



Exploration des troubles de l'hémostase chez la parturiente

Céline DESCONCLOIS

Service d'Hématologie biologique - Hôpitaux Universitaires Paris Sud

Réunion du Collège d'Hématologie des Hôpitaux

4 décembre 2023

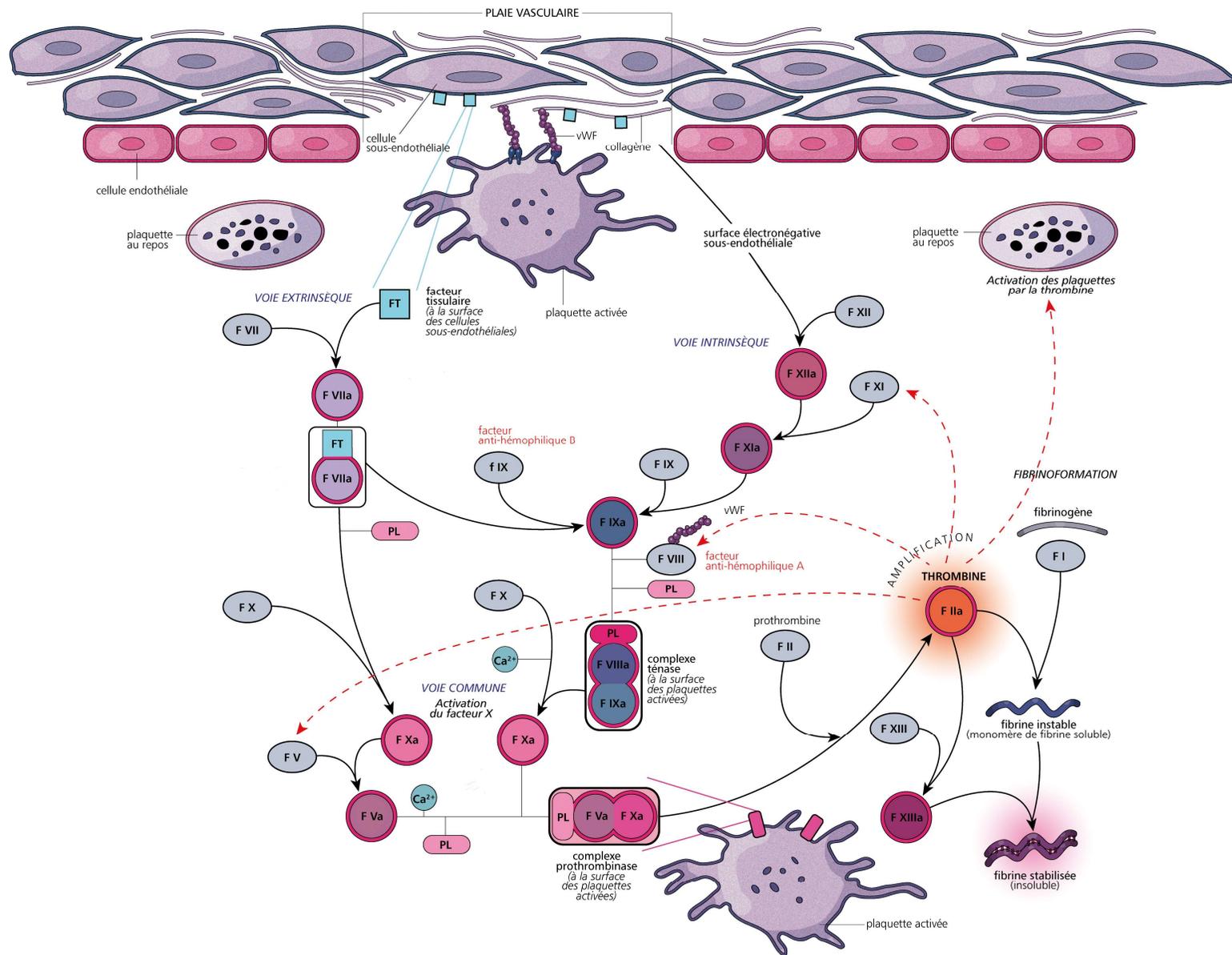
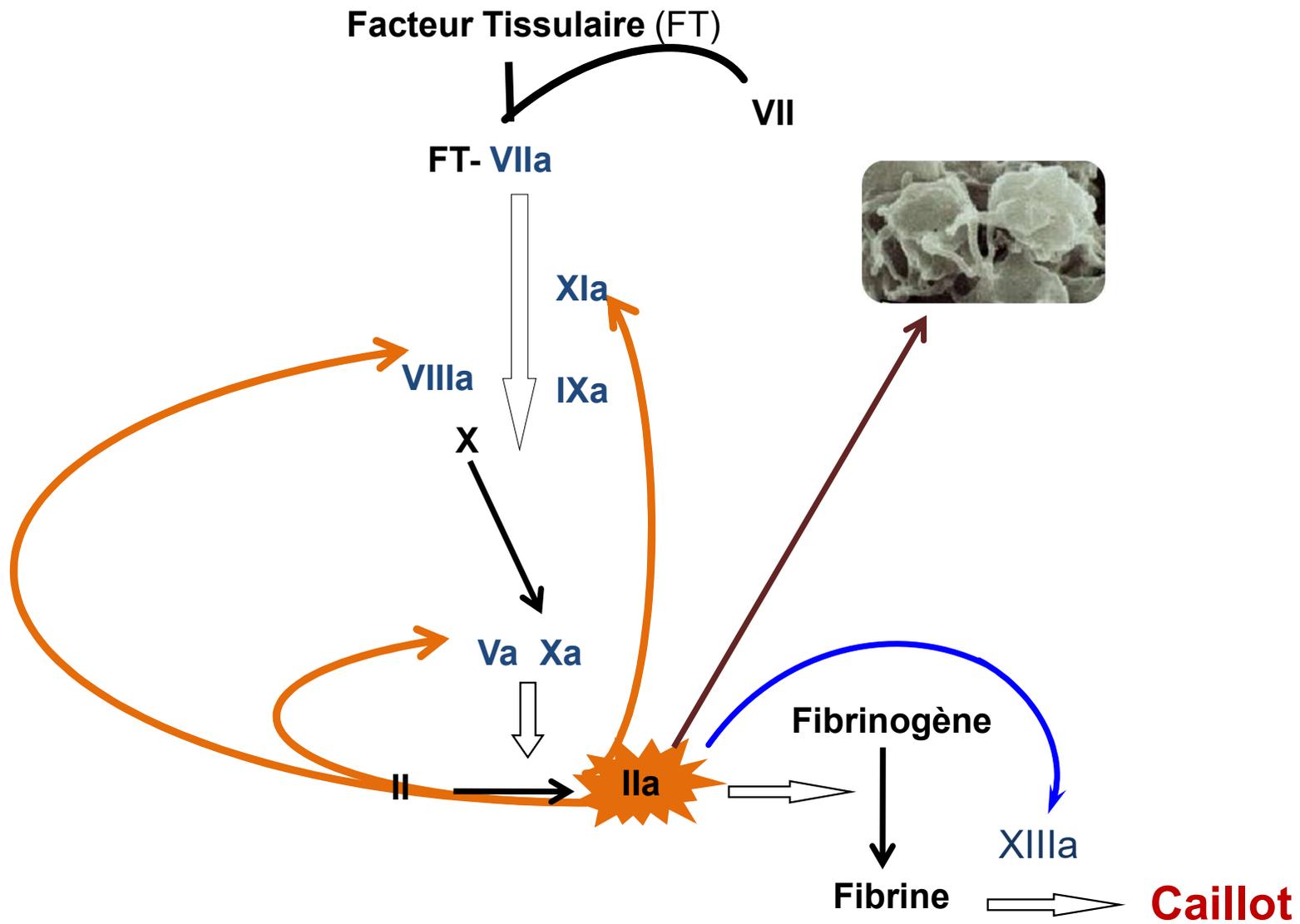
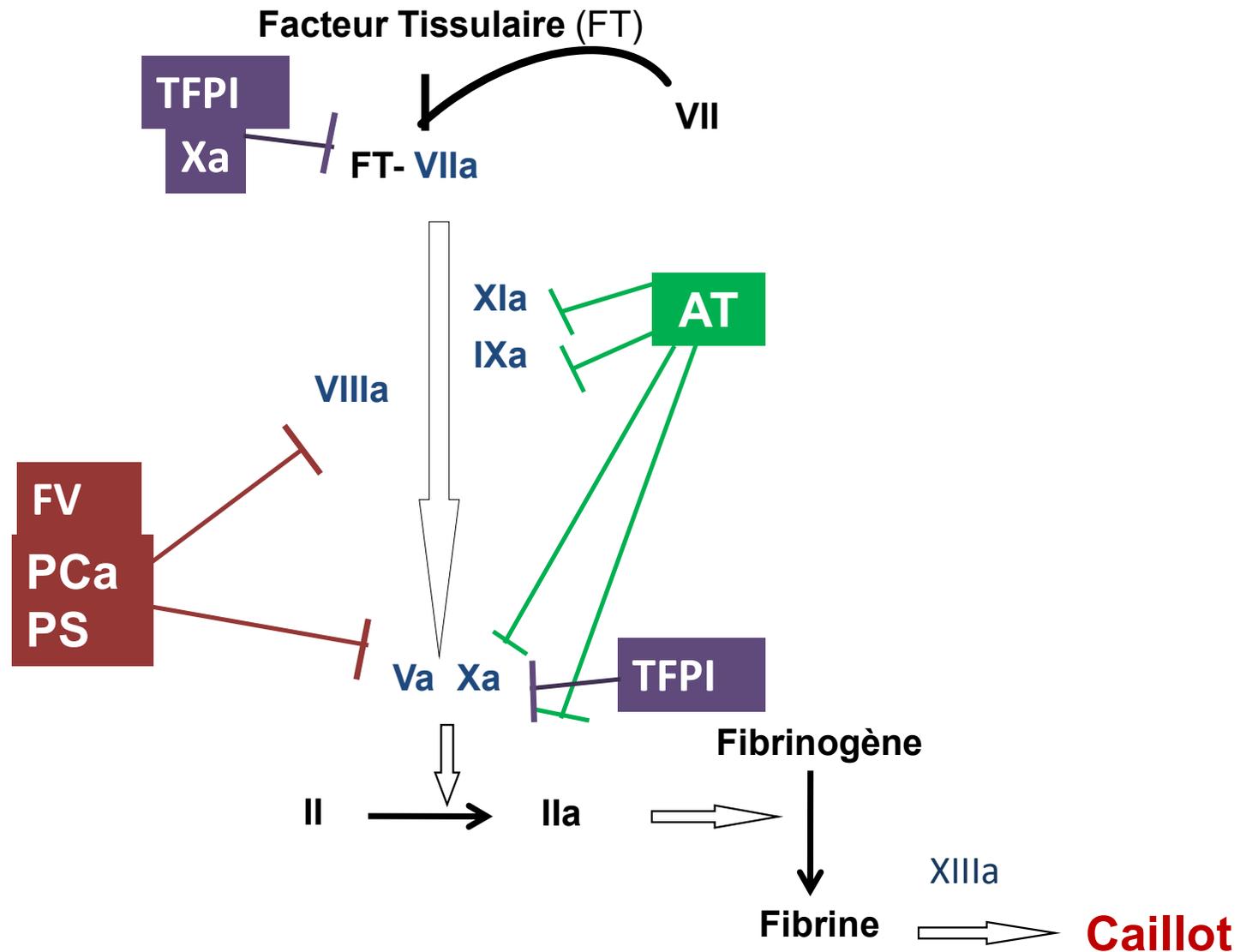


Schéma simplifié de l'hémostase (www.mhemo.fr)

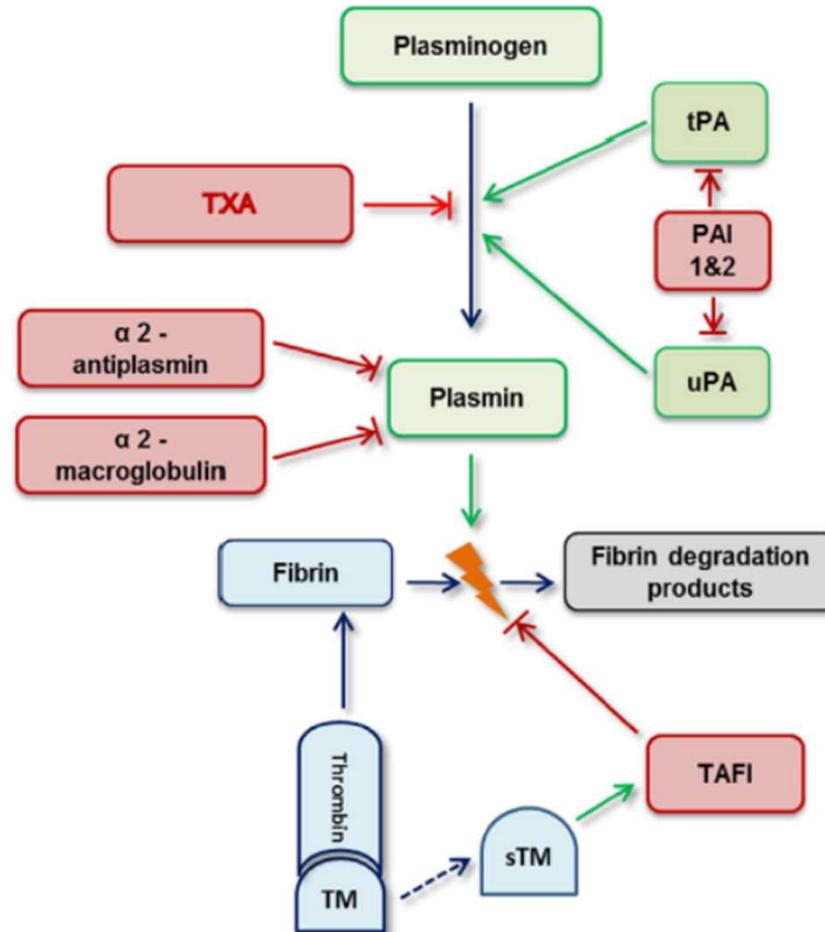
Mécanismes de la coagulation



Inhibiteurs de la coagulation



Activateurs et inhibiteurs de la fibrinolyse



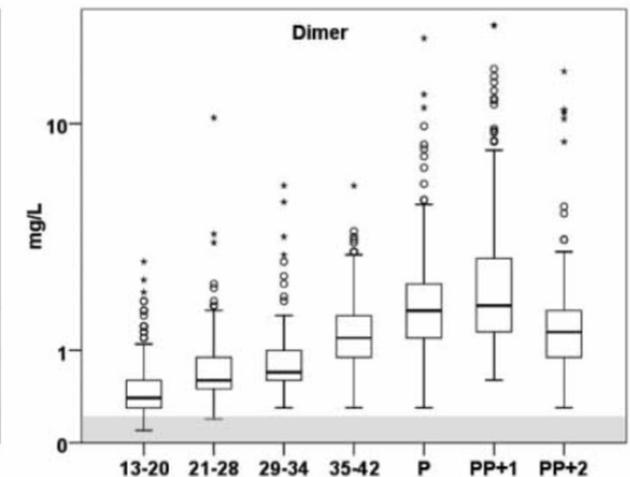
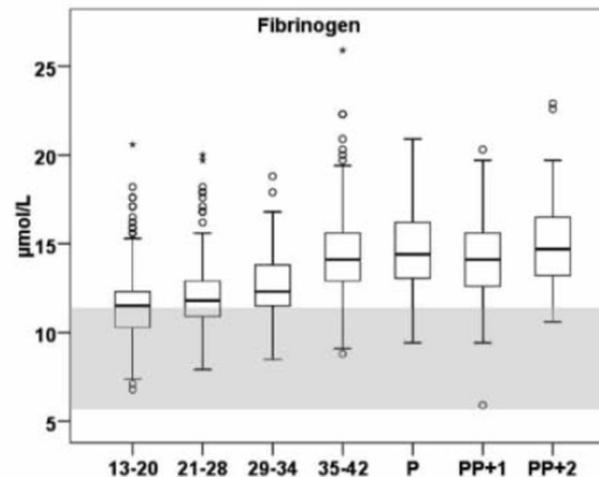
Variations physiologiques durant la grossesse

Facteurs pro-coagulants

- **FVII** : ↑ ↑ progressive, jusqu'à 10 fois les valeurs normales aux termes de la grossesse
- **Complexe FVIII/facteur Willebrand** : ↑ de manière significative
- **Fibrinogène** : ↑ progressive, au 3^e trimestre une valeur < 2,9 g/L est < 1^e percentile

si l'on tient compte de l'augmentation du volume plasmatique, la quantité totale de fibrinogène circulant est environ 2 fois supérieure à celle hors grossesse

- **FIX, X et XII** : ↑ progressive
- **FV** : ↑ en début de grossesse, suivie d'une ↓
- **FXIII** : ↑ au début de la grossesse puis ↓ pou
- **FII** : résultats contradictoires :
 - ↑ précoce durant la grossesse suivie d'une ↓ prog
 - ou ↔
- **FXI** : résultats contradictoires :
 - ↓ progressive pendant la grossesse, pour atteindre
 - ou taux ↔
 - ou légère ↑



Variations physiologiques durant la grossesse

Facteurs pro-coagulants

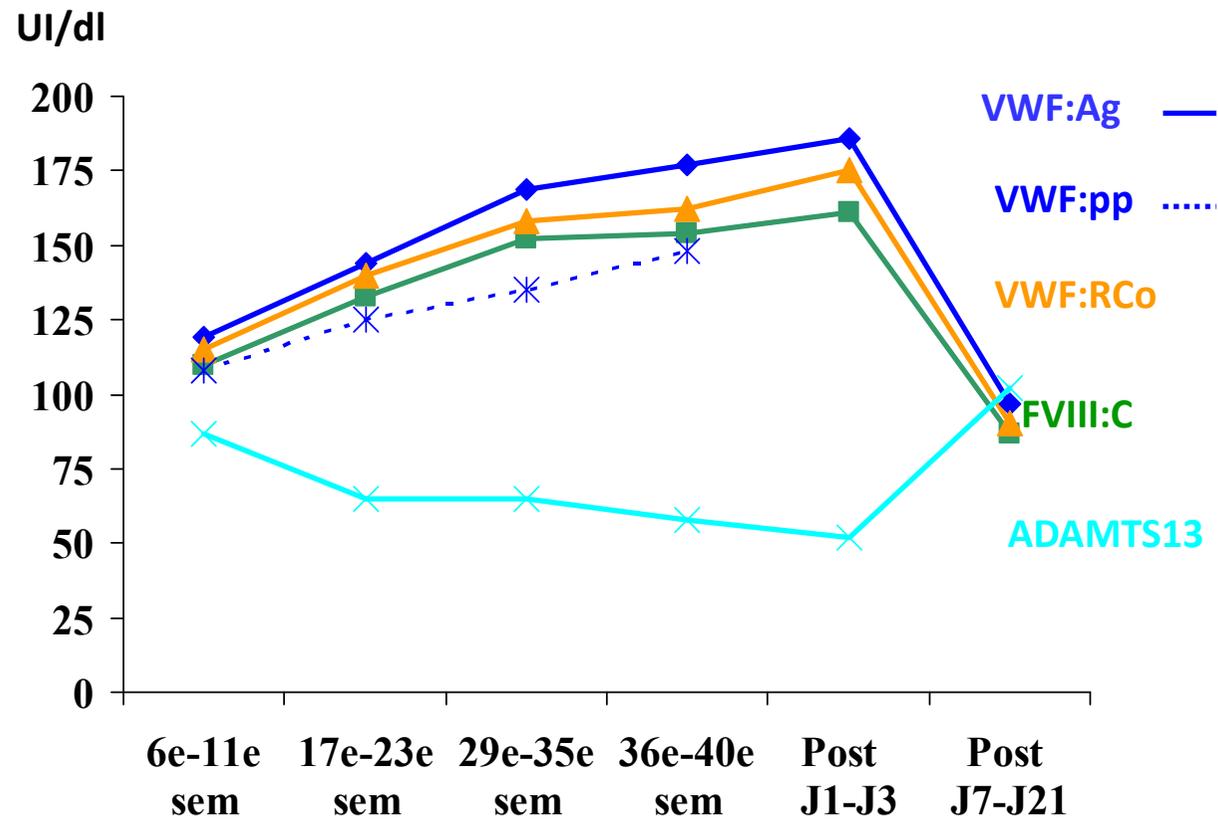
- **FVII** : ↑ ↑ progressive, jusqu'à 10 fois les valeurs normales aux termes de la grossesse
- **Complexe FVIII/facteur Willebrand** : ↑ de manière significative
- **Fibrinogène** : ↑ progressive, au 3^e trimestre une valeur < 2,9 g/L est < 1^e percentile

si l'on tient compte de l'augmentation du volume plasmatique, la quantité totale de fibrinogène circulant est environ 2 fois supérieure à celle hors grossesse

- **FIX, X et XII** : ↑ progressive
- **FV** : ↑ en début de grossesse, suivie d'une ↓, puis d'une ↔
- **FXIII** : ↑ au début de la grossesse puis ↓ pour revenir à des valeurs basales au 3^e trimestre
- **FII** : résultats contradictoires :
 - ↑ précoce durant la grossesse suivie d'une ↓ progressive
 - ou ↔
- **FXI** : résultats contradictoires :
 - ↓ progressive pendant la grossesse, pour atteindre des niveaux moyens compris entre 60 et 70 % à terme,
 - ou taux ↔
 - ou légère ↑

Variations physiologiques durant la grossesse

Evolution des taux de VWF, FVIII et ADAMTS13



D'après Sie et al, Br J Haematol 2003, 121:897-903, Sanchez-Luceros et al, Blood Coagul Fibrinolysis 2003, 14:647-651, Sanchez-Luceros et al, Thromb Haemost 2004,92:1320-6

Variations physiologiques durant la grossesse

Inhibiteurs de la coagulation et acteurs de la fibrinolyse

Fibrinolyse

- ↓ progressive de la fibrinolyse :
 - ↓ de l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène (**t-PA**)
 - ↑ des taux de **PAI-1** et **PAI-2**, ainsi que de l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (**TAFI**).

Inhibiteurs de la coagulation

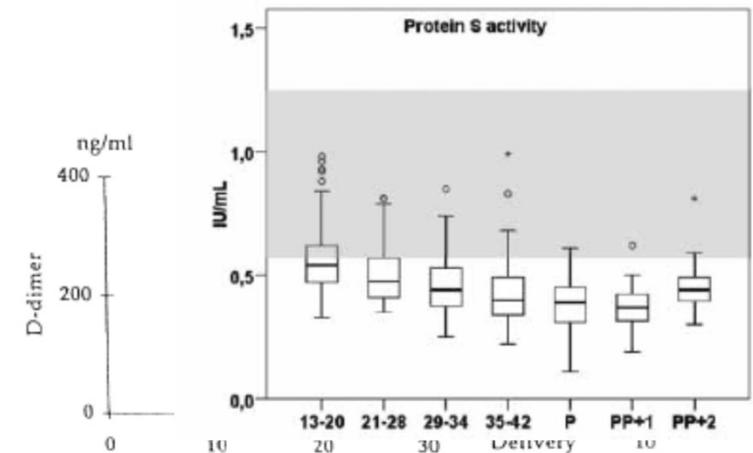
- **AT** : ↓ très modérée ou ↔ en fonction des études
- **PC** : ↔ ou modérément ↑ (au plus de 20% entre la 6^e et la 20^e semaine) et reste augmentée quelques jours en post partum
- **PS** : ↓ précocement puis tout au long de la grossesse : 50% des femmes enceintes ont une PS diminué entre 13 et 20 SG et elle reste diminuée jusqu'à 3 mois en post partum

Autres paramètres

- Sensibilité du **LA** modifiée avec ↑ physiologique du FVIII et hémodilution
- **Ddimères** : ↑ régulière tout au long de la grossesse

Hemostasis during normal pregnancy and puerperium, Hellgren seminars in thrombosis and hemostasis/volume

Szecki et al 2010 Haemostatic reference intervals in pregnancy, Blood Coag Fibrinolysis 2012



Variations physiologiques durant la grossesse

Inhibiteurs de la coagulation et acteurs de la fibrinolyse

Fibrinolyse

- ↓ progressive de la fibrinolyse :
 - ↓ de l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène (**t-PA**)
 - ↑ des taux de **PAI-1** et **PAI-2**, ainsi que de l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (**TAFI**).

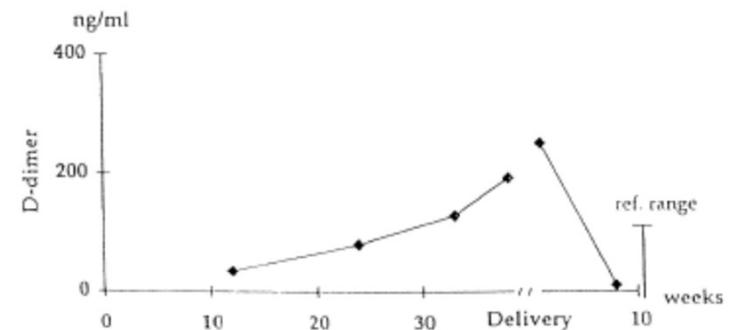
Inhibiteurs de la coagulation

- **AT** : ↓ très modérée ou ↔ en fonction des études
- **PC** : ↔ ou modérément ↑ (au plus de 20% entre la 6^e et la 20^e semaine) et reste augmentée quelques jours en post partum
- **PS** : ↓ précocement puis tout au long de la grossesse : 50% des femmes enceintes ont une PS diminué entre 13 et 20 SG et elle reste diminuée jusqu'à 3 mois en post partum

Autres paramètres

- Sensibilité du **LA** modifiée avec ↑ physiologique du FVIII et hémodilution
- **Ddimères** : ↑ régulière tout au long de la grossesse

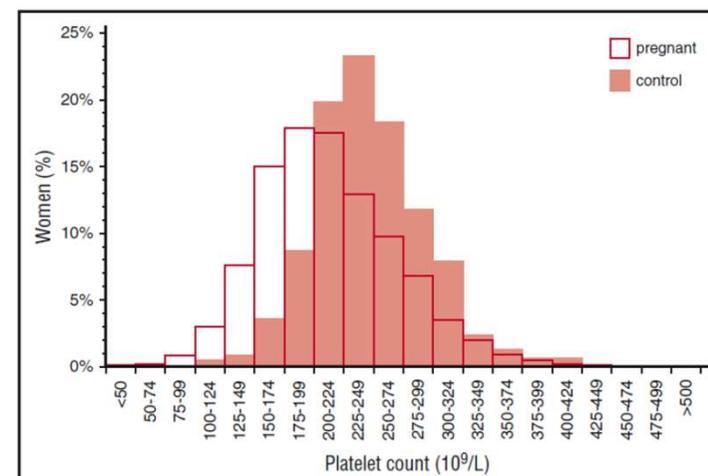
Hemostasis during normal pregnancy and puerperium, Hellgren seminars in thrombosis and hemostasis/volume
Szecsi et al 2010 Haemostatic reference intervals in pregnancy, Blood Coag Fibrinolysis 2012



Variations physiologiques durant la grossesse

Evolution du taux de plaquettes

- ↓ des plaquettes d'environ 10% durant une grossesse normale, avec une diminution plus marquée au 3^e trimestre de la grossesse (Boehlen F 2000 ; Sainio S 2000)
- Mais chiffre de plaquettes restant normal pour la majorité des femmes enceintes
- Attention au chiffre de départ: plus le chiffre est dans les limites basses en début de grossesse, plus il y a de risque de thrombopénie (< 150G/l) (Minikami H 1996)
- Populations africaines et afro-américaines: taux plus bas que dans la population caucasienne (2.5e percentile à 125G/l) (Bain JB 1996)
- En fin de grossesse: décalage du 2.5e percentile aux alentours de **120 G/L** (vs 165G/l chez des femmes du même âge en dehors de la grossesse)
 - ↓ significative à partir de **24 ± 3 semaines de grossesse**
 - pas de diminution entre 7-13 et 24 ± 3 semaines
 - ↓ plus marquée au cours des grossesses multiples (mais chiffres > 70 G/L) (Kasai J 2014 ; Tsunoda T 2002)
- Remontée du chiffre en post-partum habituellement, rebond possible, 2 à 3 semaines après l'accouchement



Variations physiologiques durant la grossesse

Synthèse

Paramètres	Variations
Plaquettes	↓ à ↓↓
Fibrinogène, facteur Willebrand et FVIII	↑↑↑
Facteurs VII, IX, X et XII	↑ progressivement
Facteur XI	= ou ↓
Facteur V et XIII	↑ Puis ↓
Activateur de la fibrinolyse (tPA)	↓
Inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI-1, TAFI)	↑
Inhibiteurs de la coagulation	AT = ou ↓, PC = ou ↑, PS ↓↓
DDimères	↑ progressivement

L'état d'hypercoagulabilité observé pendant la grossesse est dû à une augmentation de la plupart des facteurs de coagulation et à une altération des systèmes anticoagulants et fibrinolytiques.

Trois semaines après l'accouchement, la coagulation sanguine et la fibrinolyse se sont généralement normalisées.

Exploration de l'hémostase

Hémostase primaire

- Numération plaquettaire
- Bilan Willebrand : antigène, activité et dosage du facteur VIII
- Etude des fonctions plaquettaires, (temps d'occlusion plaquettaire)

Coagulation

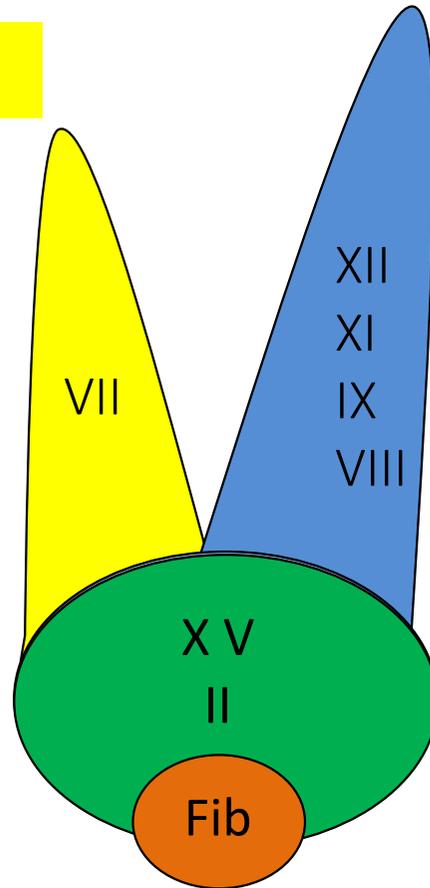
- Tests globaux de la coagulation : TQ/TP, TCA
- Tests unitaires de tous les facteurs et inhibiteurs de la coagulation

Autres

- Tests viscoélastiques : biologie délocalisée, pour l'urgence
- Etude génétique : Willebrand, Hémophilie...

Temps de Quick

**Temps de Céphaline +
Activateur**



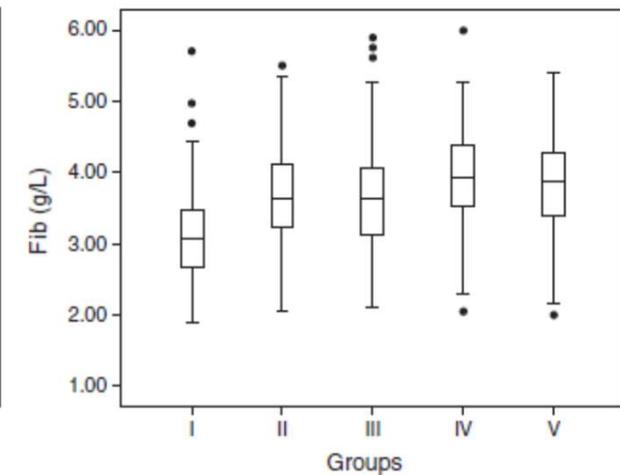
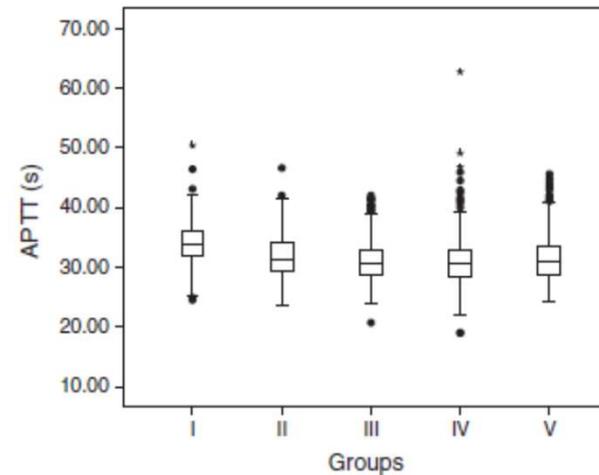
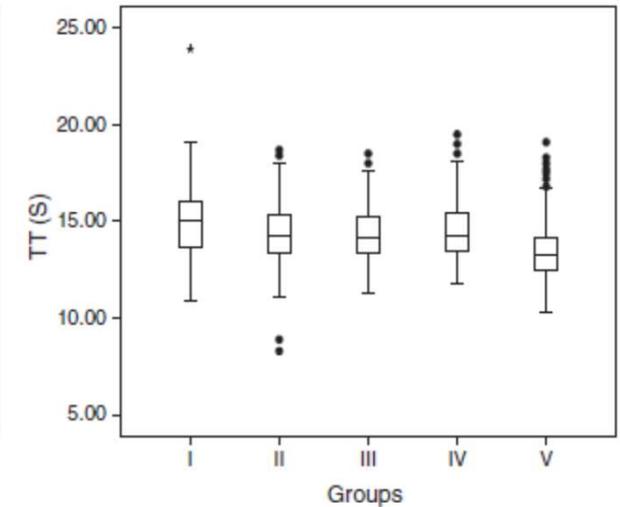
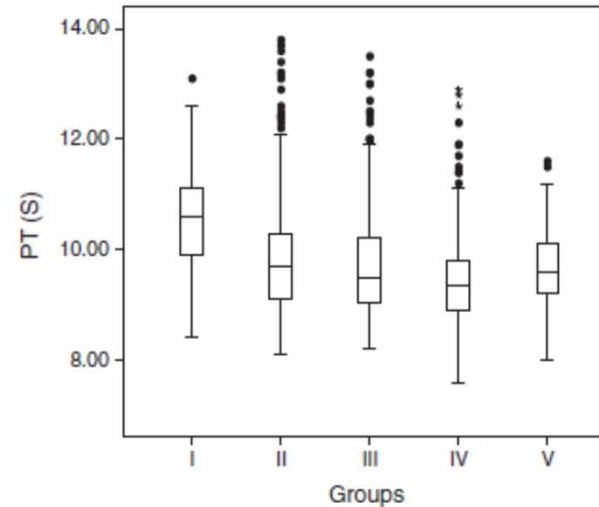
Temps de Thrombine

Variations observées des tests globaux pendant la grossesse

- Raccourcissement TQ / augmentation TP %
- Raccourcissement du TCA -> diminution de la sensibilité aux facteurs de la voie endogène

Box plot of gestational age-specific reference ranges for PT, TT, APTT and Fib. I, ≤ 12 W; II, 13–20 W; III, 21–27 W; IV, 28–35 W; V, 36–42 W. Every box plot contains the middle 50% of the data.

Liu *et al* 2012 Gestational age-specific reference intervals for routine haemostatic assays during normal pregnancy



Recommandations SFAR 2012

Examens pré interventionnels systématiques

- **Bilan d'hémostase non recommandé, y compris le TCA, de façon systématique**, chez les patients dont l'anamnèse et l'examen clinique ne font pas suspecter un trouble de l'hémostase, quel que soit le type d'intervention et d'anesthésie choisi, **y compris en obstétrique** et quel que soit l'âge de ces patients **à l'exclusion des enfants qui n'ont pas acquis la marche et chez l'adulte non interrogeable**.
- Bilan d'hémostase en cas d'hépatopathie, de malabsorption / malnutrition, de maladie hématologique, ou de toute autre pathologie pouvant entraîner des troubles de l'hémostase, ou de prise de médicaments anticoagulants, même en l'absence de symptômes hémorragiques.
- **Avis spécialisé en cas d'anamnèse de diathèse hémorragique** évocatrice d'un trouble de l'hémostase. Bilan biologique d'hémostase orienté en fonction de la pathologie suspectée.
- **Des résultats normaux des TCA, TQ et numération plaquettaire n'excluent pas une pathologie de l'hémostase exposant à un risque hémorragique péri-interventionnel.**

Cas n°1

Femme enceinte sans atcd hémorragique Anomalie bilan biologique systématique

- Mme N 32 ans
- GOP1
- Atcds chir : Amygdalectomie à 4 ans, extraction de dents de sagesse à 16 ans
- Atcds med : 0
- Bilan à 32 SA :

TQ %	TCA ratio
98	1,25

- Hémogramme normal, plaquettes 160 G/L

TCA et grossesse

- Analyse des résultats des TCA réalisés sur 28 mois, à partir de l'ouverture de la maternité de type 3 à Bicêtre (3.300 accouchements par an).
- 9000 TCA, 7700 femmes enceintes entre 26 SA et le post partum immédiat → 103 allongements isolés, 50 femmes (0,7 %)
- 1. TCA normal chez des femmes connues pour avoir un défaut de coagulation modérée confirmant la mauvaise sensibilité du TCA en fin de grossesse (déficit en facteur XI, conductrice d'hémophilie A à taux bas).
- 2. TCA isolement allongé chez 0,7% des femmes prélevées systématiquement en fin de grossesse
 - lié à un ACC positif ou douteux dans 26% des cas : risque clinique associé ?
 - sans explications dans 70% des cas, en particulier, pas de corrélation avec l'augmentation du fibrinogène

Quelle qu'en soit la cause, dans cette série, l'allongement du TCA est non associé à un risque hémorragique

Conclusion :

Mauvaise sensibilité et spécificité du TCA

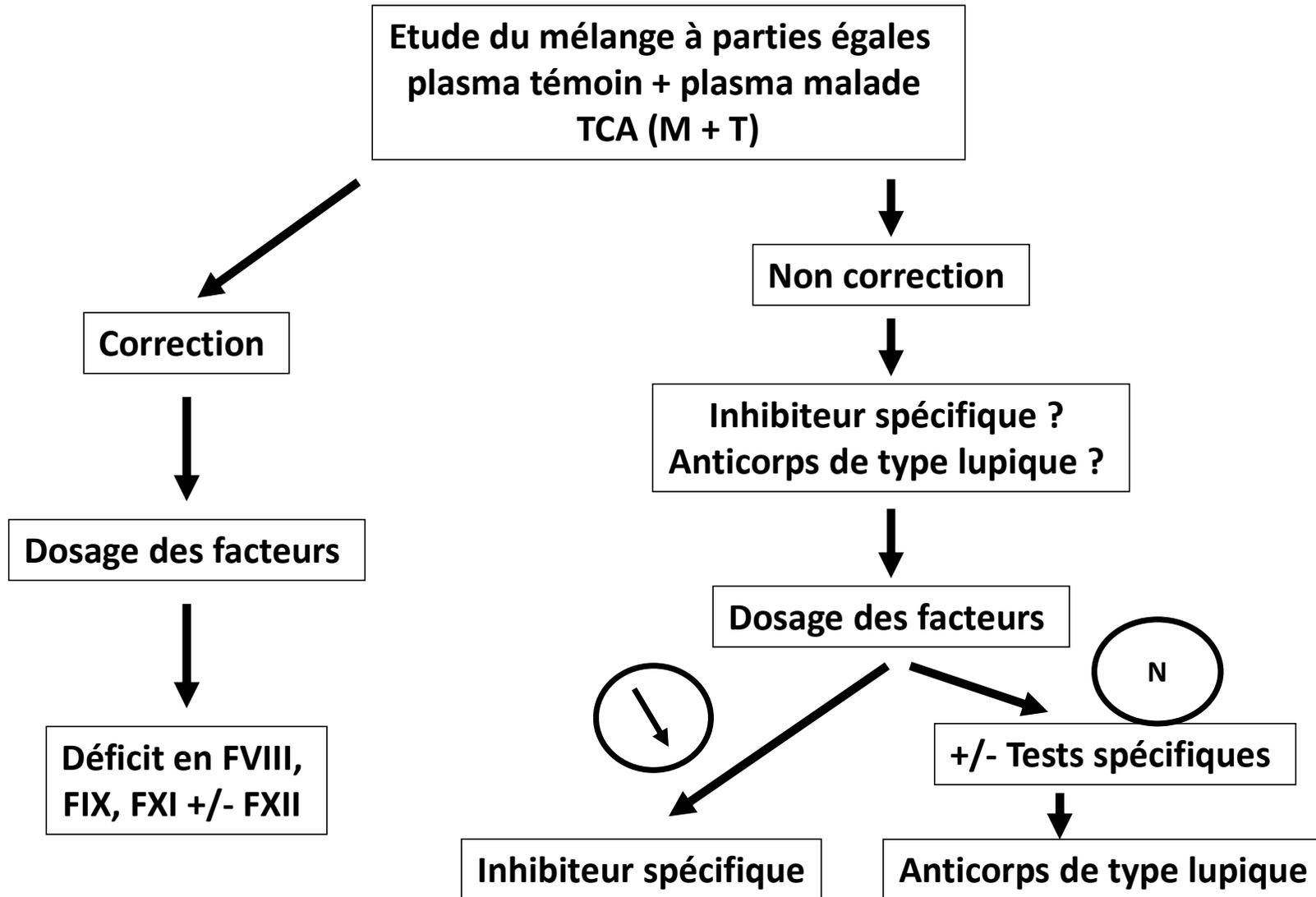
Non détection des anomalies modérées de la coagulation en fin de grossesse par le TCA

Majorité des TCA allongés trouvés chez les femmes explorées en fin de grossesse sont sans explication

Pas de mise en évidence, dans cette cohorte, d'allongement du TCA associé à un risque hémorragique non préalablement connu

ACC+ ou douteux chez 26 % des femmes avec TCA allongés en fin de grossesse: signification pathologique ?

TCA allongé isolément : que faire ?



Cas n°1 suite

Femme enceinte sans atcd hémorragique Anomalie bilan biologique

- Mme M 32 ans
- Bilan à 32 SA :
 - TCA ratio 1,25 (VU 1,20)

TCA ratio	TCA M+T	FVIII %	FIX %	FXI %
1,25	1,23 Positif	120	95	45

Résultats attendus vu le terme de la grossesse : pas de risque hémorragique associé, pas de prise en charge particulière

ACC de signification non connue

Facteur XI : discussion sur le taux limite pour la péridurale à définir localement, généralement 30 % en l'absence d'histoire hémorragique

Anomalie TQ et/ou voie commune

- TQ seul : possible déficit en facteur VII
- Possible déficit en un facteur de la voie commune
 - Fg et FV, éliminer cause acquise
 - FII
 - FX
- Carence en vitamine K si diminution de facteurs vitamino-K dépendants
- Bilan hépatique
- Prise en charge fonction du déficit, des antécédents et de l'évolution pendant la grossesse

Seuils hémostatiques

Déficit	Seuil hémostatique			
	Mannucci et al. 2004	Peyvandi et al. 2012		PNDS « autres déficits » 2021
		Seuil pour « rester asymptomatique »	Seuil pour « éviter une symptomatologie sévère »	
Fibrinogène	0,5 g/L	1 g/L	« Détectable »	1,5 g/L
Facteur II	20-30 %	-	-	30 %*
Facteur V	15-20 %	12 %	15 %	20 %
Facteur VII	15-20 %	25 %	8 %	20 %
Facteur X	15-20 %	56 %	10 %	20 %
Facteur XI	15-20 %	26 %	25 %	15-30 %**
Facteur XIII	2-5 %	31 %	15 %	20 %
Facteur V+VIII	15-20 %	43 %	8 %	FV : 20 % et FVIII : 50 %***

* Pour ce qui concerne le déficit en Facteur II, il n'y a à ce jour aucune donnée dans la littérature. Un taux > 30% assure très probablement une hémostase normale permettant la pratique d'une anesthésie loco-régionale.

** Chez de rares patients avec déficit en FXI jusqu'à 30%, des saignements anormaux peuvent survenir. L'anamnèse personnelle et familiale est donc ici déterminante.

*** Le taux de FVIII > 50% est celui recommandé dans le PNDS « Hémophilie »³²⁹.

Tableau n° 18 : Seuil hémostatique proposé par Mannucci et al³²⁸ et Peyvandi et al⁷¹.

Pour chaque déficit en facteur de la coagulation, définition d'un taux de facteur « de sécurité » assurant une hémostase satisfaisante et protégeant de toute symptomatologie hémorragique sévère.

PNDS déficits rares de la coagulation, 2021

Seuils pour l'analgésie péridurale

Prise en charge de l'analgésie péridurale chez une femme connue comme porteuse d'un déficit en facteur de la coagulation avant accouchement :

Chez une femme porteuse d'un déficit constitutionnel en facteur de coagulation, même mineur, et étant donné les variations physiologiques de l'hémostase qui surviennent durant la grossesse, il est indispensable d'effectuer un dosage du facteur concerné au dernier trimestre de la grossesse. La conduite à tenir sera adaptée en fonction de ce dernier résultat et de la symptomatologie de la patiente.

Si ces seuils hémostatiques sont atteints, soit spontanément, soit par un traitement substitutif adapté, l'hémostase est assurée quel que soit le type d'anesthésie.

Cas n°2

Femme enceinte avec anomalie de l'hémostase connue avant la grossesse

- Dépend de l'anomalie et de la sévérité
- Cas particulier du FXI qui peut diminuer, les autres facteurs augmentent !!
 - Mme M, maladie de Willebrand de type 1 modérée
 - G2P1
 - Diagnostic de la VWD1 ménorragies et saignement post extractions dentaires
 - Bilan hors grossesse :

TQ %	TCA ratio	Fg g/L	VWFAg %	VWFAct %	FVIII %
86	1,35	2,5	20	23	19

Maladie de Willebrand et grossesse

- L'évolution des taux de VWF et FVIII est dépendante
 - du type de VWD
 - de la sévérité
 - de la mutation
- **VWD type 1 (quantitatif modéré), transmission autosomique dominante**
 - Chez la plupart : les taux de VWF et FVIII atteignent ceux des femmes non atteintes en dehors de la grossesse
 - Dans le post-partum : évolution liée aux fluctuations hormonales, grande variabilité, influence de l'allaitement ?
 - Type 1 « sévère » : les taux restent abaissés
- **VWD type 2 (qualitatif), transmission variable**
 - Augmentation des taux de VWF:Ag, mais l'anomalie de fonction persiste (persistance du déficit en VWF:Act et/ou FVIII)
 - Cas particulier de la maladie de Willebrand 2B : possible diminution des plaquettes
- **VWD type 3 (quantitatif sévère), transmission autosomique récessive**
 - Les taux de VWF et FVIII restent indétectables

Dans VWD type 1 et type 2: importance de la surveillance de VWF et FVIII

Diagnostic de la maladie de Willebrand

➤ Tests biologiques :

➤ TCA : peu sensible (très souvent normal ou peu allongé)

- Temps de saignement / Temps d'occlusion du PFA
- **Dosages du VWFAg (test antigénique) et de l'activité Willebrand (test fonctionnel) + Dosage du FVIII**
- RIPA : pour les types 2A/B/M
- Numération plaquettaire (2B +++)

➤ Difficultés :

- Interprétation en fonction du

○ **Groupe sanguin** : patients de groupe O ont des taux de facteurs Willebrand 25 à 35% inférieurs à ceux de groupe non O

○ **Contexte clinique associé** avec augmentation des taux lié à:

- Age
- Syndrome inflammatoire
- Grossesse / prise de COP

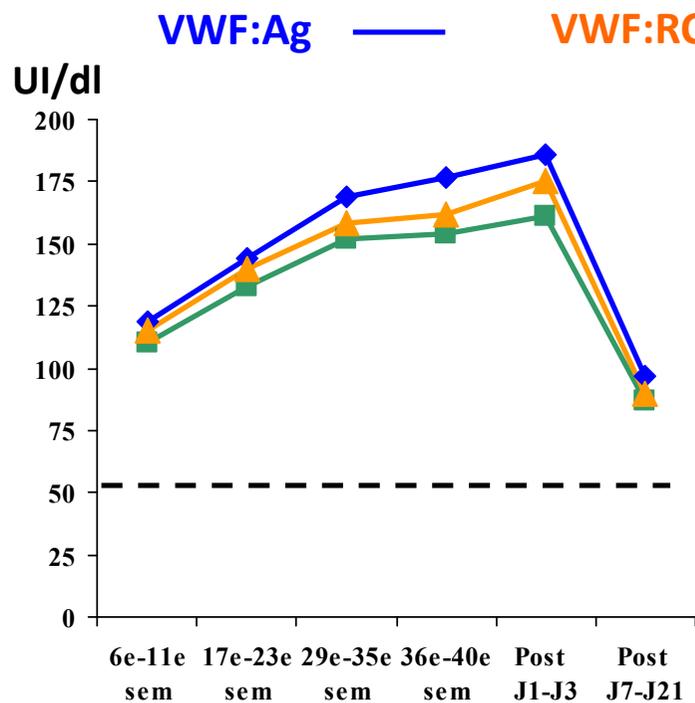
Interrogatoire hémorragique !!
Score hémorragique

➤ Tests spécialisés :

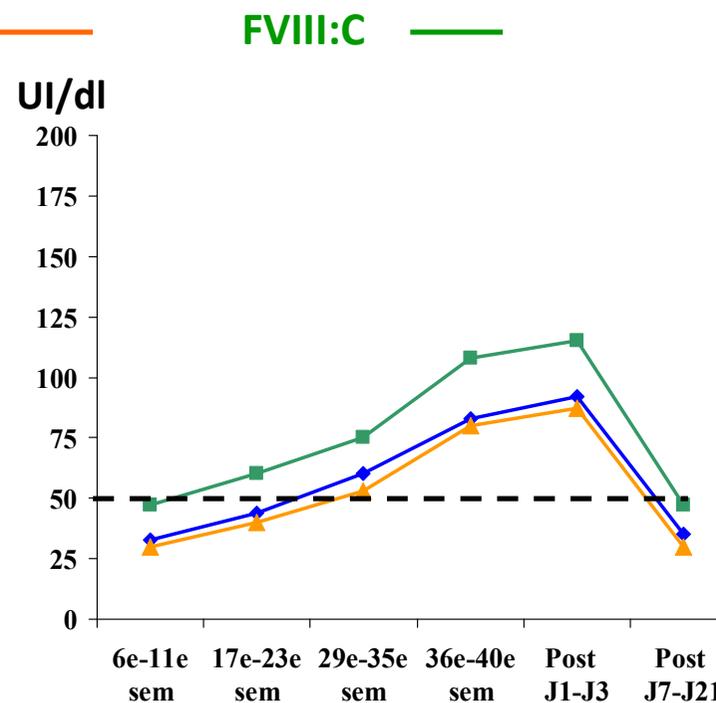
- Analyse de la structure multimérique du VWF (gel d'agarose)
- Etude de la liaison du VWF plasmatique:
 - à la GPIb plaquettaire en présence de ristocétine ou de botrocétine
 - au FVIII
 - au collagène

➤ **Analyse génétique** : recherche des mutations du gène du VWF

Evolution des taux de VWF et FVIII

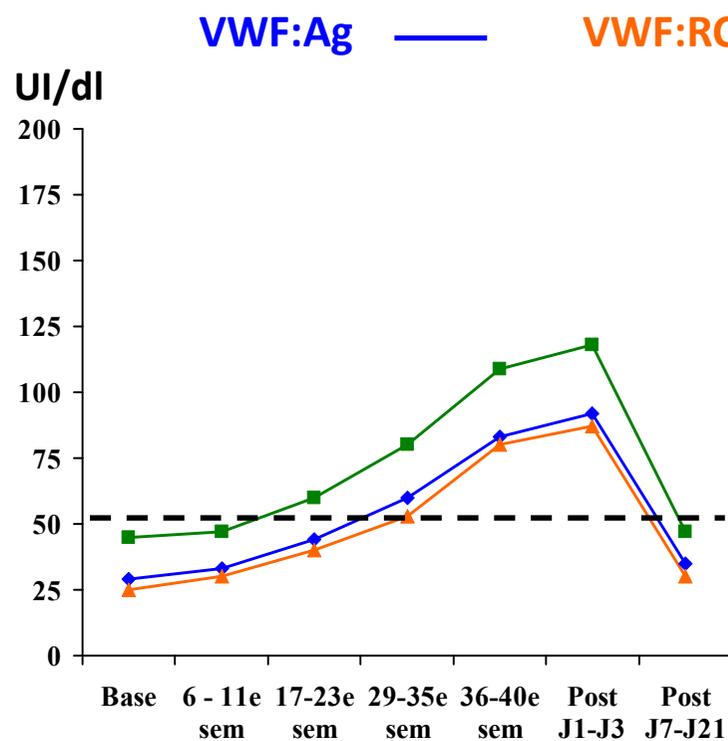


Grossesse normale



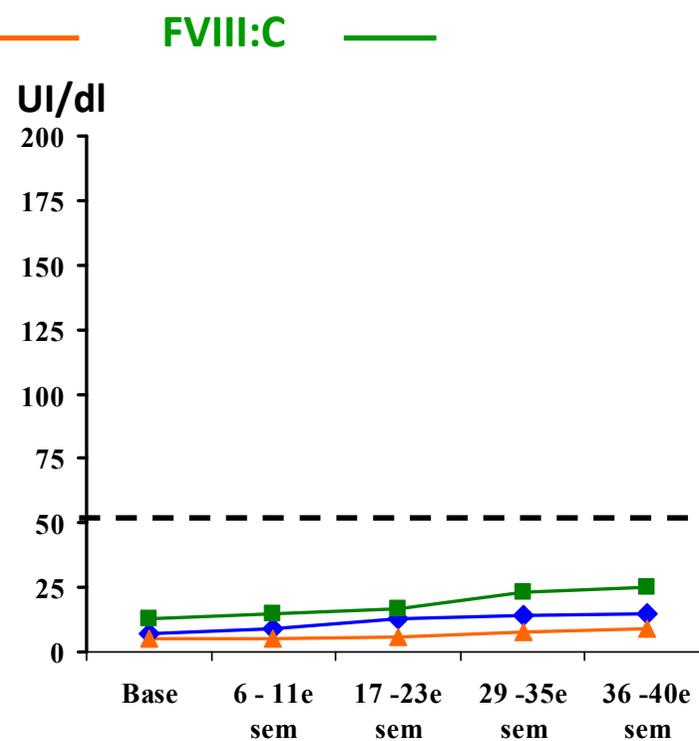
**VWD type 1
(sécrétion diminuée)**

Evolution des taux de VWF et FVIII : dans la VWD type 1 dépend du mécanisme



Sécrétion diminuée

Mutation ...



Clairance accélérée

Mutation R1205H

Cas n°2 suite

Femme enceinte avec anomalie de l'hémostase connue avant la grossesse

- Mme F, maladie de Willebrand de type 1 modérée
- G2P1
- Diagnostic de la VWD1 ménorragies et saignement post extractions dentaires
- Evolution des bilans :

	TQ %	TCA ratio	Fg g/L	VWF Ag %	VWF Act %	FVIII %
Hors grossesse	86	1,35	2,5	20	23	19
20 SA	105	1,18	3,5	60	63	69
35 SA	115	1,15	4,5	85	93	99

- Pas de risque hémorragique, pas de contre-indication à l'ALR

Analgésie péridurale et VWD

- A considérer si l'anomalie de l'hémostase est normalisée en fin de grossesse ?
 - Case-reports mais absence de larges études
 - Rapport bénéfice-risque
- En pratique (GREHCO, UKHCDO, SOGC):
 - VWD type 2 et type 3: Contre-indiquée
 - VWD type 1: se discute au cas par cas (III-C ou IV-C)
 - Selon taux de VWF et FVIII à partir 34-36^e SA (> 50 %)**
 - Ne pas laisser le cathéter en place
 - Décision finale: anesthésiste (expérimenté)

Un traitement prophylactique (desmopressine ou concentrés de VWF) n'autorise pas la péridurale dans VWD type 2 et 3

Cas n°3

Femme enceinte avec atcds personnels hémorragiques Quel que soit le bilan

- Interrogatoire +++ score hémorragique (ISTH-BAT, Tosetto, Higham..)
- Bilan élargi d'emblée
 - TQ TCA Fg FII FV FVII FX
 - Bilan Willebrand et voie endogène
- Eventuellement exploration de l'hémostase primaire : PFA et fonctions plaquettaires
- FXIII
- Problème de l'interprétation pendant grossesse ->
 - Exclusion anomalies sévères
 - Avis pour accouchement et ALR
 - A contrôler à distance (et si possible de l'allaitement)
 - FXI...

► Score ISTH-BAT

SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0 ^b	1 ^b	2	3	4
Epistaxis	No/trivial	- > 5/year or - more than 10 minutes	Consultation only*	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy (use of hemostatic blood components and rFVIIa) or desmopressin
Cutaneous	No/trivial	For bruises 5 or more (> 1cm) in exposed areas	Consultation only*	Extensive	Spontaneous hematoma requiring blood transfusion
Bleeding from minor wounds	No/trivial	- > 5/year or - more than 10 minutes	Consultation only*	Surgical hemostasis	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
Oral cavity	No/trivial	Present	Consultation only*	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
GI bleeding	No/trivial	Present (not associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia)	Consultation only*	Surgical hemostasis, antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Hematuria	No/trivial	Present (macroscopic)	Consultation only*	Surgical hemostasis, iron therapy	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin

Tooth extraction	No/trivial or none done	Reported in $\leq 25\%$ of all procedures, no intervention**	Reported in $> 25\%$ of all procedures, no intervention**	Resuturing or packing	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Surgery	No/trivial or none done	Reported in $\leq 25\%$ of all procedures, no intervention**	Reported in $> 25\%$ of all procedures, no intervention**	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	No/trivial	Consultation only* or - Changing pads more frequently than every 2 hours or - Clot and flooding or - PBAC score $> 100^{\#}$	- Time off work/school $> 2/\text{year}$ or - Requiring antifibrinolytics or hormonal or iron therapy	- Requiring combined treatment with antifibrinolytics and hormonal therapy or - Present since menarche and > 12 months	- Acute menorrhagia requiring hospital admission and emergency treatment or - Requiring blood transfusion, Replacement therapy, Desmopressin, or - Requiring dilatation & curettage or endometrial ablation or hysterectomy)
Post-partum hemorrhage	No/trivial or no deliveries	Consultation only* or - Use of syntocin or - Lochia > 6 weeks	- Iron therapy or - Antifibrinolytics	- Requiring blood transfusion, replacement therapy, desmopressin or - Requiring examination under anaesthesia and/or the use of uterin balloon/package to tamponade the uterus	- Any procedure requiring critical care or surgical intervention (e.g. hysterectomy, internal iliac artery legation, uterine artery embolization, uterine brace sutures)
Muscle hematomas	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
CNS bleeding	Never	-	-	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention
Other bleedings [^]	No/trivial	Present	Consultation only*	Surgical hemostasis, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin

Normal range is < 4 in adult males, < 6 in adult females and < 3 in children

In addition to the guidance offered by the table, it is mandatory to refer to the text for more detailed instructions.

[§] Distinction between 0 and 1 is of critical importance. Score 1 means that the symptom is judged as present in the patient's history by the interviewer but does not qualify for a score 2 or more

* Consultation only: the patient sought medical evaluation and was either referred to a specialist or offered detailed laboratory investigation

** Example: 1 extraction/surgery resulting in bleeding (100%): the score to be assigned is 2; 2 extractions/surgeries, 1 resulting in bleeding (50%): the score to be assigned is 2; 3 extractions/surgeries, 1 resulting in bleeding (33%): the score to be assigned is 2; 4 extractions/surgeries, 1 resulting in bleeding (25%): the score to be assigned is 1

[#] If already available at the time of collection

[^] Include: umbilical stump bleeding, cephalohematoma, cheek hematoma caused by sucking during breast/bottle feeding, conjunctival hemorrhage or excessive bleeding following circumcision or venipuncture. Their presence in infancy requires detailed investigation independently from the overall score

NOM :
Date de naissance :

Prénom :
Sexe :

Date de recueil :
Age du patient

Score hémorragique

CRMW

SYMPTOME	-1	0	1	2	3	4
Épistaxis	-	Aucun ou peu d'épisodes (<5)	> 5 fois ou >10 min	Consultation	Méchage ou cautérisation ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Ecchymose	-	Aucune ou limitée (<1 cm)	> 1 cm et aucun traumatisme	Consultation		
Saignement prolongé de blessures mineures	-	Aucun ou peu d'épisodes (<5)	> 5 fois ou > 5 min	Consultation	Hémostase chirurgicale	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Saignement de la cavité buccale	-	Aucun symptôme	Au moins 1 épisode référencé	Consultation	Hémostase chirurgicale ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Hémorragie digestive	-	Aucune	Associée à un ulcère, HTP, hémorroïdes, angiodysplasie...	Spontanée	Hémostase chirurgicale, transfusion sanguine, traitement substitutif, DDAVP, antifibrinolytique	
Extraction dentaire	Aucun saignement lors d'au moins 2 extractions	Pas d'ATCD d'extraction ou pas de saignement lors d'une extraction	Saignement référencé dans <25% de toutes les procédures	Saignement référencé dans >25% de toutes les procédures sans geste ou traitement	Suture ou colle biologique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Chirurgie	Aucun saignement lors d'au moins 2 chirurgies	Pas de chirurgie ou pas de saignement lors d'1 chirurgie	Saignement référencé dans <25% de toutes les procédures	Saignement référencé dans >25% de toutes les procédures sans geste ou traitement	Reprise chirurgicale ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Ménorragie	-	Aucune	Consultation	Antifibrinolytique ou pilule contraceptive	Curetage Traitement martial	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP ou hystérectomie
Hémorragie du post-partum	Pas de saignement lors d'au moins 2 délivrances	Pas d'accouchement ou pas de saignement lors d'1 délivrance	Consultation	Curetage Traitement martial Antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou traitement substitutif ou DDAVP	Hystérectomie
Hématome intra-musculaire	-	Jamais	Post traumatisme Pas de traitement	Spontané Pas de traitement	Spontané ou traumatique nécessitant DDAVP ou traitement substitutif	Spontané ou traumatique nécessitant une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine
Hémarthrose	-	Jamais	Post traumatisme Pas de traitement	Spontanée Pas de traitement	Spontanée ou traumatique nécessitant DDAVP ou traitement substitutif	Spontanée ou traumatique nécessitant une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine
Hémorragie du SNC	-	Jamais	-	-	Hématome sous-dural, n'importe quelle intervention	Hémorragie intracérébrale, n'importe quelle intervention

Score total = 8

Adapté de Tosetto et al, J Thromb Haemost, 2006;4:766-73

Cas n°3

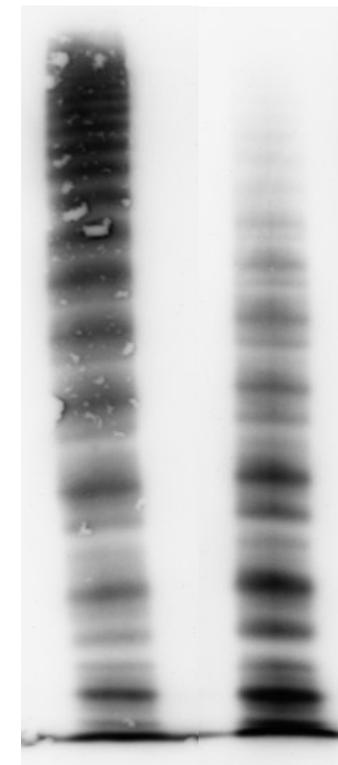
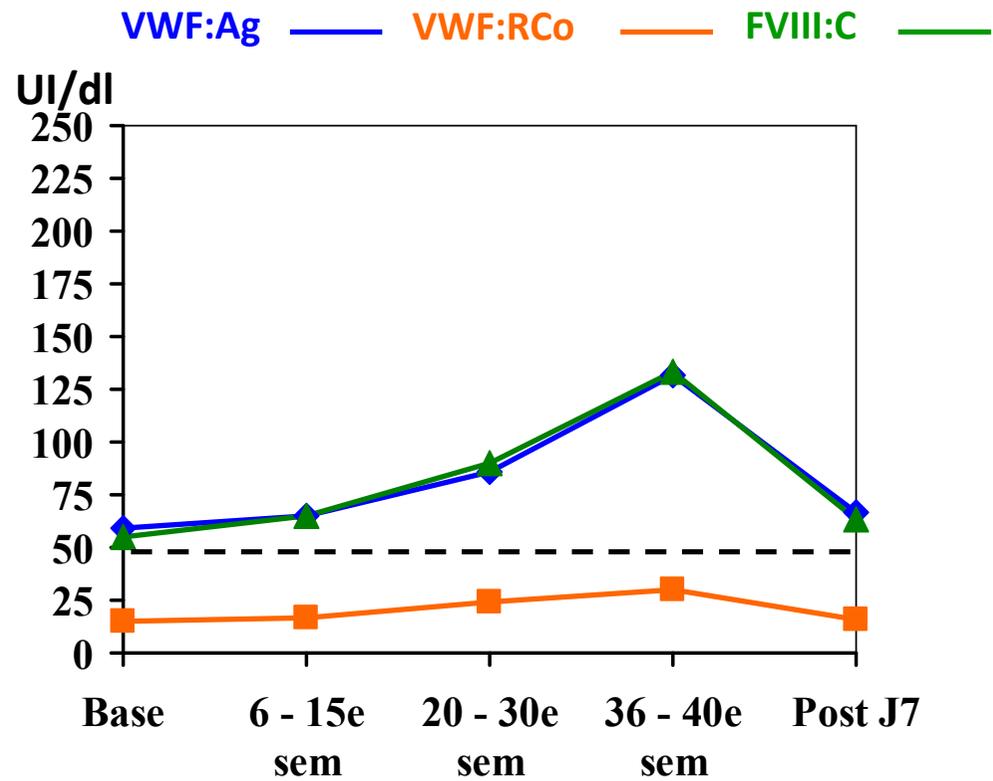
Femme enceinte avec atcds personnels hémorragiques Quel que soit le bilan

- Mme W
- Score ISTH-BAT 13 (NI <6 pour femmes adultes)
 - Saignements après extractions dentaires, épistaxis fréquentes nécessitant cautérisation, gingivorragies et ménorragies, tendance ecchymotique marquée
- Bilan à 16 SA :
- Hémogramme normal

TQ %	TCA ratio	Fg g/L	VWFAg %	VWFAct %	FVIII %
96	1,12	3,5	80	23	85

- Discordance Activité/antigène Suspicion de maladie de Willebrand de type 2
- Etude des fonctions plaquettaires pour exclure un type 2B

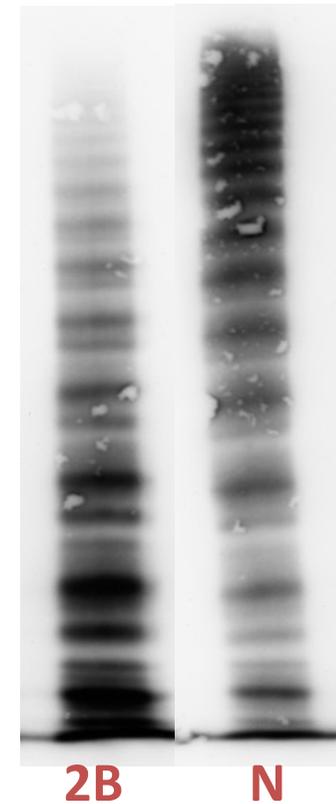
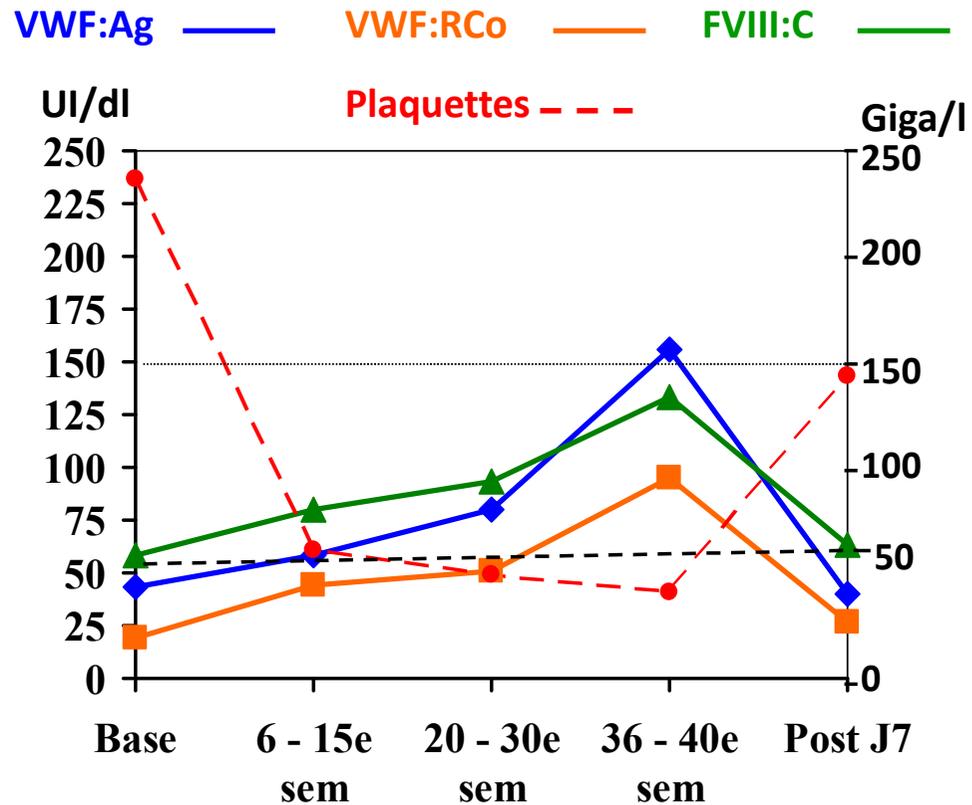
Evolution des taux de VWF et FVIII VWD type 2A



N

2A

Evolution des taux de VWF et FVIII VWD type 2B



Cas n°3 suite

Femme enceinte avec atcds personnels hémorragiques Quel que soit le bilan

- Mme W
- Score ISTH-BAT 13 (NI <6 pour femmes adultes)
- Bilan à 35 SA :

	Plaquettes G/L	TQ %	TCA ratio	Fg g/L	VWF Ag %	VWF Act %	FVIII %
16 SA	170	96	1,12	3,5	80	23	85
35 SA	100	98	1,11	4,7	100	28	105

- En agrégométrie optique, agrégation paradoxale en présence de faibles doses de ristocétine
- Suspicion de maladie de Willebrand de type 2B
- Protocole de supplémentation par concentré de facteurs Willebrand +/- plaquettes
- CI ALR
- Etude génétique
- Précautions pour enfants à naître

Enfants à risque de maladie hémorragique

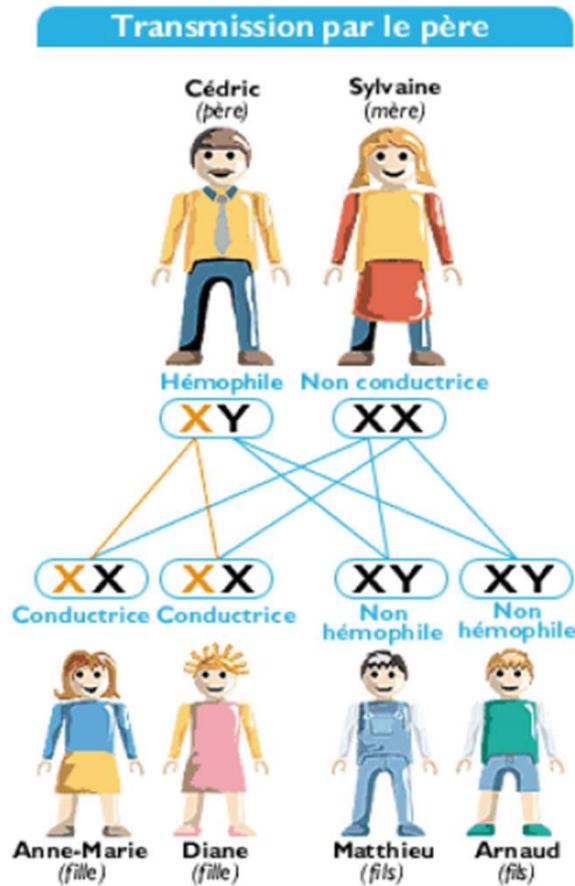
- Transmission maternelle ou paternelle !
- ✓ Contre-indication utilisation ventouse et pH au scalp
- ✓ Eviter les forceps
- ✓ Contre-indication des intramusculaires (Vitamine K par voie orale)
- ✓ Bilan sur le sang de cordon puis vérification sur bilan périphérique
- ✓ VWD2B ++, thrombopénie néonatale associée possible
- ✓ Compression manuelle d'une 10' après prélèvement veineux (Guthrie)
- ✓ Examen clinique complet avant sortie
- ✓ Screening systématique de l'hémostase pour tous avant une procédure invasive ou en cas de symptomatologie hémorragique

Cas n°4

Femme enceinte avec atcds familiaux
Quel que soit le bilan

- Ma cousine éloignée a une maladie de Willebrand
- Mon oncle est hémophile...
- Interrogatoire et arbre généalogique +++

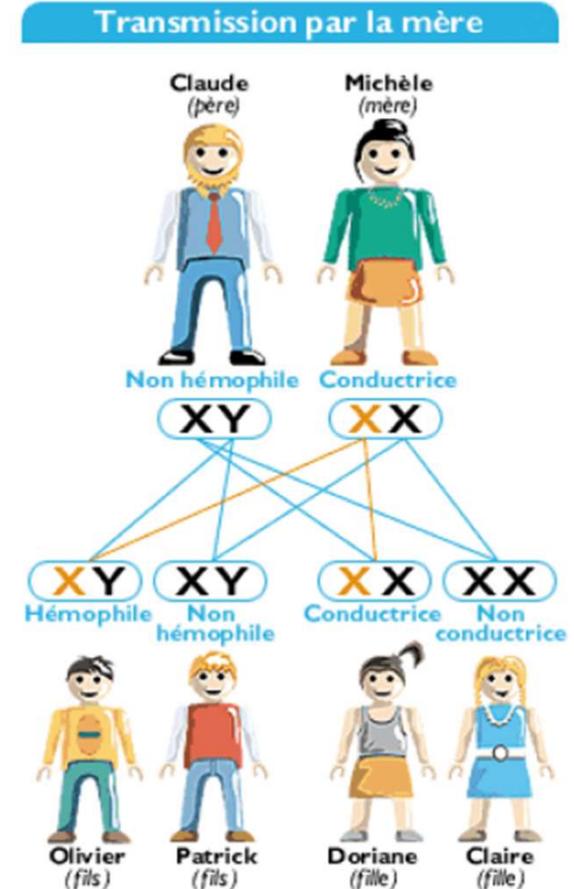
Hémophilies : transmission récessive liée à l'X



Fille d'un hémophile :
**conductrice
obligatoire**

Fils d'un hémophile :
non hémophile

Source : association française des hémophiles



Fils d'un hémophile :
50 % non hémophile
50 % hémophile

Fille d'une conductrice
hémophilie :
50 % non conductrice
50 % conductrice

Cas n°4

Femme enceinte avec atcds familiaux

Quel que soit le bilan

- Mme H
- G0P1, 30 SA, attend un garçon
- Son oncle maternel est hémophile A sévère
- TQ 100% TCA 1,16
- Peut-elle être conductrice d'hémophilie ?
 - OUI, 1 risque sur 2 que sa mère soit conductrice puis 1 sur 2 pour elle
- Un TCA normal peut-il exclure un statut de conductrice d'hémophilie ?
 - NON

Diagnostic de conductrice d'hémophilie

- Arbre généalogique
- Phénotype biologique :
 - Dosage VIII coagulant, antigénique et Antigène Willebrand (HA)
 - Dosage IX coagulant et antigénique (HB)

Un taux de facteur VIII ou IX normal n'exclut pas le diagnostic de conductrice d'hémophilie
- Risque hémorragique personnel : pour les conductrices à taux bas, même risque que l'hémophilie mineure
- Accès aux conductrices potentielles : information et la motivation des hémophiles et de leurs familles

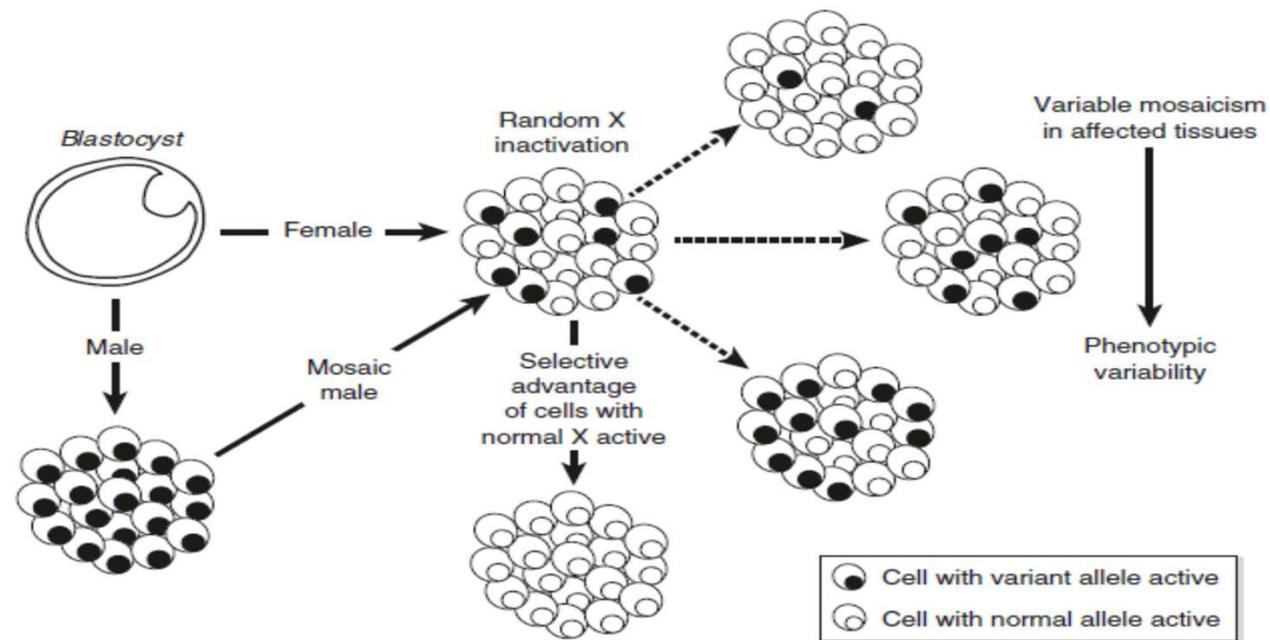
- Diagnostic moléculaire INDISPENSABLE

Conductrices à taux bas

- Un déficit mineur en FVIII ou FIX chez les femmes conductrices est fréquent, mais insuffisamment reconnu.
- Environ un tiers (27,5 à 38,7 % selon les études) des femmes conductrices d'hémophilie ont des taux < 50%
- Indépendamment de la sévérité de l'hémophilie transmise
- Pour un homme hémophile, en théorie
 - 2,7 conductrices potentielles et 1,5 conductrices confirmées
 - 0,5 conductrice à taux bas <<<< nombre déclaré dans les bases de données

Inactivation du chromosome X (Lyonisation)

- Processus de méthylation aléatoire au début de l'embryogenèse conduisant à une expression d'environ 50% de chaque allèle parental dans les cellules femelles. Un seul chromosome X est actif dans une cellule femelle donnée
- En général, le mosaïsme cellulaire dans l'expression du chromosome X paternel ou maternel permet l'expression du FVIII ou du FIX normal dans la moitié des cellules, tandis que l'autre moitié exprime le FVIII ou le FIX muté.
- Certaines conductrices d'hémophilie peuvent exprimer en majorité le chromosome X non muté et avoir des taux proches de la normalité de FVIII ou de IX.
- D'autres peuvent avoir une majorité de cellules exprimant le chromosome X muté et présentent alors des taux bas.



Diagnostic des hémophilies

➤ Tests biologiques :

➤ TCA isolément allongé (TQ normal, Fg, FV normaux)

• Temps de saignement / Temps d'occlusion du PFA normal

• **Hémophilie A : Dosage du FVIII:C abaissé et discordant avec un antigène Willebrand normal (ratio FVIII/VWF:Ag < 0,7)**

• **Hémophilie B : Dosage FIX:C abaissé**

➤ Difficultés :

• **Contexte clinique associé** avec augmentation des taux lié à:

- Age
- Syndrome inflammatoire
- Grossesse / prise de COP

Interrogatoire hémorragique !!

Score hémorragique

➤ Diagnostics différentiels

- Maladie de Willebrand de type 1 : diminution en parallèle du taux de facteur Willebrand
- Maladie de Willebrand de type 2N
- Déficit combiné en FV et FVIII
- HA acquise

➤ Tests spécialisés :

• Etude de la liaison du VWF plasmatique au FVIII : diagnostic différentiel = Maladie de Willebrand de type 2N

➤ **Analyse génétique** : recherche des mutations du gène *F8* ou *F9*

Cas n°4 suite

Femme enceinte avec atcds familiaux

Quel que soit le bilan

- Mme H
- G0P1, 30 SA, attend un garçon
- Son oncle maternel est hémophile A sévère
- TQ 100% TCA 1,16
- Bilan spécifique et étude génétique indispensables
- Consultation d'hémostase spécialisée
- Bilan Willebrand :

FVIII %	VWFAg %	FVIII/VWFAg
78	152	0,51

- Facteur VIII normal en valeur absolue
- Mais discordant avec l'antigène Willebrand : suspect de statut de conductrice d'hémophilie A
- 1 risque sur 2 d'avoir un garçon hémophile

Conseil génétique

- Pour les formes sévères d'hémophilie A ou B, biologiquement ou cliniquement. Prise en compte de la sévérité de la maladie et du vécu de l'hémophilie familiale.

Diagnostic prénatal

- Diagnostic non invasif du sexe (dès 10 SA)
- DPN si fœtus masculin
- IMG possible si fœtus de sexe masculin atteint d'une forme sévère (CPDPN)

Diagnostic pré-implantatoire

- Correction de l'hémostase de la patiente au préalable des gestes invasifs (ponction d'ovocytes, biopsie de trophoblaste ou amniocentèse) pour limiter le risque de complication hémorragique si taux de FVIII ou FIX < 50%.

Cas n°5

Femme enceinte avec et symptomatologie hémorragique aiguë

- **Penser à l'hémophilie acquise (déficit acquis en facteur VIII ou plus rarement en facteur IX),**

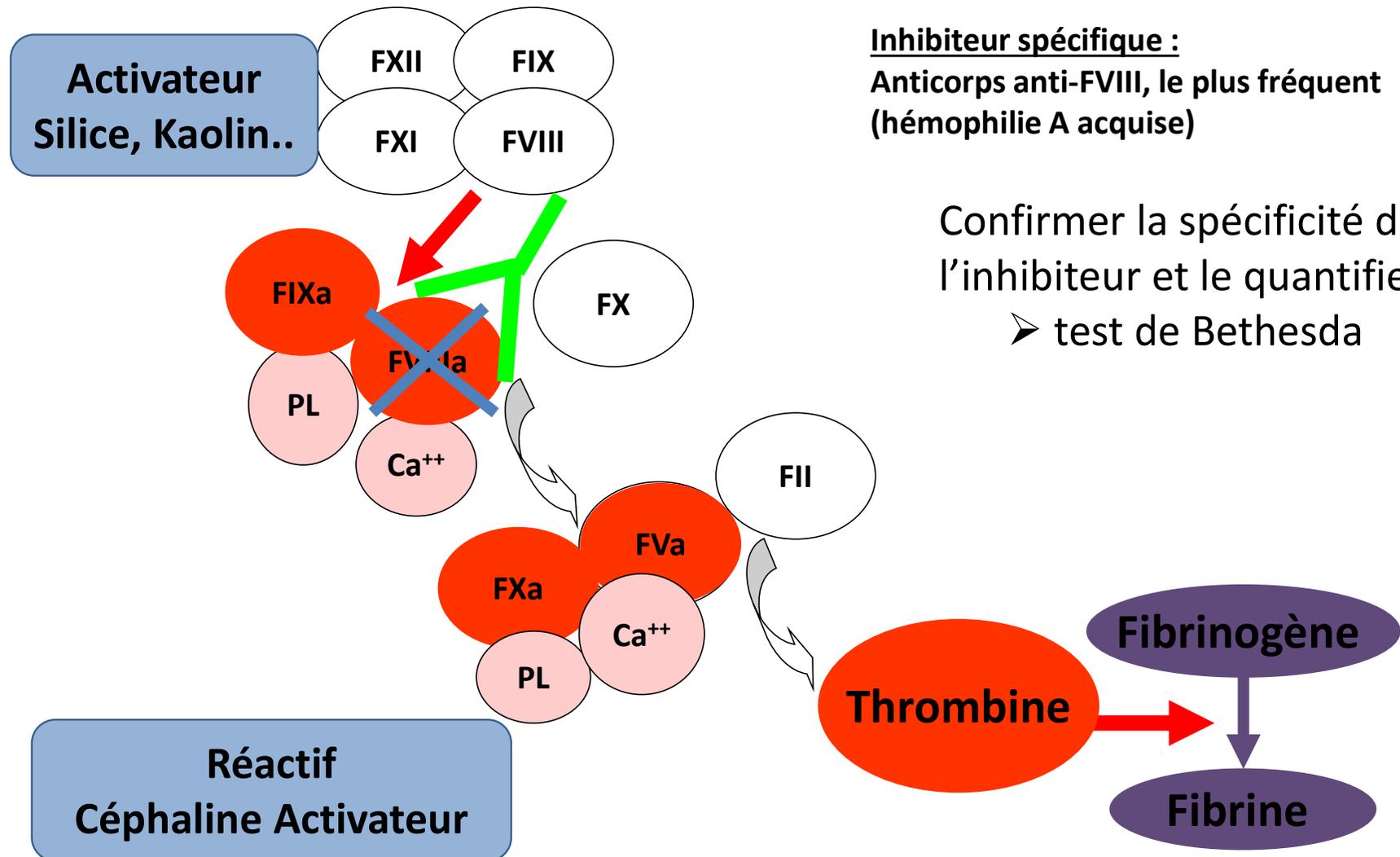
Maladie rare (incidence 1 à 2 cas / 106) qui survient le plus souvent chez le sujet âgé, rarement chez l'enfant et **parfois chez la femme jeune en période de grossesse ou de post-partum.**

Les symptômes sont des ecchymoses, des hématomes ou des saignements muqueux.

Diagnostic biologique : TCA et dosages des FVIII et FIX

PNDS Saignements Utérins Abondants (SUA) chez la jeune femme atteinte de maladies hémorragiques rares constitutionnelles ou acquises (MHCA) (2022)

Allongement isolé du TCA ET TCA (M+T) > 1.2 ET
dosage du FVIII (ou du FIX ou du FXI) diminué

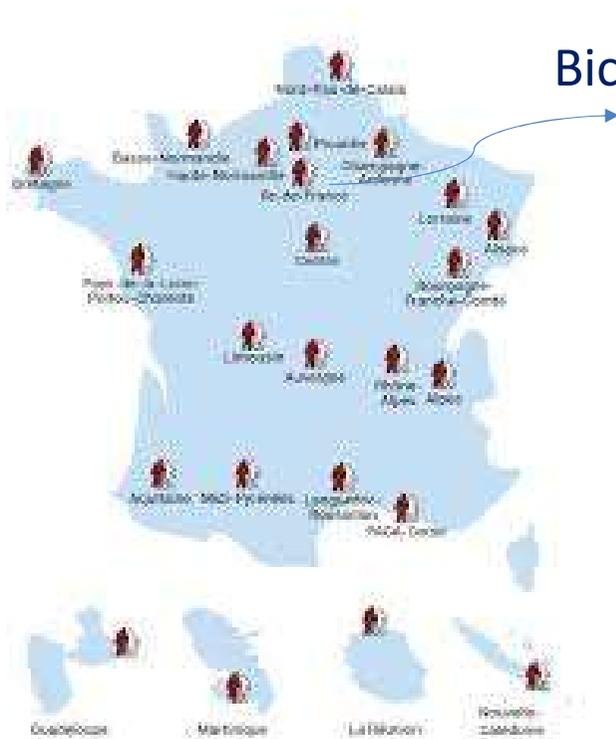


En pratique...



- Un bilan de « routine » normal n'exclut pas un risque hémorragique, encore plus pendant la grossesse
- Intérêt des dosages ciblés et « unitaires » des facteurs
- Consultation post accouchement pour connaître les taux de base (et éviter les mêmes questions la grossesse suivante..)
- Conductrices hémophilie : risque pour l'enfant à naitre

MHEMO



Bicêtre

PNDS Maladie de Willebrand (2018)

PNDS Hémophilie 2019 (V3)

PNDS Déficients rares en protéines de la coagulation (2021)

PNDS Saignements Utérins Abondants (SUA) chez la jeune femme atteinte de maladies hémorragiques rares constitutionnelles ou acquises (MHCA) (2022)

Merci de votre attention !