

Les anomalies de l'hémostase et le risque thrombo-embolique maternel

L. CAMOIN-JAU*

Résumé

La grossesse s'accompagne de modifications hormonales majeures responsables d'un changement de nombreux paramètres hématologiques. La grossesse induit un état d'hypercoagulabilité qui reflète l'adaptation de la mère au traumatisme de l'accouchement afin de prévenir les hémorragies de la délivrance. Cet état majore le risque d'épisode thrombo-embolique en cas d'anomalie thrombophilique constitutionnelle ou acquise. La réalisation du bilan de thrombophilie permettra chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux d'évaluer le niveau de risque thrombotique et ainsi de mettre en place une prophylaxie adaptée.

Mots clés : Grossesse ; hypercoagulabilité ; thrombophilie

Hemostasis abnormalities and the risk of maternal thromboembolism

Abstract

Pregnancy is accompanied by major hormonal changes responsible for a change in many hematological parameters. Pregnancy induces a state of hypercoagulability that reflects the mother's adaptation to the trauma of childbirth in order to prevent delivery bleeding. This condition increases the risk of thromboembolic episode notably in cases of a constitutional or acquired thrombophilic abnormality. The thrombophilia exploration will allow women with a personal or family history to assess the level of thrombotic risk and thus implement appropriate prophylaxis.

Key words : Pregnancy; hypercoagulability; thrombophilia.

* Service d'Hématologie – CHU TIMONE, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille. Marseille, France
@ : Laurence.CAMOIN@ap-hm.fr

Hémostase au cours de la grossesse

Au cours de la grossesse, des modifications concernant les trois étapes de l'hémostase (hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse) vont apparaître.

Les paramètres de l'hémostase primaire sont rarement explorés en routine. Cependant, il est important de souligner les modifications qui concernent les 2 acteurs majeurs de l'hémostase primaire : le facteur von Willebrand (vWF) et les plaquettes.

Une augmentation significative du facteur vWF est observée dès le 1^{er} trimestre [1, 2]. Son taux peut être multiplié par trois en fin de grossesse. En effet, la protéine de clivage du vWF, l'ADAMTS13, diminue progressivement jusqu'au terme et dans le post-partum immédiat.

Une thrombopénie modérée (90 à 150 G/l) peut être observée dans environ 10 % des grossesses entre le 5^{ème} mois et le terme sans risque hémorragique notoire. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une thrombopénie gestationnelle caractérisée par un chiffre de plaquettes normal avant la grossesse, une correction spontanée après l'accouchement et l'absence de thrombopénie néonatale [3]. Les mécanismes physiopathologiques sont multiples : dilution par augmentation du volume plasmatique, activation plaquettaire maximum au troisième trimestre, liée à une CIVD physiologique à minima. Cette activation entraîne une destruction plaquettaire, en partie compensée par une production accrue, d'où l'augmentation du volume des plaquettes. L'indication de l'anesthésie péridurale (APD) est admise pour un chiffre de plaquettes à terme supérieur ou égal à 80 G/l [4].

Des modifications des facteurs de la coagulation sont classiquement observées lors de la grossesse et induisent des modifications des tests de coagulation de première intention. Le fibrinogène augmente précocement pour atteindre des valeurs de l'ordre de 6 g/l au dernier trimestre et le retour à des valeurs normales s'effectue tardivement (>15 jours après l'accouchement). Le facteur VIII suit une cinétique comparable à celle du vWF, avec une augmentation précoce et des valeurs proches de 300 % en fin de

grossesse. L'augmentation des taux des facteurs VII et X, pouvant atteindre 120 à 180 %, est responsable d'un raccourcissement du temps de Quick observé à mi-grossesse et jusqu'au terme. Les taux de facteurs II et V restent en général stables. A l'inverse, le taux du facteur XI diminue en moyenne de 20 à 30 %, avec un déficit gestationnel pouvant aller jusqu'à 40 % de la normale, posant alors le problème de l'APD chez une patiente le plus souvent sans antécédent hémorragique [1, 2, 5]. Cet état d'hypercoagulabilité est majoré par une diminution de certains inhibiteurs de la coagulation. La diminution des taux d'anti-thrombine (AT) est modérée de l'ordre de 15 %. En revanche, une diminution progressive et importante de la protéine S (PS) est observée. Son taux est proche de 40 % à terme. Cette diminution persiste deux mois dans le post-partum et plus longtemps en cas d'allaitement. En effet, la concentration de la PS est hormono-dépendante. Ceci explique qu'une diminution soit également observée chez les femmes sous pilule oestroprogestative. Ainsi, il est recommandé de ne pas doser la PS pendant la grossesse, même au 1^{er} trimestre.

Ce déficit en PS, associé à une augmentation du taux des facteurs VIII, IX, X et vWF induit un état d'hypercoagulabilité [6, 7].

En parallèle, la capacité fibrinolytique diminue progressivement au cours de la grossesse, pour être minimale au troisième trimestre [5]. Cette hypofibrinolyse contribue à la prévention de l'hémorragie au moment de la séparation du placenta. Le taux des D-dimères plasmatiques augmente progressivement tout au long de la grossesse pour atteindre des valeurs allant jusqu'à 1000-1500 ng/ml. Cette augmentation est en fait le témoin d'une augmentation de la génération de thrombine, avec formation excessive de caillots de fibrine, entraînant à son tour une fibrinolyse réactionnelle. La production accrue de thrombine est maximale en fin de grossesse et contribue à la prévention de l'hémorragie de la délivrance.

L'accouchement et le post-partum

Le risque thrombotique est maximal dans le post-partum immédiat. Cette majoration du risque est liée à plusieurs phénomènes. La thrombopénie et l'hypofibrinolyse sont rapidement corrigées. En revanche, le déficit en PS s'accroît et les taux de vWF et de fibrinogène restent augmentés de façon persistante. Les taux des facteurs de coagulation se normalisent généralement entre 3 à 6 semaines en moyenne. Ainsi, le pic d'hypercoagulabilité survient immédiatement après la séparation du placenta, et pendant les 3 heures du post-partum immédiat, ce qui se traduit par une importante augmentation du taux des D-dimères [8].

Grossesse et maladie thrombo-embolique

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) représente l'une des causes majeures de mortalité maternelle. Le risque est évalué à 1,2 pour 1000 grossesses. Ce risque augmente pendant toute la grossesse et est majoré pendant les 6 premières semaines du post-partum et décroît au delà de la 12^{ème} semaine.

Les événements classiquement observés sont des thromboses veineuses proximales ilio-fémorales du côté gauche pendant la grossesse et des embolies pulmonaires en post-partum [9, 10].

Facteurs biologiques de risque pendant la grossesse

La présence d'anomalies de la coagulation prédisposant aux thromboses veineuses augmente le risque de MTEV pendant la grossesse. La recherche de ces anomalies (bilan de thrombophilie) doit être réservée aux femmes qui ont des antécédents personnels de MTEV ou familiaux au 1^{er} degré. Ces anomalies sont constitutionnelles ou acquises.

Les anomalies constitutionnelles sont les déficits en inhibiteurs de la coagulation (anti-thrombine, protéine C et S), les mutations du facteur V Leiden et G20210 A de la prothrombine. Le niveau de risque et la prévalence de ces anomalies sont résumés dans le tableau I.

Tableau I : Thrombophilies biologiques et risque de survenue de maladie thromboembolique veineuse lors de la grossesse [10]

Thrombophilie biologique	Odds Ratio (ICb 95%)
Mutation du facteur V (homozygote)	34,4 (9,86-120,05)
Mutation du facteur V (hétérozygote)	8,32 (5,44-12,70)
Mutation du facteur II (homozygote)	26,36 (1,24-559,29)
Mutation du facteur II (hétérozygote)	6,80 (2,46-18,77)
Déficit en antithrombine	4,69 (1,30-16,96)
Déficit en protéine C	4,76 (2,15-10,47)
Déficit en protéine S	3,19 (1,48-6,88)

Un déficit en anti-thrombine ou un déficit en protéine C ou S inférieur à 30 % avant la grossesse expose à un risque majeur de MTEV.

Le niveau de risque induit par les mutations du facteur V ou la mutation G20210A diffère selon le statut mutationnel, qui doit être précisé dans le compte-rendu d'analyse. Le statut hétérozygote est clairement associé à un risque modéré. Le statut homozygote semblerait induire un risque élevé, bien que les cas reportés dans les littératures soient peu nombreux [11].

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une pathologie acquise de MTEV, considéré comme un facteur de risque majeur. Le SAPL, défini selon les critères de Sapporo [12], est responsable dans sa forme obstétricale de complications à la fois maternelles et fœtales (au moins trois fausses couches spontanées consécutives avant 10 SA, mort fœtale ou naissance prématurée avant 34 SA liée à une pré-éclampsie,

une éclampsie, ou une insuffisance placentaire sévère (retard de croissance intra-utérin, oligohydramnios). Au cours de la grossesse, le SAPL peut également se compliquer d'hématome rétroplacentaire, d'un syndrome *Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count* (HELLP) et de thromboses qui peuvent parfois s'intégrer dans le cadre d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides. Le diagnostic biologique est délicat. Il nécessite la réalisation en parallèle de tests de coagulation qui vont permettre la détection d'un Lupus Anticoagulant (LA) et de tests immunologiques qui vont mettre en évidence la présence d'anticorps anti-cardiolipine ou anti-B2GPI. Le SAPL est défini, par l'association de critères cliniques et d'une anomalie biologique (soit ACL ou anti-B2GP1 d'isotype IgG ou IgM à taux moyens ou élevés, soit un LA) présente à deux reprises à au moins 12 semaines d'intervalle. La nécessité de deux prélèvements positifs est liée au fait qu'il existe des ascensions transitoires non spécifiques des taux d'anti-phospholipides [13, 14]. Un diagnostic de SAPL expose les femmes à un risque majeur de MTEV et nécessite une prise en charge par une équipe multidisciplinaire pendant

toute la grossesse et en post-partum.

Définition du niveau de risque thrombo-embolique associé à la grossesse

Plusieurs organismes et sociétés savantes ont proposé des recommandations dans la prise en charge de la maladie thromboembolique chez la femme enceinte. Ils proposent de définir le niveau global de risque de MTEV pendant la grossesse en prenant en compte les facteurs de risque cliniques et biologiques (Tableau II).

L'utilisation de ces recommandations permet d'harmoniser les pratiques et aussi d'adapter pour chaque patiente la meilleure attitude thérapeutique [15, 16]. Dans tous les cas, il convient d'analyser les antécédents personnels de la patiente et les résultats de son bilan biologique afin de proposer une prise en charge adaptée.

Tableau II : Niveaux de risque de maladie thrombo-embolique veineuse associés à la grossesse [15]

	Critères cliniques	Critères biologiques
Risque majeur	Antécédents de MTEV récidivantes Malades traitées définitivement par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie	Déficit en antithrombine symptomatique Syndrome des anti-phospholipides clinique et biologique confirmé
Risque élevé	Antécédent de MTEV, sans facteur déclenchant, avec ou sans facteurs biologiques de risque Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement oestrogénique	Facteurs biologiques de risques suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : - déficit en protéine C - statut homozygote du facteur V Leiden - statut homozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II - anomalies hétérozygotes combinées facteur V Leiden et 20210A du gène du facteur II - déficit en antithrombine - syndrome des antiphospholipides
Risque modéré	Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire et sans facteur biologique de risque	Facteurs biologiques de risques suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : - statut hétérozygote pour le déficit en protéine S - statut hétérozygote pour le facteur V Leiden - statut hétérozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II
Risque faible	Présence de moins de trois facteurs de risque cliniques	

MTEV : Maladie thrombo-embolique veineuse

Conclusion

La grossesse est une situation physiologique avec un contexte biologique particulier. Son suivi et surtout l'interprétation des modifications en fonction de son stade nécessitent une interface clinico-biologique permanente. Afin d'optimiser la prise en charge des patientes, l'évaluation

des facteurs de risque par le médecin permet de définir des femmes à haut risque, risque moyen, risque modéré de MTEV de la grossesse et/ou du post-partum et d'adopter pour chaque groupe à risque une stratégie de prévention optimale.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29:125-30.
2. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2006;95:401-13.
3. Burrows RF. Platelets disorders in pregnancy. *Cur Opin Obst Gynecol*. 2001;13:115-9.
4. Terry Gernsheimer, Andra H. James, and Roberto Stasi. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013 121: 38-47
5. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice and Research Clinical Haematology*. 2003;16:153-68.
6. Faight W et al. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obst Gynecol*. 1995;172:147-50.
7. Lijfering WM et al. Clinical relevance of decreased free protein S levels: results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. *Blood*. 2009;113:1225-30.
8. Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;119:185-8.
9. Jacobsen AF et al. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study. *J Obstet Gynecol*. 2008;1982:233.e1-7.
10. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132:171-96.
11. Robertson L et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132:171-96.
12. Lockshin MD et al. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43:440-3.
13. Negrini S et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017;17(3):257-67.
14. Galli M. Clinical utility of laboratory tests used to identify antiphospholipid antibodies and to diagnose the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34:329-34.
15. Gerhardt A et al. Hereditary risk factors of thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 128(19):2343-9.
16. Bates SM et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:92-128.