de la femme présentant une anomalie congénitale de la coagulation

- **Exploration des ménorragies de l'adolescente :**
  - 10 à 20 % en lien avec une anomalie constitutionnelle de l'hémostase
    - ***dont 70 % de Maladies de Willebrand***

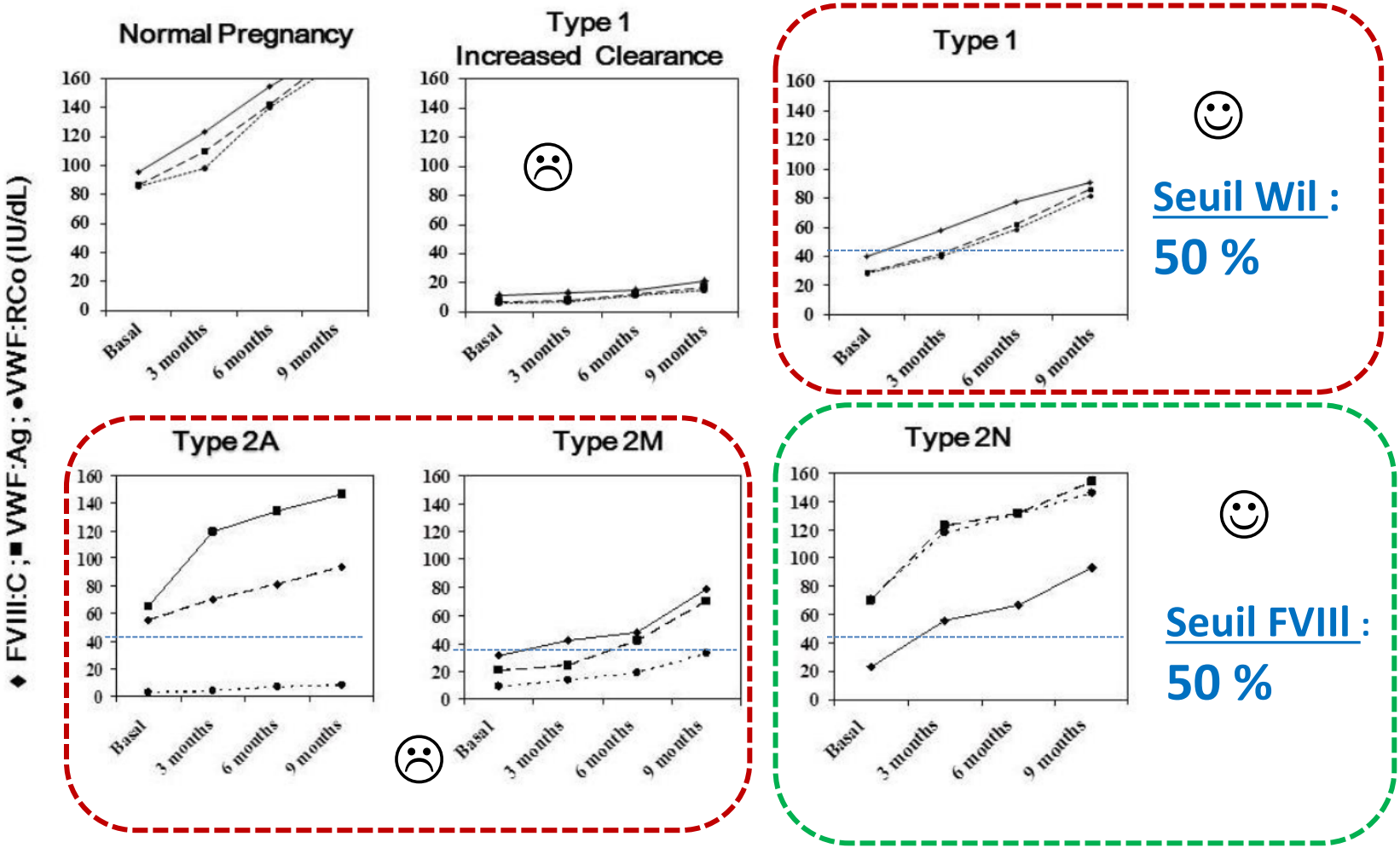
- **Conseil génétique**
  - Génotypage des anomalies
  - Statut de conductrice de l'Hémophilie A ou B

☞ <u>Pendant la grossesse</u> :

*- Pas de diagnostic possible*

*- Difficultés d'interprétation du TCA (voire de la numération plaquettaire)*

# Variations des taux de Facteur Willebrand et de FVIII , en cours de grossesse chez les patientes présentant une maladie de Willebrand



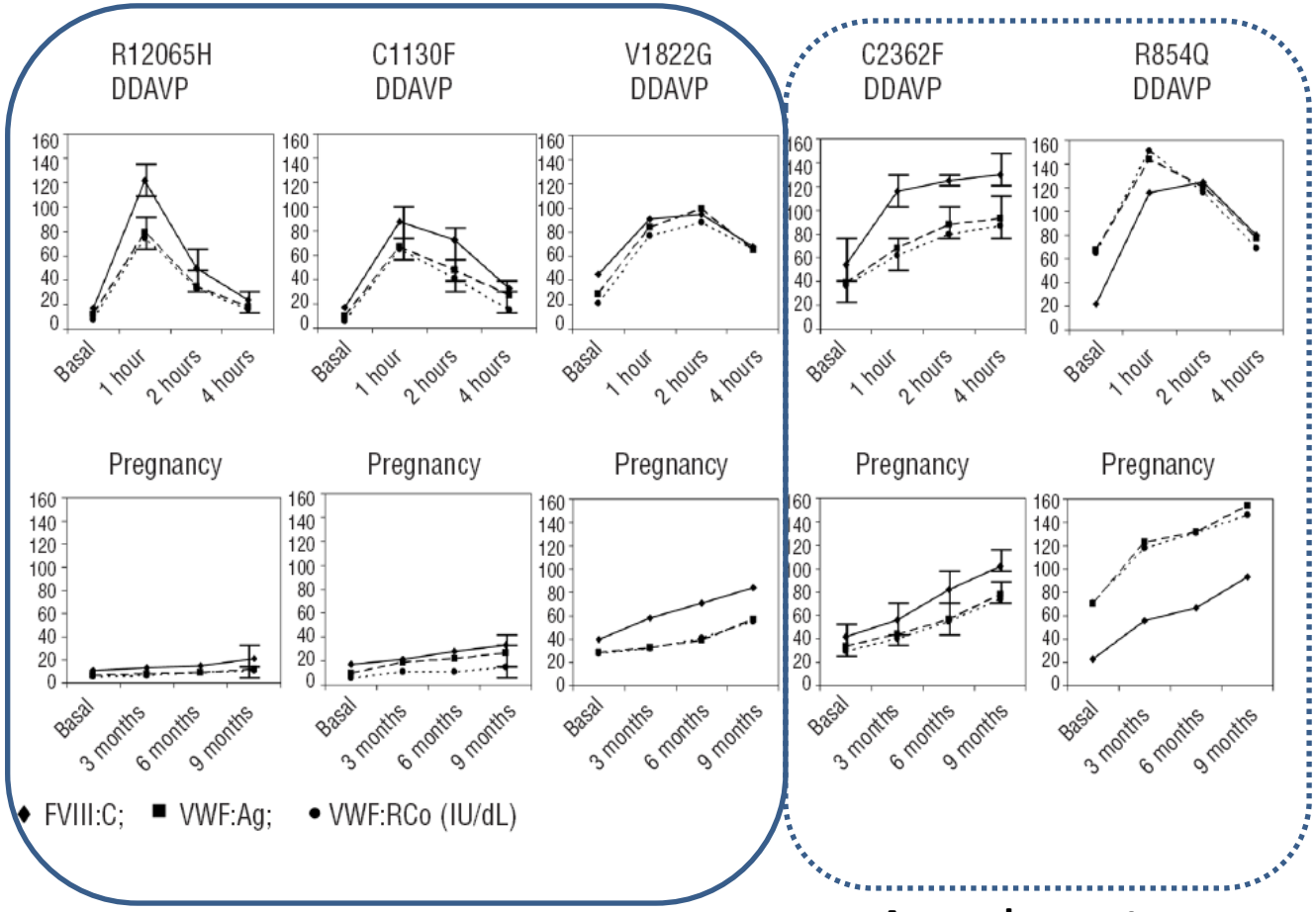

***Persistance de l'anomalie de fonction***

**D'après G.Castaman, Mediterr J Haematol Infect Dis 2013**

# Variations des taux de Facteur Willebrand et de FVIII , en cours de grossesse chez les patientes présentant une maladie de Willebrand : Évaluation de la réponse à la DDAVP

**Willebrand : mutation génétique et réponse à la DDAVP**

**D'après G.Castaman, Hematologica 2010;95: 963-969**

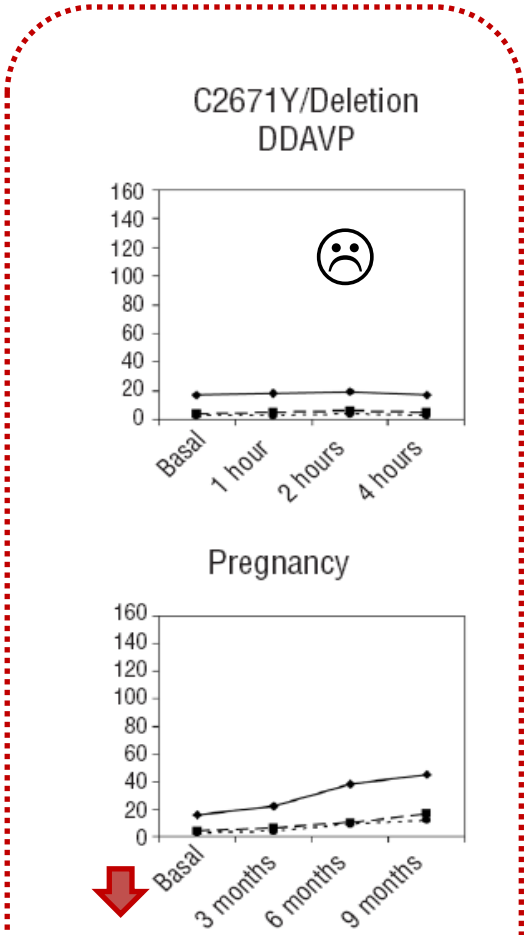



**Accouchements non hémorragiques**

**SOUS DDAVP**

**Accouchements non hémorragiques**

**SANS DDAVP**




**Concentré Willebrand + Ac .Tranexamique**

# Maladie de Willebrand

*Prise en charge péripartum*

**Suivi biologique :**
**Numération plaquettaire- Hématocrite-FVIII- Activité Cofacteur Ristocétine**
**Organiser la transfusion érythrocytaire**

**Seuils :**
- **FVIII > 50 %**
- **Ac. Cof. Risto > 50 %**

**ALR possible**

**Travail**
**Accouchement**
**Post-Partum jusqu'à J5**

***VB vs CS : selon indication obstétricale***

**Type 1 :**
**DDAVP**
**Concentrés VWF ± FVIII**

**Type 2 :**
**Concentrés VWF ± FVIII**
**DDAVP ? (2A)**
**Concentrés Plaquettes ? (2B)**

**Type 3 :**
**Concentrés VWF ± FVIII**

# Risques pendant la grossesse chez une femme présentant une anomalie congénitale de la coagulation

| Déficit | Risques pendant la grossesse |
|---|---|
| **Maladie de Willebrand** | **Hémorragique : Faible type 1 et 2, thrombopénie type 2B, majeur type 3** |
| *Hémophilie A (FVIII)* | *Hémorragique faible pour les conductrices : élévation FVIII* |
| *Hémophilie B (FIX)* | *Hémorragique faible pour les conductrices : pas d'élévation du FIX* |
| FVII | Hémorragique faible |
| **Fibrinogène** | **Perte fœtale**, thrombose, hémorragique faible |
| FV | Hémorragique faible |
| FX | Hémorragique variable |
| **FXI** | Hémorragique faible, très difficile à évaluer |
| FII | Hémorragique faible |
| **FXIII** | **Perte fœtale** , risque hémorragique |
| FV & FVIII | Risque hémorragique faible |

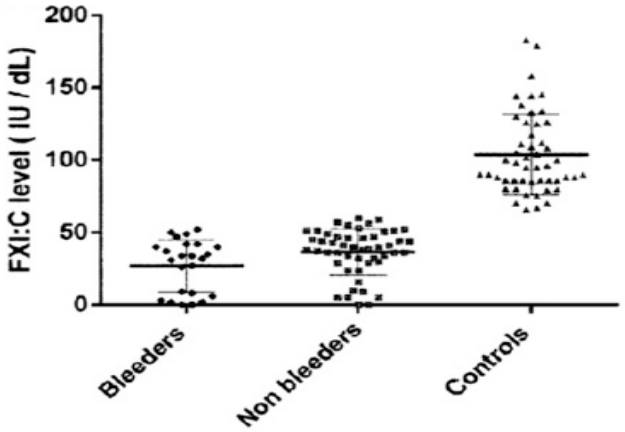
**Difficulté à évaluer :**

- **le risque de perte fœtale : non établi en dehors des anomalies du fibrinogène et du FXIII**
- **le risque thrombotique , notamment si facteur de risque associé**

# Déficit constitutionnel en facteur XI : *hémophilie du 3ème type*

- **Caractéristiques du saignement** :
  - globalement « modéré »
  - très rarement spontané
  - provoqués par le traumatisme et la chirurgie
  - parfois de façon très précoces (exemple : circoncision)
  - Saignement immédiat ou, au contraire, retardé
  - Sites muqueux (ORL), génito-urinaires

- ***Absence de corrélations clinico-biologiques***




**Pike et al, Blood 2015; 126:397-405**

# Déficits en facteur XI : *Aspects thérapeutiques*

- *Efficacité des agents anti fibrinolytiques seuls*
- *Efficacité des concentrés de facteur XI humain d'origine plasmatique*

- **Thrombogénicité des concentrés de FXI**

**Thrombogenic potential of factor XI concentrate**

In each of our reported cases there was evidence of pre-existing vascular disease, and in case 1 venous thromboembolism could easily have arisen without factor XI concentrate administration. The BPL concentrate contains antithrombin III, and since 1993 a small quantity of heparin has been added because of anxiety about potential thrombogenicity. Since factor XI concentrate administration may have contributed to the thrombotic events described, the UK Haemophilia Centre Directors Organisation will publish new guidelines on factor XI use soon. Meanwhile, factor XI concentrate should be used with caution in patients with vascular disease.

*P H B Bolton-Maggs, B T Colvin, G Satchi, C A Lee, G S Lucas*
Alder Hey Children's Hospital, Liverpool L12 2AP, UK; Royal London Hospital, Whitechapel, London; St Helens Hospital, St Helens; Royal Free Hospital, London; Manchester Royal Infirmary, Manchester

**The Lancet 1994**

**HEMOLEVEN®**
**facteur XI humain**

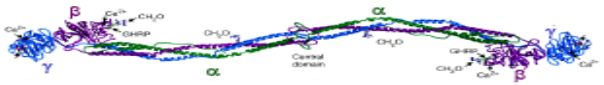
*Excipients :* héparine sodique, antithrombine humaine, inhibiteur de la C1 estérase

« *Le risque thrombogène est accru chez la femme enceinte.*
*Ne pas dépasser la dose recommandée de 30 U/kg, étant donné le risque de CIVD et(ou) d'accident thrombo-embolique.* »

**Extraits du Vidal**

- Pas d'association à l'acide tranxamique
- PFC plutôt que Facteur XI ?

# Déficits en fibrinogène et en facteur XIII



***Stabilisation du caillot***

- Défaut de fibrinoformation
- Phénotype peu hémorragique
- Associés à des pertes fœtales : surveillance des taux pendant la grossesse
- Parfois associés à un risque thrombotique

*Echappent au dépistage par le TCA et le Temps Quick*

**Afibrinogénémie**
**Hypofibrinogénémie : *élévation en cours de grossesse***

- **Seuil prévention Perte fœtale = 1g/L**
- **Seuil Hémorragie > 2 g/L**

**Déficits FXIII :**

- **Type 1**
- **Type 2 : *Pertes Fœtales***
- **Type 3**

- **Seuil prévention Perte fœtale = 10 U/dL**
- **Seuil Hémorragie = 30 U/dL**

**Dysfibrinogène**

- **Seuil Hémorragie > 1 g/L**
- **Thromboprophylaxie**

**d'après CHI et al, 2012**

# ALR

**Recommandations de la SGOC (2005)**

Prise en charge gynécologique et obstétricale des femmes présentant une coagulopathie héréditaire

10. L'anesthésie péridurale et la rachianesthésie sont contre-indiquées en présence d'une anomalie de la coagulation. Il n'y a aucune contre-indication à l'anesthésie régionale lorsque la coagulation est normalisée. La décision d'avoir recours à une anesthésie régionale devrait être personnalisée. (III-C)

**Définition du seuil en fonction du déficit :**

- **Activité cofacteur de la Ristocétine > 50 %**
  **& Hématocrite + Plaquettes : normales**
- **Facteur VIII /Facteur IX > 50 %**
- **Facteur XI > 30 % ?**
- **Déficits rares : 10-25 %**
- **Fibrinogène : > 1,5 -2 g/L**

**Intérêt de la surveillance des facteurs déficitaires pendant la grossesse, jusqu'au terme (Willebrand, fibrinogène, facteur XI)**

# Prévenir l'hémorragie et la perte fœtale

| Déficit | Seuil | Médicaments |
|---|---|---|
| **Maladie de Willebrand** | **Cof. Risto & FVIII > 50 %** | **DDAVP – Concentrés VWF + FVIII Plaquettes (VWF 2B)** |
| *Conductrice Hémophilie A* | ***FVIII > 50 %*** | *DDAVP- Concentrés FVIII* |
| *Conductrice Hémophilie B* | ***FIX > 50 %*** | *Concentrés FIX* |
| FVII | FVII > 10-20 % | rhFVIIa – FVII plasmatique |
| **Fibrinogène** | 1,5-2g/L | Pendant la grossesse : concentrés de fibrinogène |
| FV | > 15-25 % | PFC - plaquettes |
| FX | > 10-20 % | PCC |
| **FXI** | **?** | **Acide tranexamique seul (15j) , PFC , FXI (thrombogène)** |
| FII | > 20 % | PCC |
| **FXIII** | > 10- 20 % | Pendant la grossesse : concentrés de FXIII |
| FV & FVIII | FV > 15-25 /FVIII > 50 | PFC-DDAVP ou concentrés de FVIII |

# Risque hémorragique chez l'enfant

Hémorragies intracrâniennes : déficits sévères

Céphalhématome : *déficits sévères ou modérés + traumatisme*

Saignement au point de ponction

Hémorragie cordon ombilical : **Fib-FXIII**

Saignements gastro-intestinaux : **Fib-FXIII**

*Risque chez la femme conductrice d'hémophilie*

Modalités de l'accouchement
Selon la situation obstétricale

Eviter les manœuvres
Traumatisantes/invasives

**d'après PEYVANDI et al, 2011**

*TCA « long » chez le nouveau né à terme*
*Déficit des facteurs dépendant de la vitamine K*
*Déficit en facteur XI*
*Facteurs Willebrand et FVIII = élevés*

*Pas de prélèvement sanguin systématique*
*Dosages sur sang de cordon possible : risque d'hémophilie sévère*

# Conclusion

- Pas de diagnostic précis en urgence
- **Prise en charge des pathologies sévères bien établie : *du conseil génétique à la prise en charge du nouveau né*** :
  - Protocole individualisé ; surveillance biologique régulière
  - Un exemplaire du protocole de prise en charge remis à la patiente
  - Difficulté de définir des seuils de sécurité pour les facteurs de la coagulation
  - Décisions collégiales / ALR
  - Peu de recommandations et faibles niveaux de preuve
- *Le piège des pathologies non diagnostiquées : maladies de Willebrand*
- *Les pièges des déficits en facteur XI*
- Le risque de fausses couches associé : **déficits Fibrinogène/FXIII**
- **Le risque thrombotique** :
  - Lié au déficit (Fibrinogène)
  - Persistant malgré le déficit dans les situations/chez les profils à risque,
  - Lié au traitement : concentré de FXI, FVIIa …