

# Déficits constitutionnels en facteur de coagulation et grossesse

Dr. Thierry Lambert  
CRTH hôpital Bicêtre

Hôpitaux  
universitaires  
**Paris-Sud**

Antoine-Bécère Bicêtre Paul-Brousse

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS



© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

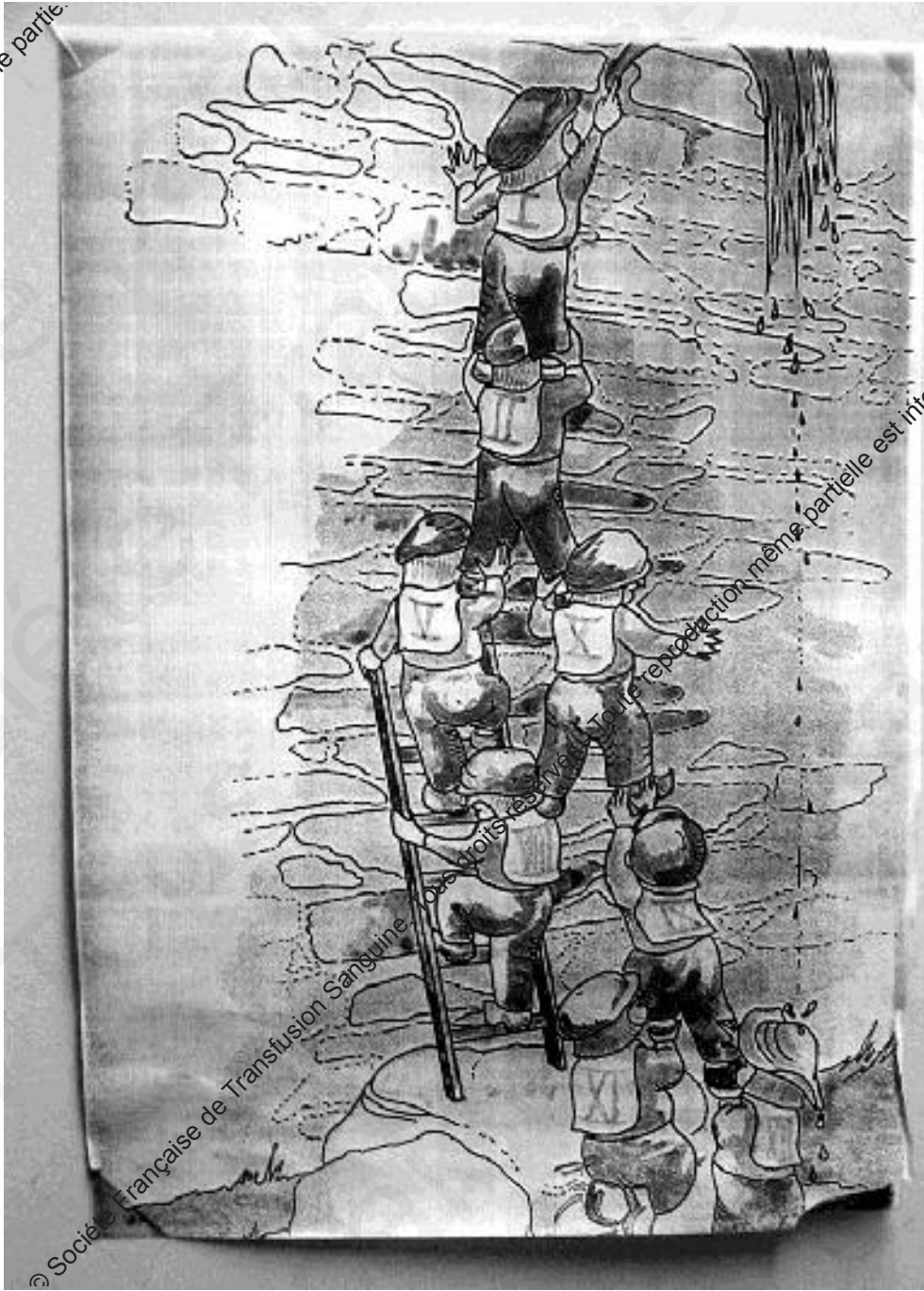
# Déclaration d'intérêts

Recherches cliniques, Advisory Boards, Cours-  
formations, Aides pour des recherches,  
invitations à des congrès :

Baxalta-Shire, Bayer, Biogen Ipsen, CSL Behring,  
LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche,  
Sobi

# L'hémostase 1980

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite



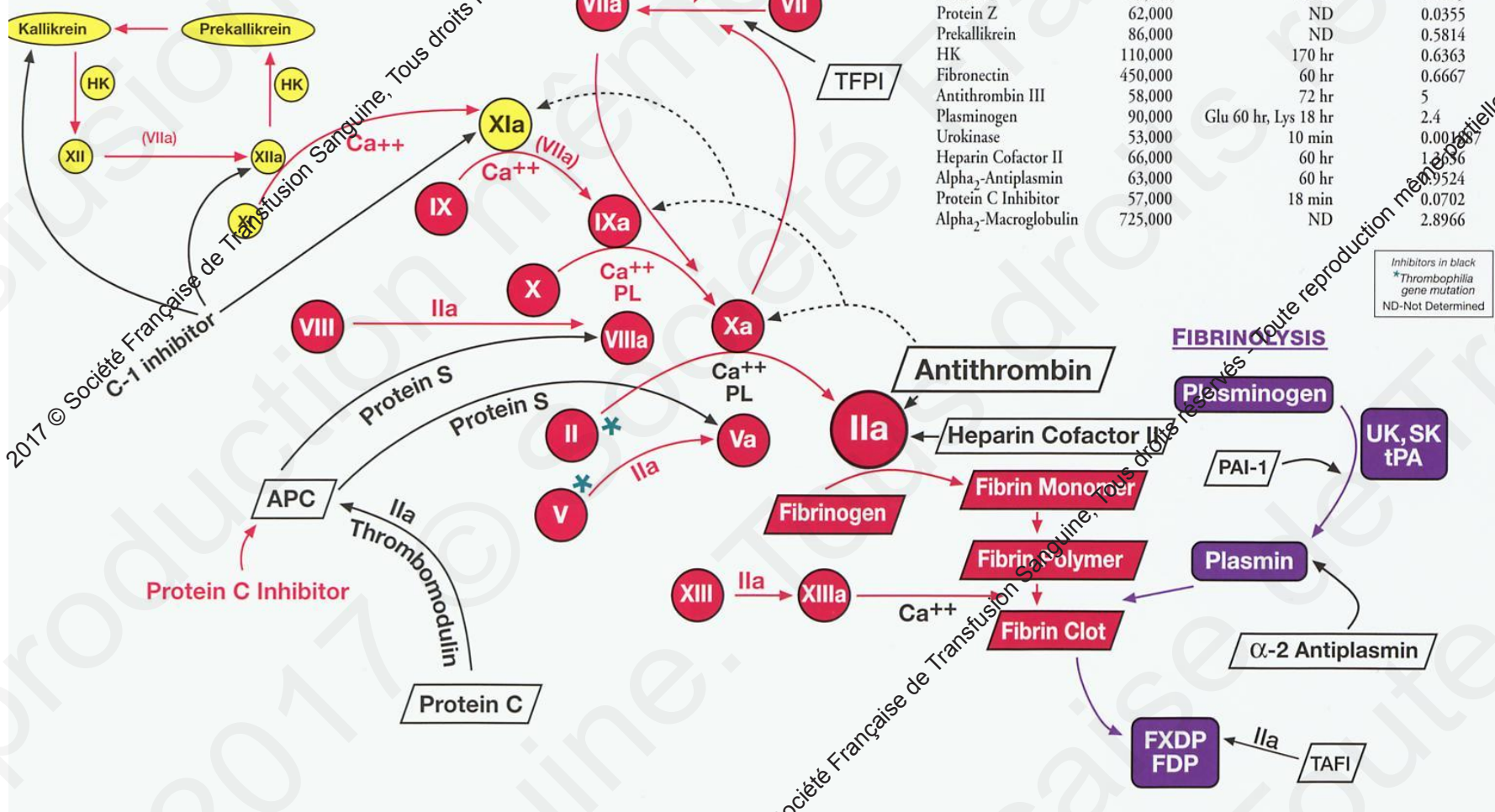
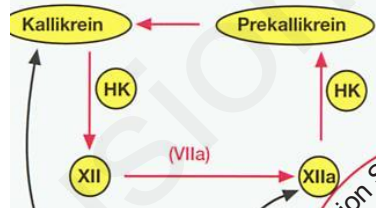
2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite



# TISSUE FACTOR PATHWAY

(Extrinsic Pathway)  
"Tissue Damage"

## CONTACT FACTOR PATHWAY (Intrinsic Pathway)



## Protein Concentrations

Component	Molecular Weight	Plasma Half Life	Plasma Concentration $\mu\text{M}$
Fibrinogen (I)	330,000	120 hr	9.09
Prothrombin (II)	72,000	100 hr	1.388
Factor V	330,000	25 hr	0.03
Factor VII	50,000	5 hr	0.01
Factor VIII	330,000	10 hr	0.0003
Factor IX	56,000	20 hr	0.08928
Factor X	58,800	65 hr	0.13605
Factor XI	160,000	65 hr	0.031
Factor XII	80,000	60 hr	0.375
Factor XIII	320,000	150 hr	0.03125
Protein C	62,000	6 hr	0.0645
Protein S	69,000	60 hr	0.1449
Protein Z	62,000	ND	0.0355
Prekallikrein	86,000	ND	0.5814
HK	110,000	170 hr	0.6363
Fibronectin	450,000	60 hr	0.6667
Antithrombin III	58,000	72 hr	5
Plasminogen	90,000	Glu 60 hr, Lys 18 hr	2.4
Urokinase	53,000	10 min	0.0014
Heparin Cofactor II	66,000	60 hr	1.3636
Alpha <sub>2</sub> -Antiplasmin	63,000	60 hr	0.9524
Protein C Inhibitor	57,000	18 min	0.0702
Alpha <sub>2</sub> -Macroglobulin	725,000	ND	2.8966

Inhibitors in black  
\*Thrombophilia gene mutation  
ND-Not Determined

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

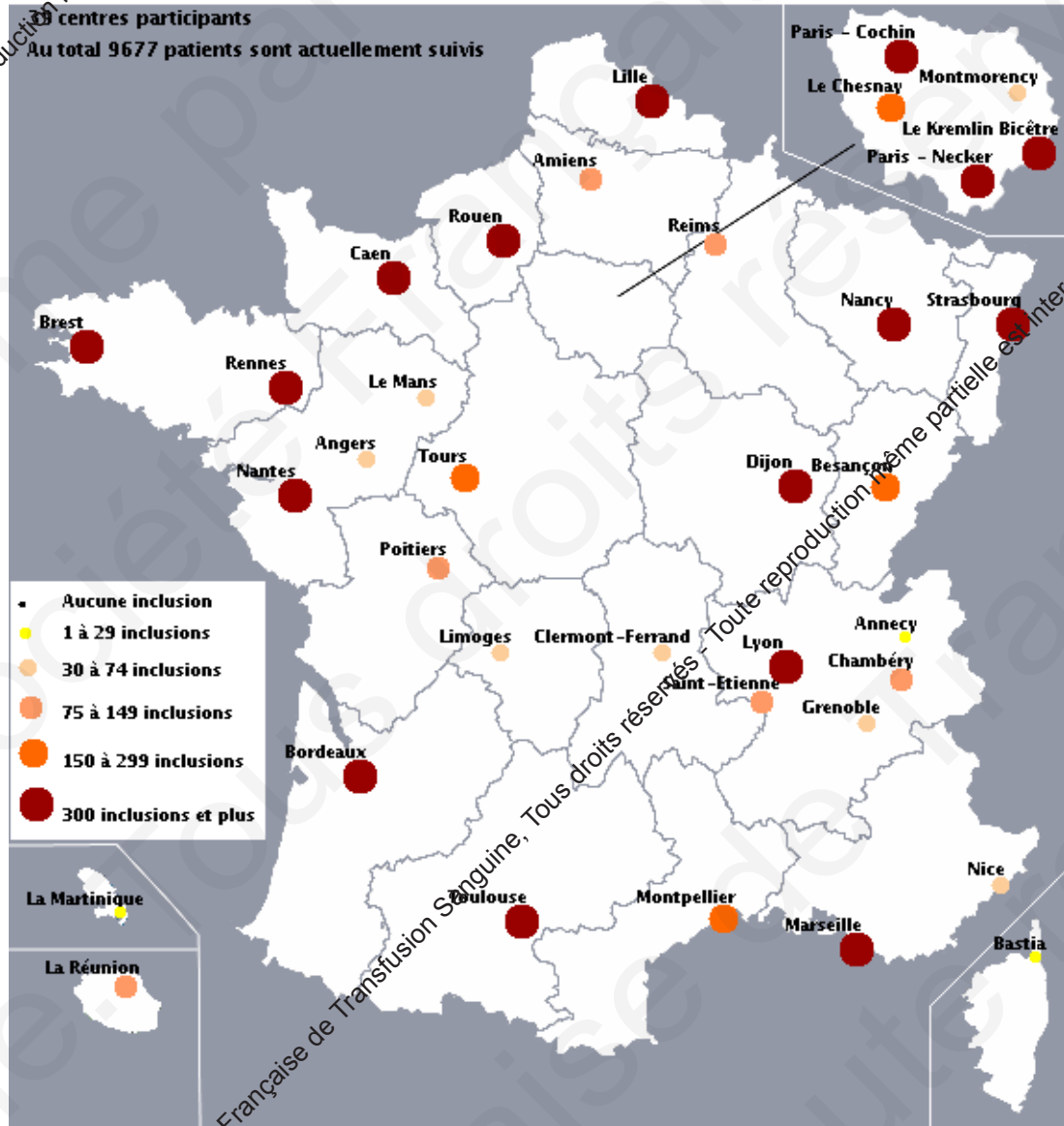
# Déficits constitutionnels en facteur de coagulation : maladies rares



<http://francecoag.org>

## Nombre de patients actuellement suivis dans le Réseau FranceCoag

mise à jour le 09/05/2017

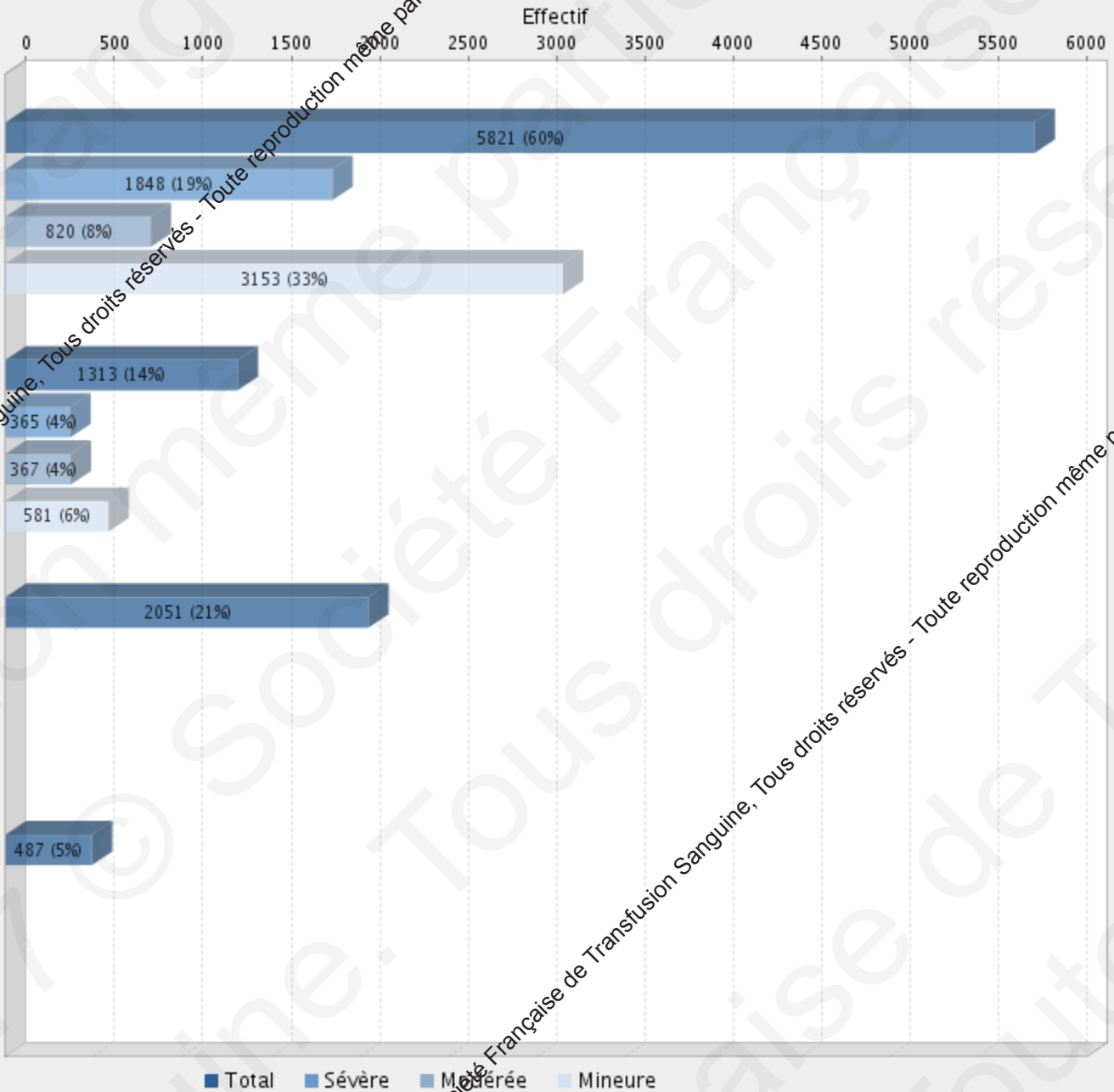


Source : Réseau FranceCoag, Santé publique France

NB: il s'agit de la répartition géographique des patients non décédés ou non perdus de vue à la date de la réactualisation des données et pour lesquels au moins un formulaire a été enregistré.

# Répartition par pathologie des patients actuellement suivis

mise à jour le 09/05/2017



Source : Réseau FranceCoag, Santé Publique France (France)

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Maladie de Willebrand

## Anomalie moléculaire

**Type 1**      **Déficit quantitatif partiel en VWF modéré : très fréquent, voire simple "groupe O"**

**Type 2**      **Défaut qualitatif du VWF :**

**2A** Diminution de l'affinité du VWF pour les plaquettes + perte des multimères de haut poids moléculaire

**2B** Augmentation de l'affinité du VWF pour les plaquettes

**2M** Diminution de l'affinité pour les plaquettes + présence de multimères de haut poids moléculaire

**2 N** Diminution de l'affinité du VWF pour le facteur VIII

**Type 3**      **Déficit quantitatif total en VWF**

***Le registre ne prend en compte que Type 1 sévère, Types 2 et 3***

# Hémophilie :

- Déficit en FVIII (hémophilie A) ou
- Déficit en FIX (hémophilie B)
- Lié à une altération du gène correspondant (chromosome X pour les 2)
- Forme sévère : < 1 %
- Forme modérée : 1 – 5 %
- Forme mineure : 6 – 40 %



# Les hémophiles sont des hommes ?

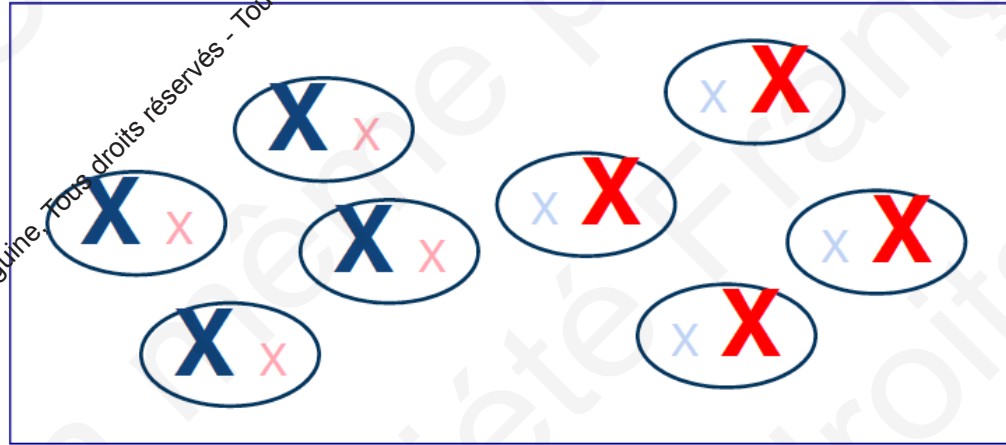
	Hémophilie sévère	Hémophilie modérée	Hémophilie mineure	Total
Patients	1848	820	3153	5821
Age* (ans)				
Médiane	25.9	28.6	28.7	
(min-max)	(0.0-90.9)	(0.0-94.4)	(0.0-94.3)	
Sexe				
Homme	1842	813	2936	5591
Femme	6	7	217	230

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Lyonisation = inactivation aléatoire de l'un des deux X

FVIII ou FIX  $\approx$  50%

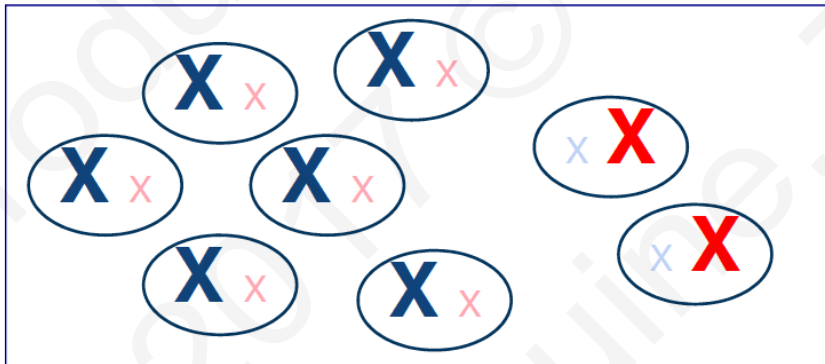


X = X normal

X = X muté

## Inactivation préférentielle du X muté

FVIII ou FIX  $\approx$  110%

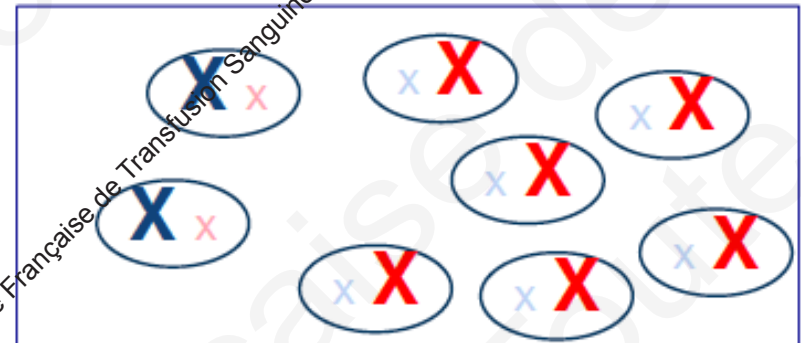


X = X normal

X = X muté

## Inactivation préférentielle du X normal

FVIII ou FIX  $\approx$  20%



X = X normal

X = X muté

# Taux de FVIII et conductrices d'hémophilie A

27% des conductrices : FVIII < 40% : hémophilie mineure

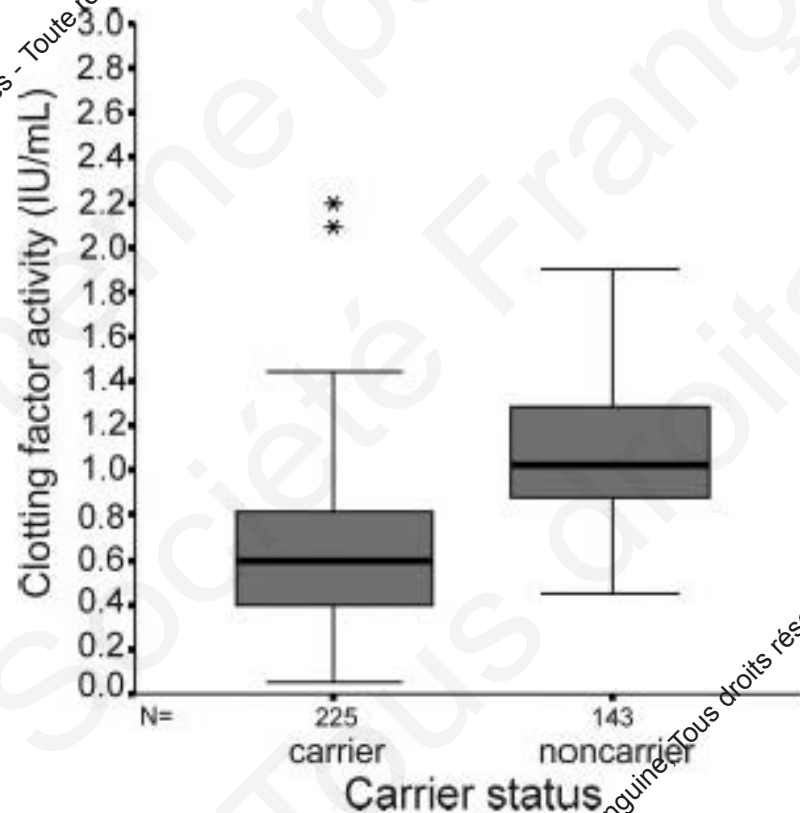


Figure 1. Clotting factor level in relation to carrier status shown for participants for whom clotting factor level is known. This box-whisker plot shows the median and the interquartile range of clotting factor activity levels in carriers and noncarriers. The box is marked by the first and the third quartile; the whiskers indicate the range. The stacked asterisks indicate two extremes (2.09 and 2.19 IU/mL).

# Autre déficits : (Fibrinogène <0,2g/l, les autres taux de Facteur <10%)

	Déficit en Fibrinogène	Déficit en facteur II	Déficit en facteur V	Déficit en facteur V et VIII	Déficit en facteur VII	Déficit en facteur X	Déficit en facteur XI	Déficit en facteur XIII	Total
Patients	39	1	51	12	161	25	173	25	487
Age* (ans)									
Médiane	25.2	9.6	27.7	33.1	27.6	32.6	40.4	21.2	
(min-max)	(1.2-65.3)	(9.6-9.6)	(0.2-75.6)	(8.3-56.1)	(0.2-78.7)	(3.0-91.6)	(0.3-86.6)	(5.6-62.9)	
Sexe									
Homme	21	1	24	5	71	13	81	15	231
Femme	18	0	27	7	90	12	92	10	256

# Les autres déficits

- Autosomal non lié à l'X : femmes atteintes comme les hommes
- Pas de correction au cours de la grossesse
- Symptomatologie modérée le plus souvent même dans les formes sévères
- Risques et manifestations hémorragiques très variables au sein d'un même déficit sévère (FVII, F XI)

# Avant la grossesse

- Taux de base du facteur déficitaire
- Réponse au DDAVP (Willebrand, hémophilie A)
- Immunisation vis à vis du facteur déficitaire (Willebrand Type 3, Hémophilie sévère, V, XI)
- Antécédents et immunisation transfusionnelle
- Choix du couple/ maladie hémorragique
- Diagnostic prénatal
- Précautions pour l'enfant

# Au cours de la grossesse

- Augmentation des taux de F VIII et F Willebrand dans la majorité des cas
- Pas de modification systématique du taux de FIX
- Pas de modification systématique significative pour les autres facteurs de la coagulation

# Evaluation du risque hémorragique et transfusionnel au cours de la grossesse

- Taux de F. de la coagulation : contrôle trimestriel
- Immunisation : transfusionnelle et F de Coagulation
- Anesthésie péridurale ou non
- Correction du déficit au moment de l'accouchement  
/ césarienne
- Mode d'accouchement

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

© Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# Risque hémorragique et transfusionnel

- Pendant la grossesse : non spécifique
- Sauf : gestes invasifs
- Pas de risque d'hémorragie foetale connu
- Afibrinogénémie et F XIII : risque de perte foetale
- A l'accouchement/césarienne : risque dans les formes sévères ou incomplètement corrigées
- Après l'accouchement
  - Risque des hémorragies du post partum
  - Risque surajouté du déficit (attention : chute rapide du taux de FVIII F Willebrand)

# Quels moyens et quand corriger le déficit?

- F II, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, F Willebrand : concentrés de protéines de la coagulation (plasmatiques ou recombinants)
- Certains Willebrand 2B, type 3 avec immunisation : transfusion de plaquettes
- FV : PFC ; transfusion de plaquettes (si anti-V)

→ Gestes invasifs au cours de grossesse et accouchement/ césarienne si taux insuffisant

- Fibrinogène : (Clottafact<sup>®</sup>) et FXIII (Fibrogammin<sup>®</sup>) :  
Traitement prophylactique pendant toute la grossesse : risque de perte foétale.

# Circonstances et objectifs de taux :

plus d'avis d'experts que d'études : consensus

Table 1. Haemostatic levels for invasive procedures during pregnancy and for delivery.

Inherited bleeding disorder	Clotting factor	Haemostatic levels suggested (IU dL <sup>-1</sup> )*	Normal range (non-pregnant) (IU dL <sup>-1</sup> )	Comments
VWD	VWF	50	50–175	
Carrier of haemophilia A	FVIII	50	50–150	
Carrier of haemophilia B	FIX	50	50–150	
Fibrinogen deficiency	Fibrinogen	1.0–1.5 <sup>†</sup>	1.5–4.0	To maintain >1.0 g L <sup>-1</sup> during pregnancy
FII deficiency	FII	20–30	50–150	
FV deficiency	FV	15–25	50–150	
FVII deficiency	FVII	10–20	50–150	
FX deficiency	FX	10–20	50–150	
FXI deficiency	FXI	20–70	70–150	
FXIII deficiency	FXIII	20–30	70–150	To maintain >3 IU dL <sup>-1</sup> during pregnancy

\*For general guidance only, personal and family bleeding history must be taken into consideration when deciding the need for prophylaxis.

<sup>†</sup>g L<sup>-1</sup>.

With permission from Huq *et al.* [52], *Haemophilia*.



ORIGINAL ARTICLE *Women with bleeding disorders*

## Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study

L. HAWKE,\* J. GRABELL,\* W. SIM,\* L. THIBEAULT,† E. MUIR,\* W. HOPMAN,\*  
G. SMITH\* and P. JAMES\*†

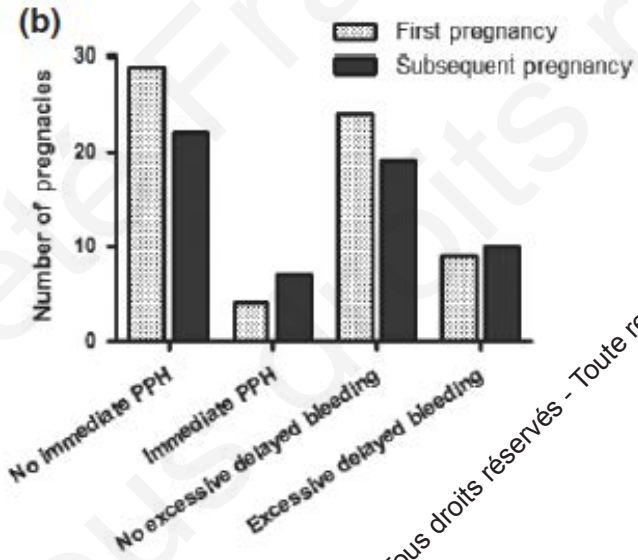
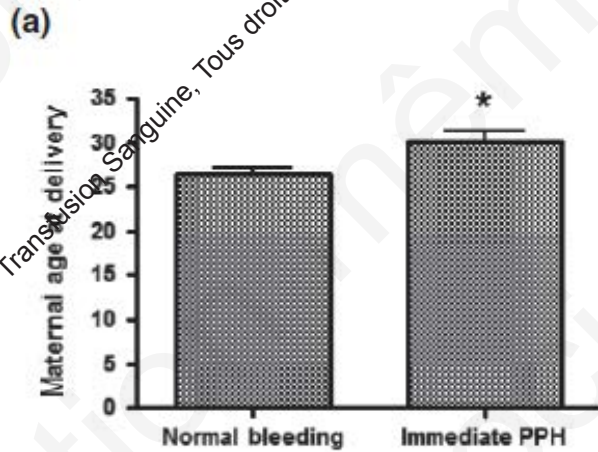
\*Queen's University; and †Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada

33 femmes 62 grossesses

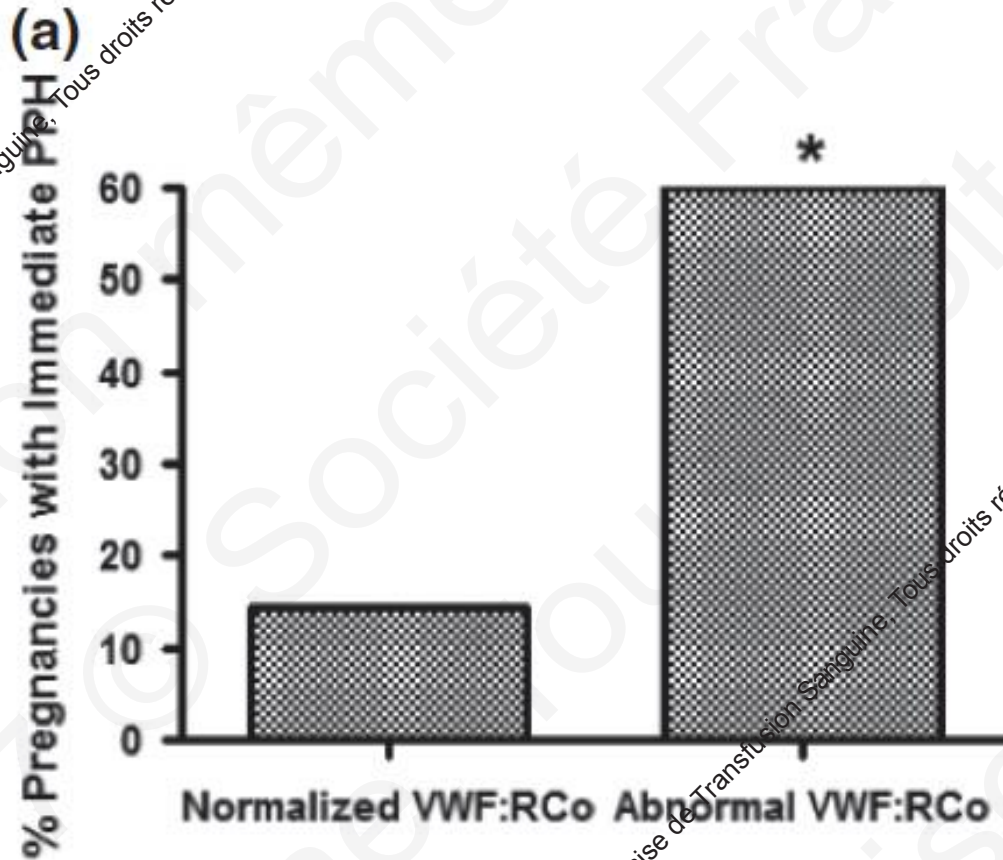
Table 1. Population characteristics.

Patient/Pregnancy characteristics	# of Pregnancies	% of Pregnancies
Diagnosis		
Type 1 VWD	39	63
Type 2A VWD	3	5
Type 2B VWD	3	5
Type 2M VWD	1	1.5
Type 3 VWD	1	1.5
Haemophilia A Carrier	11	18
Factor X Deficiency	2	3
Platelet function disorder	2	3
Mode of delivery		
Caesarean section	23	37
Vaginal	39	63

# Facteur de risque des Hémorragies précoces du post partum (PPH)

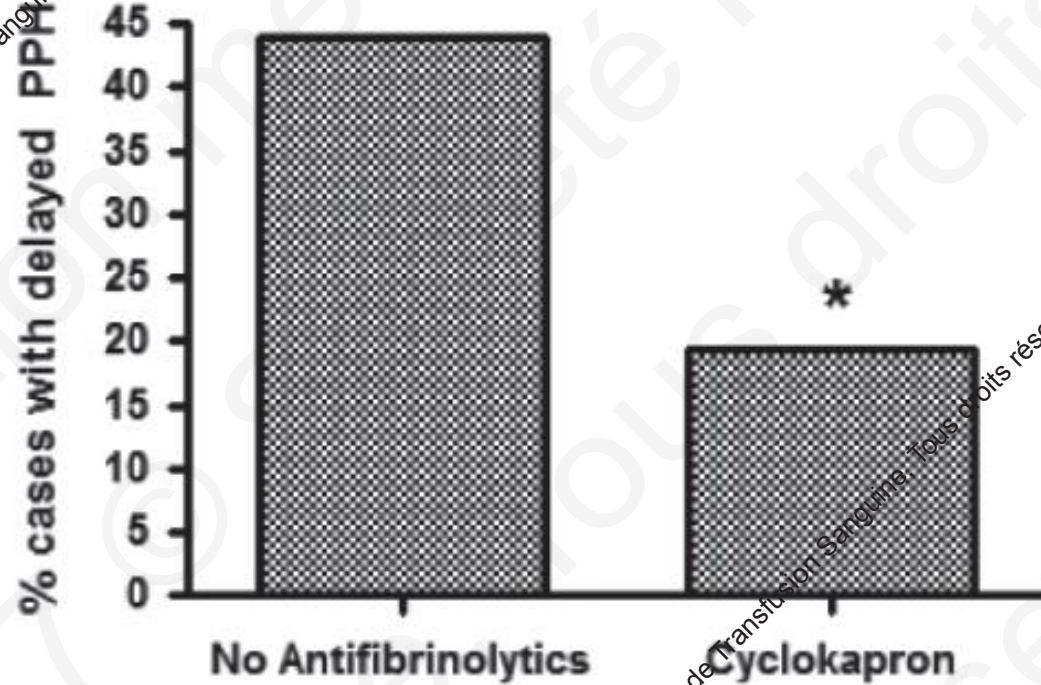


# Rôle de la normalisation du F Willebrand (Activité Ristocetin cofactor)



# Effet des anti-fibrinolytiques

(b)



# Conclusions

- Déficits rares avec variabilité des risques: suivi individualisé et rapproché multidisciplinaire
  - Centre de traitement des maladies hémorragiques
  - Obstétrique
  - Anesthésie
  - Pédiatre
  - Transfusion
  - Pharmacie
  - Laboratoire d'hématologie
- Question ouverte : faut-il privilégier la césarienne ?