

Soirée d'Enseignement Post-Universitaire

« Hématologie et Grossesse »

Jeudi 30 Septembre 2021

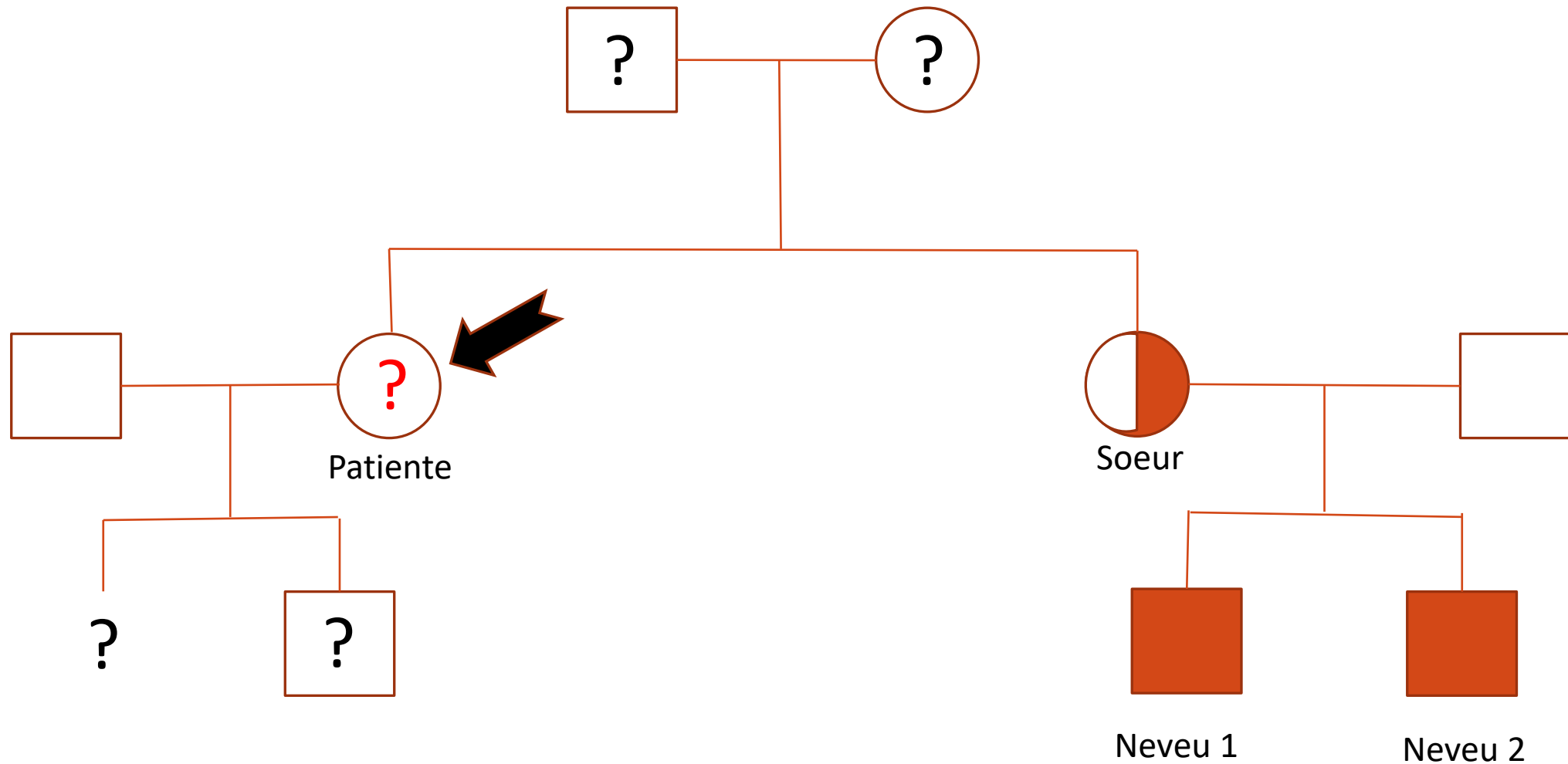
Dr Delphine Rakotoarivony
Assistante des Hôpitaux
CRC-MHC, Hôpital Saint Eloi
CHU de Montpellier

Cas clinique

Mme M. S., 37 ans,

- 18/01/2021 : Consultation anesthésique – Cholestase gravidique 37 SA + 6 jours
- Appel au médecin d'astreinte du CRC-MHC
 - → Diathèse hémorragique
 - → Notion d'hémophilie A mineure familiale (2 neveux maternel)

Arbre généalogique



Diathèse hémorragique

- **Epistaxis** depuis l'enfance
- **Gingivorragies** quotidiennes (même hors grossesse)
- **Ecchymoses** faciles spontanées et provoquées, parfois de taille disproportionnée
- **Saignement prolongé à la coupure**

- Chirurgies :
 - 3 transpositions tubérosité tibiale antérieure genou D → **3 hématomes**

Diathèse hémorragique (suite)

- Gynéco-obstétrique :
 - **Ménorragies** : changes diurnes toutes les 2h, 1 épisode très hémorragique PEC en urgence – EXACYL
 - G5P1
 - **3 FCS précoces hémorragiques**
 - 2016 : AVB spatules → HDD → 1000mL + bakri + 2 CGR + 48h réa (CH de Narbonne)
 - 2021 : grossesse en cours



Score ISTH – BAT = 13

Score ISTH-BAT

(International Society on Thrombosis and Haemostasis – Bleeding Assessment Tool)

- Score de quantification du risque hémorragique
- Seul BAT à être validé à la fois dans la maladie de Willebrand, hémophiles, conductrices d'hémophilie, enfants
- Pondère de 0 à 4, 14 symptômes hémorragiques
- Syndrome hémorragique significatif si score strictement supérieur à :
 - 3 pour les hommes
 - 5 pour les femmes
 - 2 pour les enfants

Symptoms	Assigned score
Epistaxis	0 = no or trivial 1 = > 5/year or more than 10 minutes 2 = medical consultation 3 = packing/cauterization or antifibrinolytic 4 = blood transfusion/replacement therapy/desmopressin
Cutaneous	0 = no or trivial 1 = bruises 5 or more (> 1cm) in exposed areas 2 = medical consultation 3 = extensive 4 = spontaneous hematoma requiring blood transfusion
Minor wounds	0 = no or trivial 1 = > 5/year or more than 10 minutes 2 = medical consultation 3 = surgical hemostasis 4 = blood transfusion/replacement therapy/desmopressin
Oral cavity	0 = no or trivial 1 = present 2 = medical consultation 3 = surgical hemostasis or antifibrinolytic 4 = blood transfusion/replacement therapy/desmopressin
Gastrointestinal Bleeding	0 = no or trivial 1 = present 2 = medical consultation 3 = surgical hemostasis or antifibrinolytic 4 = blood transfusion/replacement therapy/desmopressin
Hematuria	0 = no or trivial 1 = present 2 = medical consultation 3 = surgical hemostasis, iron therapy 4 = blood transfusion/replacement therapy/desmopressin
Tooth extraction	0 = no/trivial or none done 1 = bleeding in <25% of all procedures, no intervention 2 = bleeding in >25% of all procedures, no intervention 3 = Resuturing or packing 4 = blood transfusion/replacement therapy/desmopressin
Surgery	0 = no/trivial or none done 1 = bleeding in <25% of all procedures, no intervention 2 = bleeding in >25% of all procedures, no intervention 3 = surgical hemostasis or antifibrinolytic 4 = blood transfusion/replacement therapy/desmopressin
Menorrhagia	0 = no or trivial 1 = medical consultation/frequent changing pads/ clots 2 = time off work/school > 2/year or antifibrinolytics /hormonal/ iron therapy 3 = antifibrinolytics and hormonal therapy or since menarche and > 12 months 4 = hospitalization/ blood transfusion/replacement therapy/curretage or hysterectomy
Post-partum hemorrhage	0 = no/trivial/no deliveries 1 = consultation /syntocin/lochia > 6 weeks 2 = iron therapy/antifibrinolytics 3 = blood transfusion/replacement therapy/desmopressin 4 = surgical intervention
Muscle hematomas	0 = never 1 = post trauma, no therapy 2 = spontaneous, no therapy 3 = replacement therapy/desmopressin 4 = surgical intervention/blood transfusion
Hemarthrosis	0 = never 1 = post trauma, no therapy 2 = spontaneous, no therapy 3 = replacement therapy/desmopressin 4 = surgical intervention/blood transfusion
Central nervous system bleeding	0 = never 1 = - 2 = - 3 = subdural, intervention 4 = intracerebral, intervention
Other bleeding (circumcision/cephalohematoma/umbilical stump, venipuncture)	0 = no/trivial 1 = present 2 = medical consultation 3 = surgical hemostasis, antifibrinolytics 4 = blood transfusion/ replacement therapy/desmopressin

Mme M. S., 37 ans,

- Devant la diathèse hémorragique :
 - → Anomalie *a priori* constitutionnelle de l'hémostase
 - → Risque hémorragique lors de l'accouchement
- Etiologies possibles ?
 - → Possible conductrice d'hémophilie A ? mineure ?
 - Autre?

L'hémostase chez la conductrice d'hémophilie

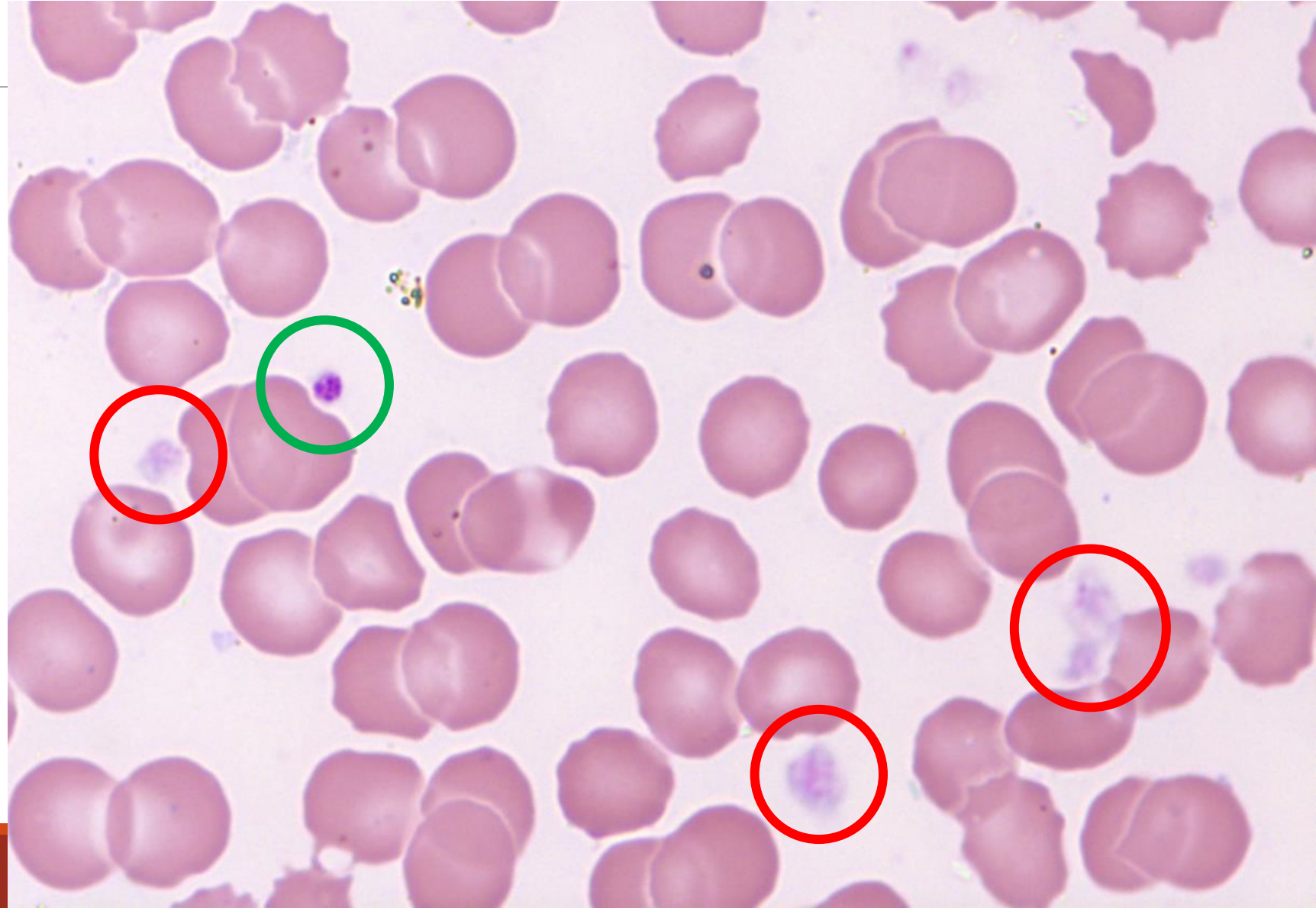
- Taux de FVIII/FIX de base ~ 50% (lyonisation du X)
 - → Suffisant et efficace pour une hémostase correcte
- Parfois lyonisation déséquilibrée
 - En faveur du X muté = CH à taux bas (FVIII/FIX < 40%) → 35% (CHA et CHB)
- Conductrice d'hémophilie A : ↗ physiologique taux FVIII (par ↗ VWF)
 - Syndrome inflammatoire
 - Grossesse
 - POP
 - Stress / activité physique
 - Âge avancé

Bilan biologique

- Hb 12,4 g/dL, VGM 97 fL, plaquettes 204 G/L, **VPM 11,3 fL**, GB 10,34 G/L
 - TP 100%, TCK ratio 1,1, fibrinogène 7,5 g/L
 - Temps d'occlusion normal
 - VWF Ag > 250%, VWF AC > 200%
 - FVIII > 250%, FIX 121%, FXI 93%
-
- → **Si conductrice d'hémophilie A : diathèse hémorragique non expliquée par le taux de FVIII**
 - → **Pas d'autres déficits en facteurs de la coagulation**
 - → **Autre maladie hémorragique associée ? (thrombopathie)**
 - → **Exploration morphologique plaquettaire sur frottis sanguin devant un VPM augmenté**

Frottis sanguin

Présence d'une majorité de macroplaquettes et de plaquettes grises (env 80%) évocateur d'une thrombopathie constitutionnelle (syndrome des plaquettes grises ?)



Le Syndrome des Plaquettes Grises

- Prévalence < 1 / 1 000 000 – Sex ratio 1:1
- Mutation gène NBEAL2 (NeuroBEAchin-Like 2)
 - → Défaut de production des granules α
- Transmission autosomique récessive

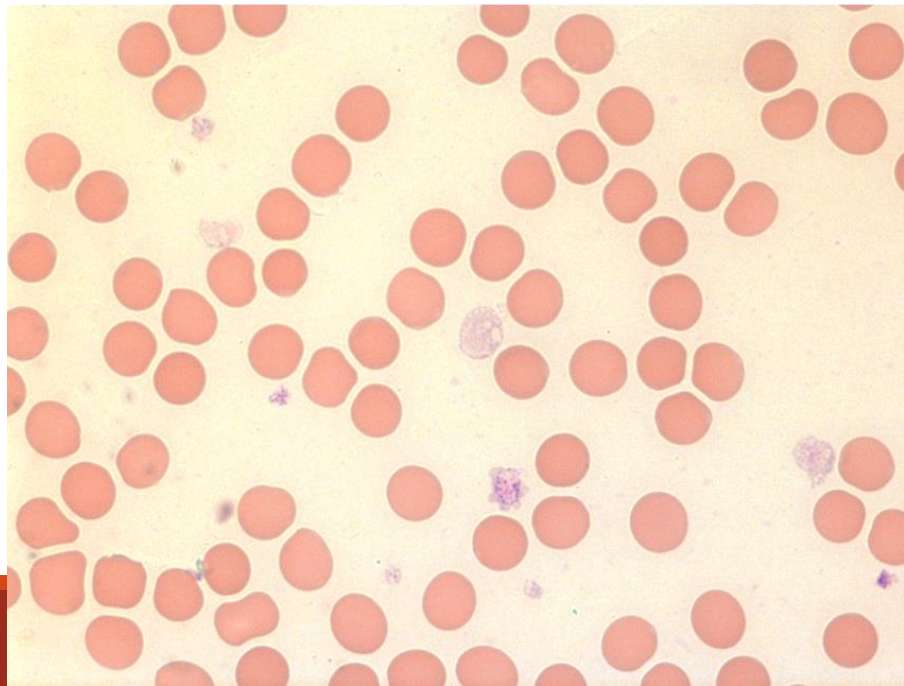
- Clinique
 - Cutanés → hématomes disproportionnés par rapport au traumatisme, saignements prolongé à la coupure
 - Muqueux : épistaxis, gingivorragies, ménorragies
 - Gastro-intestinaux
 - Evolution vers myélofibrose → hématopoïèse secondaire → Splénomégalie

Le syndrome des plaquettes grises (suite)

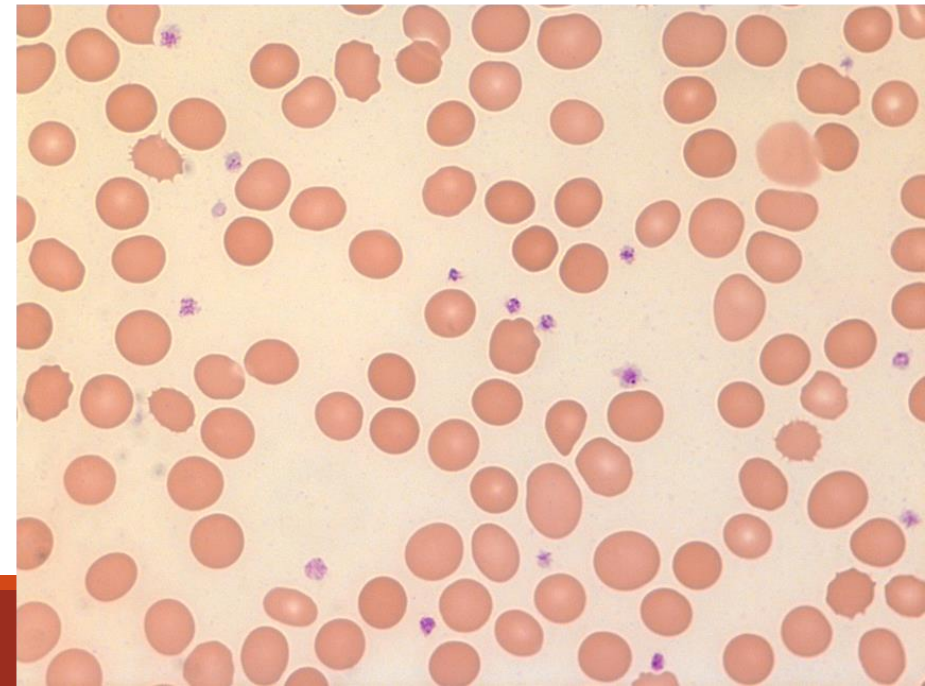
- Biologie

- Macrothrombopénie – plaquettes de grande taille, pâles, grises
- Anémie
- Allongement TO
- ↗ vitamine B12

SPG



Témoin

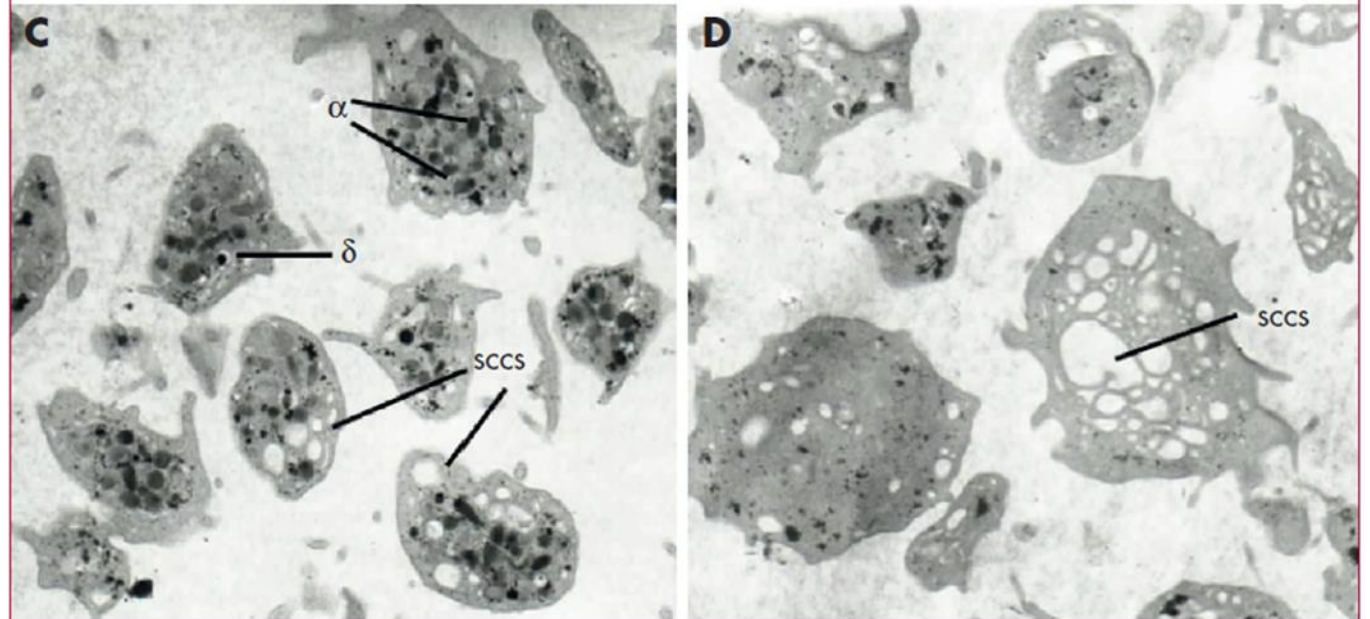


Le syndrome des plaquettes grises (suite)

Diagnostic

- **Microscopie électronique**

- Pose le diagnostic
- Absence de granules α
- Présence de nombreuses vacuoles : granules α vides ?



- Génétique : recherche de la **mutation NBEAL2**
 - Confirme le diagnostic

Le syndrome des plaquettes grises (suite)

Prise en charge

- Pas de traitement spécifique
- Mesures de prévention du risque hémorragique (EXACYL, DESMOPRESSINE, transfusion de CPA)
- +/- Splénectomie

- CI AINS, Aspirine, pratique de sports violents

Avis astreinte CRC-MHC

- S'oriente vers une thrombopathie
- Conduite à tenir pour la césarienne en semi-urgence :
 - CI APD et rachianesthésie → césarienne sous AG
 - 30min à 1h avant la césarienne : transfusion de CPA $0,7 \times 10^{11} / 10\text{kg}$ de poids corporel + EXACYL 1g IV
 - Pas d'anticoagulation post-op, contentions veineuses, mobilisation précoce répétée
 - CI AINS, Aspirine
- Post-partum immédiat : suites simples
- A J2 : **hématome splénique sous-capsulaire spontané rompu** → Splénectomie d'hémostase

Bilan biologique hors grossesse

- Hb 12,8 g/dL, VGM 95 fL, plaquettes 496 G/L, VPM 12 fL (7-11), GB 6,97 G/L
- TP 100%, TCK ratio 0,98, fibrinogène 3,1 g/L

- TO normal
- **VWF Ag = 122%, VWF AC = 112%**
- Exploration des facteurs de la voie endogène de la coagulation :
 - **FVIII = 116%**
 - FIX = 78%
 - FXI = 124%
- FXIII = 147%

Bilan biologique (suite)

- Explorations des fonctions plaquettaires normales
 - Test d'agrégation plaquettaire
 - Expression des glycoprotéines plaquettaires avant et après activation
- Génétique du gène du FVIII
 - → confirmation du statut de conductrice d'hémophilie A mineure familiale

Mme M. S., 37 ans,

- NGS

- → Variant classique non retrouvé
- → Recherche d'autres anomalies plaquettaires

- Hypothèses

- Statut de conductrice d'hémophilie A → n'explique pas l'histoire hémorragique
- Thrombopathie pas encore identifiée ?
- Anomalie plus rare : fibrinolyse ...
- Indéterminé : Syndrome hémorragique indéterminé

A retenir

- Importance de l'interrogatoire / utilisation de BAT
- Plusieurs anomalies peuvent être combinées même si « anomalies rares »
- Interprétation des dosages pendant la grossesse = variations physiologiques +++
- Détermination du statut de conductrice d'hémophilie = génétique !
- Entité de syndrome hémorragique indéterminé / errance et impasse diagnostiques

Hémostase et Grossesse

Paramètres	Modifications physiologiques durant la grossesse
Plaquettes	↘ (jusqu'à 70-80G/L)
Fibrinogène	↗
VWF, FVIII	↗↗↗
FVII, FX	↗
FV	↗/↘
FIX	=/↗ peu
FXI	=/↘

- Etat d'hypercoagulabilité (↗ plupart F coag + altération inhibition coag et fibrinolyse)
- Maximal en fin de grossesse et dans le 1^{er} mois du post-partum

Merci pour votre attention !