

SEED Hématologie

Développement et perfectionnement des connaissances Sysmex
Janvier 2016

Problèmes d'hémostase pendant la grossesse, contraception et traitement hormonal substitutif

Ce bulletin d'information vise à proposer une vue d'ensemble des modifications de l'hémostase liées à la grossesse et à l'utilisation d'hormones féminines pour la contraception et le traitement de substitution des œstrogènes.

Mots clés :

Grossesse, contraceptifs oraux, THS, thromboembolie veineuse, anticoagulation

Hémostase pendant une grossesse normale

L'hémostase consiste en une interaction précise et hautement régulée de multiples processus faisant intervenir des effets de rétroaction positive et négative, et impliquant la paroi vasculaire, en particulier l'endothélium, les plaquettes, les facteurs de coagulation, les inhibiteurs de coagulation et la fibrinolyse. Le premier rôle de l'hémostase est de maintenir l'intégrité des vaisseaux sanguins, en réparant rapidement toute lésion afin de minimiser la perte de sang tout en garantissant simultanément que la circulation sanguine n'est pas entravée.

Pendant une grossesse normale, sans problème de santé, des modifications importantes du système hémostatique se produisent. Ces modifications font pencher l'équilibre hémostatique vers une tendance à la coagulation, afin de préparer le corps au risque hémorragique susceptible de survenir lors de l'accouchement. L'hémostase retrouve les niveaux prélabiles à la grossesse environ 4 semaines après l'accouchement.

a) Modifications des facteurs de coagulation

Pendant la grossesse, un certain nombre de modifications physiologiques conduisent à une augmentation de la plupart des facteurs de coagulation. Elles surviennent de

façon relativement constante et peuvent donc être prévues pour chaque femme enceinte. Les modifications sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 Modifications des facteurs de coagulation pendant une grossesse normale

Facteur de coagulation	Modification observée
Facteur II	Augmente en début de grossesse, revient au niveau de référence préalable à la grossesse au 3e trimestre
Facteur V	Augmente en début de grossesse, puis se stabilise
Facteur VII	Augmente pendant toute la grossesse
Facteur VIII	Augmente pendant toute la grossesse
Facteur IX	Augmente pendant toute la grossesse
Facteur X	Augmente pendant toute la grossesse
Facteur XI	Baisse pendant toute la grossesse
Facteur XII	Augmente pendant toute la grossesse

Facteur XIII	Augmente en début de grossesse, revient au niveau de référence préalable à la grossesse au 3e trimestre
Fibrinogène	Augmente pendant toute la grossesse
Facteur Von Willebrand	Augmente pendant toute la grossesse

b) Les protéines anticoagulantes naturelles

Les inhibiteurs naturels de la coagulation veillent à limiter l'action de la thrombine au site de lésion vasculaire et, avec le système fibrinolytique, à protéger les vaisseaux sanguins contre le risque d'occlusion. Le premier inhibiteur à entrer en action est l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI : « tissue factor pathway inhibitor »). Il est synthétisé par les cellules endothéliales et se trouve à la fois dans le plasma et les plaquettes. Le TFPI se concentre au niveau des sites de lésion tissulaire après libération par les plaquettes activées lorsqu'elles s'agrègent et forment un clou plaquettaire primaire. Le TFPI inhibe le complexe FT/FVIIa, bloquant ainsi la voie extrinsèque de la cascade de la coagulation. L'absence de TFPI étant incompatible avec toute forme de vie, une carence ne peut constituer une cause reconnue de thrombose clinique.

L'antithrombine (AT) est un inhibiteur circulant qui inactive les protéases à sérine, en particulier la thrombine et les facteurs de coagulation activés FXa, FIXa et FXIa. L'inhibition intervient par liaison directe au site actif sur ces molécules. Cette action est nettement favorisée par la présence d'héparine.

La protéine C (PC) et la protéine S (PS) sont des inhibiteurs de FVa et FVIIIa, les co-facteurs de la coagulation. La PC et la PS sont des protéines vitamine K-dépendantes. Lorsque la thrombine entre en contact avec l'endothélium intact, elle se lie au récepteur de surface, la thrombomoduline (TM). Ce complexe active la PC, qui est mise en contact étroit avec le complexe thrombine-thrombomoduline par sa propre

liaison au récepteur endothélial de la protéine C (EPCR : « endothelial protein C receptor »), lui aussi récepteur de surface endothélial. La PC activée, qui utilise la PS en tant que co-facteur pour se localiser par rapport à la surface plaquettaire activée où sont assemblés les complexes d'enzymes de coagulation, inhibe à son tour FVa et FVIIIa. Ce faisant, elle gêne la formation de thrombine en bloquant la voie « intrinsèque » de la cascade de la coagulation. La PC activée améliore également la fibrinolyse en bloquant l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PAI : « tissue plasminogen activator inhibitor »).

La modification des concentrations des facteurs de coagulation s'accompagne d'une modification des inhibiteurs de coagulation dans le cadre d'une grossesse normale. La nette réduction des niveaux fonctionnels et immunologiques de PS, généralement à 40-50 % de la normale ou moins, est l'un des phénomènes les plus constants et les mieux documentés que l'on puisse observer. La baisse se produit en début de grossesse, le retour à la normale survenant quelques jours après l'accouchement. Le mécanisme exact de cette modification reste certes inconnu, mais apparemment il serait plutôt d'ordre hormonal que le résultat d'une dilution. Les modifications sont, semble-t-il, causées par une réduction absolue de la PS, ainsi que par une réduction progressive de sa disponibilité en raison d'une augmentation de la protéine de liaison à C4b qui atteindrait son maximum au moment de l'accouchement. Les niveaux de PC et d'AT restent généralement inchangés tout le long de la grossesse.

c) Résistance acquise à la protéine C activée

Le phénomène de résistance à l'action anticoagulante de la protéine C activée (PCa) est une cause bien connue de thrombophilie, survenant généralement à la suite d'une mutation génétique du gène du facteur V, appelé facteur V Leiden. Cette mutation du gène du FV rend le facteur de coagulation activé résistant à l'inactivation et, de ce fait, la formation de thrombine se poursuit.

Une modification importante, observable pendant la grossesse concerne le développement de la résistance acquise à la protéine C activée (RPCa). Cette anomalie acquise revient à la normale après l'accouchement. L'origine de cette modification dans l'activité fonctionnelle de la PCa n'a pas été complètement expliquée. Selon les estimations, la combinaison de niveaux réduits de PS avec des niveaux élevés de facteurs de coagulation, en particulier de FVIII, peut en être la cause.

d) D-dimères

En réponse à la régulation positive des facteurs procoagulants, l'activité fibrinolytique est renforcée pendant la grossesse. Le rôle du système fibrinolytique consiste à contrôler le dépôt de fibrine et à maintenir ainsi la perméabilité des vaisseaux sanguins. Ce renforcement de l'activité fibrinolytique pendant la grossesse est confirmé par l'augmentation progressive des niveaux de D-dimères au fur et à mesure de la grossesse. Voir tableau 2.

Tableau 2 Niveaux de D-dimères pendant la grossesse

	Adulte, hors grossesse	Premier trimestre	Deuxième trimestre	Troisième trimestre
µg/ml (UEF)	<0,5	Jusqu'à 0,95	Jusqu'à 1,29	Jusqu'à 1,7

Maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse

La grossesse et la période postpartum sont des facteurs de risque bien connus de la thromboembolie veineuse (TEV). Elle n'est pas seulement due à l'augmentation de l'hypercoagulabilité décrite ci-avant, mais aussi à la compression du flux veineux causée par l'utérus gravide qui provoque la stase veineuse des membres inférieurs. De plus, le processus d'accouchement, surtout s'il s'agit d'un accouchement assisté (par exemple avec forceps), est associé à un traumatisme vasculaire. Ainsi, la grossesse favorise la thrombose car les trois éléments de la triade de Virchow, principaux facteurs qui prédisposent à la thrombose veineuse, sont présents à un certain stade, à savoir : 1) hypercoagulabilité (tout le long de la grossesse), 2) flux sanguin anormal (à partir de la fin du premier trimestre), et 3) lésion endothéliale (au moment de l'accouchement). À cet égard, le risque atteint son point culminant au moment de l'accouchement et durant la période postpartum qui le suit immédiatement.

Il est toutefois surprenant de constater que, contrairement à ce que l'on pourrait croire, l'équilibre semblant pencher fortement en faveur de la coagulation, les cas de TEV pendant la grossesse sont remarquablement peu nombreux, multipliés par 4 à 50 chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes, avec un taux d'incidence absolu de 1 toutes

les 500 à 2000 grossesses. Malgré une fréquence plus faible, les grossesses restent, en raison de leur nombre élevé chaque année, l'une des causes les plus courantes de TEV.

Outre l'état procoagulant précédemment décrit, plusieurs facteurs spécifiques aux patientes sont associés aux cas de TEV pendant la grossesse comme le montre le tableau 3.

Tableau 3 Facteurs de risque pour la thromboembolie veineuse associée à la grossesse

Facteurs de la patiente	Facteurs obstétriques
Âge supérieur à 35 ans	Prééclampsie
Obésité	Hyperémèse (vomissement excessif)
Maladie ou infection intercurrente	Accouchement vaginal assisté (p. ex. forceps)
Immobilité prolongée	Césarienne
Déshydratation	
Trajets sur de longues distances	
Antécédents de TEV	
Thrombophilie	

Les facteurs de risque habituels de la TEV, comme l'immobilité prolongée, la déshydratation et une thrombophilie sous-jacente (cf. précédente édition de SEED pour de plus amples détails), s'appliquent pendant la grossesse de la même manière chez les femmes enceintes que chez les autres patients.

Contraceptifs oraux et traitement hormonal substitutif

Il est clairement démontré que les contraceptifs oraux sont associés à l'augmentation du risque de TEV. Alors qu'on pensait initialement que le niveau de risque était lié à la teneur en œstrogène, il est désormais clair que la teneur en progestogène joue également un rôle. Les progestatifs de troisième génération (gestodène et désogestrel) doublent le risque par rapport aux formules de deuxième génération (lévonorgestrel). Des modifications du profil de coagulation semblables à celles qui se produisent pendant la grossesse sont observées bien que leur ampleur soit moindre. Selon les estimations, l'utilisation de contraceptifs oraux comporte, en général, un risque relatif quasiment multiplié par 5 pour les utilisatrices par rapport aux femmes qui n'en utilisent pas, ce risque étant légèrement supérieur pour les utilisatrices de contraceptifs de troisième génération. Ces risques sont certes importants, mais l'incidence absolue globale de TEV chez les utilisatrices de contraceptifs oraux demeure faible, ceux-ci étant généralement utilisés par des femmes jeunes chez qui le risque global de TEV est peu élevé.

En présence d'une thrombophilie sous-jacente, l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux augmentera considérablement ce risque – plus que la somme de ces deux risques pris isolément. Ce phénomène est surtout observé chez les porteuses de la mutation du facteur V Leiden. Par conséquent, en raison de la forte prévalence du facteur V Leiden (environ 5 % dans les populations caucasiennes, absent dans les populations noires) et l'utilisation répandue de contraceptifs oraux, le dépistage chez les

femmes de cette mutation et d'autres thrombophilies préalablement à la prescription de contraceptifs oraux est suggéré. Pourtant, cette pratique est peu adoptée en raison de son manque de rentabilité.

Le traitement hormonal substitutif (THS) a un impact moindre sur l'état de coagulation des femmes, cependant le risque absolu de TEV est légèrement supérieur en raison de l'âge plus avancé des utilisatrices de THS par rapport aux utilisatrices de contraceptifs oraux. Il faut rappeler que la manifestation d'une thrombose résultera toujours de l'effet cumulatif de multiples facteurs, qui ne peuvent être facilement quantifiés.

Diagnostic de TEV pendant la grossesse

Il n'est pas facile d'établir un diagnostic de TEV pendant une grossesse. Tout d'abord, le dosage des D-dimères ne permet pas de dépister la thrombose, leurs valeurs chez les femmes enceintes étant physiologiquement élevées et supérieures au niveau généralement utilisé comme limite de référence (généralement à environ 0,5 µg/ml UEF).

De la même manière, les signes cliniques traditionnels de thrombose veineuse profonde (TVP) ne sont pas suffisamment spécifiques pendant la grossesse, où le gonflement des jambes et l'essoufflement sont fréquents surtout vers la fin. Un diagnostic objectif est donc essentiel. L'absence de traitement d'un épisode thrombotique fait courir un risque pour la vie de la mère, un traitement inutile mettra, quant à lui, en danger l'enfant à naître et sa mère.

L'imagerie écho-Doppler de compression est l'outil le plus approprié pour établir le diagnostic de TVP en cours de grossesse. Il peut s'avérer nécessaire de recourir à d'autres techniques d'imagerie en cas de suspicion d'embolie pulmonaire. Le choix se fera en fonction de leur disponibilité sur place et d'une analyse des risques et des avantages par rapport à l'exposition du fœtus aux radiations.

Anticoagulation pendant la grossesse

Toutes les femmes chez qui le diagnostic de TVP ou d'embolie pulmonaire a été confirmé ont besoin d'un traitement anticoagulant. Le traitement d'anticoagulation par administration d'une dose thérapeutique maximale d'héparine, de préférence l'héparine de faible poids moléculaire (HFPM), doit être commencé et poursuivi pendant au moins 6 mois et jusqu'à 6 à 12 semaines après l'accouchement.

La warfarine est généralement contre-indiquée pendant la grossesse. Cette substance traverse le placenta et son utilisation pendant le premier trimestre (surtout de la 6^e à la 12^e semaine) peut entraîner des anomalies congénitales touchant les cartilages et les os du fœtus. Des études ont démontré que l'utilisation de warfarine plus tard pendant la grossesse est liée à des anomalies du système nerveux central du fœtus, très probablement en raison de petits saignements répétés dans le cerveau. Ces anomalies semblent toutefois dépendre de la dose administrée.

La seule exception où la warfarine demeure l'anticoagulant à privilégier concerne les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique, chez qui l'utilisation de l'héparine est associée à un taux inacceptable de mortalité élevée de la mère suite à une thrombose de la valve.

L'incidence exacte du lien entre la warfarine et des anomalies foetales n'est pas connue mais est estimée autour de 5 %. Sur base de ce chiffre relativement faible, du coût particulièrement élevé de la HFPM et de l'absence de disponibilité générale de celle-ci, la warfarine est encore utilisée dans de nombreux pays après 12 semaines et avant 36 semaines de grossesse. En raison du risque hémorragique que courent à la fois la mère et l'enfant à naître, il convient d'éviter la warfarine au-delà des 36 semaines. L'héparine devrait ensuite être administrée jusqu'à ce que la

warfarine puisse être reprise en toute sécurité après l'accouchement.

Le suivi de l'anticoagulation pendant la grossesse se conforme aux mêmes recommandations que celles qui s'appliquent aux patients autres que les femmes enceintes. La seule différence repose sur la nécessité d'un suivi de la HFPM au moins une fois par mois par mesure de l'activité de l'anti-facteur Xa, le volume sanguin changeant associé à l'âge au moment de la grossesse impliquant souvent l'ajustement de la dose pour veiller au maintien des valeurs de la plage thérapeutique tout le long du traitement – surtout lorsque l'hypercoagulabilité et le risque de thrombose sont à leur maximum pendant la période postpartum.

Gestion de l'accouchement chez les femmes utilisant des anticoagulants

Il n'est pas souhaitable qu'une femme accouche tout en étant sous traitement à doses complètes d'anticoagulant. Il convient de conseiller aux femmes concernées d'interrompre l'héparine non fractionnée ou les injections de HFPM dès qu'elles pensent avoir commencé le travail. Si l'accouchement est prévu, les injections devraient être interrompues 12 à 24 heures avant le déclenchement ou la césarienne. Si la patiente prend de l'héparine non fractionnée, il convient de vérifier le temps de thromboplastine partielle activée et, s'il est allongé, l'administration de sulfate de protamine peut être envisagée.

Conclusions

L'hémostase pendant la grossesse est un exercice d'équilibre où l'hypercoagulabilité induite par l'augmentation des facteurs de coagulation et la réduction des anticoagulants naturels, plus particulièrement la PS, est largement compensée par l'augmentation de la fibrinolyse, comme le montre l'augmentation progressive des D-dimères en fonction de l'âge au moment de la grossesse. Malgré le peu de

différences, l'équilibre penche globalement en faveur d'une tendance à la thrombose, corroboré par le fait que la grossesse reste une cause fréquente de thrombose. Le risque pour chaque femme est relativement faible mais augmente considérablement en présence de facteurs de risque concomitants tels qu'une thrombophilie sous-jacente, dont la première manifestation est généralement un épisode thromboembolique pendant la grossesse.

La grossesse étant un état courant et les maladies thromboemboliques veineuses y étant fréquemment associées, il est particulièrement important d'attirer l'attention des cliniciens sur les modifications physiologiques des variables hémostatiques, afin de ne pas établir un mauvais diagnostic de trouble thrombophilique héréditaire avec les conséquences qui en découlent.

Informations à se rappeler

- Une grossesse normale est associée à des modifications importantes du système hémostatique.
- La grossesse est un facteur de risque courant de thromboembolie veineuse.
- Les D-dimères étant élevés pendant la grossesse, l'utilisation de ce test pour dépister une thrombose n'apportera rien.
- Il convient d'établir des plages de référence spécifiques à la grossesse pour l'interprétation des profils de coagulation des femmes enceintes.

Références

- 1) Walker ID, Obstetrics, contraception and estrogen replacement, in Practical Hemostasis and Thrombosis, 2nd ed, editors Key, Makris, O'Shaughnessy and Lilicrap, 2009, Chapter 24, pages 247 – 257.
- 2) Holmes VA, Wallace JMW, Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? Biochemical Society Transactions, 2005, 33 (part 2):428-432
- 3) Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. Obstetrics Gynecology, 2009, 114(6):1326-31.

Compilé par

Dr Marion Münster