

Femmes enceintes et suspicion de thrombose

La maladie thromboembolique veineuse est fréquente au cours de la grossesse et en post-partum ; son diagnostic est difficile car la clinique est peu discriminante dans ce contexte. C'est pourquoi les D-dimères peuvent être utiles, en augmentant le seuil de décision clinique en fonction de l'évolution de la grossesse. L'élévation des monomères solubles de fibrine (FM) est un marqueur précoce d'un état préthrombotique. Le dosage des FM pourrait permettre de sélectionner les femmes enceintes à risque d'événement thrombo-embolique veineux, de manière plus discriminante que les D-dimères.

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) incluant les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP) est la 2^e cause de mortalité pendant la grossesse (1,2 à 4,7 décès pour 100 000 grossesses). Les événements thromboemboliques veineux (ETEVE) surviennent en ante-partum pour 5 à 12/10 000 grossesses et en post-partum pour 3 à 7/10 000 grossesses. Le risque relatif (RR) de MTEV est estimé multiplié par 7 à 10 en ante-partum et par 15 à 35 en post-partum ; puis, la diminution du risque est rapide en post-partum : il rejoint celui de l'antepartum en 3 semaines et celui d'une femme non enceinte en 6 semaines. Selon une étude de référence (sous-groupe "femmes enceintes" du registre RIETE¹), le risque d'ETEVE est sensiblement identique au cours des trois trimestres de la grossesse avec même une légère diminution au 2^e trimestre. Toutefois, des données récentes (cohorte danoise²) montrent une augmentation du risque, quasi exponentielle, au fur et à mesure de la grossesse.

Relation grossesse et MTEV

La relation grossesse et MTEV est parfaitement illustrée par la triade de Virchow : hypercoagulabilité, altération vasculaire, stase veineuse.

L'augmentation de la stase débute au 1^{er} trimestre et est maximale à la 36^e semaine : il existe tout d'abord une veinodilatation induite par la progestérone, puis, au fur et à mesure de la grossesse, une compression pelvienne due à l'utérus gravide et une compression pulsatile de la veine iliaque gauche par l'artère iliaque droite. Or, 80 % des ETEVE surviennent à gauche ; les TVP proximales sont plus fréquentes que les distales (attention aux thromboses pelviennes) et la maladie post-phlébitique est plus importante et plus durable, majorant le risque de récidence.

L'hypercoagulabilité résulte :

– d'une diminution de l'anticoagulation : la diminution de la synthèse de la protéine S apparaît

très rapidement, entraînant une résistance à la protéine C activée "acquise" ;

– d'une augmentation de la coagulation : augmentation de la synthèse du fibrinogène, des facteurs V, IX, X, vWF et VIII, ce qui concourt à augmenter la thrombinoformation (le facteur VIII peut atteindre 250 à 300 % en fin de grossesse) ;

– d'une diminution de la fibrinolyse : augmentation des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI-1 et PAI-2) et diminution de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA).

Les altérations vasculaires sont liées à une distension veineuse pendant la grossesse et aux dommages liés à l'accouchement et à ses suites.

Évolution des D-dimères pendant la grossesse

Physiologiquement, la grossesse est associée à un syndrome d'activation de la coagulation dont témoignent les D-dimères, augmentés chez la femme enceinte. De fait, *quid* de leur valeur prédictive négative (VPN ; exclusion d'une MTEV) et positive (diagnostic) au cours de la grossesse ? En réalité, seule leur VPN (95-98 %) peut être prise en compte, permettant d'exclure un ETEVE s'ils sont inférieurs à 500 ng/mL.

Une étude menée à Strasbourg (67) sur 136 femmes indemnes de pathologie thrombophilique a montré les résultats suivants (valeurs de D-dimères observées au cours de la grossesse) :

– 1^{er} trimestre (\leq 16 SA) : 469 ± 236 ng/mL ;

– 2^e trimestre (17-27 SA) : 823 ± 407 ng/mL ;

– 3^e trimestre (28-40 SA) : $1\,187 \pm 745$ ng/mL.

Le diagnostic de MTEV pose problème chez la femme enceinte car la clinique est peu discriminante (les femmes enceintes ont souvent les "jambes lourdes" et/ou sont essouffées) et le score de Wells ne s'applique pas. C'est pourquoi les D-dimères peuvent être utiles, en augmentant le seuil de décision clinique en fonction de l'évolution de la grossesse, même si la détermination de ce seuil est réactif-dépendante.

L'attitude strasbourgeoise est d'utiliser les seuils de 1 000, 2 000, et 3 000 ng/mL, respectivement aux 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres. Toute valeur supérieure associée à une symptomatologie clinique est un argument supplémentaire en faveur d'un ETEVE ; il convient alors de demander un scanner spiralé, sans risque d'irradiation à la différence de l'angiographie, plus irradiante. Toute valeur comprise entre 500 ng/mL et ces seuils ne permet pas d'exclure sans examen complémentaire un ETEVE ; en deçà de 500 ng/mL, un ETEVE peut raisonnablement être écarté.

D-dimères, un bon marqueur d'efficacité du traitement anticoagulant

En cas d'ETEVE, le traitement habituel est Lovenox[®] (préférer une héparine de bas poids moléculaire – HBPM – en deux injections/j), en augmentant les doses habituelles, surtout au 3^e trimestre, en raison de l'hémodilution et de l'élimination rénale plus importante. L'objectif à atteindre en cas de traitement préventif est une activité anti-Xa comprise entre 0,3 et 0,5 UI/mL ; en cas de traitement curatif, 0. Feugeas adapte les doses en fonction de la diminution des D-dimères. Selon son expérience, le marqueur d'efficacité du traitement curatif n'est pas l'activité anti-Xa (marqueur d'accumulation/toxicité), mais bel et bien la diminution des D-dimères.

Un marqueur d'hypercoagulabilité chez la femme enceinte ?

Pour apprécier l'état d'hypercoagulabilité au cours de la grossesse, les D-dimères peuvent être un marqueur utile ; toutefois, ils s'élèvent physiologiquement et sont déjà un marqueur tardif (marqueur post-thrombotique, post-fibrinoformation, puisque ce sont des produits de dégradation de la fibrine).

Plus intéressante, l'élévation des monomères solubles de fibrine (FM) pourrait être considérée comme un marqueur précoce d'un état

préthrombotique. En effet, la thrombine générée lors de l'activation de la coagulation clive le fibrinogène en fibrinopeptides A et B et en monomères de fibrine, qui vont ensuite polymériser formant le caillot soluble, stabilisé par le facteur XIII, en caillot insoluble. Ils apparaissent donc précocement lors de l'activation de la coagulation, en amont de la formation du caillot (phase préthrombotique). Leur seuil de "normalité" est inférieur à 6 µg/mL.

Monomères (solubles) de fibrine : marqueur préthrombotique ?

Une étude³ a été menée chez 110 femmes enceintes (35 patientes au 1^{er} trimestre, 38 au 2^e et 37 au 3^e trimestre). Ces grossesses étaient normales, c'est-à-dire avec une croissance en accord avec le terme, pas de grossesse gémellaire, pas d'antécédent personnel de MTEV, ni de mort fœtale *in utero*, pas de fausses couches à répétition, ni de pathologie associée. Des dosages quantitatifs de D-dimères et de FM ont été effectués par immunoturbidimétrie à l'aide des trousseaux STA-Liatest[®] FM et STA-Liatest[®] D-Di (Stago).

Contrairement aux D-dimères qui s'élèvent au cours de la grossesse (*voir ci-dessus*), il a été montré que les FM s'élevaient très faiblement au cours d'une grossesse normale, incitant à étudier l'évolution de ce marqueur chez les femmes enceintes ayant des facteurs de risque ou des antécédents de MTEV, afin de déterminer s'il pourrait permettre de sélectionner les femmes à risque d'ETE, de manière plus discriminante que les D-dimères. Si ces femmes "à risque" pouvaient être distinguées, elles pourraient bénéficier d'une prophylaxie antithrombotique.

Une étude multicentrique (Strasbourg, Dijon, Reims)³ a été initiée pour étudier l'évolution des FM au cours des grossesses à risque d'ETE. Cinq groupes de patientes ont été identifiés : des thrombophiles asymptomatiques, des femmes ayant des antécédents personnels de MTEV, celles ayant des antécédents obstétricaux pouvant être en relation avec un trouble de l'hémostase, des femmes "à risque" en dehors de la conception et celles ayant eu une TVP/EP en dehors de la grossesse.

Les résultats préliminaires montrent une légère augmentation des D-dimères au cours des grossesses pathologiques par rapport aux grossesses "normales" et surtout, une augmentation des FM au 3^e trimestre des grossesses pathologiques (alors qu'ils ne sont pas modifiés de manière significative au cours des grossesses normales). Ces résultats intéressants posent la question de la

mise en route d'un traitement chez les patientes identifiées par ce marqueur préthrombotique.

Bien entendu, l'étude se poursuit, les données devant désormais être corrélées à la clinique. |

CAROLE ÉMILE

Biologiste, CH de Montfermeil (93)

carole.emile@live.fr

L'auteur n'a pas déclaré de conflit d'intérêts en lien avec cet article.

Source

Communication d'O. Feugeas, lors du 40^e CNBH, Angers, septembre 2011.

Références

1. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J *et al*. Venous thromboembolism during pregnancy or post-partum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2007;97:186-90.
2. Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T *et al*. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost.* 2011;106:304-9.
3. Feugeas O, Moille M. GEHT, octobre 2010.