

**Femmes enceintes et  
suspicion de thromboses :  
*avons-nous un marqueur spécifique ?***

Dr. Olivier Feugeas

Groupe Bio67/Biosphère Strasbourg

# Généralités

- La Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV), incluant les Thromboses Veineuses profondes (TVP) et les Embolies Pulmonaires (EP) est la deuxième cause de mortalité pendant la grossesse : de **1.2 à 4.7 décès pour 100 000 grossesses**.
- Les événements thromboemboliques veineux surviennent dans l'antepartum de **5 à 12 pour 10 000 grossesses** et de **3 à 7 pour 10 000 grossesses** dans le post-partum.
- Aujourd'hui, on considère que l'augmentation du risque d'apparition d'un Evènement Thromboembolique Veineux (ETV) est de **7 à 10 fois en antepartum** et de **15 à 35 fois dans le post-partum** (*en moyenne et en général et souvent soumis à débat*).
- La diminution du risque est rapide dans le post-partum : au bout de 3 semaines, le risque est celui de l'antepartum et rejoint celui d'une femme non prégnante après 6 semaines.

# Généralités

## Commentaires

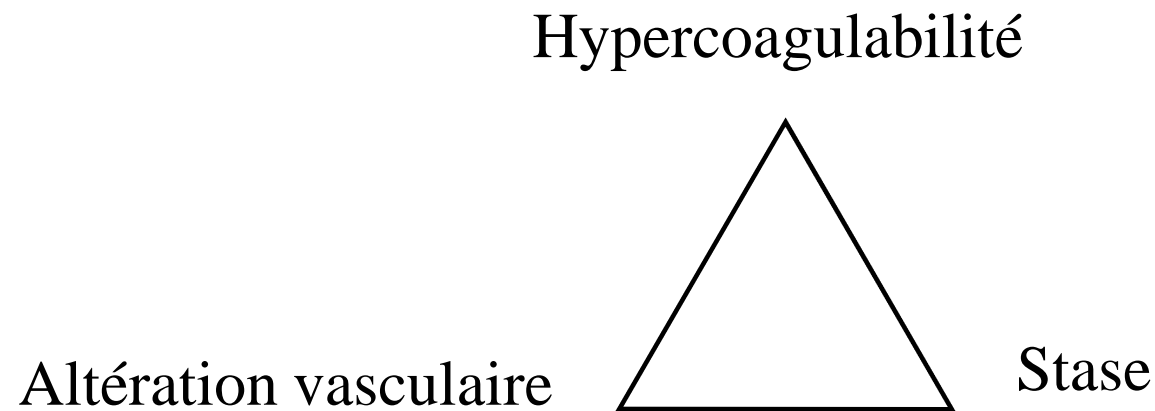
- Selon les études le risque absolu et le risque d'apparition d'ETEV peuvent être différents voir contradictoires.
- Un papier de référence, le sous groupe "femmes enceintes" du registre RIETE<sup>1</sup> montre en 2007, de manière surprenante d'après la physiopathologie, un risque sensiblement identique au cours des 3 trimestres avec même une légère diminution du risque au deuxième trimestre
- Des données récentes de 2011 (cohorte danoise) montre une augmentation du risque exponentielle au cours de la grossesse<sup>2</sup>
- Que penser ? : registre RIETE 848 patientes, cohorte danoise 819 751 patientes !!!!!!! À comparer avec la physiopathologie de la grossesse

<sup>1</sup>Blanco-Molina A. et al. *Thromb Haemost.* 2007; 97:186-190

<sup>2</sup>Virkus RA et al. *Thromb Haemost.* 2011; 106:304-309

# Relations Grossesse et MTEV

Parfaitement illustrées par  
la "Triade de **Virchow**"



# Augmentation de la Stase

- Débute au premier trimestre et est maximum à la 36<sup>ème</sup> semaine
- Veinodilatation induite par la progestérone
- Compression pelvienne due à l'utérus gravide
- Compression pulsatile de la veine iliaque gauche par l'artère iliaque droite
  - => > 80% des ETEV surviennent à gauche
  - Les TVP proximales sont plus fréquentes que les TVP distales
  - Maladie post-phlébitique plus importante et plus durable (*augmentation du risque de récurrence*)

# Hypercoagulabilité

- Diminution de l'anticoagulation
  - Diminution de la synthèse de la Protéine S => résistance à la protéine C activée
- Augmentation de la coagulation
  - Augmentation de la synthèse du fibrinogène, des facteurs V, IX, X, vWF et VIII => augmente la thrombinoformation
- Diminution de la fibrinolyse
  - Augmentation des inhibiteurs de l'activation du plasminogène (PAI-1 et PAI-2)
  - Diminution de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)

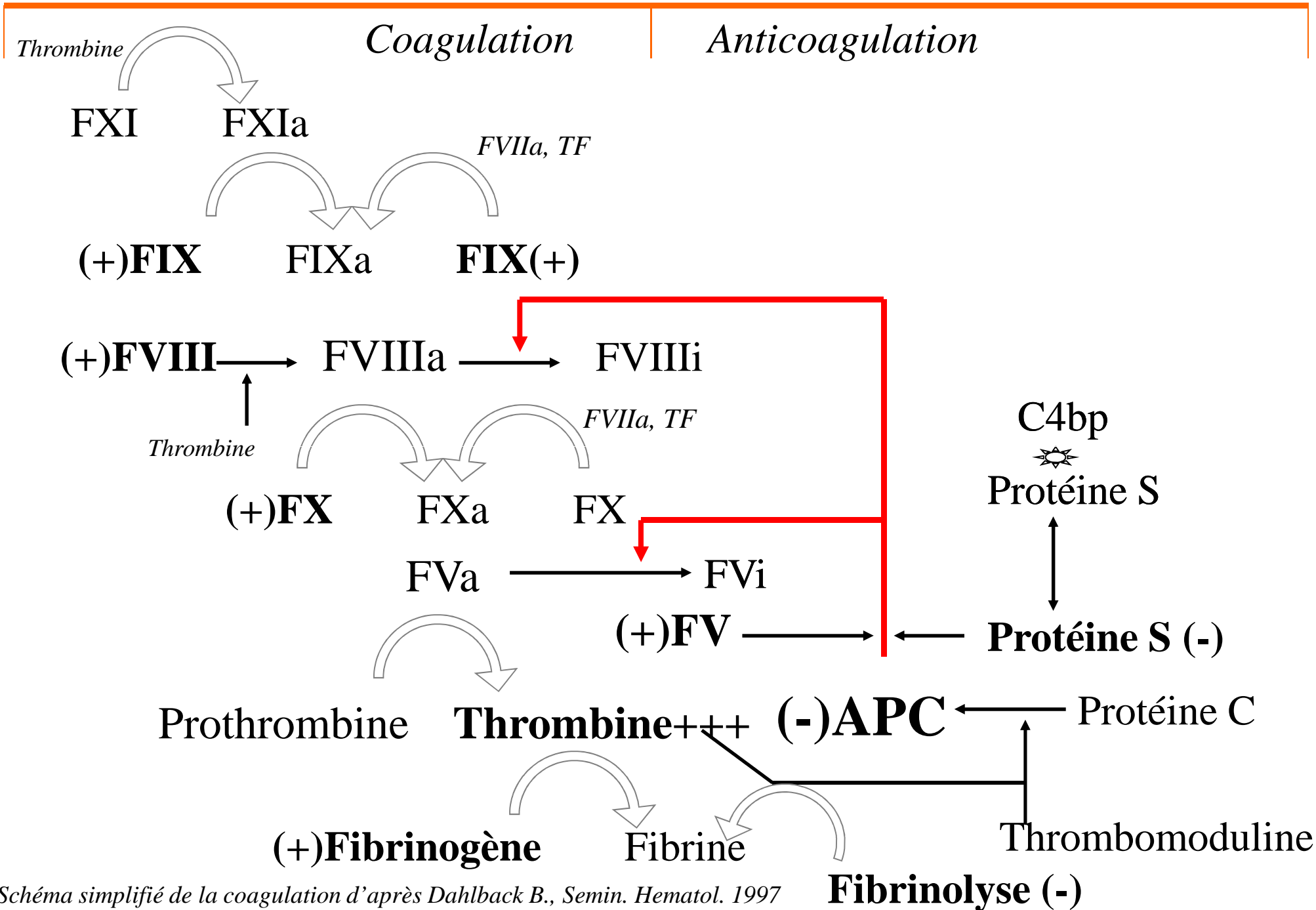


Schéma simplifié de la coagulation d'après Dahlback B., *Semin. Hematol.* 1997

# Altérations vasculaires

- Distension veineuse pendant la grossesse
- Dommages liés à l'accouchement et à ses suites



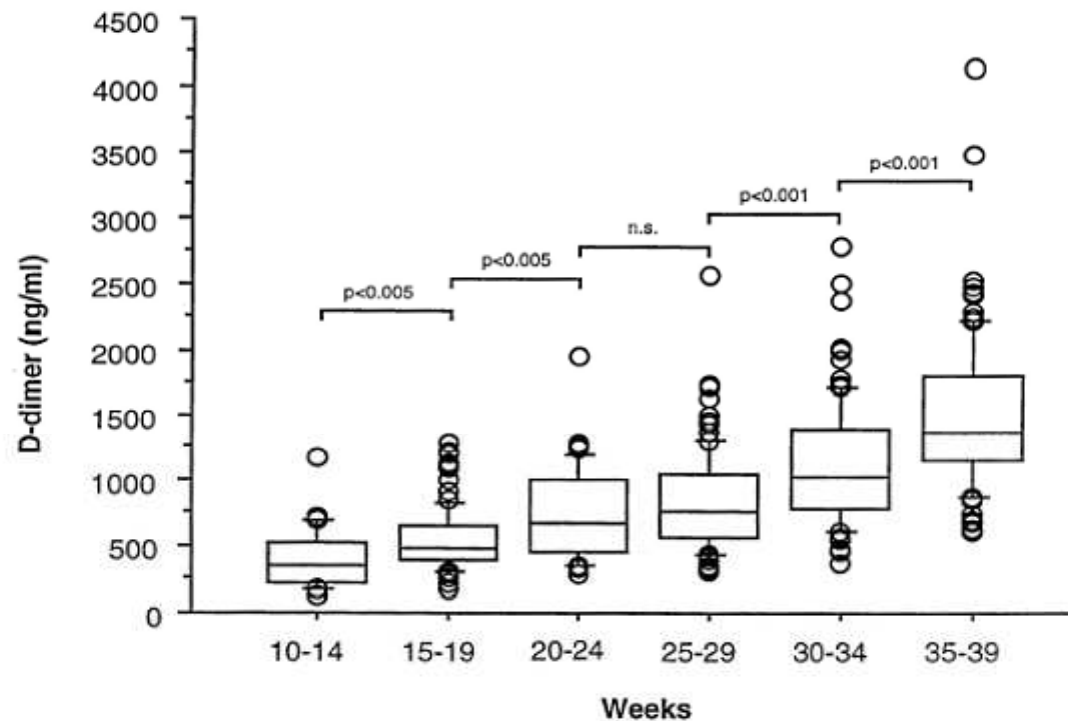
***Evolution des D-Dimères  
pendant la grossesse***

# Grossesse et D-Dimères

- La physiologie de la grossesse est responsable d'un syndrome d'activation de la coagulation.
- L'augmentation des D-Dimères est un marqueur d'un syndrome d'activation de coagulation => les D-Dimères augmentent pendant la grossesse.
- Que penser des VPN (exclusion) et VPP (diagnostic) pendant la grossesse ?
- VPN (valeur prédictive négative) : si D-Dimères < 500 ng/ml seul cas où on peut exclure un ETEV avec VPN du fabricant (95-98 %).

# Stratégie Diagnostique

## Les D-dimères



**Fig 2.** Box plots of D-dimer values as a function of pregnancy periods. The box represents 50% of the values, the horizontal bar inside the median, and the lower and the upper bars the 10th and 90th percentiles respectively.

# Stratégie Diagnostique

## Les D-dimères

*Etude menée sur 136 femmes indemnes  
de pathologie thrombophilique au CMCO*

### • Résultats :

-1<sup>er</sup> trimestre ( $\leq 16$  SA)

• **469  $\pm$  236 ng/ml**

-2<sup>ème</sup> trimestre (17-27 SA)

• **823  $\pm$  407 ng/ml**

-3<sup>ème</sup> trimestre (28-40 SA)

• **1 187  $\pm$  745 ng/ml**

### • Limites proposées :

-1<sup>er</sup> trimestre ( $< 16$  SA)

• **800 - 1 000 ng/ml**

-2<sup>ème</sup> trimestre (17-27 SA)

• **1 300 - 1 500 ng/ml**

-3<sup>ème</sup> trimestre (28-40 SA)

• **2 000 - 2 300 ng/ml**

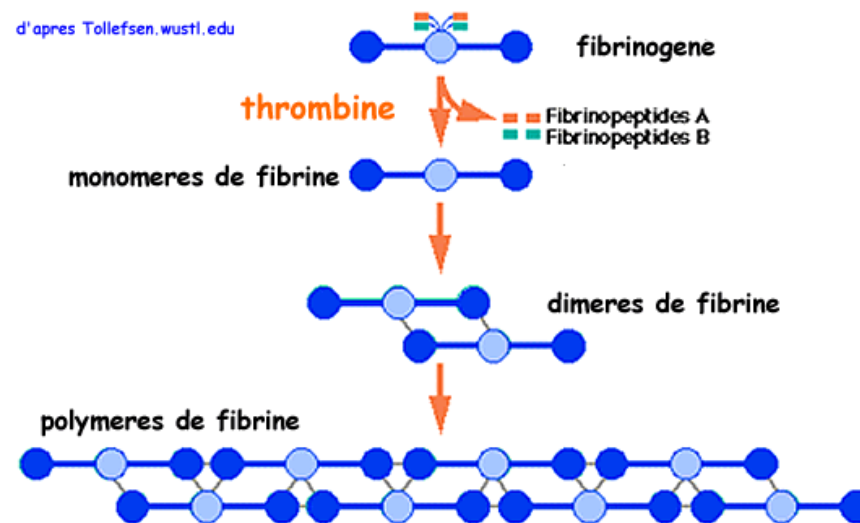
# Diagnostic d'EP *les D-dimères*

- Chan et al. : l'augmentation du seuil en fonction de l'évolution de la grossesse peut conduire à
  - VPP : sensibilité 100%, spécificité 60%
  - VPN : spécificité 100%
- Problèmes :
  - La détermination du seuil est réactif dépendant
  - Pas d'études multicentriques
- Utilisation des D-Dimères : attitude Strasbourgeoise
  - **Seuils de 1000, 2000, 3000 ng/ml aux 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre**
  - Toute valeur > en présence d'une symptomatologie clinique est un argument supplémentaire en faveur d'un ETEV
  - Toute valeur comprise entre 500 ng/ml et ces seuils ne permet pas d'exclure sans examens complémentaires un ETEV

***Monomères (Solubles) de  
Fibrine (FM) et Grossesse  
Normale***

# Monomères (Solubles) de Fibrine

- Monomères solubles de fibrine :
  - Produits par l'action catalytique de la thrombine activée sur le fibrinogène
  - Apparaissent de façon précoce lors de l'activation de la coagulation en AMONT de la formation du caillot (**pré-thrombotique**)
- D-Dimères :
  - Reflètent l'action de la Plasmine sur le caillot (**post-thrombotique**)



# FM et Grossesse Normale

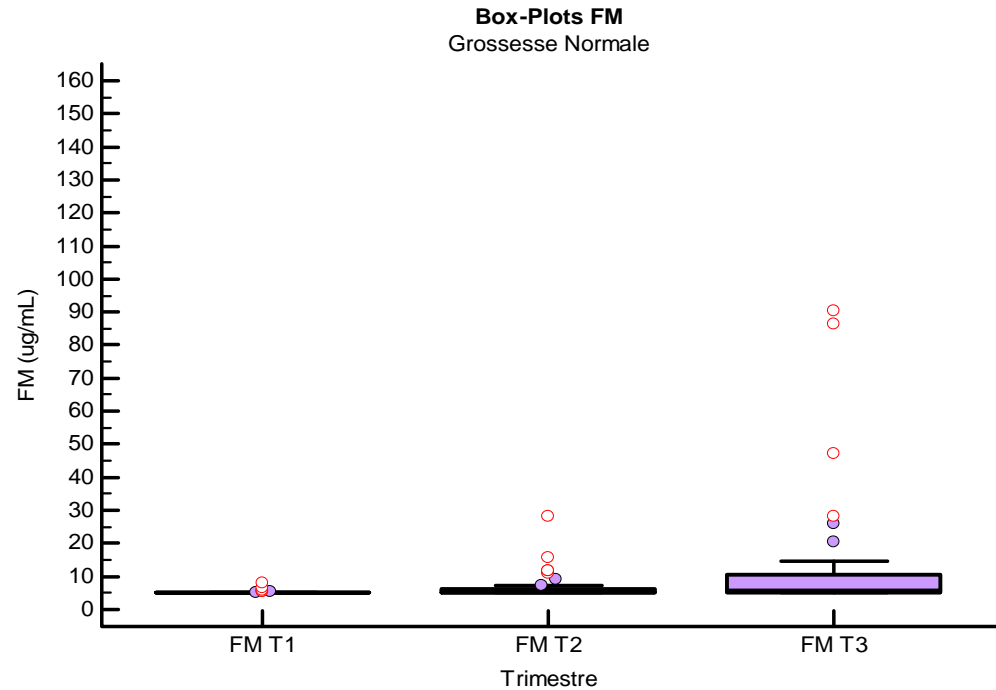
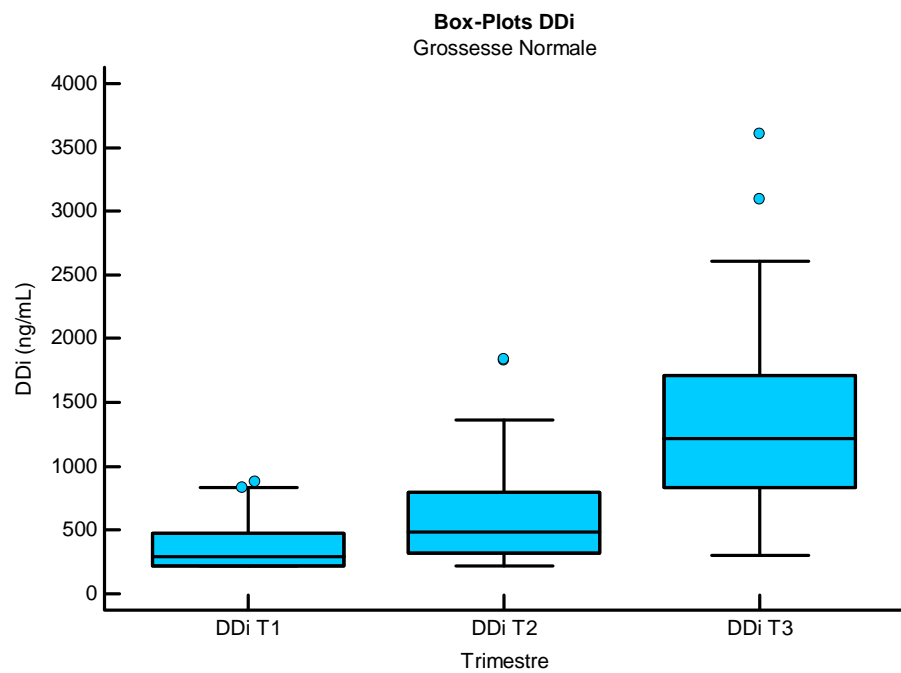
## *Etude*

- 110 grossesses "normales" ont été étudiées
  - 35 patientes au premier trimestre
  - 38 patientes au second trimestre
  - 37 patientes au troisième trimestre
- Grossesse normale :
  - Croissance en accord avec le terme, pas de grossesse gémellaire, pas d'antécédents personnels de MTEV, absence de mort fœtale *in utero*, pas de fausses couches à répétition, absence de pathologie associée
- Dosages :
  - Dosages quantitatifs des D-Dimères et des monomères solubles de fibrine par immunoturbidimétrie sur STA compact<sup>®</sup> à l'aide des trousse STA<sup>®</sup>-Liatest<sup>®</sup> FM et STA<sup>®</sup>-Liatest<sup>®</sup> D-Di (Diagnostica Stago)



# FM et Grossesse Normale

## Résultats



seuil de normalité < 6  $\mu\text{g/mL}$  pour les monomères de fibrine.

# FM et Grossesse Normale

## *Conclusion*

La faible élévation du taux des complexes solubles de monomères de fibrine au cours de la grossesse normale incite à étudier l'évolution de ce marqueur chez les femmes enceintes ayant des facteurs de risques ou des antécédents de maladie thromboembolique veineuse, dans le but de savoir si l'étude de monomères de fibrine pourrait être un marqueur d'état préthrombotique, ou d'évaluer l'état d'hypercoagulabilité de ces grossesses de manière plus discriminante que les D-Dimères.

***Monomères Solubles de  
Fibrine (FM) et Grossesse  
Pathologique***

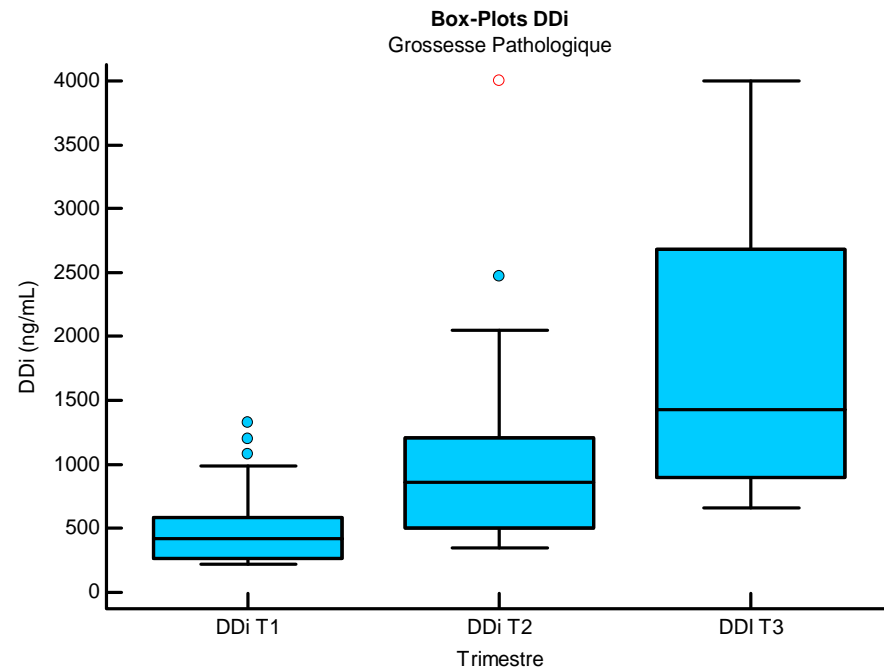
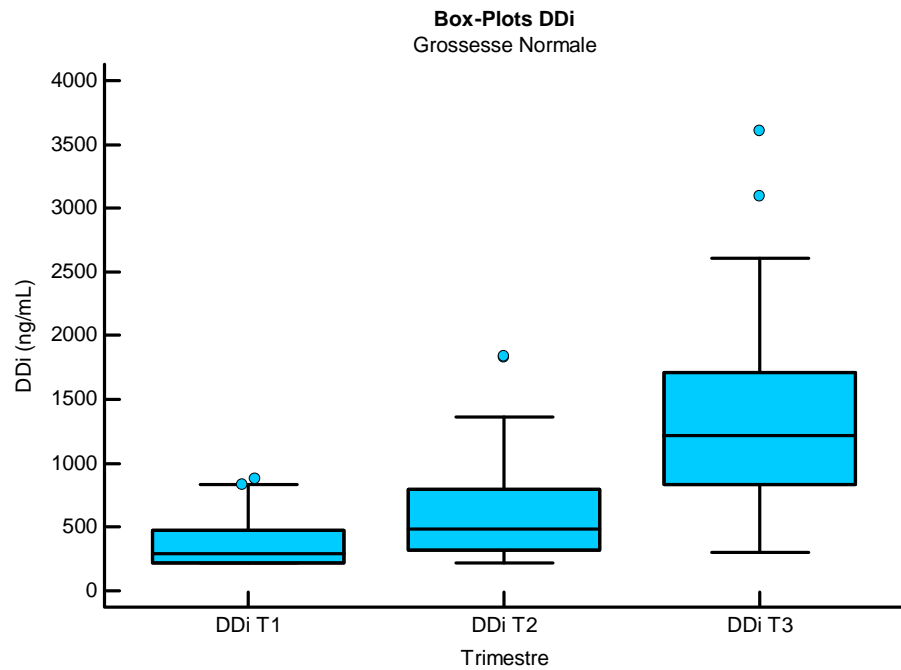
# FM et Grossesse Pathologique

## *Etude en cours*

- Etude multicentrique :
  - Strasbourg, Reims, Dijon, Haguenau
- Groupes de patientes :
  - Groupe 1 : enceinte avec une thrombophilie asymptomatique (n=14)
  - Groupe 2 : enceinte avec des antécédents personnels de MTEV (n=18)
  - Groupe 3 : enceinte avec antécédents obstétricaux(n=23)
  - Groupe 4 : "à risque" avant la grossesse (n=16)
  - Groupe 5 : avec TV/EP hors grossesse (n=5)
- Dosages :
  - Dosages quantitatifs des D-Dimères et des monomères solubles de fibrine par immunoturbidimétrie sur STA Compact® ou STA-R® à l'aide des trousse STA®-Liatest® FM et STA®-Liatest® D-Di (Diagnostica Stago).

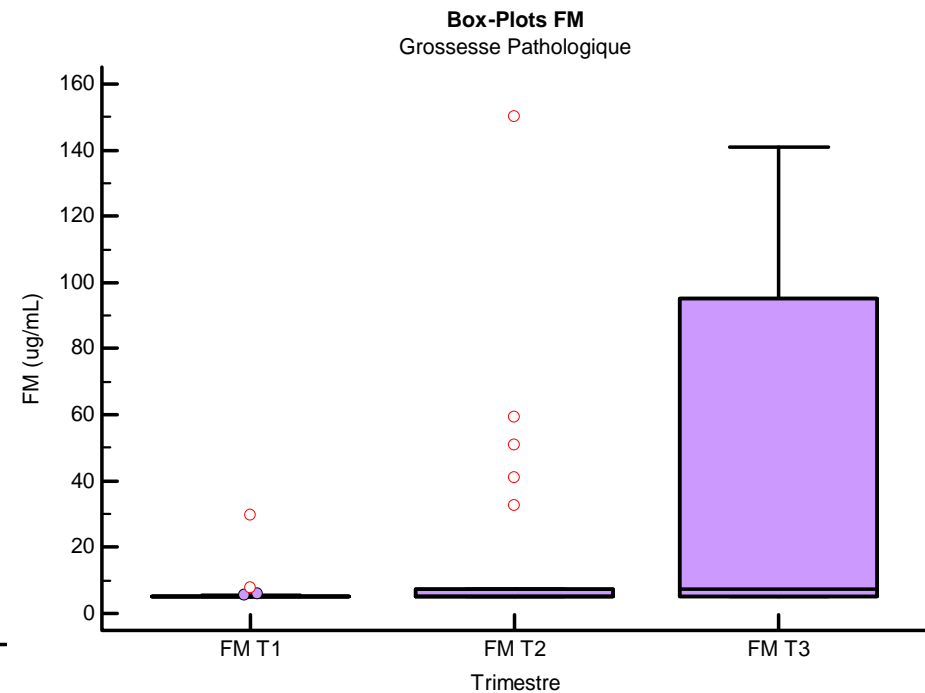
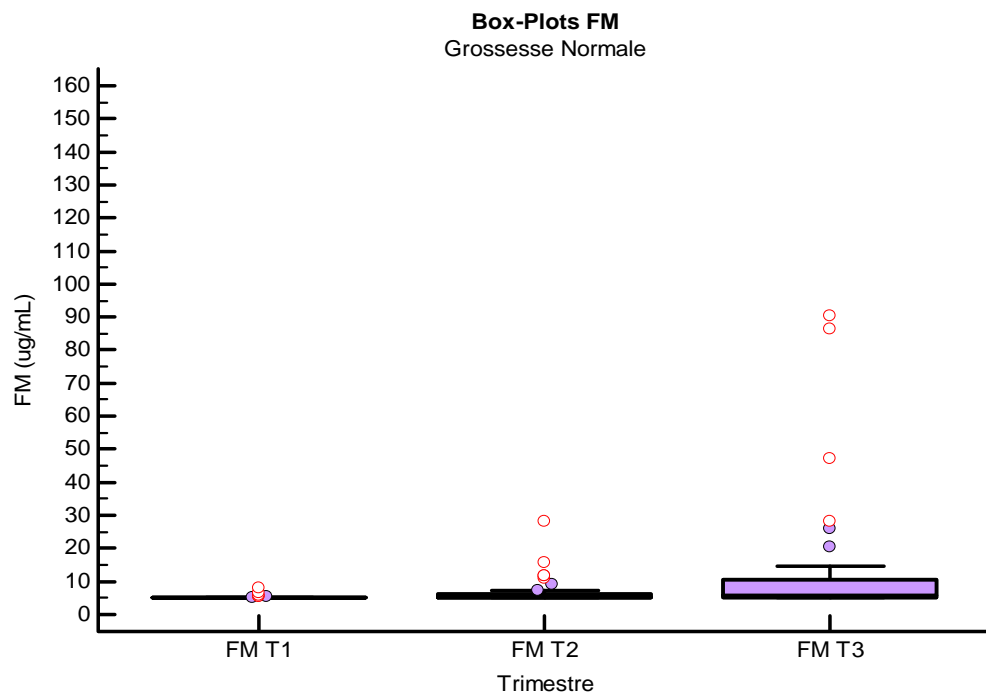
# FM et Grossesse Pathologique

## Résultats : par trimestre (D-di)



# FM et Grossesse Pathologique

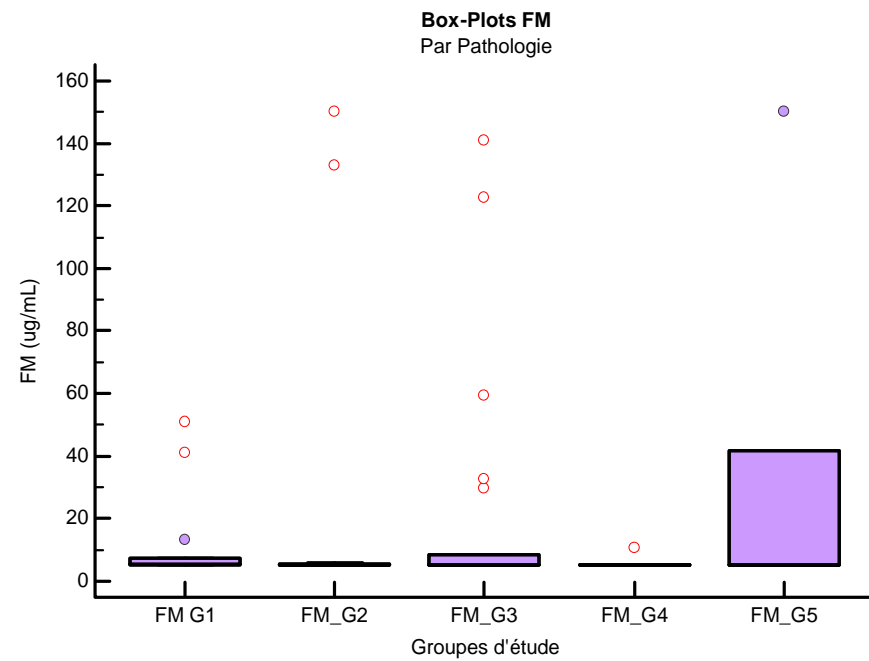
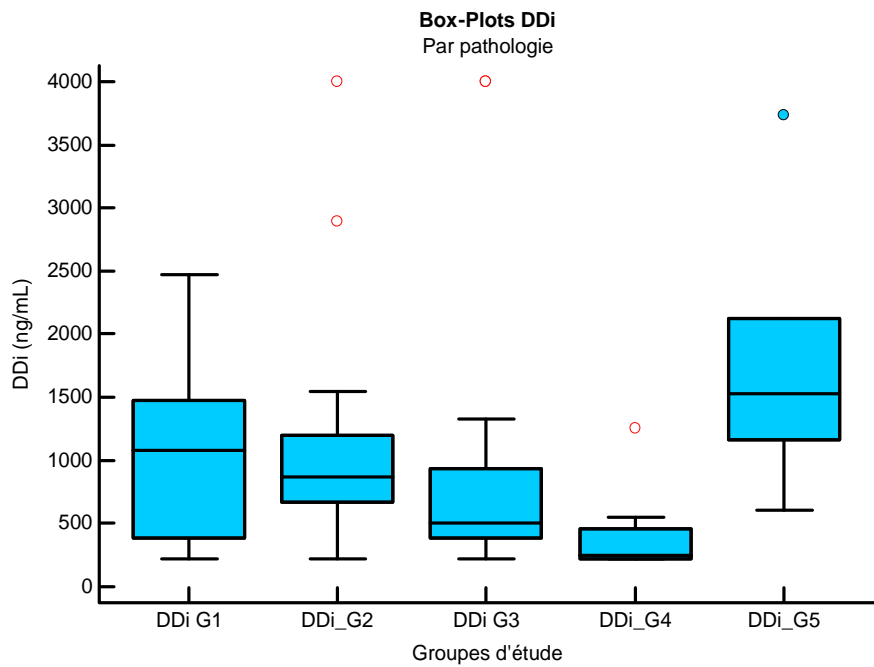
## Résultats : par trimestre (FM)



seuil de normalité < 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  pour les monomères de fibrine.

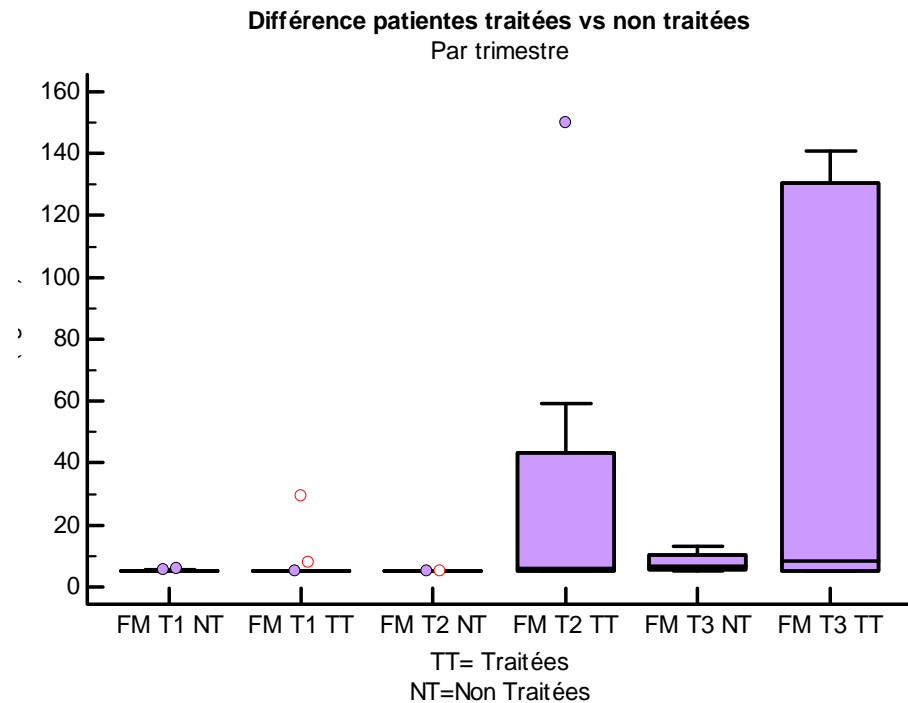
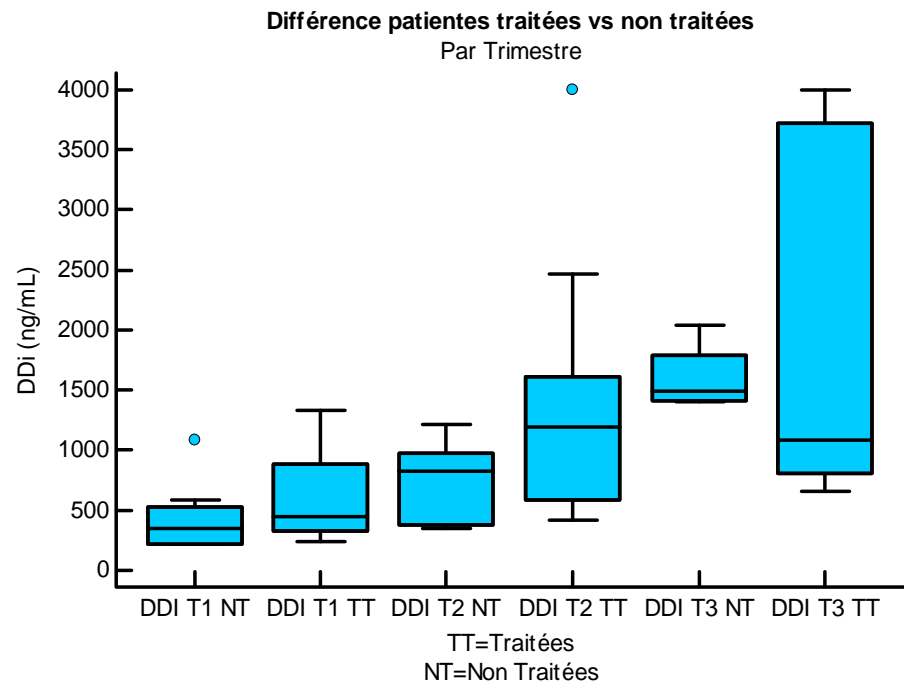
# FM et Grossesse Pathologique

## Résultats : par groupe



# FM et Grossesse Pathologique

## Résultats : traitées vs non traitées





# FM et Grossesse Pathologique

## *Résultats provisoires*

- Résultats préliminaires
- L'échantillon doit être augmenté
- Sur ces premiers résultats, les grossesses pathologiques semblent avoir un taux de FM plus important au troisième trimestre : augmentation du risque ?
- L'étude des patientes traitées, sous réserve d'un effectif suffisant, pose la question du traitement idéal
- Données à corrélérer à la Clinique

**Bien entendu l'étude se poursuit...**

# Remerciements

- Nathalie Hézard, Colette Ballan et Philippe N'Guyen (CHU REIMS)
- Fabienne Dutrillaux, Fabienne Volot et Emmanuel Demaistre (CHU Dijon)
- Annie Heidt (CH Haguenau)
- Marjolaine Moille (Diagnostica Stago)
- Martine Geisel, Joëlle Joertz (Bio67-Biosphère)