



HAL
open science

Risque thromboembolique veineux au cours de la première grossesse de 235 femmes porteuses d'un déficit en protéine S

Marine Leflon

► **To cite this version:**

Marine Leflon. Risque thromboembolique veineux au cours de la première grossesse de 235 femmes porteuses d'un déficit en protéine S. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02327950

HAL Id: dumas-02327950

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02327950>

Submitted on 23 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNÉE 2019

N°

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

PAR

Marine LEFLON

Née le 16 mars 1990 à CLAMART (92)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Septembre 2019

**Risque thromboembolique veineux au cours de la
première grossesse de 235 femmes porteuses d'un déficit
en protéine S**

Président du jury : Monsieur le Professeur Eric VERSPYCK
Directrice de thèse : Madame le Professeur Geneviève PLU-BUREAU
Membres du jury : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE
Madame le Docteur Véronique LE CAM-DUCHEZ

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile

Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoît MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie

Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP	Adénosine diphosphate
AIT	Accident ischémique transitoire
AT	Antithrombine
AVK	Anti vitamine K
C4bBP	C4b binding protein
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CNGOF	Collège nationale des gynécologues et obstétriciens français
COP	Contraception oestroprogestative
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CrI	Intervalle de crédibilité
DPS	Déficit en protéine S
EDEV	Evènement thromboembolique veineux
EGF	Epidermal growth factor
EP	Embolie pulmonaire
FCS	Fausse couche spontanée
FT	Facteur tissulaire
FVL	Facteur V Leiden
FW	Facteur Willebrand
Gla	γ -carboxyglutamic acid
HAS	Haute autorité de santé
HBS	Heparin binding site
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire
MI	Membre inférieur
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
PC	Protéine C
PE	Pleitopic effect
PP	Post-partum
PS	Protéine S
SHBG	Sex hormone binding protein

RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RS	Reactive site
TAM	Tyro3, Axl, Mer
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TIH	Thrombopénie induite par l'héparine
TSR	Tenase sensitive region
TVP	Thrombose veineuse profonde
TVS	Thrombose veineuse superficielle
TxA2	Thromboxane A2

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	20
I. PHYSIOLOGIE DE L’HEMOSTASE.....	22
A. Hémostase primaire.....	22
B. Coagulation plasmatique	24
C. Régulation de la coagulation	27
D. Fibrinolyse.....	28
II. THROMBOPHILIES CONSTITUTIONNELLES.....	30
A. Mutation Leiden du facteur V.....	30
B. Mutation G20210A de la prothrombine (FII).....	31
C. Déficit en Antithrombine	31
D. Déficit en Protéine C	32
E. Déficit en Protéine S.....	32
III. LA PROTEINE S.....	34
A. Historique.....	34
B. Du gène à la protéine.....	34
C. Rôle de la protéine S	36
D. Le déficit en protéine S	39
IV. GROSSESSE ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE.....	53
A. Modification physiologique de l’hémostase durant la grossesse.....	54
B. Facteurs de risque d’ETEVE pendant la grossesse.....	57
C. Risque d’ETEVE, grossesse et thrombophilie.....	59
D. Scores et modèles prédictifs du risque d’ETEVE pendant la grossesse.....	63
E. Recommandations des sociétés savantes	69
F. Traitement anticoagulant au cours de la grossesse	72
NOTRE ETUDE.....	74
I. OBJECTIF DE L’ETUDE	74
II. PATIENTES ET METHODE.....	74
III. ANALYSE STATISTIQUE	75
IV. RESULTATS.....	76
A. Analyse descriptive générale	77
B. Analyse descriptive en fonction de l’existence ou non d’un antécédent personnel d’ETEVE avant la première grossesse.....	79
C. Fréquence des ETEVE en fonction de l’utilisation ou non d’un traitement anticoagulant préventif pendant la grossesse	83
D. Comparaison des femmes avec ou sans complication thromboembolique pendant la grossesse et le post-partum	90
E. Analyse en fonction du taux de protéine S libre.....	98
F. Analyse en fonction du type de déficit et du taux de protéine S libre	100
G. Comparaison avec les autres déficits en anticoagulant et les mutations des facteurs de la coagulation	102
DISCUSSION	105
CONCLUSION	113
ANNEXE	114
BIBLIOGRAPHIE.....	121

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie complexe et multifactorielle pour laquelle plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, notamment hormonaux. Ils peuvent être d'origine génétique (thrombophilies héréditaires) ou acquis, et se cumuler chez un même individu.

Dans la population générale, l'incidence de la MTEV est estimée à 1-2/1000. Ce risque augmente avec l'âge, et est estimé à 1/100 au-delà de 75 ans.

Chez la femme jeune, non enceinte, le risque thromboembolique est estimé à 1/10.000.¹⁻³

La grossesse et le post-partum représentent une période transitoire à haut risque de thrombose. La prévalence d'évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) est estimée à 1,2/1000 cas en cours de grossesse. Il est 5 à 6 fois supérieur à celui des femmes de même âge non enceintes^{4,5}.

Ce risque semble encore plus élevé durant les six premières semaines du post-partum avec une incidence de 4,2/1000 cas en post-partum⁶⁻⁹.

Les ETEVE restent une cause majeure de mortalité et de morbidité durant cette période. Ils sont la 2^{ème} cause directe de décès maternel en France après l'hémorragie du post-partum, et représentent 10% des cas rapportés entre 2010 et 2012¹⁰. Le risque d'ETEVE au cours de la grossesse est d'autant plus élevé qu'il existe des facteurs de risque thromboembolique supplémentaires.

Le déficit en protéine S à l'état hétérozygote est l'un des facteurs de risque génétique d'ETEVE aujourd'hui bien établi. Cette anomalie est retrouvée dans 2 à 12% des cas d'ETEVE. La méta-analyse de Di Minno *et al* en 2015 retrouve un risque multiplié par 5.37 (2.70-10.67; IC à 95%) d'ETEVE en cas de déficit en protéine S¹¹.

Comme le souligne Croles *et al* en 2017 dans sa méta-analyse¹², il est difficile d'estimer le risque de survenue d'un ETEVE en cours de grossesse dans le contexte d'un déficit en protéine S du fait d'un nombre d'études insuffisant. Ainsi les recommandations récentes concernant la prévention des ETEVE pendant la grossesse sont controversées car basées sur des études avec de faibles effectifs, en sous-groupe leur conférant un faible niveau de preuve.

Afin d'améliorer les connaissances sur le risque d'EDEV pendant la grossesse chez les patientes porteuses d'un déficit en protéine S, nous avons mené une étude de cohorte rétrospective incluant l'ensemble des femmes ayant consulté à l'Hôtel-Dieu ou à l'hôpital Cochin à Paris, porteuses d'un déficit en protéine S. L'objectif de l'étude était d'évaluer le risque de survenue d'un EDEV au cours de la première grossesse chez les femmes porteuses d'un tel déficit et d'identifier les éventuels facteurs de risque supplémentaires.

I. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

L'hémostase regroupe l'ensemble des mécanismes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements. Elle assure le maintien de l'intégrité des vaisseaux. En cas de brèche vasculaire, elle participe à leur réparation.

La première phase appelée hémostase primaire consiste en l'obturation de la brèche. Elle se fait grâce à l'agrégation plaquettaire qui aboutit à la formation du clou plaquettaire instable et perméable.

La seconde phase appelée coagulation plasmatique permet la consolidation du clou plaquettaire. Elle aboutit, après une cascade de réactions enzymatiques, à la transformation du fibrinogène en fibrine. La fibrine ainsi formée stabilise le clou plaquettaire.

La troisième phase appelée fibrinolyse consiste en la résorption du complexe fibrino-plaquettaire.

L'agrégation plaquettaire et la coagulation sont deux phénomènes complémentaires, simultanés et interdépendants. Ils seront néanmoins traités ci-dessous de façon séparée.

A. Hémostase primaire

La rupture de la continuité vasculaire entraîne une brève vasoconstriction et l'exposition de la face interne du vaisseau, le sous endothélium, qui présente des propriétés thrombogènes. Dans un premier temps, le Facteur Willebrand (FW) se fixe au sous endothélium puis les plaquettes adhèrent au FW, via les glycoprotéines membranaires Ib, et aux fibres de collagène sous-endothéliales (Figure 1).

Plaquette quiescente circulante

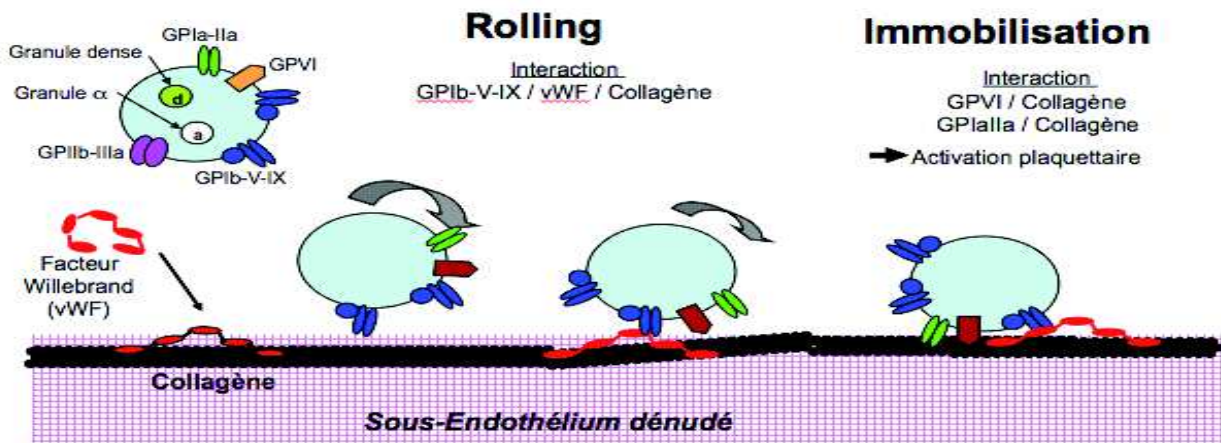


Figure 1 : Mécanisme de fixation et immobilisation des plaquettes à l'endothélium vasculaire endommagé d'après la référence ¹³.

Par la suite, l'activation des plaquettes se traduit par une modification morphologique et un étalement de la surface de contact puis la synthèse et la libération de thromboxane A2 (TxA2) entraînant à son tour la sécrétion des granules plaquettaires contenant la sérotonine, l'ADP et le TxA2. La sérotonine et le TxA2 permettent la diminution du calibre du vaisseau et l'ADP le recrutement des plaquettes circulantes : c'est l'agrégation plaquettaire (Figures 2 et 3).

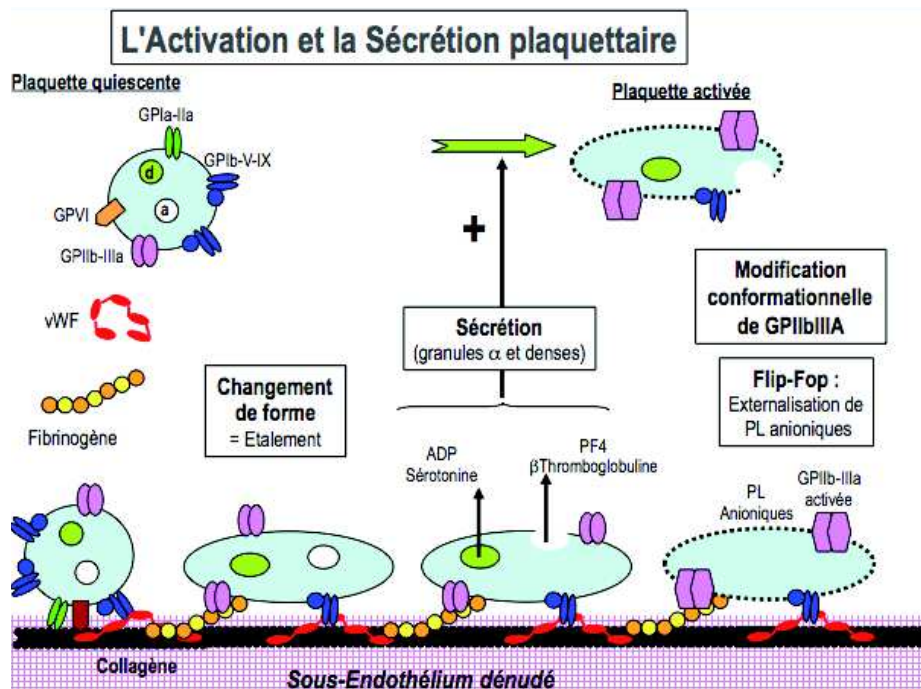


Figure 2 : Activation et sécrétion des granules plaquettaires d'après la référence ¹³

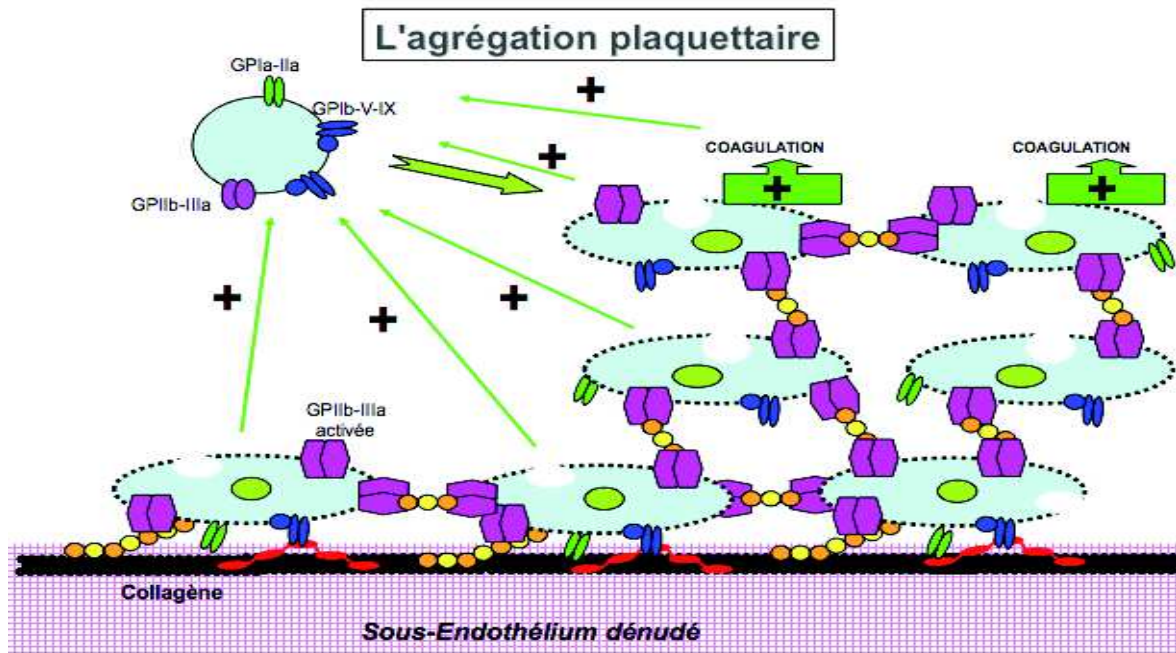


Figure 3 : Agrégation plaquettaire d'après la référence ¹³

L'exposition à la surface des plaquettes du complexe glycoprotéique IIb/IIIa est indispensable à la fixation du fibrinogène et à la formation de ponts inter-plaquettaires lors de la phase suivante : la coagulation plasmatique.

B. Coagulation plasmatique

1. Voie extrinsèque

Elle est responsable de la conversion du fibrinogène en fibrine d'abord soluble puis insoluble, nécessaire à la constitution d'un caillot solide et imperméable. Elle résulte d'une succession de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de la coagulation : c'est la cascade de coagulation.

Les facteurs de coagulation sont pour la plupart synthétisés par le foie. Ils sont désignés par des chiffres romains, leur forme activée sont indiquées le suffixe « a ».

Exemple Facteur II -> FIIa.

La synthèse des facteurs II, VII, IX et X nécessite de la vitamine K, on dit qu'ils sont « vitamine K dépendants ».

Tableau 1 : Numéro, nom et fonction des protéines de la coagulation

N°	Nom	Fonction
I	Fibrinogène	Formation du caillot
II	Prothrombine	Active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes.
III	Facteur tissulaire	Cofacteur VIIa
IV	Calcium	
V	Accélélerine	Cofacteur X
VI	Facteur V activé	Active IX, X
VII	Proconvertine	Active IX, X
VIII	Facteur anti hémophilique A	Cofacteur IX
IX	Facteur anti hémophilique B	Active X
X	Facteur Stuart	Active II
XI	Facteur Rosenthal	Active XII, IX et prékallikréine
XII	Facteur Hageman	Active prékallikréine et fibrinolyse
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	crosslinks fibrin
	Facteur de von Willebrand	Lie le VIII, intermédiaire de l'adhésion des plaquettes
	Prékallikréine ou Facteur Fletcher	Active XII et prékallikréine ; scinde HMWK
	Kininogène de haut poids moléculaire (HPMK)	Soutient l'activation réciproque de XII, XI, et prékallikréine
	Fibronectine	Médiateur adhésion cellulaire

La cascade de coagulation débute par l'exposition, au moment de la brèche vasculaire, du facteur tissulaire (FT) par les fibroblastes à la surface du sous-endothélium. Le facteur tissulaire se lie au facteur VII circulant et déclenche son activation en facteur VIIa.

Le complexe FT-FVIIa active le facteur X (FXa), et dans une moindre mesure le facteur IX (FIXa).

Le facteur Xa active le facteur II en IIa. Les premières traces de thrombine ainsi formées activent le facteur V (FVa). Puis le complexe FXa-FVa en présence de calcium et de phospholipides forme le complexe prothrombinase qui catalyse la transformation de la prothrombine en thrombine (FIIa).

La thrombine permet la transformation du fibrinogène en fibrine. Elle active également le facteur XIII (FXIIIa) qui lie la fibrine par des liaisons covalentes et forme ainsi un caillot stable. Et enfin, elle active le facteur VIII qui forme avec le facteur IXa le « complexe de propagation » ou complexe ténase qui génère de grande quantité de facteur Xa. L'activation de la thrombine entraîne une boucle de rétrocontrôle positif amplifiant la cascade de coagulation (Figure 4).

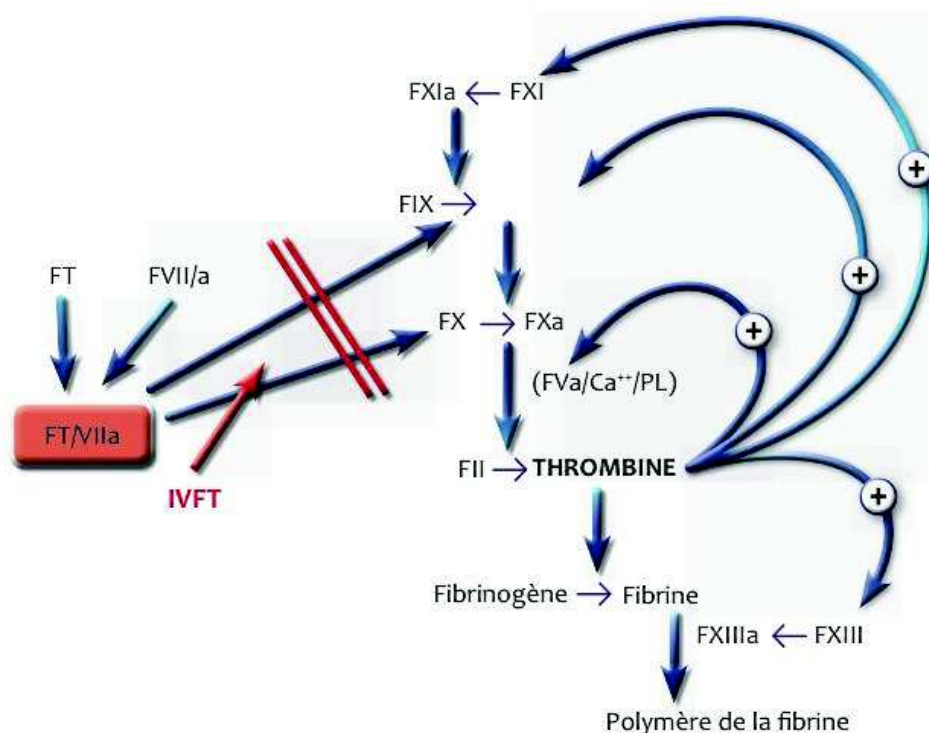


Figure 4 : Cascade de coagulation d'après la référence ¹⁴

2. Voie intrinsèque

Cette voie aussi appelée « phase contact » joue un rôle important dans l'amplification de la coagulation mais pas dans son activation.

L'initiation de cette voie se fait par contact avec les structures sous endothéliales. Cette étape fait intervenir le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), la prékallikréine et le facteur XII. Le kininogène de haut poids moléculaire et le facteur XI circulent dans le sang lié à la prékallikréine.

Lors de la lésion vasculaire, ces complexes se lient au sous-endothélium. La prékallikréine est activée en kallikréine et active le facteur XII qui lui-même active le facteur XI en présence d'ions calcium.

Le facteur IX est activé par le facteur XIa, il se forme alors un complexe faisant intervenir le facteur IXa, le calcium, les phospholipides et le facteur VIIIa, capable d'activer le facteur X.

Le facteur XIIa amplifie le phénomène en activant de façon rétroactive la prékallikréine. Le rôle de cette voie d'activation est cependant mineur dans la coagulation (Figure 5).

C. Régulation de la coagulation

La régulation de la coagulation est essentielle pour contenir le phénomène de coagulation en limitant l'extension locale du caillot et en évitant la fibrino-formation à distance de la zone initiale. Trois éléments sont nécessaires pour cette régulation : le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), le système protéine C – protéine S et l'antithrombine (Figure 5).

L'antithrombine, synthétisée par le foie, inactive principalement la thrombine mais aussi les facteurs activés IX, X, XI et XII. Son action permet donc de limiter directement la transformation du fibrinogène en fibrine et de bloquer le rétrocontrôle positif généré par la thrombine.

La protéine C et la protéine S sont elles aussi synthétisées par le foie et leur synthèse dépend de la vitamine K. La thrombine (FIIa) en se fixant à la thrombomoduline active la protéine C. La protéine C activée et son cofacteur la protéine S inhibent alors les facteurs Va et VIIIa.

Le TFPI est un inhibiteur plasmatique. Dans un premier temps il se lie au facteur Xa, puis le complexe TFPI – FXa, inhibe le complexe FT – FVIIa.

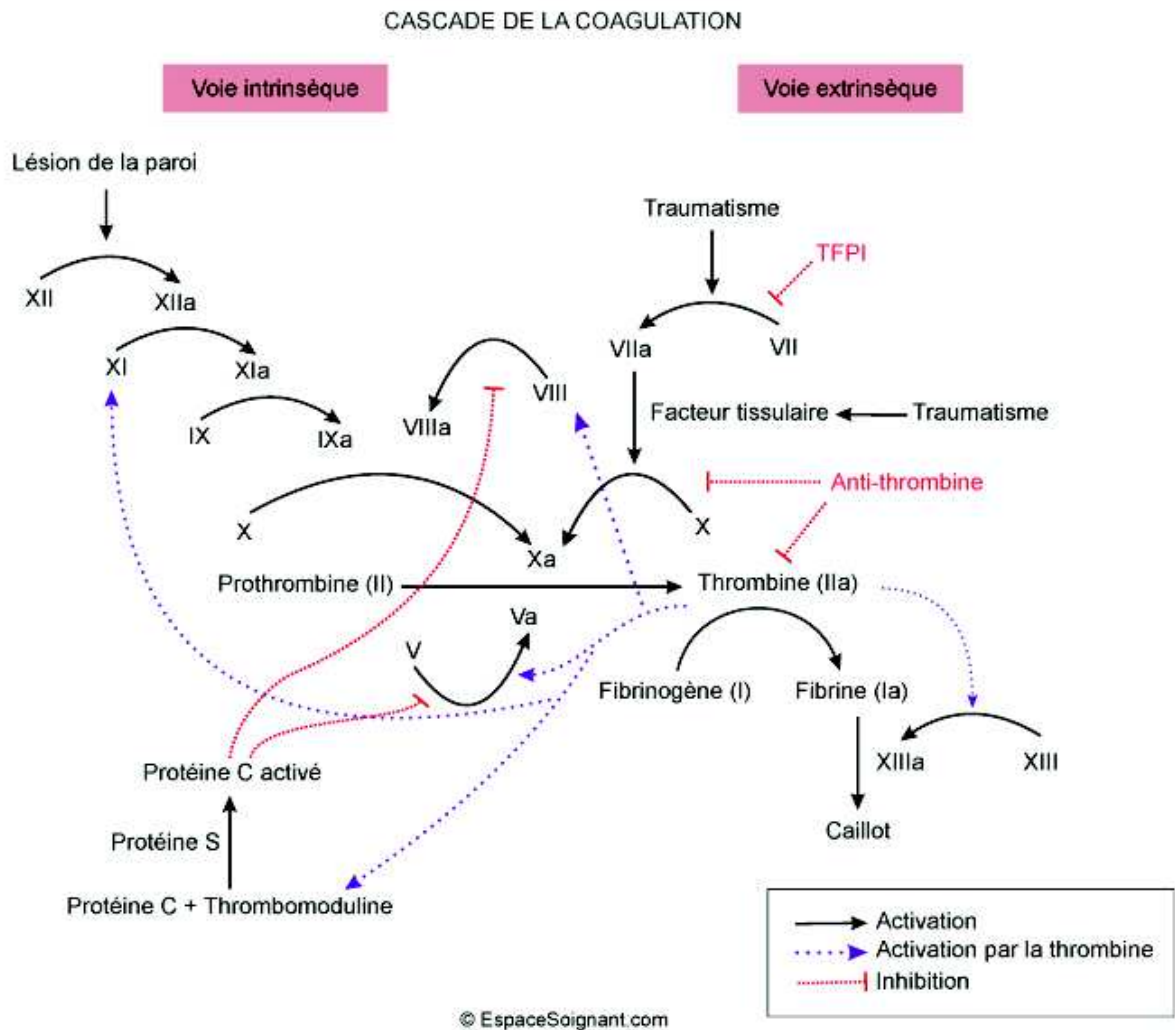


Figure 5 : Cascade de la coagulation et système de régulation d'après la référence ¹⁴

D. Fibrinolyse

La fibrinolyse repose sur l'activation du plasminogène en plasmine pour obtenir la dissolution du caillot de fibrine.

Le plasminogène est synthétisé par le foie.

En parallèle de l'activation de la coagulation, la voie de la fibrinolyse se met en place. Dès l'apparition des premières traces de fibrine, l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) se lie à la fibrine et active le plasminogène en plasmine.

De même, la présence de fibrine favorise l'activation d'une enzyme circulante la pro-urokinase en urokinase qui à son tour permet la formation de plasmine à partir du plasminogène.

La production de plasmine reste donc localisée au niveau du caillot.

La plasmine dégrade ensuite la fibrine en fragments hétérogènes appelés « produits de dégradation de la fibrine », dont les D-dimères (Figure 6).

Il existe également un système d'inhibition de la fibrinolyse permettant un équilibre lors de la formation/destruction du caillot de façon très localisée (Figure 6).

L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI1) est le principal inhibiteur du t-PA et de l'urokinase. Il existe également un PAI2 sécrété par le placenta, inexistant en dehors de la grossesse.

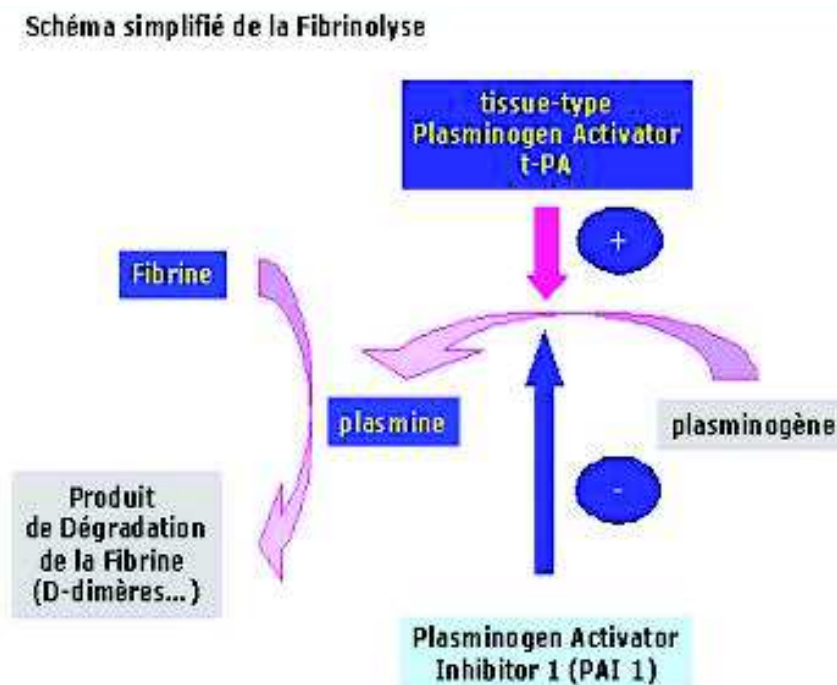


Figure 6 : Fibrinolyse d'après la référence ¹⁵

II. THROMBOPHILIES CONSTITUTIONNELLES

Les thrombophilies constitutionnelles sont des facteurs de risque d'ETEV, pour certaines, majeurs. Elles sont secondaires à des mutations des gènes codant pour les facteurs impliqués dans la coagulation plasmatique : mutation du facteur V Leiden et mutation G20210A du gène de la prothrombine ; ou à un inhibiteur de la coagulation tel que la protéine C, la protéine S ou l'antithrombine.

Elles sont responsables de thromboses précoces et/ou récidivantes, de siège inhabituel, sans facteurs de risque majeurs identifiés systématiquement. La MTEV est associée dans un tiers des cas à une thrombophilie constitutionnelle ¹⁶.

A. Mutation Leiden du facteur V

Cette mutation a été décrite en 1994 dans la ville de Leiden à laquelle elle doit son nom. ¹⁷

Elle résulte d'une substitution d'une arginine en glutamine en position 506 dans le gène du FV.

Cette mutation entraîne l'incapacité de la PCa à cliver le FVa, on parle de « résistance à la protéine C activée ».

L'activation de la thrombine n'étant plus modulée, son taux augmente et favorise ainsi les ETEV.

La prévalence de la mutation à l'état hétérozygote serait de 1 à 15% dans la population caucasienne (estimée à 5% dans la population française mais dépendante des régions), et très faible dans les populations asiatiques et africaines. Le risque relatif d'ETEV est 10 fois supérieur chez les hétérozygotes et 30 fois plus important chez les homozygotes ^{18,19}.

Cette mutation autosomique dominante, est retrouvée dans environ 20% des cas de thrombophilie constitutionnelle ²⁰.

B. Mutation G20210A de la prothrombine (FII)

La mutation G20210A du gène de la prothrombine a été identifiée pour la première fois en 1996²¹.

Elle résulte de la substitution d'une guanine en adénine en position de 20210 de ce gène.

Elle entraîne une accumulation d'ARNm et l'augmentation importante du taux de prothrombine.

Cette mutation représente la seconde cause la plus fréquente de thrombophilie héréditaire.

D'autres mutations moins fréquentes de la prothrombine ont également été décrites.

La mutation de la prothrombine a également une plus forte prévalence dans la population caucasienne, elle est estimée à 1-3% dans la population générale et peut atteindre 12% sur le pourtour méditerranéen.

Elle est retrouvée dans 4,3 à 11,3% des cas présentant un premier épisode thromboembolique et dans 7,9 à 24,1% des cas dans un contexte de thrombophilie familiale¹⁹.

C. Déficit en Antithrombine

Ce déficit a été décrit initialement en 1965 par Egeberg.²²

L'antithrombine est une sérine protéase, synthétisée par le foie, non vitamine K dépendante.

Elle joue un rôle central dans la régulation de la coagulation en inhibant la thrombine (FIIa).

Elle est codée par le gène SERPINC1.

Le déficit en antithrombine se transmet sur un mode autosomique dominant. La prévalence du déficit à l'état hétérozygote dans la population générale varie de 0,02 à 0,2% et est estimée à 2% chez les patients ayant une MTEV.

Une forme homozygote du déficit est incompatible avec la vie.

Le déficit en antithrombine est classé en deux sous types :

- Type I : déficit quantitatif, le plus fréquent, qui correspond à une diminution de l'activité et de l'antigène.

- Type II : déficit qualitatif qui entraîne une diminution de l'activité de l'antithrombine alors que le taux d'antigène est normal. Il est divisé en 3 sous-types : RS (reactive site), HBS (heparin binding site) et PE (pleitopic effect).

A noter que ce déficit peut également être acquis en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de syndrome néphrotique, de chimiothérapie, de traumatisme ou de sepsis sévère, lors de l'utilisation d'une héparinothérapie ou d'un traitement par L-Asparginase ²³.

D. Déficit en Protéine C

Le déficit en protéine C a été décrit en 1981 ²⁴.

La protéine C est une protéine vitamine K dépendante synthétisée par le foie. Elle est codée par le gène PROC. Avec son cofacteur la PS, elle inactive les facteurs Va et VIIIa et limite ainsi la formation de thrombine.

Les mutations du gène de la PC entraînent deux types de déficit :

- Type I : déficit quantitatif
- Type II : déficit qualitatif.

Le déficit en protéine C est une pathologie autosomique dominante. La prévalence du déficit à l'état hétérozygote est estimée à 0,2% dans la population générale et 2 à 5% en cas d'antécédent d'ETE. La mutation à l'état homozygote est responsable d'un tableau sévère : purpura fulminans et coagulation intravasculaire disséminée dans les premières heures de vie ¹⁹.

Il existe également des déficits en PC acquis secondaires à l'insuffisance hépatocellulaire ou au déficit en vitamine K. L'utilisation d'anti vitamine K entraîne une diminution des taux de protéine C ¹⁹.

E. Déficit en Protéine S

Cette partie est traitée dans le chapitre III.

Les différentes thrombophilies constitutionnelles sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Récapitulatif des différentes thrombophilies constitutionnelles

Type de thrombophilies	Année de découverte	Fréquence population générale	Fréquence si antécédent d'EDEV	Risque d'EDEV
Mutation FVL	1994	1 – 15%	20%	10
Mutation FII	1996	1 – 3%	4 – 11%	3
Déficit en AT	1965	0,02 – 0,2%	2%	16
Déficit en PC	1981	0,2%	2%	7,5
Déficit en PS	1984	< 0,5%	2%	5

III. LA PROTEINE S

A. Historique

La protéine S a été découverte à Seattle en 1977 par l'équipe de Di Scipio dans le plasma bovin et humain ²⁵. Rapidement, Di Scipio caractérise la protéine sur le plan moléculaire et détermine qu'elle appartient au groupe des protéines « vitamine K dépendantes », mais ne détermine pas son rôle dans la coagulation ²⁶.

C'est en 1980 que Walker met en évidence son rôle d'inhibiteur physiologique de la coagulation. Il démontre que la protéine S est un cofacteur de la protéine C activée. Il montre que l'activité de PCa est diminuée lorsque le sérum est déplété en PS. De plus, il met en évidence que la protéine S seule n'a pas d'effet sur l'inactivation du FVa. En revanche, la protéine S, en présence de PCa, renforce de façon importante l'inactivation du FVa par la PCa ²⁷.

Au cours des années 80, Dahlbäck *et al* montrent que la protéine S se lie dans le plasma humain à la forme de haut poids moléculaire de la protéine de transport C4b (C4bBP), de façon équimolaire. De plus ils mettent en évidence qu'une partie de la protéine S circule sous forme libre à hauteur de 40% ^{28,29}.

Il faudra attendre 1984 pour que le déficit en protéine S soit identifié comme un facteur de risque de thrombose veineuse à travers l'étude de cas familiaux ^{30,31}.

Le gène PROS1 codant pour la protéine S sera mis en évidence en 1998 par Watkins ³².

B. Du gène à la protéine

Le gène de la protéine S, PROS1, est composé de 14 introns et de 15 exons codant pour les différents domaines de la PS. Il est situé sur le bras long du chromosome 3, proche du centromère (3q11.2) (Figure 7 et 9). Une seconde séquence a été mise en évidence, hautement homologue au gène PROS1 sur le bras court du chromosome 3, également proche du centromère, il s'agit du pseudo gène inactif PROSP (3p11.1) (Figure 8) ³²⁻³⁵.

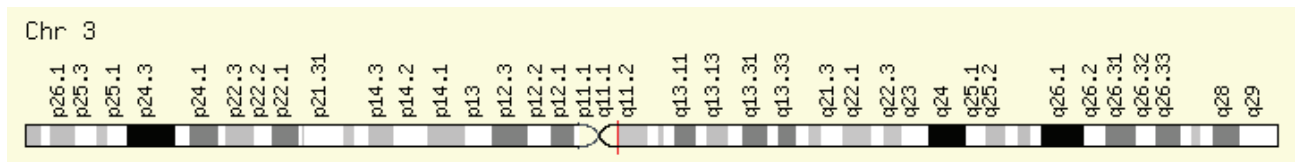


Figure 7 : Localisation du gène PROS1 sur bras long du chromosome 3 (GENECARD® Human gene data base)

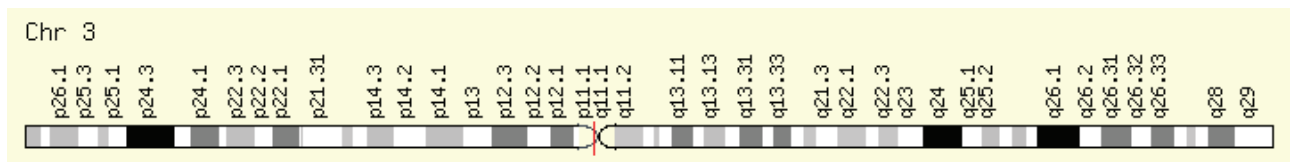


Figure 8 : Localisation du gène PROSP sur le bras court du chromosome 3 (GENECARD® Human gene data base)

La protéine S mature est une glycoprotéine monomérique de 635 acides aminés. Son poids moléculaire est de 69kDa²⁶. Elle contient dans sa portion N-terminale un domaine Gla (γ -carboxyglutamic acid), suivie par un pont disulfure en boucle appelé TSR (Tenase Sensitive Region). Dans la continuité, il existe quatre domaines epidermal growth factor-like (EGF) organisés en tandem. Enfin l'extrémité C-terminale se compose de domaines laminine G similaires aux domaines retrouvés dans la constitution de la SHBG (sex hormone binding protein) (Figure 9)³⁴.

C'est une protéine vitamine K dépendante identifiable grâce à son domaine Gla²⁶. L'activation de la protéine S nécessite une modification post traductionnelle qui est médiée par la γ -glutamyl carboxylase. Cette enzyme entraîne la carboxylation de l'acide glutamique de l'extrémité N-terminale en acide γ -carboxyglutamique qui correspond au domaine Gla de la protéine S activée³⁶.

Le domaine Gla est primordial pour la fonction de la protéine S car il assure sa liaison avec les phospholipides membranaires chargés négativement³⁷.

La protéine S est synthétisée par les hépatocytes³⁸, les cellules endothéliales³⁹, les mégacaryocytes⁴⁰, les ostéoblastes⁴¹ ainsi que par les cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux⁴². Il faut également noter qu'elle est contenue dans les granules plaquettaires

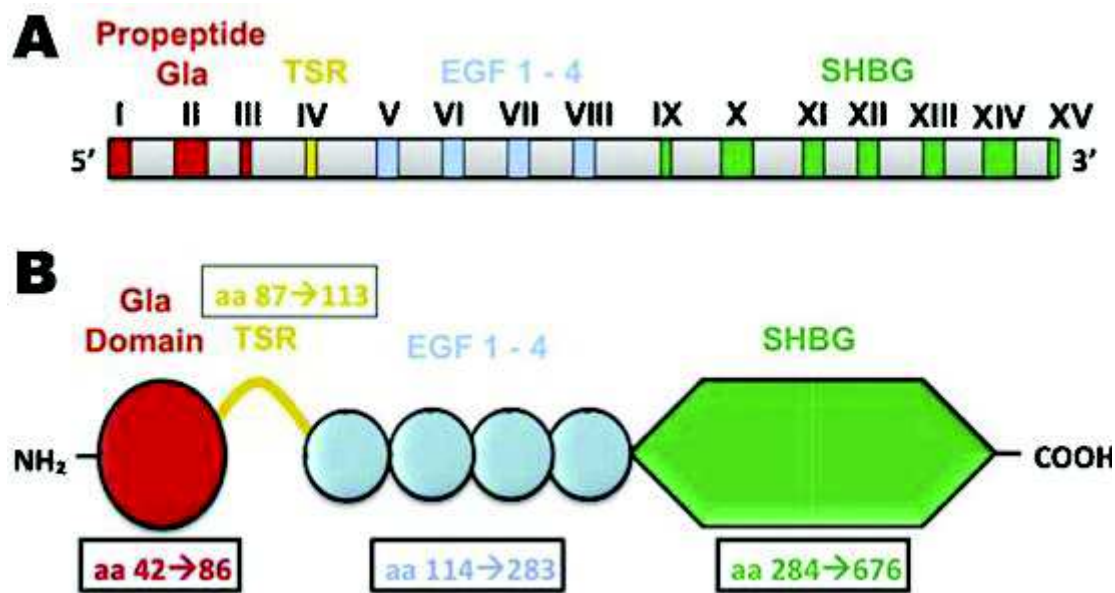


Figure 9 : Représentation schématique du gène PROS1 (A) codant la protéine S (B) ⁴⁴

C. Rôle de la protéine S

1. Fonction anticoagulante

La protéine S est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Son rôle principal de cofacteur de la PCa permet d'amplifier l'inactivation du FVa et du FVIIIa ²⁷.

Le FVa et le FVIIIa contiennent tous les deux des sites de clivage sensible à la PCa. En particulier le site de clivage du facteur Va exige la présence de la PS alors que le site de clivage du FVIIIa est extrêmement sensible à la PCa, même en l'absence de PS. Ainsi l'activité du complexe prothrombinase et celle du complexe ténase sont inhibées, la formation de fibrine est donc ralentie ³⁷.

La PS présente une activité anticoagulante indépendante de la protéine C, dont les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés. Elle inhibe de façon indépendante et directe le complexe prothrombinase ⁴⁵, d'une part en se fixant de façon compétitive au FVa ⁴⁶, d'autre part en inhibant également le facteur Xa ⁴⁷. Sa forte affinité pour le FVIIIa explique son rôle indépendant dans l'inactivation du complexe ténase ⁴⁸.

Elle favorise également l'inactivation du complexe FT-FVIIa en renforçant la liaison du TFPI et du FXa ⁴⁹.

2. Autres fonctions

Comme précédemment décrit, la protéine S circule en partie sous forme liée à la protéine de transport C4bBP. La C4bBP est une protéine importante dans la régulation de la voie du complément. La protéine S, grâce à son domaine Gla, permettrait à la C4bBP de localiser les zones à la surface des membranes cellulaires nécessitant l'activation de la voie du complément. C'est le cas, par exemple, des cellules apoptotiques exposant à leur surface des phospholipides chargés négativement (Figure 10).

La protéine S interagit également avec des récepteurs de la famille TAM (Tyro3, Mer) (Figure 10). L'activation des récepteurs TAM est à l'origine de nombreux effets cellulaires notamment la survie cellulaire, la réponse immunitaire et inflammatoire, la migration cellulaire et la phagocytose des cellules apoptotiques. La protéine S se lie à ces récepteurs via son domaine SHBG-like^{37,44}. Les différentes fonctions de la PS sont présentées dans le tableau 3.

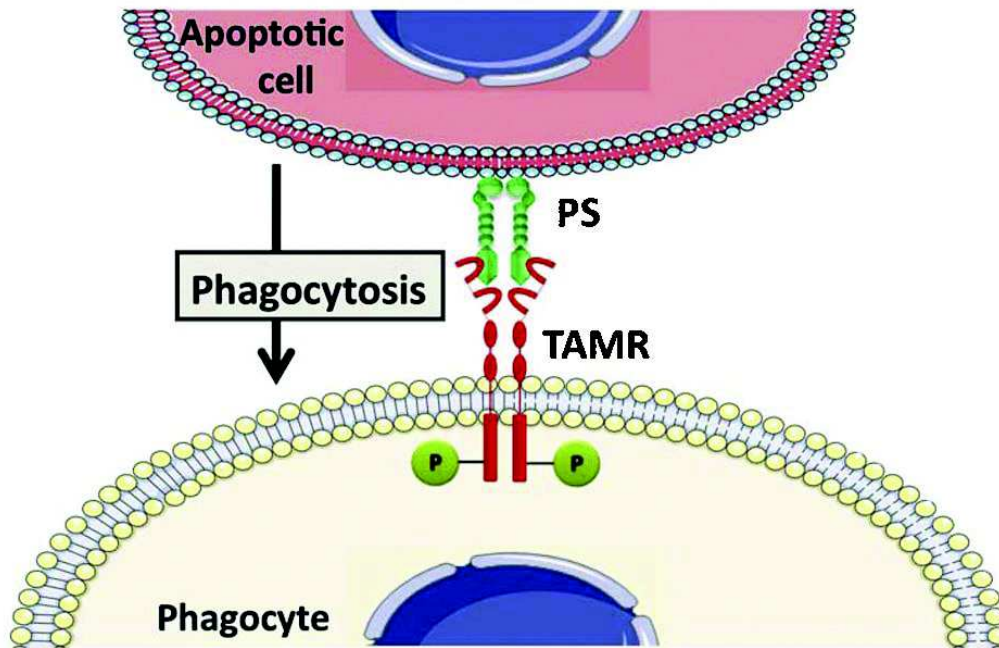


Figure 10 : Phagocytose d'une cellule apoptotique via l'interaction de la PS et du récepteur TAM de la membrane du phagocyte ⁴⁴

Tableau 3 : Synthèse des fonctions anticoagulantes et non anticoagulantes de la PS d'après Dahlbäck *et al* ³⁷

Fonctions anticoagulantes

Cofacteur de la PCa dans la régulation du FVa dans la complexe prothrombinase

Cofacteur de la PCa dans la régulation du FVIIIa dans la complexe de propagation

Inhibition directe et indépendante du complexe prothrombinase

Inhibition directe et indépendante du complexe de propagation

Cofacteur du TFPI

Fonctions non anticoagulantes

Donne la propriété à la C4bBP d'interagir avec les phospholipides membranaire chargés négativement, permet la localisation des zones nécessitant une régulation par le complément

Se lie au aux cellules apoptotiques

Liaison et activation des récepteurs TAM

Stimule la phagocytose des cellules apoptotiques via l'activation des récepteurs TAM

D. Le déficit en protéine S

1. Historique

Le déficit constitutionnel en protéine S (DPS) a été décrit simultanément en 1984 par deux équipes américaines grâce à l'étude de deux familles présentant des cas de thromboses à répétition^{30,31}.

Schwarz *et al* ont décrit le cas d'un homme caucasien de 40 ans ayant présenté depuis l'âge de 30 ans des ETEV sévères à répétition (EP, TVP) et récidivant à l'arrêt des traitements par héparine et anticoagulants oraux. Il a également présenté un infarctus du myocarde à 34 ans.

Dans sa famille, sa mère âgée de 66 ans a de nombreux antécédents d'ETEV depuis le début de l'âge adulte. Son cousin maternel, caucasien, a développé depuis l'âge de 27 ans plusieurs TVP et a été hospitalisé à plusieurs reprises pour des EP. La mère de ce cousin (sa tante maternelle), a eu un ETEV en cours de grossesse mais aucun autre ETEV au cours de sa vie. Sa grand-mère maternelle a été prise en charge à de nombreuses reprises pour des ETEV et est décédée d'une EP (Figure 11).

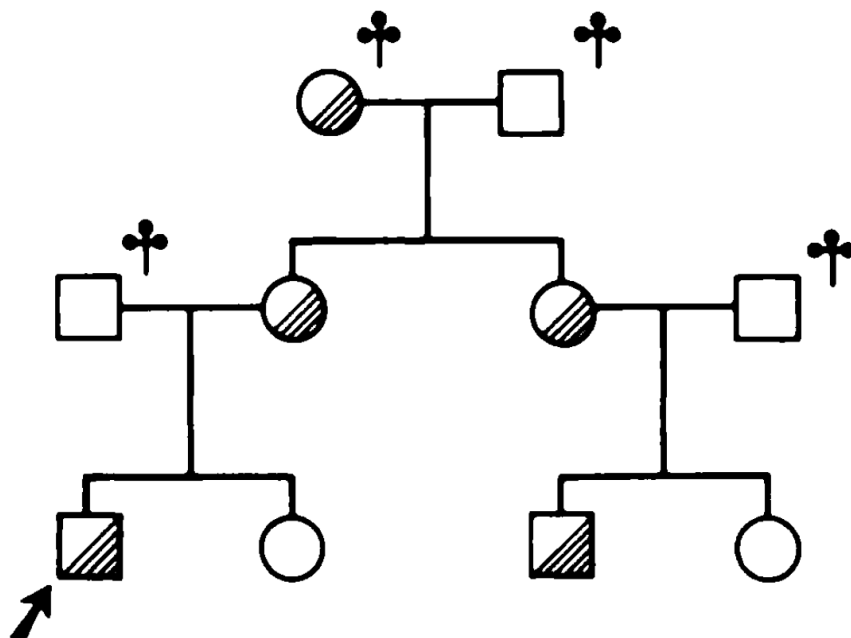


Figure 11 : Arbre généalogique représentant le propositus (flèche) et ses apparentés. Les apparentés atteints sont marqués par les hachures³¹.

Dans cette étude, afin d'effectuer une comparaison entre les sujets atteints et les sujets sains, la concentration de protéine S antigène a été déterminée à partir de l'analyse du plasma de 30 témoins sains et se situe aux alentours de 34µg/mL. Le taux de PS devait être compris entre 61 et 134% de cette valeur pour être considéré comme normal.

Les apparentés atteints ayant présenté des ETEV sévères étaient traités par anticoagulants oraux de type anti vitamine K (AVK). La PS étant une protéine vitamine K dépendante, les anticoagulants oraux diminuent sa concentration dans le plasma. Les auteurs ont donc mesuré les taux de PS dans le plasma de 37 témoins sains traités par AVK et les ont comparés aux taux de PS dans le plasma des apparentés atteints. Le taux moyen de PS antigène dans ce groupe témoin était de 67% +/- 29 [37,6 – 96,4].

L'analyse du taux de protéine S chez les membres de la famille à montrer des taux de PS abaissés chez le propositus, sa mère et son cousin maternel. Lors des prélèvements, aucun membre de la famille ne présentait d'insuffisance hépato-cellulaire ou de CIVD. Les dosages de la PC, du facteur X et de la prothrombine ont également été réalisés chez tous ces sujets et sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Taux des protéines vitamine K dépendantes (en %) dans le plasma des apparentés atteints³¹

Sujets atteints	PS	PC	Facteur X	Prothrombine
Propositus*	27	48	42	69
Mère*	52	86	84	59
Cousin maternel*	17	44	38	35
Tante maternelle	65	85	136	110

*Apparentés ayant un traitement par AVK bien équilibré lors de l'étude

L'étude de Comp *et al* rapporte le cas de deux frères ayant des ETEV à répétition depuis l'adolescence. Le propositus est un homme caucasien de 17 ans. Il a été hospitalisé à l'âge de 14 ans pour une TVP étendu du membre inférieur gauche. Puis à 15 ans, il a eu une EP secondaire à une TVP des membres inférieurs. A 16 ans, il a de nouveau eu une TVP des MI. Son frère aîné, âgé de 27 ans, a eu, dans les suites d'un accident de moto, une TVP du MI gauche à l'âge de 15 ans, et une TVP spontanée à l'âge de 26 ans.

Lors de l'étude, l'analyse des autres marqueurs de la coagulation des deux frères était normale (dosage de la PC, antithrombine, temps de thrombine). Le propositus avait arrêté les anticoagulants depuis 7 semaines, son frère depuis 45 jours.

Les parents, le frère cadet et la sœur étaient indemnes. La grand-mère maternelle avait présenté à un âge avancé des ETEV (Figure 12).

Dans cette étude, les taux normaux de PS ont été déterminés à partir de 20 échantillons de patients témoins ne présentant pas d'antécédent personnel ou familiaux d'EVEV, âgé de 21 à 62 ans. L'activité normale de la protéine S devait être comprise entre 68 et 160%.

Chez les deux cas, le temps de coagulation restait inchangé après adjonction dans les échantillons de PCa. En revanche, la supplémentation des échantillons en PS purifiée entraînait un effet anticoagulant en présence de PCa.

L'activité de la PS était indétectable chez les deux frères. Elle était diminuée chez les deux parents : 15% chez le père et 30% chez la mère (Figure 12).

Cette activité indétectable chez les cas et la baisse d'activité chez les deux parents indemnes suggéraient que les deux frères étaient porteurs d'un déficit homozygote en PS.

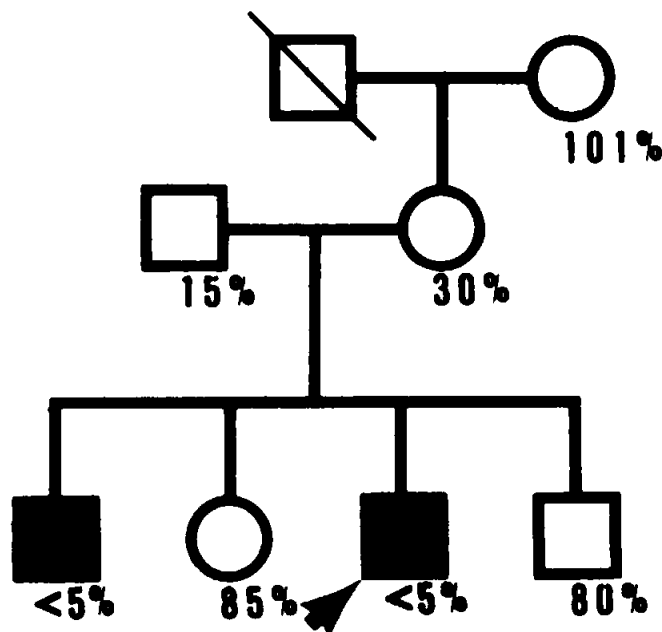


Figure 12 : Arbre généalogique représentant le propositus (flèche) et ses apparentés. Les cas sont représentés en noirs. Les taux d'activité de PS étaient disponibles pour tous les apparentés vivants³⁰.

2. Classification

Il existe trois groupes de déficit en protéine S décrits initialement par Comp *et al* en 1990 puis par Bertina *et al* lors du 13^{ème} congrès de la ISTH en 1991^{50,51} (Tableau 5) :

- Type I : déficit quantitatif en PS totale et libre
- Type II (ou IIb) : déficit qualitatif caractérisé par un dosage immunologique de la PS totale et libre normale mais une activité de la PS diminuée
- Type III (ou IIa) : déficit quantitatif en PS libre associé à un taux de PS totale normal. La forme libre de la PS étant la forme « active », ce déficit entraîne donc une diminution de l'activité de la PS.

Les déficits quantitatifs (type I et III) sont les plus fréquents, ils représentent 94% des cas⁵². Leur séparation en deux catégories distinctes est discutée dans la littérature.

Tableau 5 : Classification des déficits en protéine S^{50,51}

Type de déficit	PS totale	PS libre	PS activité
I	diminuée	diminuée	diminuée
II	normale	normale	diminuée
III	normale	diminuée	diminuée

3. Dosage de la protéine S

La demi-vie de la protéine S est de 42 heures.

Comme décrit précédemment, elle circule dans le plasma sous deux formes : 40 % sous forme libre biologiquement active, et 60 % sous forme liée à la C4bBP²⁸.

Les tests ont donc été développés pour distinguer et doser la PS libre ou totale ainsi que son activité.

La méthode ELISA ou une technique immunoturbidimétrique permettent d'évaluer la quantité de PS totale antigène et PS libre antigène⁵³.

L'activité anticoagulante de la PS est mesurée par des tests indirects basés sur la mesure du temps de coagulation, il consiste en un mélange du plasma à tester et d'un plasma réactif déplété en protéine S mais riche en PCa. La coagulation est étudiée par des tests de type

taux de prothrombine (TP) ou temps de céphaline activée (TCA) ou encore par mesure du temps de coagulation après déclenchement par du venin de vipère Russel^{54,55}.

- **Valeurs de référence**

La concentration plasmatique de PS est de 20 – 25 mg/L soit environ 350 nM⁵⁶.

Les unités utilisées sont généralement exprimées en % de la valeur normale ou plus rarement en UI/mL (1 UI/mL correspond à 100%). Les valeurs considérées comme normales pour les différents dosages de la protéine sont comprises entre 65 et 140%, mais chaque laboratoire doit déterminer ses propres valeurs de référence.

Les taux physiologiques de protéine S varient dans de nombreuses circonstances, ces variations doivent être prises en compte lors du dosage et de l'interprétation des résultats. De plus, il existe une zone de recouvrement entre les sujets sains et les sujets atteints qui justifient la réalisation d'un (ou souvent plusieurs) contrôle voire d'une analyse génétique en cas de forte suspicion du diagnostic de déficit congénital en PS⁵⁵.

- **Variations physiologiques**

Chez l'enfant, les taux de protéine S atteignent des valeurs usuelles entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois de vie⁵⁷.

A l'âge adulte, les taux de protéine S totale et libre sont significativement supérieurs chez l'homme que chez la femme.

Chez l'homme, l'âge n'a pas d'impact sur le taux de protéine S totale, en revanche le taux de protéine S libre tend à diminuer légèrement.

Chez la femme, le statut hormonal est un déterminant important des taux de PS.

Le taux de protéine S totale augmente significativement avec l'âge, sans augmentation parallèle du taux de protéine S libre, après appariement sur le statut ménopausique^{58,59}.

Au cours de la grossesse, l'activité et les taux de protéine S diminuent, comme nous le verrons en détails dans le chapitre IV⁶⁰.

La contraception orale entraîne une diminution du taux de protéine S totale, en revanche le taux de protéine S libre semble moins impacté. Chez la femme ménopausée, l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause par voie percutanée n'influe pas sur les taux de protéine S totale et libre alors que la voie orale entraîne la plupart du temps une diminution de ces taux et de façon plus globale des modifications de la coagulation^{59,61-64}.

4. Les déficits acquis

Certaines situations pathologiques peuvent entraîner un déficit en protéine S acquis.

Le développement d'auto-anticorps anti PS a été décrit dans le syndrome des anti phospholipides ⁶⁵ mais aussi lors d'infection par le VIH ^{66,67}. Une infection à VZV ^{68,69} ou à CMV ⁷⁰ peut également être à l'origine d'un déficit acquis en PS.

La protéine S étant une protéine vitamine K dépendante principalement synthétisée par le foie, toute situation de déficit en vitamine K, traitement par AVK ou d'insuffisance hépatocellulaire entraînera un déficit en PS.

Un traitement par L-asparaginase peut également induire un déficit en PS ⁷¹.

Le syndrome néphrotique ou la CIVD sont également des pathologies à risque de déficit en PS ^{70,72}.

Le dosage de la protéine S est donc délicat. Afin de ne pas méconnaître ou au contraire d'affirmer le diagnostic de déficit congénital en PS, il est important de s'assurer que le dosage est réalisé dans de bonne condition :

- Analyse de l'échantillon dans un laboratoire pratiquant régulièrement le dosage
- A distance d'un traitement anticoagulant par AVK, d'une grossesse ou d'une contraception oestroprogestative
- Savoir évoquer le diagnostic de déficit acquis.

Le dosage de l'activité de la protéine S est actuellement recommandé en première intention dans le dépistage des thrombophilies biologiques. Le dosage de la PS antigène sera réalisé dans un second temps afin de confirmer le diagnostic et de distinguer les déficits quantitatifs des déficits qualitatifs ⁷³.

5. Déficiets constitutionnels

L'ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) a recensé près de 200 mutations différentes associées au déficit en PS (DPS) dont 131 sont délétères ⁵². Une mutation est retrouvée chez 50 à 90% des cas présentant un déficit en protéine S avec une histoire de thrombophilie familiale ^{74,75}.

La plupart sont des mutations ponctuelles, de courtes insertions ou des délétions. Dans 94% des cas, ces mutations sont associées à un déficit quantitatif en PS de type I ou III ⁵². Une même mutation peut être à l'origine d'un déficit de type I ou de type III. L'expression phénotypique du déficit varie donc d'un individu à l'autre au sein de la même famille. Cette variation est expliquée par l'augmentation de la protéine S totale avec l'âge. Ainsi, le déficit de type I deviendrait en vieillissant un déficit de type III ⁷⁴⁻⁷⁶.

Les mutations du gène PROS 1 associées à un déficit qualitatif de PS (type II) représentent seulement 6% des cas. Ce sont principalement des mutations faux-sens ou des sites d'épissage. Elles entraînent un défaut dans les domaines essentiels d'interaction de la PS : le domaine Gla, le domaine de liaison à la PC ou au facteur IX ⁵².

Bertina *et al* ont décrit en 1990 le polymorphisme de Heerlen à travers l'étude de trois cas hétérozygotes composites. Les cas faisaient partie de familles présentant un déficit de type I. Cette mutation résulte de la transition d'une thymine en cytosine (T -> C) entraînant une substitution de la sérine en position 460 par une proline. Cette substitution aboutit à la circulation d'une protéine S de poids moléculaire plus faible que la PS normale mais biologiquement active capable de se lier à la C4bBP et de remplir son rôle de cofacteur de la PCa. Etant donné que la fréquence de cette mutation ne diffère pas significativement chez les sujets présentant des thromboses spontanées (0,67%) comparativement à la population générale (0,52%), elle est considérée aujourd'hui comme un polymorphisme ⁷⁷.

La transmission du déficit est autosomique dominante, le déficit s'exprime donc à l'état hétérozygote. Quelques cas porteurs de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites ont été décrits dans la littérature. Ce statut entraîne des manifestations sévères à type de purpura fulminans dès la naissance, parfois incompatible avec la vie ⁷⁸⁻⁸¹.

6. Déficit constitutionnel en protéine S et risque thromboembolique

a. Epidémiologie

La prévalence du déficit en protéine S est estimée à 0,03-0,13% dans la population caucasienne⁵⁹ et à environ 1,5% dans la population japonaise⁸².

Le déficit congénital en protéine S est retrouvé dans 2 à 12% des cas de thrombophilie^{59,75,83}.

Il augmente le risque d'ETEV jusqu'à vingt fois chez les patients porteurs de ce déficit à l'état hétérozygote⁸⁴. Les localisations principales sont des thromboses des MI ou des EP. Dans des cas plus rares, il a été décrit des occlusions artérielles et veineuses oculaires⁸⁵.

Il est également responsable, dans une moindre mesure, d'événement embolique artériel^{86,87}.

Parmi les patients porteurs d'un déficit en protéine S, 50% présenteront une ETEV dans leur vie, à un âge moyen de 40 ans^{88,89}.

b. Risque d'événements thromboemboliques veineux et déficit en protéine S

Plusieurs études prospectives et rétrospectives ont analysés le risque d'ETEV associés au déficit en protéine S. Ces études ont analysé le risque de 1^{er} ETEV et/ou le risque de récurrence. Une synthèse des principales études est présentée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Synthèse des études épidémiologiques analysant le risque d'EVEV et le déficit en protéine S

Auteur Année	Type d'étude	Année de recrutement	Apparentés ayant DPS	Type d'EVEV analysé	Incidence EVEV pour 100 personnes /année (IC à 95%)	OR (IC à 95%)
Martinelli <i>et al</i> 1998 ⁸⁸	Cohorte rétrospective	1980 - 1985	41	1 ^{er} EVEV	0,78 (IC NR)	35,7 (7,9 – 160,1)
Bucciarelli <i>et al</i> 1999 ⁹⁰	Cohorte prospective	Juin 1978 à mars 1996	45	1 ^{er} EVEV	0,5 (IC NR)	
Sanson <i>et al</i> 1999 ⁹¹	Cohorte prospective	Avril 1993 à juillet 1997	70	1 ^{er} EVEV	0,4 (0,3 – 1,9)	
Vossen <i>et al</i> 2004 ⁹²	Cohorte prospective	Mars 1994 à septembre 1997	193	1 ^{er} EVEV	0,71 (0,53 – 0,93)	32,4 (16,7 – 62,9)
Vossen <i>et al</i> 2005 ⁸⁹	Cohorte prospective	Mars 1994 à septembre 1997	107	1 ^{er} EVEV	0,8 (0,3 – 1,9)	
Lifering <i>et al</i> 2009 ⁹³	Cohorte rétrospective	Avril 1999 à juillet 2004	94	1 ^{er} EVEV et récidive	1,90 (1,32 – 2,64)	30,6 (26,9 – 55,3)
Mahmoodi <i>et al</i> 2010 ⁸⁴	Cohorte prospective	Septembre 2005 à décembre 2007	50	1 ^{er} EVEV	1,55 (0,74 – 3,24)	9,6 (3 – 30,8)
Di Minno <i>et al</i> 2015 ¹¹	Méta analyse	Jusqu'en septembre 2014	8 études cas- témoins 6 études de cohorte	1 ^{er} EVEV et récidive		1 ^{er} EVEV : 5,37 (2,7 – 10,67) Récidive : 2,52 (0,89 – 7,16)

c. Niveau de risque en fonction du type de déficit et du type de mutation

En 2016, Alhenc-Gelas *et al*, ont montré qu'il existait une relation entre le taux de protéine S libre, le type de mutation de PROS1 et le risque d'EVEV (Tableau 7) ⁹⁴.

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique, regroupant les centres experts en hémostase français, qui s'est déroulée de 2001 à 2011. Parmi les 579 patients inclus dans l'étude, 222 présentaient une mutation délétère (194 mutations type I/III ; 28 mutations type II), 74 présentaient un polymorphisme de Heerlen et 38 avaient une mutation non délétère.

Les taux de PS libre bas étaient associés aux mutations conduisant à un déficit de type quantitatif I/III. Une mutation délétère de type I/III était retrouvée chez 86% des patients présentant un taux de PS libre inférieur à 30% ; et dans la moitié des cas présentant un taux de PS libre compris entre 30 et 40%. Le polymorphisme de Heerlen et les mutations délétères conduisant à un déficit de type II étaient retrouvés uniquement chez les sujets ayant un taux de PS libre supérieur à 30%.

Les mutations délétères type I/III étaient associées à une augmentation du risque de 1^{er} EVEV avec un risque relatif égal à 1,42 (1,10 – 1,85 ; IC95%). Les mutations nulles ou faux sens étaient associées à un risque similaire d'EVEV, respectivement RR 1,49 (1,08 – 2,05 ; IC à 95%) et 1,40 (1,0 – 1,97 ; IC à 95%). Les autres types de mutations n'étaient pas associés à une augmentation du risque d'EVEV.

Il existait un effet significatif du taux de PS libre sur le risque de d'EVEV ($p = 0,04$). L'étude par génotype ne retrouvait une augmentation significative du risque d'EVEV que pour les mutations I/III ($p = 0,04$).

Enfin, l'étude du taux de PS libre chez les patients porteurs d'une mutation délétère de type I/III, a montré que le risque d'EVEV était significativement augmenté lorsque le taux de PS libre était inférieur à 30% RR 1,48 (1,08 – 2,04 ; IC95%). Après exclusion des EVEV non spontanés, le RR restait significatif 2,0 (1,2 – 3,32 ; IC95%).

Alhenc-Gelas *et al* ont donc montré l'existence d'un taux seuil de PS libre (<30%) entraînant une augmentation significative du risque d'EVEV dans le cas des mutations délétères I/III.

Tableau 7 : Risque d'ETEV en fonction de la présence ou de l'absence d'une mutation délétère de type I/III et du taux de PS libre d'après Alhenc-Gelas *et al*⁹⁴

	Nombre de sujets (nombre d'évènements)	RR (IC à 95%) pour un taux seuil de PS libre de 30%
Pas de mutation et taux de PS libre > 30%	177 (109)	1 (catégorie de référence)
Pas de mutation et taux de PS libre < 30%	17 (11)	0,58 (0,31 – 1,09)
Mutation et taux de PS libre > 30%	70 (45)	0,90 (0,62 – 1,29)
Mutation et taux de PS libre < 30%	98 (72)	1,48 (1,08 – 2,04)*

*p = 0,008 quand comparé avec « Mutation et taux de PS libre > 30% »

Ce seuil est également retrouvé dans l'étude de Brouwer *et al* qui montre en 2005 une augmentation du taux d'ETEV pour un taux de PS libre < 30%. A noter que le risque d'ETEV n'était pas augmenté en cas de déficit de type III alors qu'il était multiplié par 9 en cas de déficit de type I⁹⁵.

En 2009, Lijfering *et al* retrouvaient une augmentation du risque de 1^{er} ETEV et de récurrence pour des taux de PS libre < 40% dans le cadre d'un déficit de type III⁹³.

En 2012, Bucciarelli *et al*⁹⁶ ont montré qu'il existait une relation inverse entre le risque d'ETEV et le taux de PS activité, avec pour chaque diminution de 20 UI/dL du taux plasmatique de PS activité une augmentation de 13% du risque thromboembolique. Le risque devenait significatif dès la fourchette 61 – 75 UI/dL, OR 1,56 (1,16 – 2,11 ; IC 95%) et 1,84 (1,31 – 2,59 ; IC 95%) après ajustement (Tableau 8).

Tableau 8 : Risque thromboembolique en fonction du taux de protéine S d'après Bucciarelli *et al*⁹⁶

Protéine S activité en UI/dL	OR (IC à 95%)	OR ajusté (IC à 95%)*
> 100	1 (référence)	1 (référence)
86 - 100	1,03 (0,85 – 1,24)	1,17 (0,95 – 1,45)
76 - 85	1,09 (0,83 – 1,43)	1,22 (0,90 – 1,67)
61 - 75	1,56 (1,16 – 2,11)	1,84 (1,31 – 2,59)
45 – 60	5,04 (1,62 – 15,71)	6,14 (1,82 – 20,7)
< 45	6,72 (2,24 – 20,21)	7,43 (2,36 – 23,38)

* Ajustement sur le sexe, l'âge l'indice de masse corporelle et les autres thrombophilies

Dans cette même étude, une analyse a également été réalisée en fonction du type d'EVEV spontané ou secondaire à un facteur de risque transitoire (chirurgie, traumatisme, alitement, grossesse, post-partum, contraception oestroprogestative). Le tableau 9 résume les résultats.

Tableau 9 : Risque thromboembolique en fonction du taux de protéine S d'après Bucciarelli *et al*⁹⁶

Protéine S activité en UI/dL	EVEV spontané OR ajusté (IC95%)*	EVEV provoqué OR ajusté (IC95%)*
> 100	1 (référence)	1 (référence)
86 - 100	1,14 (0,85 – 1,54)	1,14 (0,88 – 1,48)
76 - 85	1,39 (0,88 – 2,19)	1,18 (0,82 – 1,69)
61 - 75	1,70 (1,03 – 2,83)	1,85 (1,25 – 2,72)
45 – 60	6,83 (1,30 – 35,99)	5,25 (1,39 – 19,86)
< 45	15,49 (4,43 – 54,09)	4,57 (1,18– 17,74)

* Ajustement sur le sexe, l'âge l'indice de masse corporelle et les autres thrombophilies

d. Niveau de risque comparé aux autres thrombophilies

Les études citées dans le tableau 6 se sont intéressées également au risque thromboembolique des autres thrombophilies constitutionnelles (Tableau 10). Dans l'ensemble des études, le risque le plus élevé est retrouvé dans le déficit en antithrombine, avec un risque multiplié par un facteur 10 à 40.

Le déficit en protéine S est associé à un risque plus élevé que le déficit en protéine C sauf dans l'étude de Di Minno *et al* qui retrouve un risque légèrement plus important pour le déficit en protéine C¹¹.

Les mutations du facteur V Leiden et du facteur II sont associées à un risque bien plus faible d'EVEV.

Tableau 10 : Incidence annuelle et risque d’ETEV des différentes thrombophilies

Auteurs Année	Paramètres analysés	Déficit en protéine C	Déficit en protéine S	Déficit en antithrombine	Mutation du facteur V Leiden	Mutation du facteur II
Martinelli <i>et al</i> 1998 ⁸⁸	RR (IC à 95%)	31,3 (7 – 138,8)	35,7 (7,9 – 160,1)	42,8 (10,2 – 180,3)	10,1 (2,3 – 43,7)	
	Incidence (IC à NR)	0,63 %/an	0,78 %/an	0,93 %/an	0,14%/an	
Bucciarelli <i>et al</i> 1999 ⁹⁰	Incidence (IC NR)	0,54 %/an	0,5 %/an	1,07 %/an	0,24 %/an	
Sanson <i>et al</i> 1999 ⁹¹	Incidence (IC à 95%)	1 %/an (0,1 – 3,5)	0,4 %/an (0,3 – 1,9)	1,6 %/an (0,2 – 5,8)		
Vossen <i>et al</i> 2004 ⁹²	Incidence (IC à 95%)	0,3 %/an (0,2 – 0,47)	0,71 %/an (0,53 – 0,93)	0,5 %/an (0,32 – 0,73)	0,15 %/an (0,08 – 0,26)	
Vossen <i>et al</i> 2005 ⁸⁹	Incidence (IC à 95%)	0,7%/an (0,3 – 1,6)	0,8 %/an (0,3 – 1,9)	1,7 %/an (0,8 – 3,3)	0,1 %/an (0,0 – 0,6)	
Lijfering <i>et al</i> 2009 ⁹³	Incidence (IC à 95%)	1,52 %/an (1,06 – 2,11)	1,9 %/an (1,32 – 2,64)	1,77 %/an (1,14 – 2,6)	0,49 %/an (0,39 – 0,6)	0,34 %/an (0,21 – 0,49)
Mahmoodi <i>et al</i> 2010 ⁸⁴	HR (IC à 95%)	4,1 (1,2 – 13,9)	9,6 (3,0 – 30,8)	10,2 (3,3 – 31,6)		
	Incidence (IC à 95%)	0,95 %/an (0,39-2,72)	1,55 %/an (0,74 – 3,24)	2,29 %/an (1,19 – 4,39)		
Di Minno <i>et al</i> 2015 ¹¹	OR (IC à 95%)	7,51 (3,21 – 17,5)	5,37 (2,7 – 10,67)	16,26 (9,9 – 26,7)		

e. Niveau de risque en cas de thrombophilies associées

Certains individus présentent plusieurs thrombophilies différentes. Plusieurs études se sont intéressées à l’évaluation du risque d’ETEV dans ce contexte. Comme le montre Vossen *et al*, le risque d’ETEV est multiplié par 46,7 (22,7 – 97,1 ; IC à 95%), mais cette étude n’individualisait pas les types de thrombophilies cumulées⁹².

Seule l’étude de Lijfering *et al* individualise bien le déficit en protéine S combiné à une ou plusieurs thrombophilies⁹³ (Tableau 11).

Tableau 11 : Risque de survenue d'un 1^{er} ETEV en cas de thrombophilie associée au déficit en protéine S d'après Lijfering *et al*⁹³

Type de déficit	Apparenté avec ETEV	Incidence annuelle % (IC à 95%)
Déficit en PS seul	9	1,45 (0,66 – 2,75)
Déficit en PS + un déficit associé	16	1,81 (1,04 – 2,94)
Déficit en PS + au moins 2 déficits associés	10	2,92 (1,40 – 5,38)

IV. GROSSESSE ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

La grossesse et le post-partum sont des périodes à haut risque thromboembolique. Le risque de MTEV augmente progressivement pendant la grossesse, il est toujours significativement plus élevé comparativement aux femmes non enceintes de même âge. Il est très élevé au cours des six voire des douze premières semaines du post partum. Pour certains auteurs, le risque est multiplié par 25 durant la première semaine du post-partum comparé au reste de la grossesse, et multiplié par 15 durant les 6 premières semaines du post-partum^{6,97,98}.

Olié *et al* retrouvaient des résultats similaires dans la population française. En 2013, l'incidence de l'EP et de la MTEV était de respectivement 0,49 et 1,51 pour 1000 femmes/année pendant la grossesse ; et de 1,06 et 2,25 pour 1000 femmes/année dans le post-partum. L'incidence de la MTEV était également très augmentée dans la première semaine du post-partum 24,14/1000 femmes/année et diminuait au cours des 10 semaines suivant l'accouchement pour revenir après cette période à un risque équivalent aux femmes non enceintes⁹ (Figure 13).

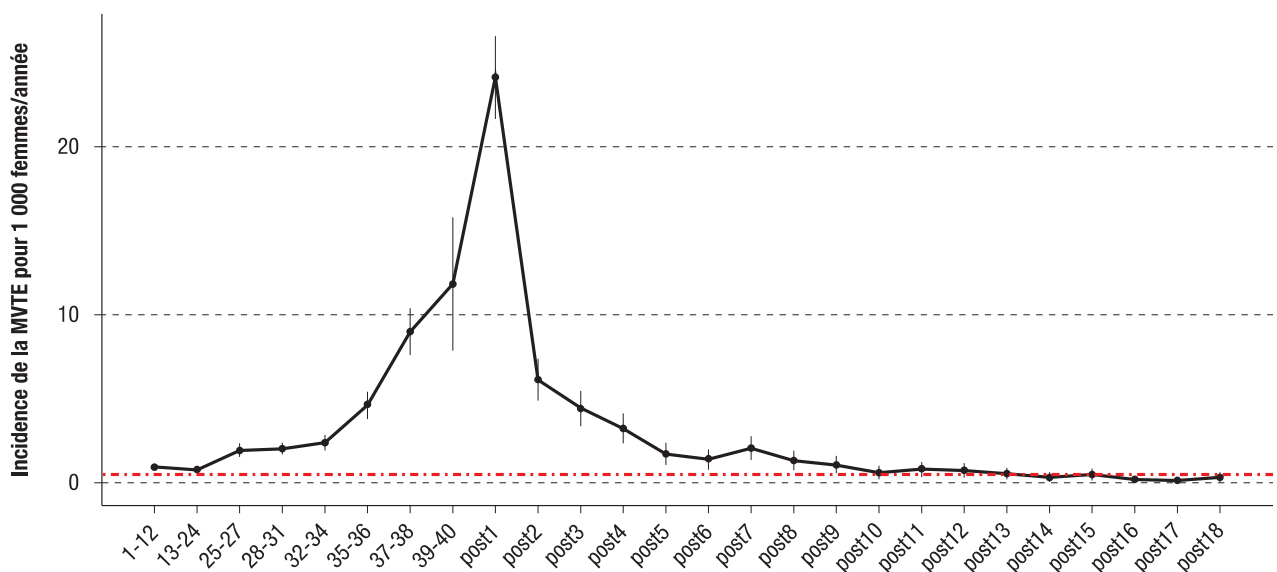


Figure 13 : Incidence de la MTEV pour 1000 femmes/année en France entre 2009 et 2013 d'après Olie *et al*⁹

L'étude de Chan *et al* montre que dans 58 à 87% des cas, il s'agit d'une thrombose veineuse profonde, le plus souvent du membre inférieur gauche⁹⁹. Dans le post-partum, l'incidence des embolies pulmonaires est quinze fois supérieure à l'incidence pendant la grossesse⁶.

A. Modification physiologique de l'hémostase durant la grossesse

La grossesse est une période de modifications anatomiques et physiologiques spécifiques, notamment vis-à-vis de la coagulation. Ces mécanismes expliquent l'augmentation de risque d'ETEVE comme décrit dans la triade de Virchow en 1865 : hypercoagulabilité, stase veineuse et lésions vasculaires (Figure 14).

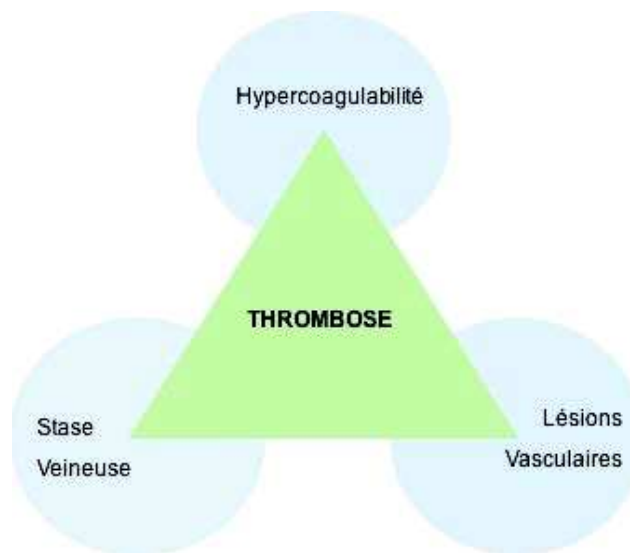


Figure 14 : Triade de Virchow

1. Hypercoagulabilité

Lors de la grossesse, des modifications physiologiques des facteurs de la coagulation se mettent en place permettant de prévenir les hémorragies au cours de l'accouchement ou en cas de fausse-couche. L'état d'hypercoagulabilité est expliqué par ^{100,101} :

- L'augmentation significative de la concentration des facteurs pro coagulants V, VII, VIII, IX, X, XII, du facteur de Willebrand et du fibrinogène.
- La diminution de la fibrinolyse par réduction de l'activité du t-PA secondaire à l'augmentation du PAI-1 et surtout à la sécrétion par le placenta de PAI-2.
- La diminution des inhibiteurs de la coagulation: l'antithrombine et la protéine S.

Concernant la protéine C, sa concentration varie peu pendant la grossesse comparativement à celle des femmes non enceintes, elle a tendance à légèrement augmentée tout en restant dans des taux normaux ¹⁰².

2. Stase veineuse

Sur le plan anatomique, l'augmentation progressive de volume de l'utérus gravide entraîne une stase veineuse dès le premier trimestre de la grossesse par compression veineuse pelvienne. La stase veineuse est également favorisée par la vasodilatation induite par la progestérone et la compression par l'utérus de la veine iliaque commune gauche à son croisement avec l'artère commune iliaque droite (pulsatile) ¹⁰³.

3. Lésions vasculaires

Elles sont occasionnées par des mécanismes de compression veineuse pendant la grossesse, aggravées par les extractions instrumentales au cours de l'accouchement physiologique ou par la césarienne ¹⁰³.

4. Concentration de la protéine S au cours de la grossesse

Dès 1986, Comp *et al* ont décrit les variations des concentrations de PS au cours de la grossesse ⁶⁰. Une diminution progressive des concentrations de PS totale et libre ainsi que de son activité sont observées tout au long de la grossesse. Cette diminution débute très rapidement entre la 6^{ème} et la 12^{ème} semaine d'aménorrhée, avec une grande variabilité entre les femmes. Les mécanismes aboutissant à ces diminutions ne sont pas encore totalement élucidés. Une des explications serait l'augmentation du taux de C4bBP au cours de la grossesse qui entraînerait une augmentation du taux de PS liée. L'hémodilution en cours de grossesse est aussi une hypothèse pour expliquer la diminution des taux de PS ¹⁰⁴⁻
¹⁰⁶.

En 2009, Abassi-Ghanavati *et al* ont proposé dans une revue de la littérature des seuils pour les dosages des différents marqueurs de la coagulation au cours de la grossesse. Notons que les rangs de normalité sont extrêmement larges pour tous les dosages (Tableau 12).

Tableau 12 : Variations des facteurs de la coagulation au cours de la grossesse d'après Abassi-Ghanavati *et al*¹⁰⁷

Facteurs de la coagulation	Hors grossesse	Premier trimestre	Deuxième trimestre	Troisième trimestre
Protéine S libre (%)	70 - 140	39 - 105	27 - 101	33 - 101
Protéine S totale (%)	70 - 140	34 - 133	19 - 113	20 - 65
Protéine S activité (%)	65 - 140	57 - 95	42 - 68	16 - 42
Protéine C activité (%)	70 - 130	78 - 121	83 - 133	67 - 135
Antithrombine activité (%)	70 - 130	89 - 144	88 - 112	83 - 116
D-Dimères (µg/mL)	0,22 - 0,74	0,05 - 0,95	0,32 - 1,29	0,13 - 1,7
Facteur V (%)	50 - 150	75 - 95	72 - 96	60 - 88
Facteur VII (%)	50 - 150	100 - 146	95 - 153	149 - 353
Facteur VIII (%)	50 - 150	90 - 210	97 - 312	143 - 353
Facteur IX (%)	50 - 150	103 - 172	154 - 217	164 - 235
Facteur XI (%)	50 - 150	80 - 127	82 - 144	65 - 123
Facteur XII (%)	50 - 150	78 - 124	90 - 151	129 - 194
Facteur de Willebrand (%)	75 - 125	NR	NR	121 - 260

B. Facteurs de risque d'ETEV pendant la grossesse

De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs de risque de MTEV durant la grossesse et le post-partum ^{4,103,108-112}.

L'antécédent personnel d'ETEV avant la grossesse est le facteur de risque le plus élevé d'ETEV dans toutes les études. Il augmente de façon importante le risque d'ETEV avec un risque relatif mesuré à 24,8 (17 – 36 ; IC95%) ¹⁰⁸. Le tableau 13 résume les différents facteurs de risque d'ETEV au cours de la grossesse et du post-partum, issus des différentes études.

Tableau 13 : Synthèse des principaux facteurs de risque de survenue d'EVEV pendant la grossesse en dehors des thrombophilies biologiques, adapté des références ^{108,112,113}

Facteurs de risque	OR à IC 95%
Pré existants	
Antécédent personnel d'EVEV	24,8 (17 -36)
Obésité	
Thrombose antépartum	1,8 (1,3 – 2,4)
Thrombose postpartum	3,4 (2,0 – 5,5)
Age > 35 ans	2,1 (2,0 – 2,3)
Tabagisme	
Thrombose antépartum	2,1 (1,3 – 3,4)
Thrombose postpartum	3,4 (2,0-5,5)
Diabète	2,0 (1,4 – 2,7)
Hypertension artérielle	1,8 (1,4 – 2,3)
Maladie inflammatoire de l'intestin	
Thrombose antépartum	1,72 (1,22 – 2,43)
Thrombose post partum	2,10 (1,33 – 3,30)
Drépanocytose	6,7 (4,4 – 10,1)
Syndrome des antiphospholipides	15,8 (10,9 – 22,8)
Lupus	8,7 (5,8 – 13,à)
Liés à la grossesse et au mode d'accouchement	
Grossesse gémellaire	2,6 (1,1 – 6,2)
Immobilisation	
Thrombose antepartum	7,7 (3,2 – 19,0)
Thrombose postpartum	10,8 (4,0 – 28,8)
Assistance médicale à la procréation	
Grossesse unique	4,3 (2,0 – 9,4)
Grossesse gémellaire	6,6 (2,1 – 21,0)
Césarienne	
Programmée	1,3 (0,7 – 2,2)
En urgence	2,7 (1,8 – 4,1)
Hémorragie du postpartum	
Sans chirurgie	4,1 (2,3 – 7,3)
Avec chirurgie	12 (3,9 – 36,9)
Infection	
Accouchement par voie basse	20,2 (6,4 – 63,5)
Césarienne	6,2 (2,4 – 16,2)
Pré-éclampsie	
Sans RCIU	3,1 (1,8 – 5,3)
Avec RCIU	5,8 (2,1 – 16)

C. Risque d'ETEV, grossesse et thrombophilie

Le fait d'être porteur d'une thrombophilie biologique constitue un des facteurs de risque majeur d'ETEV pendant la grossesse et le post-partum avec un OR à 51,8 (38,7 – 69,2 ; IC95%)¹⁰³.

Les données sur le risque associé aux différentes thrombophilies biologiques pendant la grossesse sont limitées et notamment pour certaines thrombophilies biologiques.

Dans les années 90, 3 études rétrospectives se sont intéressées à la fréquence de ETEV chez les femmes enceintes porteuses d'un déficit en inhibiteur de la coagulation. Les études de Pabinger *et al* et de Conard *et al* ont inclu des femmes et leurs apparentés ayant ou non un antécédent d'ETEV, et n'ayant bénéficié d'aucune prévention pendant la grossesse^{114,115}. Friederich *et al* n'a inclu que des apparentés n'ayant pas d'antécédent d'ETEV ou de thrombophilie¹¹⁶. Les résultats sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Fréquence des ETEV chez les femmes enceintes porteuses d'un déficit en inhibiteur de la coagulation¹¹⁴⁻¹¹⁶

Auteur / Année		Déficit en PS	Déficit en PC	Déficit en AT
Conard <i>et al</i> , 1990	Nombre de grossesses	74	31	50
	ETEV	5 (16%)	14 (20%)	18 (36%)
	Grossesse	0 (0%)	3 (4%)	7 (14%)
	Post-partum	5 (16%)	12 (17%)	11 (25%)
Pabinger <i>et al</i> , 1992	Nombre de grossesses	71	60	45
	ETEV	19 (27%)	9 (15%)	21 (46%)
	Grossesse	4 (6%)	6 (10%)	18 (40%)
	Post-partum	15 (22%)	3 (5%)	3 (11%)
Friederich <i>et al</i> , 1996	Nombre de grossesses	76	60	33
	ETEV	5 (7%)	1 (1,7%)	1 (3%)
	Grossesse	0	1	1
	Post-partum	5	0	0

En 2006, Robertson *et al*, dans une revue de la littérature¹¹⁷, ont mis en évidence les niveaux de risque d'ETEV pendant la grossesse en fonction du type de thrombophilie. Au total 79 études ont été incluses : 63 études cas – témoins, 13 études de cohortes et 3 essais

randomisés. Le risque d'EVEV le plus important était retrouvé pour la mutation homozygote du facteur V Leiden OR 34,4 (9,86 – 120,05 ; IC95%), vient ensuite la mutation homozygote du FII OR 26,36 (1,24 – 559,29 (IC95%). Le risque d'EVEV associé au déficit en protéine S était étudié dans seulement 3 études et estimait un OR à 3,19 (1,46 – 6,88 ; IC95%) (Tableau 15).

Tableau 15 : Risque d'EVEV pendant la grossesse et déficit en protéine S d'après Robertson *et al*¹¹⁷

Auteur / Année	Type d'étude	Nombre de DPS ayant eu un EVEV / Nombre total de DPS	OR (IC à 95%)
Grandone <i>et al</i> , 1998	Cas - témoins	1 / 1	15,43 (0,62 – 385,44)
Gerhardt <i>et al</i> , 2000	Cas - témoins	13 / 24	2,79 (1,20 – 6,45)
Martinelli <i>et al</i> , 2002	Cas - témoins	2 / 3	3,95 (0,35 – 44,0)
Total		16 / 28	3,19 (1,48 – 6,88)

Les mutations hétérozygotes du FVL, FII et les autres déficits en anticoagulant étaient également associés à une augmentation importante du risque d'EVEV en cours de grossesse avec des OR compris entre 4 et 8. Les résultats sont présentés dans le tableau 16¹¹⁷.

Tableau 16 : Risque de maladie thromboembolique veineuse associé aux thrombophilies autres que le déficit en protéine S au cours de la grossesse d'après Roberston *et al*¹¹⁷

Thrombophilie biologique	Nombre de patientes	OR (IC à 95%)
Mutation du facteur V homozygote	91	34,4 (9,86 – 120,05)
Mutation du facteur V hétérozygote	226	8,32 (5,44 – 12,7)
Mutation du facteur II homozygote	2	26,36 (1,24 – 559,25)
Mutation du facteur II hétérozygote	61	6,80 (2,46 – 18,77)
Déficit en antithrombine	11	4,69 (1,30 – 16,96)
Déficit en protéine C	32	4,76 (2,15 – 10,47)

Plus récemment, en 2017, Croles *et al*¹², dans une méta-analyse, ont recensé 36 études (12 cas-témoins, 15 études de cohorte familiale, 9 études de cohorte non familiale) s'intéressant au 1^{er} EVEV en cours de grossesse ou du post-partum et contenant des informations sur les différentes thrombophilies. Au total, environ 42000 grossesses ont été recensées parmi

lesquelles presque 6000 femmes étaient porteuses d'une thrombophilie biologique. Cette méta-analyse montre, comme Robertson *et al*, un risque d'EVEV plus important pour les femmes porteuses de la mutation homozygote du facteur V Leiden OR 35,8 (0,4 – 137,8 ; IC95%). Les mutations combinées du facteur V et du facteur II, non décrite par Robertson *et al*, sont également associées à un risque important d'EVEV OR 21,2 (1,6 – 89 ; IC95%). Les mutations hétérozygotes du FVL, FII et les déficits en inhibiteur de la coagulation sont associés à une augmentation importante du risque d'EVEV en cours de grossesse (Tableau 17).

Tableau 17 : Risque d'EVEV au cours de la grossesse en fonction du type de thrombophilie d'après Croles *et al*¹²

Type de thrombophilie	Nombre de femmes ayant eu un EVEV / Nombre total de femmes ayant une thrombophilie	Odd Ratio (IC à 95%)
Mutation FV homozygote	27 / 80	35,8 (0,4 – 137,8)
Mutation FV hétérozygote	305 / 3345	6,4 (4,0 – 9,7)
Mutation combinée FV + FII	45 / 242	21,2 (1,6 – 89)
Mutation FII homozygote	4 / 5	21,1 (0,0 – 727,4)
Mutation FII hétérozygote	94 / 1433	5,1 (2,6 – 9,8)
Déficit en AT	48 / 153	9,5 (1,6 – 31,9)
Déficit en PC	49 / 180	9,3 (2,1 – 43,1)
Déficit en PS	53 / 192	7,0 (1,3 – 21,9)

Concernant le déficit en protéine S, l'analyse n'a porté que sur 10 études parmi lesquelles 7 étaient de très bonne qualité. Le risque d'EVEV était significativement augmenté avec un OR à 7,0 (1,3 – 21,9 ; IC95%) lorsque les 10 études étaient analysées. Il perdait sa significativité lorsque l'analyse n'était réalisée qu'avec les 7 meilleures études avec un OR à 6,9 (0,2 – 24,6 ; IC95%) (Tableau 18).

Tableau 18 : Risque d'EVEV au cours de la grossesse associé au déficit en protéine S en fonction du type d'étude d'après Croles *et al*¹²

Type d'étude	OR (IC à 95%)
Etudes cas-témoins	6,7 (0,2 – 34,7)
Etude de cohorte	7,2 (0,0 – 35,4)
Etude requérant un EVEV confirmé	7,0 (1,3 - 21,9)
Etudes de très bonne qualité	6,9 (0,2 – 24,6)
Total	7,0 (1,3 – 21,9)

Dans un second temps, Croles *et al* se sont intéressés à l'impact des antécédents familiaux. Seules 4 études de cohorte familial étaient disponibles dans le cas du déficit en protéine S. Le risque absolu global d'EVEV pendant la grossesse et le post partum associé au déficit en protéine S était de 4,8% (0,0 – 20 ; CrI 95%). Le risque absolu en antépartum et en post partum a été calculé séparément et était respectivement de 0,9% (0,0 – 3,7 ; CrI 95%. CrI : intervalle de crédibilité) et 4,2% (0,7 – 9,4 ; CrI 95%).

D. Scores et modèles prédictifs du risque d'EVEV pendant la grossesse

L'évaluation du risque d'EVEV au cours de la grossesse est un enjeu important pour le clinicien et les patientes ayant une thrombophilie. Comme décrit précédemment ce risque est dépendant de plusieurs facteurs non seulement cliniques mais aussi biologiques. Ces facteurs de risque doivent être identifiés idéalement avant la grossesse et réévalués tout au long de celle-ci afin que la stratégie de prise en charge soit optimale.

En 2005, Dargaud *et al*¹¹⁸ ont proposé le score de Lyon permettant d'évaluer le risque d'EVEV en cours de grossesse (Tableau 19). Ce score reposait sur les données de la littérature. Les trois principaux critères du score étaient un antécédent personnel d'EVEV, une thrombophilie connue et des facteurs de risque contemporains et dépendant de la grossesse en cours (Tableau 19). Ce score a été évalué rétrospectivement dans un premier temps¹¹⁸. Dans un second temps, une étude prospective multicentrique a été réalisée entre janvier 2005 et janvier 2015¹¹⁹. Au total 445 patientes enceintes ont bénéficié de l'évaluation de leur risque thromboembolique. Parmi elles, 279 patientes avaient un antécédent d'EVEV, 299 femmes étaient porteuses d'une thrombophilie. Cent cinquante huit (35,5%) patientes avaient un risque modéré avec un score < 3, 153 (34,4%) avaient un haut risque avec un score compris entre 3 et 5, et 134 (30,1%) avaient un très haut risque avec un score ≥ 6 . Parmi les patientes ayant un risque modéré, 99 ont été reclassées en score à très haut risque du fait de l'évolution de leur grossesse. Toutes les patientes ont bénéficié d'une contention veineuse élastique pendant toute la grossesse et d'un traitement préventif par anticoagulant dans les 6 semaines du post-partum en cas d'AVB, ou pendant 8 semaines en cas de césarienne. Les patientes à haut risque ont reçu une prophylaxie à partir du 3^{ème} trimestre, celles à très haut risque ont été traitées durant toute la grossesse. Deux EVEV (0,37%) ont été observés pendant la grossesse, l'un chez une patiente avec un score < 3 et l'autre chez une patiente avec un score ≥ 6 . Quatre EVEV (0,73%) ont été observés en post-partum (3 patientes avaient un score 3-5, une avait un score ≥ 6). Aucun épisode d'EP n'a été observé durant l'étude. Le taux d'hémorragie a été de 0,37% (2 cas dont un non lié à la prise d'HBPM).

Tableau 19 : Score de Lyon d'après Dargaud et al¹¹⁸

Facteurs de risque	Points
Antécédent personnel d'EVEV	
• Pendant la grossesse et 6 semaines du post-partum Ou thrombose veineuse cérébrale Ou embolie pulmonaire massive Ou thrombose veineuse dans l'enfance avant 16 ans	6
• EP spontanée ou TVP	3
• Facteur de risque transitoire induisant une EP ou une TVP	2
• Facteur de risque transitoire induisant une TVP distale	1
Si antécédent personnel d'EVEV	
• EVEV récurrents	3
• Séquelles post thrombotiques	3
• EVEV recent < 2 ans	2
Thrombophilies	
• Déficit en antithrombine, anticoagulant circulant, anticorps anti phospholipides	6
• Déficits combinés et mutations homozygotes	3
• Déficit en PC, PS, mutation FV +/-, mutation FII +/-	1
• Antécédents familiaux d'EVEV sévères ou récurrents, si pas de thrombophilie	1
Facteurs de risque en lien avec la grossesse en cours	
• Immobilisation, alitement	2
• Grossesse gémellaire	1
• Age > 35 ans	1
• Obésité IMC > 30 kg/m ²	1

Le score total est obtenu en additionnant les points pour chaque risque.

Score < 3 : risque modéré -> pas de traitement

Score 3-5 : haut risque -> HBPM préventif pendant le 3^{ème} trimestre

Score ≥ 6 : très haut risque -> HBPM préventif pendant toute la grossesse

Sur la base du score de Lyon, Chau *et al*¹²⁰ ont proposé en 2019 de compléter les facteurs de risque en ajoutant plusieurs items à l'aide des données de la littérature : multiparité (> 4), tabagisme actif (> 10 cigarettes par jour), varices, hypertension artérielle, RCIU, pré éclampsie, trait drépanocytaire, maladie inflammatoire intestinale, syndrome néphrotique, lupus, hémorragie du post-partum (>500mL), hystérectomie d'hémostase, embolisation ou ligature des artères utérines, sepsis, césarienne en urgence et syndrome des anti-phospholipides. Ce nouveau score prend en compte un nombre plus important de facteurs de risque d'ETEVE et surtout des facteurs propres au post-partum ce qui n'était pas le cas du précédent score (Tableau 20).

L'évaluation de ce score a été menée dans un premier temps (février à avril 2012) de façon rétrospective, puis il a été appliqué de façon prospective (février à avril 2015). Au total 1069 patientes ont été incluses dans cette étude : 557 (52,1%) en 2012 et 512 (47,9%) en 2015. Au regard du score de Chau *et al* les patientes ont toutes été sous traitées en 2012 alors que près de 89% des patientes ont reçu un traitement adéquat en 2015. Le taux d'ETEVE était de 2,8/1000 grossesses. Deux cas d'ETEVE ont été rapportés, l'un en 2012 chez une patiente ayant un score rétrospectif égal à 0, l'ETEVE était une TVP bilatérale à 2 mois de l'accouchement. Le second cas a eu lieu en 2015, la patiente a eu une TVP à 2 mois de l'accouchement, elle avait un score égale à 1 et n'avait pas porté de bas de contention comme préconisé. En 2015, un cas de thrombose de l'artère ophthalmique a également été rapporté dans le post-partum chez une patiente qui avait un score à 3 et bien qu'un traitement par HBPM prophylactique avait été prescrit.

Tableau 20 : Evaluation du risque d'EVEV en cours de grossesse d'après Chau *et al*¹²⁰

Facteurs de risque	Points
Age > 35 ans	1
Parité > 4	1
IMC > 30 kg/m ²	1
Tabagisme actif > 10 cigarettes par jour	1
Grossesse multiple	1
Varices	1
Hypertension artérielle	1
Retard de croissance intra utérin	1
Pré éclampsie	1
Trait drépanocytaire	1
Maladie inflammatoire intestinale	1
Syndrome néphrotique	1
Lupus	1
Sepsis	2
Immobilisation > 1 semaine	2
Hémorragie du post- partum > 500mL	1
Césarienne en urgence	2
Hystérectomie d'hémostase, embolisation ou ligature des artères utérines	3
Thrombophilies	
Syndrome des anti phospholipides	6
Déficit en AT, mutations homozygotes ou combinés	3
Thrombophilie avec antécédent familial d'EVEV	3
Déficit en PC ou PS	1
Mutation hétérozygote du facteur VL ou FII	1
Antécédent familial d'EVEV au premier degré	3
Antécédent personnel d'EVEV	
EP ou TVP spontanée ou induite par le prise d'oestrogènes	6
EVEV avant la grossesse, TVC ou embolie pulmonaire massive	6
EVEV pendant l'enfance ou EVEV récidivant	6
TVP ou EP avec un facteur de risque transitoire	3

Le score final se calcule en additionnant les points correspondant à chaque facteur de risque.

Score = 0 : pas de contention veineuse ; score 1 – 2 : contention veineuse catégorie 2 ; score 3 – 5 : contention veineuse catégorie 2 et HBPM pendant 6 semaines en post-partum ; score ≥ 6 : contention veineuse catégorie 2, HBPM pendant toute la grossesse et 6 semaines en post-partum

Il faut remarquer qu'aucun des scores décrits ne prend en compte l'obtention de la grossesse par AMP, alors que nous avons vu précédemment que c'est un facteur de risque d'EVEV (Tableau 13).

Le score STRATHEGE a été publié en 2010 par une équipe de 19 experts français¹²¹. Une liste de facteurs de risque a été établie en analysant la littérature selon la méthode Delphi. La stratification du risque et le calcul du score reposent sur 4 catégories d'évènements :

- Antécédents personnels ou familiaux d'ETEVE
- Pathologies foeto-placentaires
- Type de thrombophilie
- « autres facteurs de risque ».

C'est aujourd'hui un des scores les plus utilisés pour la prescription des traitements anticoagulants préventifs pendant la grossesse (Tableau 21). Dans tous les cas, une contention veineuse élastique est recommandée dès le début de la grossesse.

Tableau 21 : Score STRATHEGE d'après Chauleur *et al* ¹²¹

Antécédents personnels et/ou familiaux de maladie thromboembolique veineuse	Score
Antécédents multiples de MTEV (TVP proximale ou EP) ou anticoagulants au long cours	12
Antécédents unique de MTEV (*)	
EP ou TVP proximale	5
TVP surale	2
(*) avec facteur déclenchant	- 2
(*) pendant une grossesse, en post-partum ou sous contraception oestroprogestative (durant les premiers mois de traitement)	+ 1
Antécédents familiaux de MTEV proximale idiopathique et/ou multiple et/ou sévère chez les apparentés au 1 ^{er} degré	2
Antécédents familiaux de MTEV non sévère : distale et/ou avec facteur déclenchant et/ou de survenue après 60 ans	0
Antécédents personnels de maladie thromboembolique artériels (AVC, vascularite, embol artériel, maladie athéromateuse symptomatique)	0/A
Thrombophilie	
Déficit en antithrombine	10
Déficit en protéine C ou en protéine S	4
Facteur V Leiden, Facteur II 20210 A polymorphisme :	
Hétérozygote	3
Homozygote	5
Double hétérozygote	4
Syndrome des antiphospholipides +/- pathologie foeto-placentaire	9/A
Syndrome des antiphospholipides + thrombose artérielle et/ou veineuse	12
Pathologie foeto-placentaire	
Mort fœtale intra utéro	+2/A
Antécédents de fausses couches précoces (≥ 3) ou un antécédent de fausse couche tardive (≥ 9 semaines)	0/A +1/A
Antécédents de pré-éclampsie, de HELLP syndrome ou de décollement rétroplacentaire	+2/A
Retard de croissance intra utérin	
Autres facteurs de risque	
Grossesses multiples > 3, insuffisance veineuse superficielle, âge > 35 ans, obésité, syndrome post-thrombotique, lupus érythémateux disséminé sans anticoagulant circulant	0

A : Aspirine à faible dose, en l'absence de traitement préventif par anticoagulant à dose curative dès le début de la grossesse

Le score est obtenu en additionnant les points.

Score 1 – 3 : anticoagulant à dose préventive pendant 6 semaines en post-partum

Score = 4 : anticoagulant à dose préventive dès le 3^{ème} trimestre de la grossesse et pendant 6 semaines en post-partum

Score 5 – 11 : anticoagulant à dose préventive pendant toute de la grossesse et pendant 6 semaines en post-partum

Score = 12 : anticoagulant à dose curative pendant toute de la grossesse en post-partum

E. Recommandations des sociétés savantes

La plupart des recommandations issues des sociétés savantes nationales ^{122,123} et internationales ¹²⁴⁻¹²⁸ classe le risque d'EDEV en faible, modéré, élevé ou très élevé en fonction des différents facteurs de risque. Cette classification permet d'évaluer l'indication d'un traitement et la dose d'antiocoagulant à proposer aux patientes.

A l'échelle nationale, l'HAS a publié en 2003 des recommandations pour la prévention des risques thrombotiques et placentaires ¹²² (Tableaux 22 et 23).

Tableau 22 : Catégorie de risque de MTEV selon la HAS 2003

Risque majeur	<ul style="list-style-type: none"> - Malades traitées définitivement par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie - Déficit en AT symptomatique * - SAPL (clinique et biologique)
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de MTEV, sans facteur déclenchant, avec ou sans facteurs biologiques de risque - Les facteurs biologiques de risque suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : <ul style="list-style-type: none"> statut hétérozygote pour le déficit en PC ou en PS statut homozygote pour le facteur V Leiden statut homozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II anomalies combinées
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant et sans facteur biologique de risque - Les facteurs biologiques de risque suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : <ul style="list-style-type: none"> statut hétérozygote pour le facteur V Leiden statut hétérozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II - Facteurs de risque tirés de la clinique : <ul style="list-style-type: none"> césarienne (surtout en urgence) âge > 35 ans 1 ou plusieurs facteurs prédisposants cliniques : obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA 1 ou plusieurs facteurs prédisposants obstétricaux : multiparité > 4, pré-éclampsie, allègement prolongé, etc.) maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI, infection, etc.)
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> - Âge < 35 ans - Sans autre facteur de risque associé

* Pour les formes asymptomatiques, l'évaluation du risque, majeur ou élevé, est établie au cas par cas selon notamment l'importance des antécédents familiaux.

Tableau 23 : Traitement selon le niveau de risque de MTEV maternelle d'après la HAS 2003

Risque faible	Risque modéré	Risque élevé	Risque majeur
Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse et le <i>post-partum</i>	1. Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse 2. Traitement préventif par HBPM à doses fortes (enoxaparine 4 000 UI/j ou dalteparine 5 000 UI/j) 6 à 8 semaines dans le <i>post-partum</i> . La durée peut être plus courte lorsque le risque est plus faible (âge > 35 ans ou césarienne sans autre facteur de risque)	1. Traitement préventif fortes doses par HBPM au 3 ^e trimestre (par ex. : enoxaparine 4 000 UI/j), prolongé 6 à 8 semaines dans le <i>post-partum</i> 2. Peut être débuté avant si facteurs de risque surajoutés, ou 4 à 6 semaines avant le moment de la survenue d'une précédente TVP ou embolie pulmonaire	Traitement curatif par HNF au 1 ^{er} trimestre, puis par HBPM aux 2 ^e et 3 ^e trimestres. AVK durant 3 mois dans le <i>post-partum</i> au minimum

En 2013, l'Agence de Biomédecine (ABM) a proposé des recommandations pour la prévention des ETEV chez les femmes en cours de stimulation ovarienne selon leur niveau de risque ¹²⁹ (Tableau 24).

Tableau 24 : Schéma de prévention selon de niveau de risque d'après l'ABM 2013 ¹²⁹

Risque global	Risque clinique	Risque biologique	Prévention
Très élevé	ATCD personnel d'ETEV récidivants avec traitement au long cours par les AVK ou par les nouveaux anti-coagulants	Déficit en AT ou SAPL dans la majorité des cas	HBPM à dose curative pendant la stimulation ovarienne et la grossesse HBPM à dose préventive 4 heures à 6 heures après l'accouchement HBPM dose curative à partir du lendemain Reprise des AVK
Élevé	ATCD personnel idiopathique, ou associé à une grossesse ou à un traitement par œstrogènes	Avec ou sans thrombophilie	HBPM à dose préventive pendant la stimulation, la grossesse et le post partum (6 semaines) *
	ATCD personnel avec FR transitoire	Thrombophilie majeure	
Modéré	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Thrombophilie majeure	HBPM dose préventive débutée après la ponction d'ovocytes poursuivie pendant 3 semaines en l'absence de grossesse, pendant 3 mois en cas de grossesse, puis post-partum (6 semaines) **
	ATCD personnel avec FR transitoire	Pas de thrombophilie majeure	
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Présence d'une autre thrombophilie ou non	
Non défini	SHO sévère pas d'ATCD personnel ni familial d'ETEV	Pas de thrombophilie majeure Présence d'une autre thrombophilie non majeure	HBPM à dose préventive poursuivie pendant 3 semaines en l'absence de grossesse, pendant 3 mois en cas de grossesse **
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Pas de thrombophilie	Attitude à définir au cas par cas : - surveillance clinique - ou HBPM dose préventive, surtout si déficit en AT ou > 2 FR ou ATCD familial sévère (ex EP associée à grossesse ou à traitement par œstrogènes)
	Pas d'ATCD personnel ni familial	Thrombophilie détectée par hasard	
	Pas d'ATCD personnel, > 2 FR associés	Pas de thrombophilie	
Pas d'ATCD personnel ni familial	Pas de recherche de thrombophilie		Pas de prévention par HBPM sauf si SHO sévère

ATCD : antécédent ; ATCD familial : 1^{er} degré avant 50 ans ; FR : facteur de risque ; FR transitoire : intervention chirurgicale, immobilisation plâtrée, long voyage en avion. Thrombophilie majeure : déficit en AT hors tupe II HBS, mutation FVL ou FII homozygote, anomalie combinée ; FR associés : âge > 35 ans, obésité, immobilisation, grossesse gémellaire, multiparité, varices, long voyage.

HBPM dose préventive : 4000UI à 5000UI une fois par jour ; dose curative : enoxaparine ou datéparine 100UI/kg 2 fois par jour, tinzaparine 175UI/kg une fois par jour.

*dose préventive plus élevée (environ 6000UI une par jour) si déficit en AT, poids > 90kg, plus de 2FR associés

** dose préventive pendant les 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestres si plus de 2FR associés. Compression veineuse médicale en cas d'antécédent personnel de TVP des MI

F. Traitement anticoagulant au cours de la grossesse

Plusieurs traitements anticoagulants sont actuellement disponibles sur le marché français. Ils diffèrent selon leur mode d'action et leur galénique. Ci-dessous la liste des principaux anticoagulants prescrit¹³⁰ :

- Héparine non fractionnée (HNF)
- Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
- Fondaparinux (ARIXTRA®)
- Les héparinoïdes (danaparoïdes sodiques ORGARAN®)
- Les anti vitamine K (AVK)
- Anticoagulants oraux directs (AOD) ou nouveaux anticoagulants oraux (NACO).

Certains sont contre-indiqués en cours de grossesse. La prescription d'un tel traitement doit prendre en compte les risques fœtaux et maternels pendant la grossesse mais aussi au cours du post partum, surtout en cas d'allaitement.

- **risque fœtal**

Il est principalement lié au risque de foetopathie et d'hémorragie en cours de traitement. Les HNF et les HBPM ne traversent pas la barrière hématoplacentaire et peuvent donc être prescrit tout au long de la grossesse et pendant l'allaitement¹³¹.

Les données concernant le fondaparinux sont actuellement limitées, ce traitement est donc contre indiqué pendant la grossesse et en post partum en cas d'allaitement¹³².

Les héparinoïdes ne sont pas le traitement de première intention pendant la grossesse et l'allaitement, néanmoins les études chez l'animal sont rassurantes. Si un traitement antithrombotique de substitution n'est pas envisageable (par exemple en cas d'antécédent de TIH), le danaparoïde pourra être utilisé¹³³.

Les AVK passent la barrière placentaire et peuvent être à l'origine d'embryopathie et d'hémorragie fœtale¹³⁴ :

- Avant 6 semaines d'aménorrhée (SA) : pas de risque malformatif
- Entre 6 et 9 SA : 4 à 7% d'embryopathie (malformation du massif facial et du squelette axial, hypotrophie)

- Après 9 SA : 1 à 2% d'anomalies du système nerveux central.

Les AOD ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse, leur toxicité a été démontrée chez l'animal ¹³⁵.

- **risque maternel**

Le risque maternel est identique au risque en dehors de la grossesse : hémorragie, thrombopénie induite par l'héparine, ostéoporose dans les traitements prolongés, douleurs au point d'injection.

Les HBPM sont préférées aux HNF du fait d'une meilleure biodisponibilité, d'une plus longue demi-vie, d'une diminution du risque de TIH et d'ostéoporose. La littérature ne rapporte pas de risque accru de saignement chez la femme enceinte traitée par HBPM ^{136,137}. Les posologies des différentes HBPM sont rapportées dans le tableau 25.

Tableau 25 : Posologies des HBPM

DCI – nom commercial	Dose préventive	Dose intermédiaire	Dose curative
Enoxaparine (Lovenox®)	4000UI/0,4mL 1 injection SC/jour	6000 à 8000UI/J	100UI/kg/12h
Tinparine (Innohep®)	3500UI/3,5mL 1 injection SC/jour	4500 à 8000UI/J	175UI/kg/24h
Daltéparine (Fragmine®)	5000UI/0,2mL 1 injection SC/jour	5000 à 1000UI/J	100UI/kg/12h

En post partum en cas d'allaitement, parmi les AVK, seuls la warfarine (Coumadine®) et l'acénocoumarol (Sintrom®) peuvent être prescrits du fait d'un faible passage dans le lait maternel et de l'absence de modification des test de coagulation chez les enfants allaités

NOTRE ETUDE

I. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le risque d'EDEV au cours de la première grossesse chez les patientes porteuses d'un déficit en protéine S, et d'évaluer les facteurs de risque associés afin d'adapter au mieux les stratégies de prévention des EDEV pendant la grossesse et le post-partum.

II. PATIENTES ET METHODE

Nous avons réalisé une étude retrospective avec analyses des données de 307 femmes porteuses d'un déficit en protéine S. Il s'agit d'une étude unicentrique de femmes ayant consulté à L'Hôtel Dieu ou à l'hôpital Cochin, à Paris, entre janvier 2000 et avril 2019.

Le recueil des données a été réalisé à partir des données disponibles dans les dossiers médicaux des patientes à l'aide d'un questionnaire rédigé au préalable (Annexe 1).

Les informations concernant les données démographiques, cliniques, les antécédents personnels et familiaux ainsi que les éventuelles prise de traitement étaient renseignées. Les deux premiers évènements thromboemboliques documentés étaient détaillés selon la date de survenue de l'évènement, sa localisation, les facteurs favorisants et les modalités du traitement. Enfin, la dernière partie du questionnaire décrivait le déroulement de la première grossesse menée à terme.

Les patientes ont toutes bénéficié d'un dosage du taux de protéine S libre et de son activité dans le laboratoire d'hémostase de l'Hôtel-Dieu ou de l'hôpital Cochin.

L'analyse génétique a été réalisée par le Dr Alhenc-Gelas au laboratoire de génétique de l'hôpital Georges Pompidou à Paris. Elle n'était disponible que pour 57 patientes.

III. ANALYSE STATISTIQUE

L'ensemble des données recueillies a été codé puis saisi dans un tableau Excel. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel de traitement SAS.

Les tests statistiques utilisés pour les comparaisons des variables quantitatives à deux classes étaient le test t de Student (âge des femmes, âge de la 1^{ère} grossesse)

Le test du Chi 2 a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives (antécédents familiaux, ETEV avant la grossesse, autres thrombophilies associées, prévention thromboembolique pendant la grossesse et/ou le post-partum). La comparaison des types de déficit associés à un taux de PS libre < ou > à 30% a été effectuée soit à l'aide d'un test du Chi 2 à 3 classes, soit à l'aide d'un modèle d'analyse de variance.

Une première analyse générale descriptive de la population a été effectuée puis différentes analyses comparatives ont été faites en fonction :

- De l'existence d'un antécédent personnel d'ETEV avant la première grossesse
- De l'utilisation d'un traitement anticoagulant en prévention des ETEV au cours de la grossesse et du post-partum
- De la survenue d'un ETEV pendant la grossesse et le post-partum
- Du taux de protéine S libre
- Du type de déficit et du taux de protéine S libre (combinés)

La dernière partie de l'étude s'est intéressée à la comparaison de nos résultats et avec les résultats des études précédentes s'intéressant aux ETEV pendant la première grossesse de femmes présentant un déficit en antithrombine ou en protéine C, des mutations homozygotes du FV ou du FII ou des mutations hétérozygotes FV et FII réalisées dans le même service.

IV. RESULTATS

Parmi les 307 patientes ayant mené au moins une grossesse à terme, 235 ont été incluses dans l'étude, appartenant à 211 familles. Pour certaines femmes incluses, le dosage de PS a été réalisé alors qu'un traitement par AVK était en cours. Dans ce cas, nous avons inclus les femmes ayant un taux de PS <30 % et/ou pour lesquelles une mutation avait été retrouvée, confirmant ainsi un réel déficit. (Figure 15)

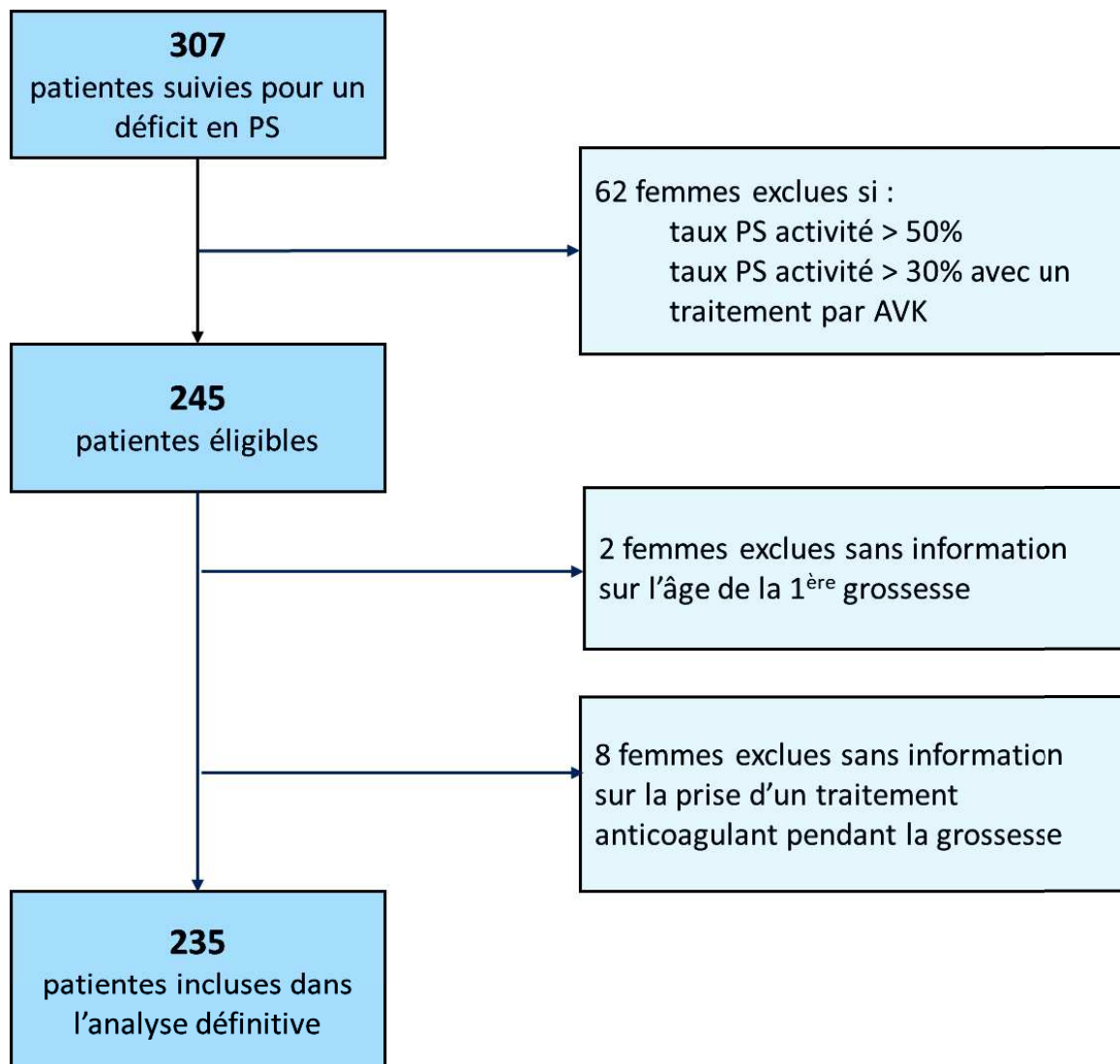


Figure 15 : Diagramme des flux

A. Analyse descriptive générale

L'âge moyen de la première grossesse des femmes incluses est de 27,1 +/- 4,9 ans. Le tableau 24 décrit les caractéristiques générales des 235 patientes. Dans l'analyse classant les patientes par type de déficit (qualitatif ou quantitatif), nous avons exclu les dosages de PS réalisés alors qu'un traitement par AVK était en cours. De plus, pour certains dosages le taux de PS libre (n = 1) ou l'activité (n = 2) était manquant, ils ont donc été également exclus. Le déficit quantitatif a été défini par un taux de PS libre < 50% et un taux de PS activité < 50%. Le déficit qualitatif a été défini par un taux de PS libre > 50% et une activité de la PS < 50%. Le déficit quantitatif, retrouvé chez 146 femmes (80,2%) était le déficit le plus représenté. Près de 40% des patientes avaient un taux de PS libre inférieur à 30%. Les patientes ayant un déficit qualitatif avaient toutes des taux de PS libre > 30% (n = 36).

Vingt neuf patientes (12,3%) étaient porteuses d'une autre thrombophilie associée au déficit en protéine S. Trente trois femmes (14%) avaient un antécédent personnel d'EVEV avant leur première grossesse et pour 44 d'entre elles (18,7%) le déficit en protéine S était connu. Près de 15% des femmes (n = 35) ont bénéficié d'un traitement par anticoagulant à dose préventive au cours de la grossesse. Cinquante trois patientes (22,6%) ont reçu ce traitement dans le post-partum. Il a été observé 22 EVEV au total, 7 au cours de la grossesse et 15 en post partum (Tableau 26).

Tableau 26 : Caractéristiques phénotypiques générales des patientes (n = 235)

Caractéristique des patientes	Répartition
Type de déficit en protéine S (n%)	Type quantitatif : 146/182 (80,2%) Type qualitatif : 36/182 (19,8%)
Taux de protéine S libre < 30% (n%)	74/195 (37,9%)
Taux de protéine S libre en fonction du type de DPS (n%)	< 30% - quantitatif : 72/149 (48,3%) > 30% - quantitatif : 74/149 (49,7%) > 30% - qualitatif : 36/36 (100%)
PS activité : moyenne +/- ET [rang]	29,6 +/- 14,1 [2,0 – 73,0]
PS libre antigène : moyenne +/- ET [rang]	34,9 +/- 18,9 [4,0 – 119,0]
Autres thrombophilies associées (n%)	29/235 (12,3%) FII +/- : 9* FVL +/- : 10* DPC : 2 Autre : 10* SAPL : 8 Hyperhomocystéinémie : 1 Déficit en plasminogène : 1
Antécédent personnel d'EVEV avant la grossesse (n%)	33/235 (14%)
Antécédents familiaux d'EVEV (n%)	167/235 (71,1%)
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré < 65 ans	145/235 (61,7%)
Déficit en protéine S connu avant la grossesse (n%)	44/235 (18,7%)
Année de découverte du déficit +/- ET [rang]	2004,5 +/- 5,8 [1986 – 2018]
Age de la première grossesse : moyenne +/- ET [rang]	27,1 +/- 4,9 [16,0 – 45,0]
Prévention thromboembolique pendant la grossesse (n%)	35/235 (14,9%)
Prévention thromboembolique pendant le post-partum (n%)	53/235 (22,6%)
EVEV au cours de la grossesse et le post-partum (n%)	22/235 (9,4%) 7 pendant la grossesse dont 5 TVP et 2 EP 15 pendant le post-partum dont 13 TVP et 2 EP

*une patiente FVL +/- et FII +/- et une patiente FII +/- et autre anomalie

B. Analyse descriptive en fonction de l'existence ou non d'un antécédent personnel d'EVEV avant la première grossesse

Parmi les 235 patientes, 33 ont eu EVEV avant leur première grossesse menée à terme. L'âge moyen au moment du premier EVEV était 23,2 +/- 5,2 ans. Sur les 33 événements, 39,4% (13/32) étaient des TVP isolées, 33,3% (11/33) associaient TVP et EP, 15,2% étaient des thromboses veineuses superficielles (TVS) isolées. Une patiente a eu un accident ischémique transitoire (AIT) dans le cadre d'un foramen ovale perméable, sans thrombose veineuse retrouvée. Aucune embolie pulmonaire isolée n'a été recensée (Figure 16). Les TVP étaient le plus souvent proximales (53,8%) et localisées du côté gauche (45,8%) (Figures 17 et 18).

Un facteur favorisant était retrouvé dans 87,9% des cas (29/33). Dans près de 55% des cas un facteur hormonal a été mis en évidence. Pour 9 femmes l'utilisation d'une contraception oestroprogestative était le seul facteur favorisant retrouvé. Une femme a eu un EVEV alors qu'elle utilisait une contraception par macroprogestatif. Huit patientes prenant une COP associée à un autre facteur favorisant (traumatisme, voyage, thrombophilie, tabac) ont eu un EVEV. Une patiente a eu un EVEV à la suite du traitement chirurgical d'une grossesse extra-utérine (GEU) (Figure 19).

Parmi ces 33 femmes, considérées comme symptomatiques, le taux de protéine S libre < 30% était significativement plus fréquent comparativement aux femmes asymptomatiques ($p = 0,04$). Le déficit quantitatif avec un taux de PS libre antigène < 30% était significativement supérieur dans ce groupe ($p = 0,04$). Vingt d'entre elles (60,6%) ont bénéficié d'un traitement préventif par anticoagulant pendant la grossesse. Huit événements thromboemboliques ont été observés, deux pendant la grossesse (6,1%) et six dans le post-partum (18,2%). Le nombre de récurrence pendant le post-partum était significativement supérieur dans ce groupe ($p = 0,003$). Le tableau 27 résume les caractéristiques des femmes en fonction d'un antécédent personnel ou non d'EVEV.

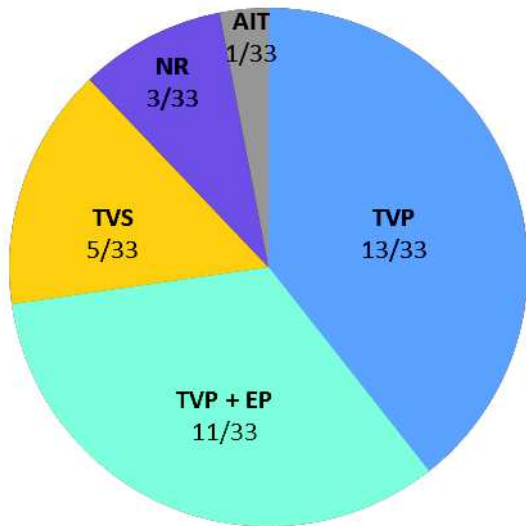


Figure 16: Type des ETEV survenus avant la grossesse (n = 33)

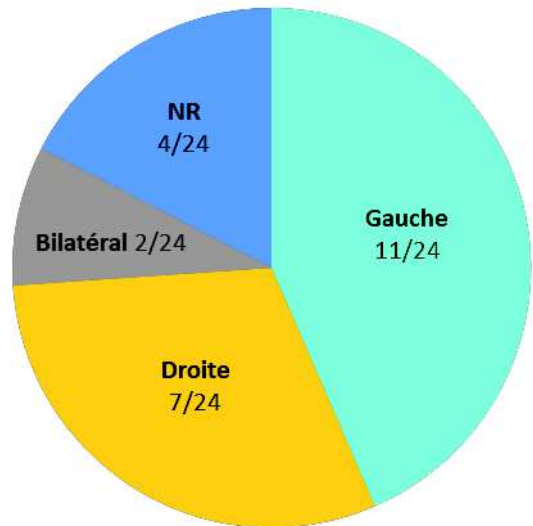


Figure 17 : Côté des TVP survenues avant la grossesse

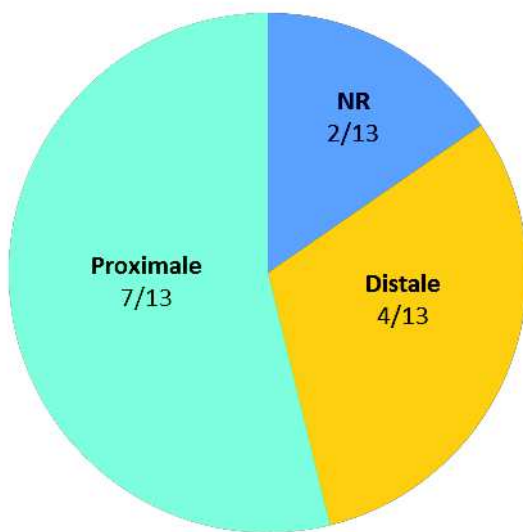
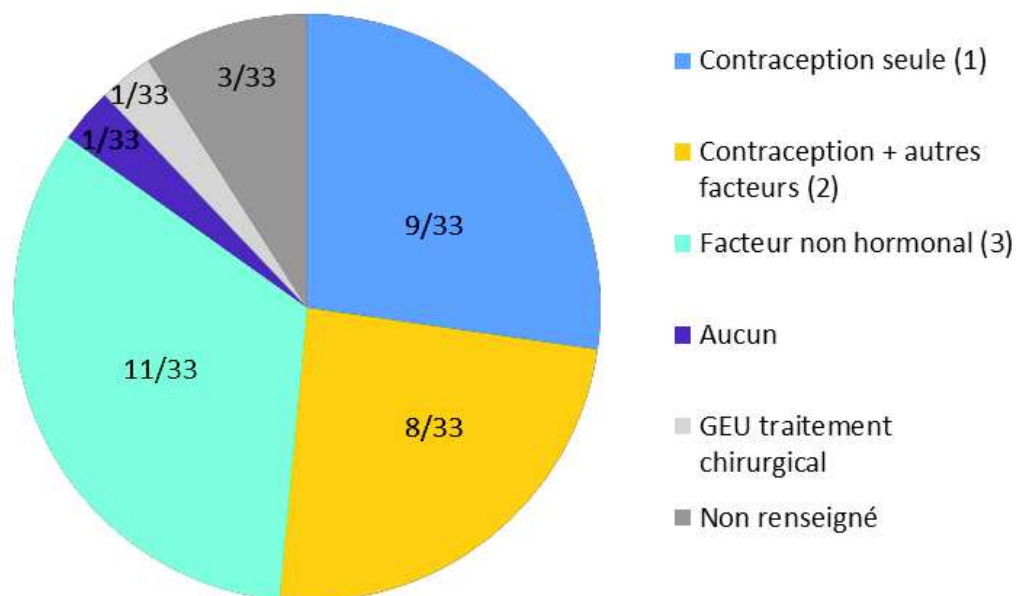


Figure 18 : Localisation des TVP isolées survenues avant la grossesse



1 : COP (n = 7) ; macroprogestatif (n = 1) ; non renseignée (n = 1)

2 : Traumatisme + FII +/- (n = 1) ; alitement (n = 1) ; tabac + immobilisation + SAPL (n = 1) ; FVL +/- (n = 1) ; traumatisme (n = 1) ; voyage (n = 2) ; tabac (n = 1)

3 : voyage (n = 6) ; surpoids (n = 1) ; chirurgie (n = 1) ; appendicectomie (n = 1) ; chirurgie + tabac (n = 1) ; position assise prolongée (n = 1)

Figure 19: Facteurs favorisant des ETEV survenus avant la grossesse

Tableau 27 : Caractéristiques phénotypiques des femmes en fonction de l'existence d'un antécédent personnel d'EVEV avant la grossesse (n = 235)

	Femmes symptomatiques*** n = 33	Femmes asymptomatiques n = 202	p
Type de déficit en PS (n%)	Quantitatif : 23/25 (92%) Qualitatif : 2/25 (8%)	Quantitatif : 123/157 (78,3%) Qualitatif : 34/157 (21,7%)	0,10
Taux de PS libre < 30% (n%)	15/27 (55,6%)	59/168 (34,9%)	0,04
Taux de protéine S libre en fonction du type de DPS (n%)	< 30% - quantitatif : 14/25 (56%) > 30% - quantitatif : 9/25 (36%) > 30% - qualitatif : 2/25 (8%)	< 30% - quantitatif : 58/157 (36,9%) > 30% - quantitatif : 65/157 (41,4%) > 30% - qualitatif : 34/157 (21,7%)	0,04
PS activité : moyenne +/- ET [rang]	25,8 +/- 14,1 [2,0 – 49,0]	30,2 +/- 14,0 [2,0 – 73,0]	0,10
PS libre antigène : moyenne +/- ET [rang]	28,2 +/- 18,1 [4,0 – 80,0]	36,0 +/- 18,8 [5,0 - 119]	0,03
Autres thrombophilies associées (n%)	4/33 (12,1%) FII +/- : 2 FVL +/- : 1 Autre : 1	25/202 (12,4%) FII +/- : 7 FVL +/- : 8* DPC : 2 Autre : 8**	NS
Antécédents familiaux d'EVEV (n%)	25/33 (75,8%)	142/202 (70,3%)	NS
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré < 65 ans	20/25 (80%)	125/138 (90,6%)	NS
Déficit en protéine S connu avant la grossesse (n%)	20/33 (60,6%)	24/202 (11,9%)	< 0,0001
Année de découverte du déficit +/- ET [rang]	2003,5 +/- 5,5 [1992 – 2014]	2004,7 +/- 5,9 [1986 – 2018]	NS
Age de la première grossesse : moyenne +/- ET [rang]	29,4 +/- 4,7 [20,0 – 38,0]	26,7 +/- 4,9 [16,0 – 45,0]	0,004
Prévention thromboembolique pendant la grossesse (n%)	20/33 (60,6%)	16/203 (7,9%)	< 0,0001
EVEV au cours de la grossesse (n%)	2/33 (6,1%)	5/202 (2,5%)	NS
Prévention thromboembolique pendant le post-partum (n%)	25/33 (75,8%)	715/202 (13,9%)	< 0,0001
EVEV pendant le post-partum (n%)	6/33 (18,2%)	9/202 (4,5%)	0,003

*une patiente FVL +/- et FII +/- ; **une patiente FII +/- et autre anomalie

*** patientes ayant eu un EVEV avant la grossesse

C. Fréquence des ETEV en fonction de l'utilisation ou non d'un traitement anticoagulant préventif pendant la grossesse

Le tableau 28 résume les caractéristiques des patientes ayant bénéficié ou non d'un traitement préventif par anticoagulant à dose préventive pendant la grossesse. Parmi les 35 patientes ayant reçu un traitement préventif, 57,1% avait un antécédent personnel d'ETEV avant la grossesse contre 6% des patientes sans prévention. Le taux de PS libre < 30% était significativement plus fréquent chez les patientes ayant reçu un traitement préventif ($p = 0,02$), la fréquence du déficit quantitatif avec un taux de PS libre < 30% était significativement plus importante dans ce groupe ($p = 0,007$).

L'âge de la première grossesse était significativement plus tardif, 30,1 ans +/- 3,2, chez les femmes ayant reçu un traitement préventif pendant la grossesse ($p < 0,0001$).

Dans le groupe des femmes ayant reçu une prévention, aucune n'a eu d'ETEV pendant la grossesse. Le traitement préventif initié pendant la grossesse a été poursuivi en post-partum pour toutes les patientes.

Le tableau 29 décrit les caractéristiques des femmes ayant reçu ou non un traitement préventif dans le post-partum, à l'exclusion des patientes ayant eu un ETEV pendant la grossesse. Un antécédent personnel d'ETEV avant la grossesse était retrouvé chez 50% des patientes ayant reçu un traitement préventif ($p < 0,001$). Le déficit quantitatif avec un taux de PS libre < 30% était significativement plus représenté chez les femmes ayant eu une prévention. Le taux de PS libre < 30% était plus fréquent dans ce groupe (48,8%). Cinq patientes (10,9%) qui ont eu un ETEV avaient reçu un traitement anticoagulant préventif.

Parmi les 46 femmes ayant reçu un traitement préventif dans le post-partum, 35 avaient débuté ce traitement pendant la grossesse. Une femme traitée pendant une semaine par anticoagulant à dose préventive et qui avait arrêté son traitement, a eu un ETEV pendant la 2^{ème} semaine du post-partum. Elle avait eu une grossesse gémellaire avec un accouchement prématuré par césarienne à 33 SA. Dans ce contexte, compte tenu de la durée d'anticoagulation, nous avons considéré qu'elle n'avait pas bénéficié d'un traitement

préventif. Parmi les 5 ETEV, deux ont eu lieu après l'arrêt du traitement à la 4^{ème} et 8^{ème} semaine du post-partum (Tableau 32).

Tableau 28 : Caractéristiques des femmes ayant bénéficié ou non d'un traitement préventif par anticoagulant pendant la grossesse (n = 235)

	Absence de prévention n = 200	Prévention n = 35	p
Type de déficit en PS (n%)	Quantitatif : 117/152 (77%) Qualitatif : 35/152 (23%)	Quantitatif : 29/30 (96,7%) Qualitatif : 1/30 (3,3%)	0,01
Taux de PS libre < 30% (n%)	56/163 (34,4%)	18/32 (56,3%)	0,02
Taux de protéine S libre en fonction du type de DPS(n%)	< 30% - quantitatif : 55/152 (36,2%) > 30% - quantitatif : 62/152 (40,7%) > 30% - qualitatif : 35/152 (23%)	< 30% - quantitatif : 17/30 (56,7%) > 30% - quantitatif : 12/30 (40%) > 30% - qualitatif : 1/30 (3,3%)	0,007
PS activité : moyenne +/- ET [rang]	29,6 +/- 14,3 [2,0 – 73,0]	29,7 +/- 12,7 [2,0 – 49,0]	NS
PS libre antigène : moyenne +/- ET [rang]	35,8 +/- 19,2 [5,0 – 119,0]	29,4 +/- 16,2 [4,0 – 80,0]	NS
Autres thrombophilies associées (n%)	24/200 (12%) FII +/- : 6 FVL +/- : 10* DPC : 2 Autre : 7	5/35 (14,3%) FII +/- : 3 FVL +/- : 0 Autre : 3**	NS
Antécédent personnel d'ETEV avant la grossesse (n%)	13/200 (6,5%)	20/35 (57,1%)	< 0,0001
Antécédents familiaux d'ETEV (n%)	141/200 (70,5%)	26/35 (74,3%)	NS
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré < 65 ans	122/137 (89,1%)	23/26 (88,5%)	NS
Déficit en protéine S connu avant la grossesse (n%)	12/200 (6%)	32/35 (91,4%)	< 0,0001
Année de découverte du déficit +/- ET [rang]	2004,5 +/- 5,7 [1986 - 2018]	2004,6 +/- 6,8 [1992 – 2018]	NS
Age de la première grossesse : moyenne +/- ET (rang)	26,5 +/- 5,0 [16,0 – 45,0]	30,1 +/- 3,2 [23,0 – 36,0]	< 0,0001
ETEV au cours de la grossesse (n%)	7/200 (3,5%)	0/35 (0%)	NS

*une patiente FVL +/- et FII +/- ; **une patiente FII +/- et autre anomalie

Tableau 29 : Caractéristiques des femmes ayant bénéficié ou non d'un traitement préventif par anticoagulant pendant le post-partum, à l'exclusion des femmes ayant eu un ETEV pendant la grossesse (n = 228)

	Absence de prévention n = 182	Prévention n = 46	p
Type de déficit en PS (n%)	Quantitatif : 106/137 ((77,4%) Qualitatif : 31/137 (22,6%)	Quantitatif : 36/39 (92,3%) Qualitatif : 3/39 (7,7%)	0,04
Taux de PS libre < 30% (n%)	50/146 (34,2%),	21/43 (48,8%)	0,08
Taux de protéine S libre en fonction du type de DPS(n%)	< 30 % - quantitatif : 49/137 (35,8%) > 30% - quantitatif : 57/137 (41,6%) > 30% - qualitatif : 31/137 (22,6%)	< 30 % - quantitatif : 20/39 (51,3%) > 30% - quantitatif : 16/39 (41%) > 30% - qualitatif : 3/39 (7,7%)	0,02
PS activité : moyenne +/- ET [rang]	29,3 +/- 14,4 [2,0 – 73,0]	31,3 +/- 13,4 [2,0 – 65,0]	NS
PS libre antigène : moyenne +/- ET [rang]	35,3 +/- 18,8 [5,0 - 119]	33,0 +/- 19,5 [4,0 - 94,0]	NS
Autres thrombophilies associées (n%)	22/182 (12,1%) FII +/- : 5 FVL +/- : 10* DPC : 2 Autre : 6	6/46 (13%) FII +/- : 3** Autre : 4	NS
Antécédent personnel d'ETEV avant la grossesse (n%)	8/182 (4,4%)	23/46 (50%)	<0,0001
Antécédents familiaux d'ETEV (n%)	125/182 (68,7%)	37/46 (80,4%)	NS
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré < 65 ans (n%)	109/121 (90,1%)	32/37 (86,5%)	NS
Déficit en protéine S connu avant la grossesse (n%)	3/182 (1,6%)	40/46 (87%)	<0,0001
Année de découverte du déficit +/- ET [rang]	2004,6 +/- 5,6 [1986 – 2018]	2003,9 +/- 6,8 [1992 – 2018]	NS
Age de la première grossesse : moyenne +/- ET [rang]	26,3 +/- 4,9 [16,0 – 45,0]	30,1 +/- 3,5 [23,0 – 38,0]	<0,0001
ETEV pendant le post-partum (n%)	10/182 (5,5%)	5/46 (10,9%)	NS

*une patiente FVL +/- et FII +/- ; **une patiente FII +/- et autre anomalie

La figure 20 présente la répartition des 200 femmes n'ayant pas bénéficié d'un traitement préventif par anticoagulant pendant la grossesse. Treize femmes ayant un antécédent personnel d'EVEV n'ont pas reçu de traitement préventif. Parmi celles qui n'avaient pas d'antécédent personnel d'EVEV, 129 avaient des antécédents familiaux d'EVEV et pour 9 d'entre elles le déficit en protéine S était connu avant la grossesse.

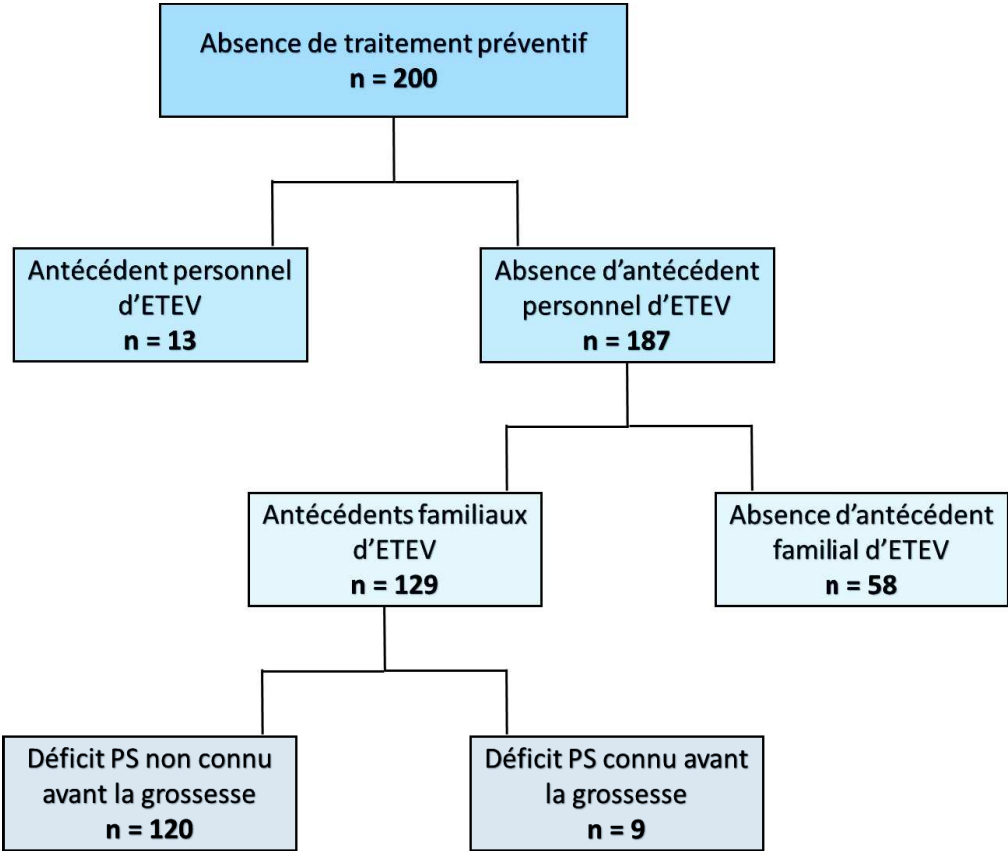


Figure 20 : Répartition des femmes n'ayant pas bénéficié de prévention thromboembolique pendant la grossesse

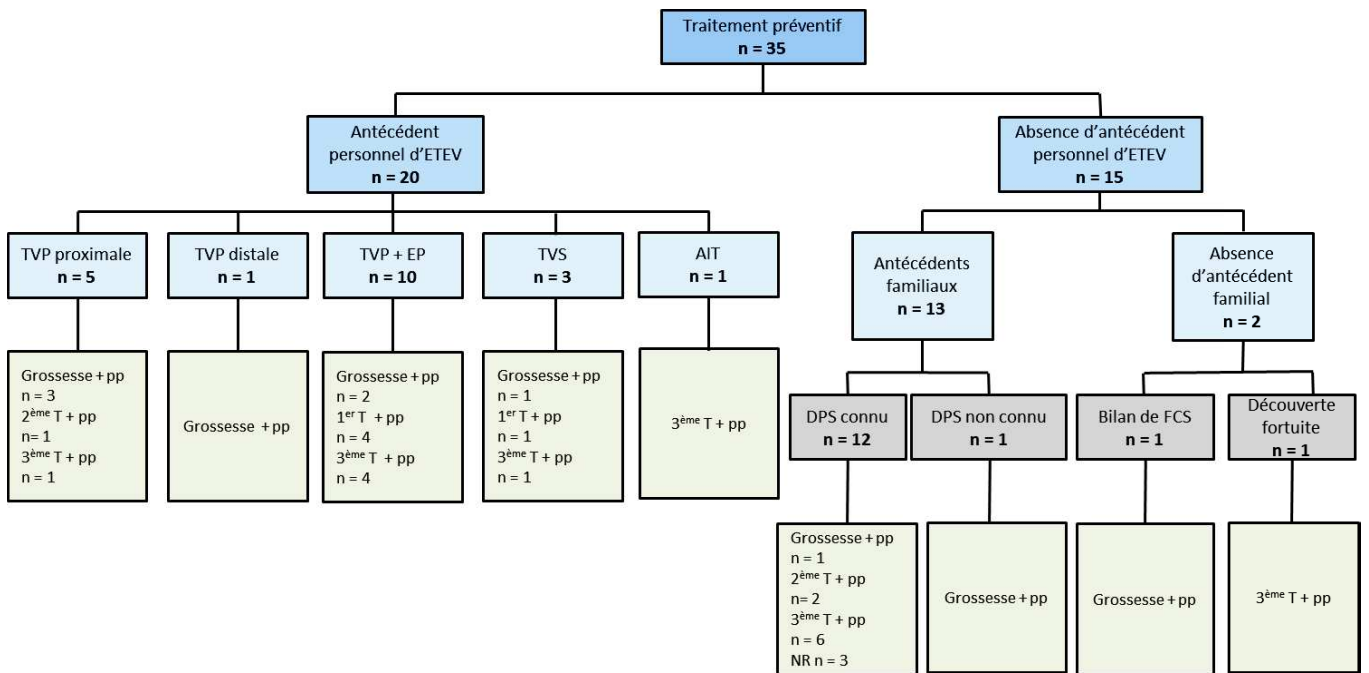
Le tableau 30 décrit les caractéristiques cliniques et biologiques des treize patientes ayant eu un ETEV avant la grossesse mais n'ayant pas reçu de traitement préventif pendant la grossesse. Pour 11 femmes sur 13, un facteur déclenchant était retrouvé et dans près de 50% des cas il s'agissait d'un facteur hormonal. Deux femmes ont eu un ETEV pendant la grossesse et seulement 3 patientes ont reçu des anticoagulants à dose préventive dans le post-partum.

La figure 21 détaille les caractéristiques des patientes ayant reçu un traitement préventif pendant la grossesse ainsi que le terme de la grossesse auquel a été débuté le traitement. Vingt femmes sur 35 avaient un antécédent personnel d'ETEV avant la grossesse. Treize patientes qui n'avaient pas d'antécédent personnel d'ETEV avaient des antécédents familiaux d'ETEV. Pour 12 d'entre elles, le déficit en protéine S était connu grâce à l'enquête familiale. Le traitement anticoagulant initié pendant la grossesse a été poursuivi en post-partum pour toutes les femmes.

Tableau 30 : Description des femmes ayant eu un ETEV avant la grossesse sans traitement préventif par anticoagulant pendant la 1^{ère} grossesse

	Age ETEV	Age 1 ^{ère} grossesse	Type DPS	PS activité	PS antigène	Mutation	Thrombophilie associée	Facteurs favorisants	Type d'évènement avant la grossesse	Grossesse	Prévention en post-partum
n°1	17	35	ND	2	10	NR	non	DM	DM	Déroulement normal AVB	non
n°2	27	29	ND	3	16	NR	non	Voyage	TVP proximale et veine cave inférieure	Déroulement normal césarienne	non
n°3	16	21	ND	5	5	NR	non	Appendicectomie	DM	Déroulement normal AVB	non
n°4	22	24	Quantitatif	22	10	NR	non	Contraception par macroprogestatif	TVP	Déroulement normal césarienne	oui
n°5	20	27	Quantitatif	24	19	NR	non	COP	DM	Déroulement normal AVB	DM
n°6	23	25	Quantitatif	26	27	NR	non	COP	TVP distale gauche	TVP à 8SA césarienne	oui
n°7	19	23	Quantitatif	28	29	NR	non	GEU traitement chirurgical	TVP distale	Déroulement normal AVB	non
n°8	23	38	Quantitatif	28	23	oui	non	Aucun	TVP bilatérale	Déroulement normal AVB	non
n°9	20	20	Qualitatif	30	69	oui	non	Chirurgie	TVP proximale gauche	TVP à 16SA AVB	oui
n°10	24	27	Quantitatif	32	27	NR	FVL+/-	COP	TVP distale droite	Pré éclampsie césarienne	DM
n°11	27	38	Quantitatif	37	48	NR	non	Alitement	TVP distale	Déroulement normal AVB	oui
n°12	21	24	Quantitatif	40	48	oui	non	COP + traumatisme	TVP proximale droite + EP	Déroulement normal AVB	oui
n°13	24	25	ND	6	10	NR	non	Voyage	TVS droite	Déroulement normal AVB	non

AVB : accouchement voie basse ; COP : contraception oestroprogestative ; DM : données manquantes ; ND : non défini car traitement par AVK lors du dosage ; NR : non recherchée



Grossesse : traitement préventif instauré dès le diagnostic de grossesse ; pp : post-partum ; T : trimestre

Figure 21 : Répartition des femmes ayant bénéficié d'un traitement préventif par anticoagulant pendant la grossesse

D. Comparaison des femmes avec ou sans complication thromboembolique pendant la grossesse et le post-partum

Vingt deux évènements thromboemboliques ont été observés : 7 pendant la grossesse et 15 pendant le post-partum (Figure 22). L'âge moyen lors de la grossesse était de 27 +/- 6,1 ans.

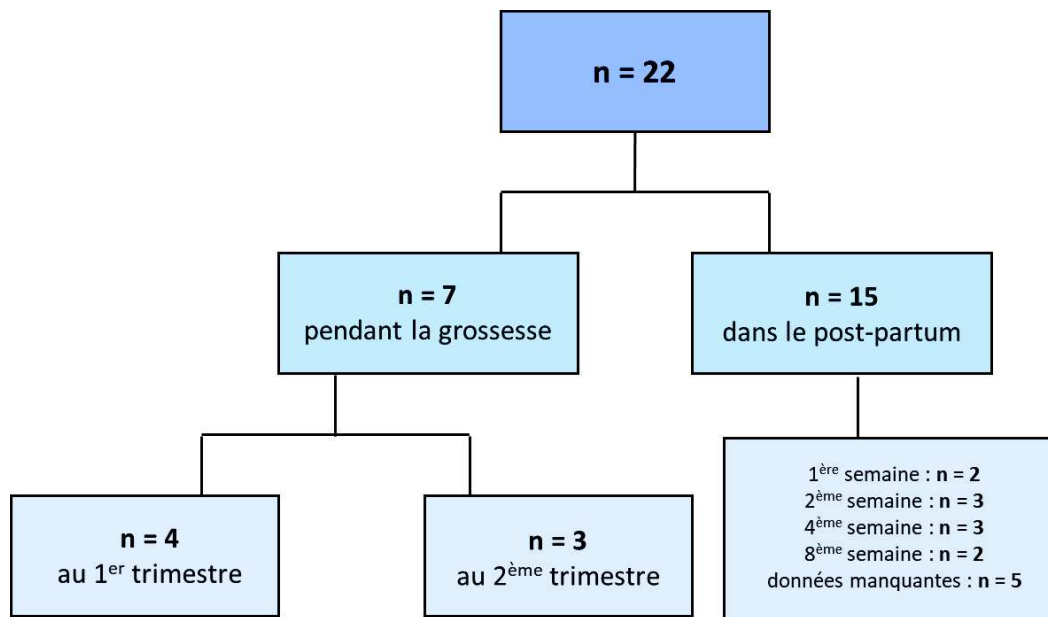


Figure 22 : Répartition des ETEV pendant la grossesse et le post-partum

Parmi les femmes ayant eu un ETEV pendant la grossesse, aucune n'avait reçu de traitement préventif par anticoagulant. Pour 5 d'entre elles, le déficit en PS n'était pas connu. L'une de ces 5 patientes avait eu un ETEV avant la grossesse dans un contexte chirurgical. L'une des 2 patientes dont le déficit en PS était connu avait eu un ETEV avant la grossesse. Un facteur favorisant était retrouvé pour 3 patientes : alitement dans deux cas et traumatisme et tabac dans un cas (Tableau 31).

Parmi les 15 femmes qui ont eu un ETEV dans le post-partum, le déficit en protéine S n'était pas connu pour 11 d'entre elles. Six patientes avaient eu un ETEV avant la grossesse, dont trois avaient connaissance de leur déficit en protéine S. Une patiente connaissant son déficit en protéine S mais n'avait pas eu d'ETEV avant la grossesse. Un facteur favorisant était retrouvé dans près de 50% des cas (7/15), il s'agissait de l'accouchement par césarienne (Tableau 32).

Tableau 31 : Description des femmes ayant eu un ETEV pendant la grossesse

	Age	Mutation	PS antigène	PS activité	DPS connu avant la grossesse	Thrombophilie associée	ATCD familiaux	ATCD familiaux au 1 ^{er} degré	Contraception avant la grossesse – type – durée (mois)	Terme de survenue	Type d'ETEV	Contexte
n°1	23	oui	15	17	non	non	oui	oui	DM	20 SA	EP + TVP proximale gauche	Alitement
n°2	25	NR	20	25	non	FII +/-	oui	oui	non	8 SA	TV pelvienne	Aucun facteur favorisant
n°3	25	NR	27	26	oui TVP avant grossesse	non	oui	oui	oui – COP - 3 mois	8 SA	TV superficielle gauche	Alitement
n°4	30	oui	46	30	non	non	oui	oui	oui – COP – 144 mois	22 SA	TVP proximale gauche	Tabac, traumatisme
n°5	20	oui	69	30	non TVP avant grossesse	non	non	non	non	16 SA	TVP gauche	Aucun facteur favorisant
n°6	37	NR	53	35	non	non	oui	non	oui – COP - 12 mois	8 SA	TVP proximale et distale droite	Aucun facteur favorisant
n°7	29	oui	31	ND	oui	non	non	non	non	8 SA	EP	Aucun facteur favorisant

COP : contraception oestroprogestative ; DM : donnée manquante ; ND : non dosé ; NR : non recherchée

Tableau 32 : Description des femmes ayant eu un ETEV pendant le post-partum

	Age	Mutation	PS antigène	PS activité	DPS connu avant la grossesse	Thrombophilie associée	ATCD familiaux	ATCD familiaux au 1 ^{er} degré	Contraception avant la grossesse – type - durée (mois)	Délai de survenue par rapport à l'accouchement	Type d'ETEV	Contexte
n°1	25	NR	4	2	non	Fill +/-	oui	oui	non	NP	TVP	Césarienne, traitement préventif par HBPM prévu au long cours
n°2	29	NR	16	3	non	non	oui	oui	non	NP	TVP proximale droite	Césarienne, pas de traitement préventif par HBPM
n°3	34	oui	12	7	oui	non	non	non	oui – COP - 2 mois	4 ^{ème} semaine / après arrêt HBPM	TVP proximale droite	Césarienne, traitement préventif par HBPM pendant 4 semaines
n°4	22	oui	10	10	non	non	oui	oui	oui – DM - 12 mois	8 ^{ème} semaine	TVP proximale gauche	Césarienne
n°5	24	NR	23	14	non	non	oui	oui	non	1 ^{ère} semaine	TVP distale bilatérale	AVB
n°6	19	NR	35	21	non	non	non	non	DM	1 ^{ère} semaine	TVP distale droite	AVB
n°7	32	NR	17	25	oui	non	non	non	DM	2 ^{ème} semaine	TVP distale gauche	AVB, traitement préventif par HBPM prévu au long cours
n°8	28	NR	27	28	non	Fill +/-	non	non	non	2 ^{ème} semaine	TVP gauche	AVB
n°9	38	oui	23	28	non	non	oui	oui	oui – COP – 216 mois	NP	TV superficielle bilatérale	AVB
n°10	23	non	ND	30	oui	non	oui	oui	DM	8 ^{ème} semaine	EP	AVB, traitement préventif par HBPM pendant 6 semaines
n°11	33	NR	54	41	non	non	oui	oui	DM	2 ^{ème} semaine	TVP proximale gauche	Césarienne à 33SA, grossesse gémellaire, prise de 20kg, traitement préventif par HBPM pendant 1 semaine
n°12	19	NR	42	44	non	non	non	non	non	NP	EP + TV abdominale	AVB
n°13	30	NR	60	44	non	non	non	non	oui – COP - 36 mois	NP	TVP proximale	Césarienne
n°14	19	oui	48	52	non	non	oui	oui	non	4 ^{ème} semaine	TVP proximale gauche	AVB prématuré à 28SA
n°15	29	oui	18	ND	oui	non	oui	oui	oui – progestatif – 1 mois	4 ^{ème} semaine	TVP proximale et superficielle gauche	Césarienne, traitement préventif par HBPM prévu au long cours

AVB : accouchement voie basse ; COP : contraception oestroprogestative ; DM : donnée manquante ; ND : non dosé ; NP : non précisé ; NR : non recherchée

Une mutation du gène PROS1 était retrouvée chez 4 patientes ayant eu un ETEV pendant la grossesse et chez 6 patientes ayant eu un ETEV dans le post-partum. Dans un cas, aucune mutation n'a été mise en évidence. Dans 11 cas, la mutation n'avait pas été recherchée (Figure 23).

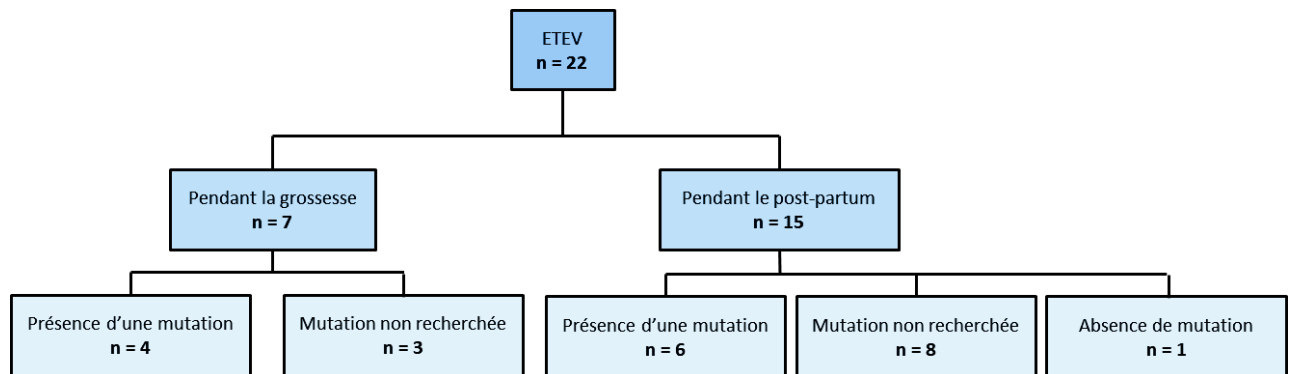


Figure 23 : Répartition des mutations parmi les ETEV survenus pendant la grossesse et le post-partum

Les ETEV étaient principalement des TVP isolées (81,2%). Deux EP isolées (9,1%) ont été observées. Une EP était associée à une TVP proximale pendant la grossesse. Une EP était associée à une thrombose abdominale en post-partum (Figure 24).

Les TVP étaient majoritairement proximales (45%) et localisées du côté gauche (55%) (Figures 25 et 26).

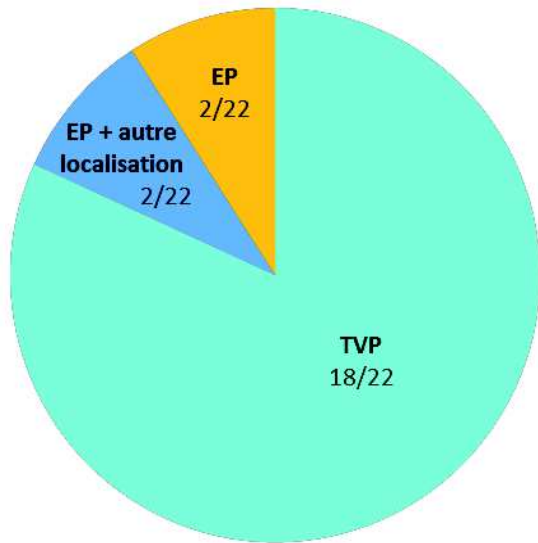


Figure 24 : Type des ETEV survenus pendant la grossesse et le post-partum

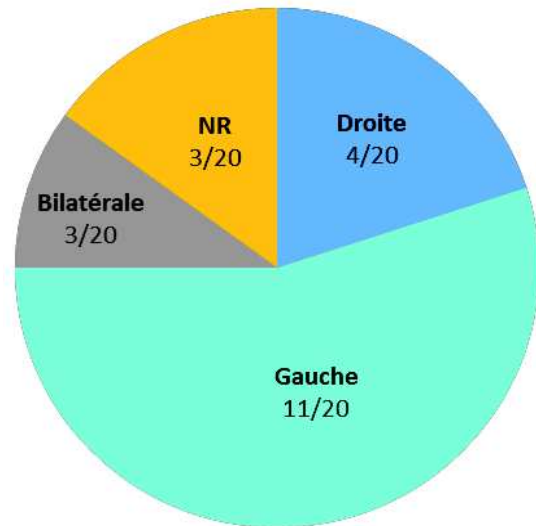


Figure 25 : Côté des TVP survenues pendant la grossesse et le post-partum

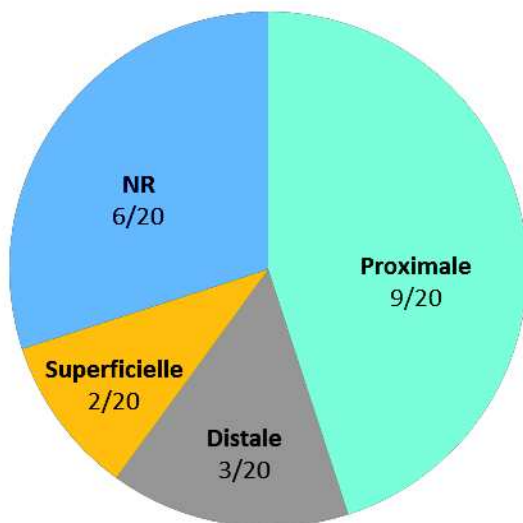


Figure 26 : Localisation des ETEV survenus pendant la grossesse et le post-partum

Les tableaux suivants présentent les caractéristiques des patientes en fonction de la survenue d'un ETEV pendant la grossesse (Tableau 33) et dans le post-partum (Tableau 34). L'âge de la première grossesse, la présence d'antécédents familiaux d'ETEV et les taux de protéine S étaient comparables dans tous les groupes. Un taux de PS libre < 30% était retrouvé dans 50% des cas d'ETEV pendant la grossesse et 54,5% des cas d'ETEV dans le post-partum. Le déficit quantitatif avec un taux de PS < 30% était plus fréquent chez les patientes ayant eu un ETEV, 50% pendant la grossesse et 66,7% dans le post-partum.

Parmi les femmes ayant eu un ETEV pendant la grossesse près de 30% avait un antécédent personnel d'ETEV avant la grossesse. Pour celles ayant eu un ETEV pendant le post-partum, le taux était de 40% et significativement supérieur à celui des patientes sans antécédent personnel d'ETEV ($p = 0.002$). Toutes les patientes qui ont un ETEV pendant la grossesse ont reçu un traitement préventif dans le post-partum. Aucune récurrence d'ETEV n'a été observée après instauration du traitement curatif par anticoagulant.

Tableau 33 : Caractéristiques des femmes en fonction de la survenue d'un ETEV pendant la grossesse chez l'ensemble des femmes (n = 235)

	Absence d'ETEV n = 228	ETEV n = 7	p
Type de déficit en PS (n%)	Quantitatif : 142/176 (80,7%) Qualitatif : 34/176 (19,3%)	Quantitatif: 4/6 (66,7%) Qualitatif : 2/6 (33,3%)	NS
Taux de PS libre < 30% (n%)	71/189 (37,6%)	3/6 (50%)	NS
Taux de protéine S libre en fonction du type de DPS(n%)	< 30 % - quantitatif : 69/176 (39,2%) > 30% - quantitatif : 73/176 (41,5%) > 30% - qualitatif : 34/176 (19,3%)	< 30 % - quantitatif : 3/6 (50%) > 30% - quantitatif : 1/6 (16,6%) > 30% - qualitatif : 2/6 (33,3%)	NS
PS activité : moyenne +/- ET [rang]	29,7 +/- 14,2 [2,0 – 73,0]	27,2 +/- 6,1 [17,0 – 35,0]	NS
PS libre antigène : moyenne +/- ET [rang]	34,8 +/- 18,9 [4,0 – 119,0]	37,3 +/- 19,4 [15,0 – 69,0]	NS
Autres thrombophilies associées (n%)	28/228 (12,3%) FII +/- : 8 FVL +/- : 10* DPC : 2 Autre : 10**	1/7 (14,3%) FII +/- : 1	NS
Antécédent personnel d'ETEV avant la grossesse (n%)	31/228 (13,5%)	1/7 (14,3%)	NS
Antécédents familiaux d'ETEV (n%)	162/228 (71,1%)	5/7 (71,4%)	NS
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré < 65 ans	141/158 (89,2%)	4/5 (80%)	NS
Déficit en protéine S connu avant la grossesse (n%)	43/228 (18,9%)	2/7 (28,6%)	NS
Année de découverte du déficit +/- ET [rang]	2004,5 +/- 5,9 [1986 – 2018]	2005,7 +/- 5,0 [2000 – 2014]	NS
Age de la première grossesse : moyenne +/- ET [rang]	27,1 +/- 4,9 [16,0 – 45,0]	27,0 +/- 5,6 [20,0 – 37,0]	NS
Prévention thromboembolique pendant la grossesse (n%)	35/228 (15,4%)	0/7 (0%)	NS

*une patiente FVL +/- et FII +/- ; **une patiente FII +/- et autre anomalie

Tableau 34 : Caractéristiques des femmes en fonction de la survenue d'un ETEV pendant le post-partum, à l'exclusion des femmes ayant eu un ETEV pendant la grossesse (n = 228)

	Absence d'ETEV n = 213	ETEV n = 15	p
Type de déficit en PS (n%)	Quantitatif : 135/167 (80,3%) Qualitatif : 32/162 (19,2%)	Quantitatif : 7/9 (77,8%) Qualitatif : 2/9 (22,2%)	NS
Taux de PS libre < 30% (n%)	65/178 (36,5%)	6/11 (54,5%)	NS
Taux de protéine S libre en fonction du type de DPS(n%)	< 30 % - quantitatif : 64/167 (38,3%) > 30% - quantitatif : 71/167 (42,5%) > 30% - qualitatif : 32/167 (19,2%)	< 30 % - quantitatif : 5/9 (66,7%) > 30% - quantitatif : 2/9 (22,2%) > 30% - qualitatif : 2/9 (22,2%)	NS
PS activité : moyenne +/- ET [rang]	30,0 +/- 14,1 [2,0 – 73,0]	24,9 +/- 16,3 [2,0 – 52,0]	NS
PS libre antigène : moyenne +/- ET [rang]	35,3 +/- 18,9 [5,0 – 119,0]	27,8 +/- 17,4 [4,0 – 60,0]	NS
Autres thrombophilies associées (n%)	26/213 (13,2%) FII +/- : 6 FVL +/- : 10* DPC : 2 Autre : 10**	2/15 (13,3%) FII +/- : 2	NS
Antécédent personnel d'ETEV avant la grossesse (n%)	25/213 (11,7%)	6/15 (40%)	0,002
Antécédents familiaux d'ETEV (n%)	152/213 (71,4%)	10/15 (66,7%)	NS
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré < 65 ans	131/148 (88,5%)	10/10 (100%)	NS
Déficit en protéine S connu avant la grossesse (n%)	39/213 (18,3%)	4/15 (26,7%)	NS
Année de découverte du déficit +/- ET [rang]	2004,7 +/- 5,8 [1987 – 2018]	2001,7 +/- 6,4 [1986 – 2012]	0,06
Age de la première grossesse : moyenne +/- ET [rang]	27,1 +/- 4,9 [16,0 – 45,0]	26,9 +/- 5,9 [19,0 – 38,0]	NS
Prévention thromboembolique pendant la grossesse (n%)	29/213 (13,6%)	5/15 (33,3%)	NS
Prévention thromboembolique pendant le post-partum (n%)	41/213 (19,2%)	5/15 (33,3%)	NS

*une patiente FVL +/- et FII +/- ; **une patiente FII +/- et autre anomalie

E. Analyse en fonction du taux de protéine S libre

Dans un souci d'interprétation des résultats, nous avons exclu les femmes pour lesquelles le dosage de la PS avait été effectué alors qu'elles utilisaient un traitement par AVK. Nous avons donc analysé les caractéristiques de 195 patientes. Les résultats sont présentés dans le tableau 35. Un taux de PS libre < 30% n'était retrouvé que dans les déficits quantitatifs. Un taux de PS libre > 30% était associé dans près de 33% des cas à un déficit qualitatif et dans 67% des cas à un déficit quantitatif. Un antécédent personnel d'EVEV était significativement plus fréquent en cas de PS libre < 30% ($p = 0,02$). Un traitement préventif était significativement plus prescrit en cas de PS libre < 30%. Le nombre d'EVEV pendant la grossesse et le post-partum était supérieur en cas de PS libre < 30%, respectivement 4,1% et 8,1%.

Tableau 35 : Caractéristiques des patientes en fonction du taux de protéine S libre, à l'exclusion des dosages réalisés avec un traitement par AVK (n = 195)

	Taux de PS < 30% n = 74	Taux de PS > 30% n = 121	p
Type de déficit en PS (n%)	Quantitatif : 72/72 (100%) Qualitatif : 0/72 (0%)	Quantitatif : 74/110 (67,3%) Qualitatif : 36/110 (32,7%)	< 0,0001
PS activité : moyenne +/- ET [rang]	23,0 +/- 8,5 [4,0 – 43,0]	39,0 +/- 9,3 [10,0 – 73,0]	< 0,0001
Autres thrombophilies associées (n%)	8/74 (10,8%) FII +/- : 2 FV +/- : 2 DPC : 2 Autres : 2	13/121 (10,7%) FII +/- : 6** FV +/- : 6* Autres : 3	NS
Antécédent personnel d'EVEV avant la grossesse (n%)	15/74 (20,3%)	11/121 (9,1%)	0,02
Antécédents familiaux d'EVEV (n%)	59/74 (79,7%)	83/121 (68,6%)	NS
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré < 65 ans (n%)	55/58 (94,8%)	70/83 (84,3%)	NS
Déficit en protéine S connu avant la grossesse (n%)	21/74 (28,4%)	21/121 (17,4%)	NS
Année de découverte du déficit +/- ET [rang]	2004,5 +/- 6,5 [1986 – 2018]	2004,5 +/- 5,4 [1986 – 2018]	NS
Age de la première grossesse : moyenne +/- ET (rang)	27,4 +/- 4,3 [18,0 – 38,0]	27,2 +/- 5,0 [16,0 – 38,0]	NS
Prévention thromboembolique pendant la grossesse (n%)	18/74 (23%)	14/121 (11,6%)	0,03
EVEV pendant la grossesse (n%)	3/74 (4,1%)	3/121 (2,5%)	NS
Prévention thromboembolique pendant le post-partum (n%)	24/74 (32,4%)	25/121 (20,7%)	0,07
EVEV pendant le post-partum (n%)	6/74 (8,1%)	5/121 (4,1%)	NS

*une patiente FVL +/- et FII +/- ; **une patiente FII +/- et autre anomalie

F. Analyse en fonction du type de déficit et du taux de protéine S libre

Le tableau 36 présente les caractéristiques des femmes en fonction de la combinaison du type de déficit quantitatif ou qualitatif et du taux de PS supérieur ou inférieur à 30%. L'âge de première grossesse des femmes était comparable dans l'ensemble des groupes. Un antécédent personnel d'EDEV avant la grossesse était plus fréquent chez les patientes ayant un déficit quantitatif et un taux de PS libre < 30% (19,6%). Un antécédent familial au 1^{er} degré était plus fréquent dans ce groupe ($p = 0,04$). Chez les femmes ayant un déficit quantitatif et un taux de PS > 30% la fréquence des EDEV avant la grossesse était de 12,2%. Chez les patientes ayant un déficit qualitatif la fréquence était de 5,6%.

Le nombre d'EDEV pendant la grossesse était légèrement plus fréquent en cas de déficit qualitatif (5,6%) mais les femmes des autres groupes avaient plus recours à un traitement anticoagulant préventif à la fois pendant la grossesse mais aussi pendant la période du post-partum. En post-partum, les patientes ayant un déficit quantitatif et un taux de PS < 30% ont eu plus d'EDEV comparé aux patientes ayant un déficit quantitatif ou qualitatif et un taux de PS libre > 30%, respectivement 6,9%, 2,7% et 5,6%.

Tableau 36 : Caractéristiques des patientes en fonction du taux de protéine S libre et du type de déficit, après exclusion des dosages réalisés avec AVK (n=182)

	PS libre < 30% - quantitatif n = 72	PS libre > 30% - quantitatif n = 74	PS libre > 30% - qualitatif n = 36	p
Autres thrombophilies associées (n%)	7/72 (9,7%) FII +/- : 2 FVL +/- : 2 DPC : 2 Autres : 1	6/74 (8,1%) FII +/- : 3 FVL +/- : 3 Autres : 1**	5/36 (13,8%) FII +/- : 1 FVL +/- : 3* Autres : 2	NS
Antécédent personnel d'EVEV avant la grossesse (n%)	14/72 (19,4%)	9/74 (12,2%)	2/36 (5,6%)	0,04
Antécédents familiaux d'EVEV (n%)	58/72 (80,6%)	47/74 (63,5%)	27/36 (75%)	0,06
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré <65 ans (n%)	54/57 (94,7%)	37/47 (78,7%)	24/27 (88,9%)	0,04
Déficit en protéine S connu avant la grossesse (n%)	20/72 (27,8%)	14/74 (18,9%)	4/36 (11,1%)	0,04
Année de découverte du déficit +/- ET [rang]	2004,8 +/- 6,4 [1987 – 2018] ^A	2005,4 +/- 5,1 [1992 – 2018] ^B	2002,3 +/- 4,7 [1988 – 2014] ^C	***
Age de la première grossesse +/- ET [rang]	27,4 +/- 4,4 [18,0 – 38,0]	27,8 +/- 4,7 [18,0 – 38,0]	26,6 +/- 5,9 [16,0 – 37,0]	NS
Prévention thromboembolique pendant la grossesse (n%)	17/72 (23,6%)	12/74 (16,2%)	1/36 (2,7%)	0,007
EVEV pendant la grossesse (n%)	3/72 (4,2%)	1/74 (1,4%)	2/36 (5,6%)	NS
Prévention thromboembolique pendant le post-partum (n%)	23/72 (31,9%)	17/74 (23%)	5/36 (13,9%)	0,04
EVEV pendant le post-partum (n%)	5/72 (6,9%)	2/74 (2,7%)	2/36 (5,6%)	NS

*une patiente FVL +/- et FII +/- ; **une patiente FII +/- et autre anomalie

*** NS si A versus B ; p = 0,0487 si A versus C ; p = 0,007 si B versus C

G. Comparaison avec les autres déficits en anticoagulant et les mutations des facteurs de la coagulation

Trois études similaires se sont intéressées aux déficits en antithrombine, en protéine C et aux mutations des facteurs de la coagulation : mutations homozygotes du FV ou du FII et mutations combinées FV et FII. Elles ont été réalisées dans l'unité de Gynécologie Médicale Endocrinienne à Port Royal, Paris et ont fait l'objet de trois thèses de Gynécologie Médicale.

En 2014, le Dr Nary Benmiloud ¹³⁸ a présenté dans sa thèse l'étude de 80 patientes porteuses d'un déficit en antithrombine ayant menées à terme une première grossesse. Les patientes étaient suivies dans le service d'hémostase à l'Hôtel Dieu puis à Cochin, Paris, de 1975 à 2004. Seules 64 patientes porteuses d'un déficit en antithrombine non HBS ont été prises en compte dans l'analyse. Les déficits de type IIb étant beaucoup moins à risque thrombogènes que les autres types de déficit, ils ont été exclus.

La thèse du Dr Sabrina Da Costa ¹³⁹, soutenue en 2017, s'intéressait à 116 patientes porteuses d'un déficit en protéine C et ayant menée une première grossesse à terme. De la même manière, elles étaient suivies dans le service d'hémostase à l'Hôtel-Dieu puis à Cochin, Paris, de 1984 à 2016.

Enfin en 2018, la thèse du Dr Sandrine Perol ¹⁴⁰ présentait l'étude de 181 patientes porteuses de mutations homozygotes du FV (n = 73), de mutations homozygotes du FII (n = 13) ou de mutations hétérozygotes FV et FII (n = 95). Les femmes avaient été suivies dans le service d'hémostase à l'Hôtel Dieu puis à Cochin, Paris, de 2000 à 2018 et avaient toutes menées au moins une grossesse à terme.

Les principales données sont résumées et comparées dans le tableau 37. Dans ce tableau, le terme « grossesse » englobe la grossesse et le post-partum.

Tableau 37 : Comparaison avec le déficit en antithrombine non HBS, le déficit en protéine C, les mutations homozygotes du FV ou du FII ou hétérozygotes combinées FII et FV

	Déficit en PS	Déficit en PC	Déficit en AT non HBS	FV +/-	FII +/-	FV +/- FII +/-
Nombre de grossesse	235	116	64	73	13	95
Thrombophilie associée (n%)	31/235 (13,2%)	13/116 (11,2%)	4/64 (6%)	10/73 (16,4%)	0/13 (0%)	1/95 (1%)
ETEV avant la 1 ^{ère} grossesse (n%)	31/235 (13,2%)	24/116 (20,7%)	21/64 (33%)	12/73 (16,4%)	2/11 (15,4%)	8/95 (8,4%)
Age moyen de la 1 ^{ère} grossesse +/- ET	27,1 +/- 4,9	28,0 +/- 5,0	28,2 +/- 4,7	28,3 +/- 5,6	25,3 +/- 5,6	27,5 +/- 5,0
Mutation connue avant la 1 ^{ère} grossesse (n%)	44/235 (18,7%)	40/116 (34,5%)	29/60 (48%)	19/73 (13,7%)	2/13 (15%)	21/95 (22%)
ETEV pendant la grossesse (n%)	22/235 (9,4%)	7/116 (6%)	20/64 (31%)	10/73 (13,7%)	1/13 (7,7%)	11/95 (11,6%)
Prévention thromboembolique pendant la grossesse (n%)	53/235 (22,6%)	46/116 (39,7%)	30/61 (49%)	19/73 (26%)	2/13 (15,4%)	21/95 (22,1%)
ETEV pendant la grossesse avec prophylaxie (n%)	3/51 (5,9%)*	0/46 (0%)	4/30 (13%)	0/19 (0%)	0/2 (0%)	0/21 (0%)
ETEV pendant la grossesse sans prophylaxie (n%)	19/194 (9,8%)	7/70 (10%)	15/31 (48%)	10/55 (18,2%)	1/11 (9,1%)	11/74 (14,9%)

*Deux patientes ont eu un ETEV après l'arrêt du traitement préventif par anticoagulants, à la 4^{ème} et 8^{ème} semaine du post-partum

Les populations étudiées sont très différentes en termes d'effectifs : n = 235 pour le déficit en PS et n = 13 pour les mutations homozygotes du facteur II. Les résultats comparatifs des 4 études doivent donc être interprétés prudemment.

L'âge moyen de la 1^{ère} grossesse est comparable dans l'ensemble des études en dehors du groupe de femmes porteuses de la mutation du facteur II à l'état homozygote, mais ce groupe ne comporte que très peu de femmes. L'analyse retrouve un risque plus important d'EDEV avant la grossesse en cas de déficit en antithrombine. Pendant la grossesse, les risques d'EDEV les plus élevés sont retrouvés en cas de déficit en antithrombine (31%) ou de mutation homozygote du FV (13,7%).

Le risque d'EDEV sans traitement préventif par anticoagulant est nettement supérieur en cas de déficit en antithrombine (48%). En cas de déficit en protéine S le risque d'EDEV sans prophylaxie est comparable au déficit en protéine C et aux mutations homozygotes FII+/, respectivement 9,8%, 10% et 9,1%. En cas de traitement préventif pendant la grossesse, le risque d'EDEV est le plus important pour le déficit en antithrombine (13%). Le déficit en protéine S est également associé à un risque d'EDEV malgré un traitement prophylactique, celui-ci est estimé à 5,9%. Aucun EDEV n'a été observé pour les patientes ayant un déficit en protéine C, des mutations homozygotes du FV ou du FII ou des mutations combinées FII/FV.

DISCUSSION

Notre étude confirme que peu d'EDEV sont survenus au cours de la première grossesse et du post-partum des femmes porteuses d'un déficit en protéine S dans notre population de femmes ayant consulté en hémostase. Ces événements ont concerné des femmes sans antécédent d'EDEV dans près de 64% des cas, mais aussi des patientes ayant déjà eu un EDEV avant leur première grossesse (8/22). Le diagnostic de déficit en protéine S était connu avant la grossesse chez 6 patientes. Trois patientes étaient porteuses d'une mutation hétérozygote du facteur II non connue avant la grossesse. Les EDEV en cours de grossesse sont tous survenus en l'absence de traitement anticoagulant préventif. Les EDEV pendant le post-partum sont, pour certains, survenus alors qu'un traitement anticoagulant préventif avait été instauré (5/35). Parmi ces 5 patientes, deux ont eu un EDEV après l'arrêt du traitement préventif à la 4^{ème} semaine du post-partum après une césarienne et à la 8^{ème} semaine du post-partum après un AVB. Trois d'entre elles avaient un traitement anticoagulant prescrit au long cours, dont deux avaient eu un accouchement par césarienne. Parmi les 22 femmes ayant eu un EDEV, 6 avaient déjà pris une contraception oestroprogestative par voie orale pour une durée de 2 à 216 mois. Trois d'entre elles avaient eu un EDEV secondaire à ce traitement.

Le terme d'introduction du traitement préventif était différent d'une grossesse à l'autre et différait également malgré des EDEV de même type et de même localisation. Ces différences reflètent bien l'absence de consensus du corps médical concernant la prévention des EDEV chez ces patientes.

Parmi les 33 femmes qui avaient un antécédent d'EDEV, vingt ont bénéficié d'un traitement préventif par anticoagulant. Deux ont eu une récurrence d'EDEV pendant la grossesse, aucun traitement préventif n'avait été instauré. Le nombre d'EDEV en post-partum était significativement plus élevé dans ce groupe ($p = 0,0003$).

Comme dans la publication d'Alhenc-Gelas *et al*⁹⁴, nous avons retrouvé un nombre plus important de déficit de type quantitatif (146/182) par rapport au déficit qualitatif (36/182). Parmi c'est déficit, 40% était associé à un taux de PS libre < 30% et n'était représenté que

par les déficits quantitatifs. Les patientes ayant un antécédent personnel d'EDEV avant la grossesse avaient un taux de protéine S libre < 30% de façon significativement plus fréquente ($p = 0,04$). Bien que non significatif, un taux de PS libre < 30% semble jouer un rôle sur la survenue d'EDEV pendant le post-partum (8,1%) par rapport à un taux de PS libre > 30% (4,1%). Les EDEV survenus pendant la grossesse ne semblent pas dépendants d'un taux de PS libre. L'interprétation de ces résultats doit être très prudente compte tenu du très faible nombre d'EDEV pendant la grossesse.

Hormis l'âge à la première grossesse, nous n'avons pas mis en évidence de facteur prédictif du risque d'EDEV. Cette donnée rejoint l'étude de Jacobsen *et al*¹¹³ qui considère qu'il existe une augmentation du risque d'EDEV chez les femmes enceintes âgées de plus de 35 ans.

A notre connaissance, notre étude constitue une des plus grandes séries de femmes porteuses d'un déficit en protéine S pendant leur première grossesse. La fréquence des EDEV pendant la première grossesse et le post-partum était proche de 10%. Le faible nombre d'EDEV suggère que le déficit en protéine S ne semble pas être un facteur de risque majeur d'EDEV pendant la grossesse. Le Dr Benmiloud¹³⁸ dans son étude portant sur 64 femmes porteuses d'un déficit en antithrombine non HBS, avait montré que la fréquence des EDEV était nettement supérieure et proche de 50% chez ces patientes. Le Dr Perol¹⁴⁰ dans son étude regroupant 73 femmes porteuses de mutations homozygotes du FV, 13 de mutations homozygotes du facteur II et 95 de mutations combinées FV et FII, a montré une fréquence augmentée des EDEV pendant la grossesse, respectivement 13,2 %, 7,7% et 11,6%. Le Dr Da Costa¹³⁹ retrouvait également une fréquence comparable (10%) des EDEV pendant la grossesse dans sa série regroupant 116 femmes porteuses d'un déficit en protéine C.

Ces résultats sont concordants avec les études de Conard *et al*¹¹⁴ et de Pabinger *et al*¹¹⁵ qui retrouvaient des fréquences similaires d'EDEV pour les déficits protéine S ou C, et une fréquence nettement plus importante des EDEV dans le cas du déficit en antithrombine.

Compte tenu de nos résultats, et contrairement au déficit en antithrombine, l'indication d'un traitement anticoagulant à dose préventive pendant la grossesse chez les femmes porteuses d'un déficit en protéine S pourrait ne pas être systématique. La connaissance d'un déficit en protéine S chez une patiente enceinte justifie une discussion collégiale entre obstétriciens, anesthésistes et spécialistes en hémostase concernant le traitement préventif par anticoagulant. Chez ces femmes, une attention particulière doit être portée sur les antécédents personnels d'ETEVE avant la grossesse, le type d'ETEVE et le taux de PS libre. La connaissance d'un antécédent d'ETEVE avant la grossesse déclenché par un facteur hormonal doit faire discuter un traitement préventif par anticoagulant pendant toute la grossesse et prolongé dans le post-partum. De plus, une vigilance accrue est importante concernant les facteurs de risque pouvant se surajouter en cours de grossesse. Dans notre étude, la connaissance d'un antécédent familial d'ETEVE était comparable entre les groupes dans les différentes analyses menées. Néanmoins, les antécédents familiaux d'ETEVE ne doivent pas être sous-estimés comme le souligne l'étude de Croles *et al*¹² qui montrait un risque absolu d'ETEVE associé au déficit en protéine S pendant la grossesse et le post-partum de 4,8% (0,0 – 20 ; CrI 95%). Le type d'ETEVE chez les apparentés au 1^{er} degré fait d'ailleurs partie du score STRATHEGE¹²¹ et cote pour 2 points en cas d'ETEVE sévère, proximal idiopathique et/ou multiple. Dans notre population ayant eu un ETEVE pendant la grossesse et le post-partum (n = 22), l'utilisation des scores d'aide à la prescription d'anticoagulant pendant la grossesse aurait dû être plus systématique et aurait permis l'introduction d'un traitement préventif chez certaines patientes (Tableau 38) :

- D'après le score de Lyon¹¹⁸, une femme appartenait à groupe à très haut risque, deux femmes appartenaient à un groupe à haut risque et une femme appartenait à un groupe de risque modéré.
- D'après le score de Chau *et al*¹²⁰, 2 femmes auraient dû bénéficier d'un traitement préventif comprenant des bas de contention et une anticoagulation préventive pendant toute la grossesse et 6 semaines en post-partum ; 2 femmes auraient dû porter des bas de contention pendant la grossesse et recevoir un traitement anticoagulant préventif pendant 6 semaines en post-partum, 2 femmes auraient dû porter des bas de contention seuls, 2 femmes avaient un score égal à 0, aucune prévention n'était indiquée.

- D'après le score STRATHEGE ¹²¹, deux femmes auraient dû recevoir des anticoagulants à dose préventive pendant toute la grossesse et 6 semaines en post-partum ; 3 femmes auraient dû recevoir un traitement préventif pendant 6 semaines en post-partum (dépendant du type d'EVEV chez les apparentés) ; 4 patientes avaient un score égal à 0.

Tableau 38 : Modalités du traitement préventif dont aurait pu bénéficier les patientes ayant eu un EVEV pendant la grossesse, en fonction des différents scores ^{118,120,121}

Modalité du traitement préventif	Score de Lyon	Score de Chau <i>et al</i>	Score STRATHEGE
Aucun	NC	2	NC
Bas de contention pendant toute la grossesse	Toutes les femmes enceintes	2	Toutes les femmes enceintes
HBPM préventif pendant 6 semaines en post-partum*	NC	2	3
HBPM préventif dès le 3 ^{ème} trimestre et en post-partum*	2	NC	0
HBPM préventif pendant toute la grossesse et en post-partum*	1	2	2

* 6 semaines, pour le score de Lyon 8 semaines si césarienne ; NC : non concerné

Dans les scores de Lyon et de Chau *et al*, le déficit en protéine S ne cote que pour un point alors que dans le score STRATHEGE il cote pour 4 points ce qui indique à lui seul un traitement préventif par anticoagulant dès le 3^{ème} trimestre de grossesse et 6 semaines pendant le post-partum.

Plusieurs recommandations françaises et internationales ont été également publiées mais l'absence d'essais randomisés chez les femmes enceintes ainsi que le faible effectif des femmes recrutées dans les études existantes expliquent les difficultés à l'obtention d'un consensus médical concernant le traitement préventif de ces patientes pendant la grossesse (Tableaux 39 et 40).

Tableau 39 : Recommandations des sociétés savantes concernant la prescription d'un traitement anticoagulant préventif en cas d'antécédent d'EVEV avant la grossesse et de déficit en protéine S connu

Société savante – Année – Pays	Anticoagulant à dose préventive pendant la grossesse	En post-partum
Agence de la Biomédecine - 2013 - France ¹²⁹	Toute la grossesse si : ATCD personnel idiopathique ou associé à une grossesse ou à la prise d'œstrogènes 3 premiers mois de grossesse (insémination ou fécondation in vitro)	6 semaines
Société française d'Anesthésie Réanimation - 2005 – France ¹²³	3 ^{ème} trimestre de la grossesse voire tout au long de la grossesse si EVEV idiopathique ou associé à une grossesse ou à la prise d'œstrogènes	6 à 8 semaines
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – 2015 – Royaume-Uni ¹²⁸	En cours de grossesse, pas de terme d'introduction précisé	6 semaines minimum
American College of Chest Physicians – 2012 – Etats-Unis ¹²⁵	Toute la grossesse si : EVEV récidivants ou ATCD personnel idiopathique ou associé à une grossesse ou à la prise d'œstrogènes	6 semaines
Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada – 2014 – Canada ¹⁴¹	En cours de grossesse, pas de terme d'introduction précisé	oui mais pas de durée précisée

Tableau 40 : Recommandations des sociétés savantes concernant la prescription d'un traitement anticoagulant préventif en cas déficit en protéine S connu, sans antécédent personnel d'EVEV avant la grossesse

Société savante – Année – Pays	Pendant la grossesse	En post-partum
Agence de la Biomédecine - 2013 - France ¹²⁹	Surveillance clinique	Si antécédents familiaux ou facteur favorisant surajouté : HBPM à dose préventive pendant 6 semaines
Société française d'Anesthésie Réanimation - 2005 – France ¹²³	Surveillance clinique	HBPM à dose préventive 6 à 8 semaines
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – 2015 – Royaume-Uni ¹²⁸	Adresser la patiente dans un centre de référence pour discuter la mise en place du traitement	HBPM à dose préventive 6 à 8 semaines
American College of Chest Physicians – 2012 – Etats-Unis ¹²⁵	Surveillance clinique	Si antécédents familiaux surajouté : HBPM à dose préventive pendant 6 semaines Sinon surveillance clinique
Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada – 2014 – Canada ¹⁴¹	Surveillance clinique	Si facteur favorisant surajouté : HBPM à dose préventive

Dans notre population, seize femmes (6,8%) ont eu des fausses couches spontanées (FCS) avant leur première grossesse menée à terme. Parmi elles, une patiente avait fait six FCS, une femme avait eu trois FCS et une autre deux FCS. Par ailleurs, certaines patientes ont eu des complications obstétricales pendant la grossesse ou le post-partum (5,1%) :

- quatre femmes ont eu une pré-éclampsie
- une femme a simplement eu une hypertension artérielle gravidique
- une mort fœtale in utero (MFIU)
- un accouchement prématuré à 28 SA et fœtus mort-né
- une grossesse gémellaire avec accouchement prématuré et un des fœtus mort-né
- une grossesse gémellaire avec accouchement prématuré à 33 SA
- un retard de croissance intra-utérin
- une menace d'accouchement prématuré et une thrombopénie de fin de grossesse
- une hémorragie de la délivrance compliquée d'une insuffisance rénale terminale.

Le taux de FCS dans notre population (10,2%) était similaire au taux retrouvé dans la population générale (12%). De même, le taux de MFIU de 0,42% était proche du taux retrouvée dans population française (0,5%)¹⁴². Le taux de pré-éclampsie (1,7%) était inférieur à la population générale (2,5% à 6,5%)¹⁴³.

En 1996, Preston *et al*¹⁴⁴ ont montré que l'existence d'un thrombophilie était associée à une augmentation du risque de FCS et de mort fœtale OR 1,35 (1,01 – 1,82, IC95%). Néanmoins, l'analyse en sous-groupe ne montrait pas d'augmentation du risque en cas de déficit en protéine S, ce qui concorde avec notre étude. En 2006, la méta-analyse de Robertson *et al*¹¹⁷ retrouvait une augmentation des complications obstétricales chez les femmes porteuses d'une thrombophilie. En cas de déficit en protéine S, le risque de FCS était augmenté mais non significatif OR 3,55 (0,35 – 35,72, IC95%) et n'avait été étudié que dans une seule étude. Le risque de fausse couche tardive était significativement augmenté avec OR 20,09 (3,7 – 109,2, IC95%). Ce risque calculé ne reposait que sur 2 études. Le risque de pré-éclampsie n'était pas significativement augmenté OR 2,83 (0,76 – 10,6, IC95%), le calcul du risque reposait sur 3 études. Le risque d'hématome rétro placentaire n'était pas augmenté significativement OR 2,11 (0,47 – 9,34, IC95%). Le risque de FCS à répétition n'avait pas été étudié. Cette méta-analyse est également en accord avec les résultats des femmes de notre série.

La grossesse, la contraception oestroprogestative et la stimulation ovarienne sont des facteurs de risque d'ETEVE connus^{9,145-147}. Dans notre cohorte, parmi les 33 patientes ayant eu un ETEVE avant la grossesse, 18 étaient associés à un facteur favorisant hormonal soit près de 55%. Dans 7 cas (38,9%), les patientes qui avaient une COP avaient des antécédents familiaux d'ETEVE au 1^{er} degré. D'après les recommandations récentes du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)¹⁴⁸, il existait une contre-indication formelle à la prescription de ce type de contraception chez ces femmes. Ce chiffre est nettement supérieur comparé à la fréquence de mauvaise prescription de COP retrouvée dans l'étude de Hugon-Rodin *et al* en 2017, elle était estimée à 23%¹⁴⁹.

Comme évoqué dans l'introduction, le dosage de la protéine S est délicat du fait de l'implication de cette protéine dans d'autres voies que celle de la coagulation et les déficits peuvent être acquis. Nous avons pris soin d'exclure dans l'analyse les dosages réalisés alors qu'un traitement par AVK était en cours. Il faut malgré tout noter que parmi nos patientes, 7 femmes présentaient une maladie auto-immune : lupus, sclérodermie, anémie de Biermer, thyroïdite d'Hashimoto, rectocolite hémorragique et polyarthrite rhumatoïde. Le déficit en protéine S avait été documenté par la mise en évidence d'une mutation chez 4 d'entre elles. Chez une des patientes ayant un lupus aucune mutation de PROS 1 n'a pas été mise en évidence. Trois patientes souffraient d'infection chronique (paludisme, VIH, tuberculose génitale) lors du dosage. La femme atteinte de tuberculose avait une mutation de PROS 1 ainsi qu'une mutation hétérozygote du facteur II et un SAPL biologique. Pour les 2 autres femmes, la mutation n'avait pas été recherchée.

A propos des mutations du gène PROS1, 57 mutations ont été mises en évidence chez nos patientes. Nous n'avons pas pu réaliser l'analyse en fonction des types de mutations (délétères ou non délétères) puisque la plupart d'entre elles étaient délétères.

Notre étude comporte cependant plusieurs limites :

- il s'agissait d'une étude uni centrique pouvant induire un biais de recrutement.
- L'étude était rétrospective, le recueil des données s'effectuait directement dans les dossiers médicaux des patientes. Nous avons noté un nombre important de données manquantes notamment sur le déroulement de la grossesse (prise de poids,

complications obstétricales) qui est, comme nous l'avons vu précédemment, un élément essentiel du suivi. De plus, des erreurs lors du recueil des données ne sont pas exclues. Le questionnaire rempli par un médecin, qui pouvait vérifier la plupart des informations, limitait ce biais ainsi que le questionnaire standardisé depuis 1996.

- Le choix des traitements anticoagulants préventifs et la date d'introduction pendant la grossesse n'ont pas fait l'objet d'une randomisation. Ils étaient décidés par chaque médecin créant ainsi une grande disparité des pratiques et rendant difficile les comparaisons.
- De nombreux dossiers étaient anciens, les recommandations et les pratiques évoluant, les traitements prescrits ont pu différer en fonction de la période du suivi. De plus, les techniques de dosage de la protéine S ont également évolué mais l'utilisation de l'analyse génétique a permis de confirmer le diagnostic dans près de 25% des cas.
- L'absence de significativité de nos résultats peut être en lien avec un manque de puissance car le déficit en protéine S est une pathologie rare et les ETEV pendant la grossesse le sont aussi.

CONCLUSION

La grossesse et le post-partum sont des périodes à risque d'ETEVE dans la vie des femmes. Bien que ces évènements soient rares, ils représentent encore en France la 2^{ème} cause de mortalité après l'hémorragie de la délivrance.

Le déficit en protéine S est un déficit rare qui augmente le risque d'ETEVE au cours de la grossesse et significativement dans le post-partum. Ce risque serait au déficit en protéine C. Il est plus faible que pour les autres thrombophilies biologiques telles que le déficit en antithrombine, les mutations homozygotes du facteur V ou II ou les mutations hétérozygotes combinées du FV et du FII. Du fait de la faible prévalence de ces thrombophilies, les recommandations nationales et internationales des sociétés savantes peinent à s'accorder sur un consensus de prise en charge du risque thromboembolique pendant la grossesse chez ces patientes.

Notre étude de cohorte rétrospective, réalisée à partir des données de la consultation d'hémostase de l'Hôtel-Dieu et de l'hôpital Cochin à Paris, entre janvier 2000 et avril 2019, nous a permis de recueillir les informations de 235 femmes porteuses d'un déficit en protéine S et ayant mené au moins une grossesse à terme. A notre connaissance, il s'agit de la plus grande cohorte de femmes enceintes porteuses de ce déficit.

Nos résultats confirment que le déficit en protéine S est un facteur de risque d'ETEVE pendant la grossesse, néanmoins il ne constitue pas à lui seul un facteur de risque majeur. Ainsi, la prescription d'un traitement anticoagulant préventif pendant la grossesse, en l'absence de facteur de risque majeur ou d'antécédent personnel d'ETEVE, doit être discutée au cas par cas. La surveillance du déroulement de la grossesse et l'apparition de facteurs de risque surajoutés doivent faire discuter l'introduction d'une thromboprophylaxie. La période du post-partum étant à haut risque thrombotique, un traitement préventif devrait être systématique. Les différents scores disponibles ainsi que les recommandations des sociétés savantes, doivent être une aide pour la décision du praticien. Une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire incluant gynécologues-obstétriciens, anesthésistes et spécialistes de l'hémostase devrait être systématiquement envisagée chez ces femmes enceintes afin d'optimiser les stratégies préventives.

ANNEXE

Annexe 1 : Questionnaire DEFPS – Grossesse

Questionnaire DEFPS-GROSSESSE

Identification de la patiente

Numéro du dossier : / _ / _ / _ / _ / _ /

NOM : Prénom :

Date de naissance : / _ / _ / / _ / _ / / _ / _ / _ / _ /

Membre de la famille (si plusieurs cas) : / _ /

Téléphone de la patiente : / _ / _ / / _ / _ / / _ / _ / / _ / _ / / _ / _ /

Date de première consultation : / _ / _ / / _ / _ / / _ / _ / _ / _ /

Date de la dernière consultation : / _ / _ / / _ / _ / / _ / _ / _ / _ /

Date de dernières nouvelles : / _ / _ / / _ / _ / / _ / _ / _ / _ /

Nombre de consultation en hémostase : / _ / _ /

Date de découverte du déficit : / _ / _ / / _ / _ / / _ / _ / _ / _ /

Taux de protéine S : activité : / _ / _ / antigène : / _ / _ /

Mutation recherchée : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI

Type de mutation :

Autre anomalie biologique de l'hémostase : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI 9 / _ / Non recherché

Type d'anomalie : 1 / _ / FII +/- 2 / _ / AT 3 / _ / Déficit PC 4 / _ / FV +/- 5 / _ / Autre :

Patiente propositus : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI

Si NON : apparenté 1 / _ / 1^{er} degré 2 / _ / autre degré

Age de l'apparenté : .

Informations médicales générales, antécédents personnels et familiaux

Catégorie socio professionnelle : 1/_/ basse 2/_/ medium 3/_/ haute 4/_/ retraitée
0/_/ sans emploi

Poids /_/_/_/ kg

Taille /_/_/_/ cm

Groupe sanguin

1 /_/_/ A 2 /_/_/ B 3 /_/_/ AB 4 /_/_/ O 9 /_/_/ Ne sait pas

Rhésus : 1 /_/_/ Négatif 2 /_/_/ Positif 9 /_/_/ Ne sait pas

Tabagisme

0 /_/_/ Non 1 /_/_/ Ancien 2 /_/_/ Actuel

Combien de cigarettes par jour en moyenne /_/_/

Année de début du tabac : /_/_/_/_/ Durée (en mois) :

Traitements (autres que la contraception)

Nom et posologie en clair, noter si contention et AVK en cours...

1 /_/_/_/_/_/_/_/_/

2 /_/_/_/_/_/_/_/_/

3 /_/_/_/_/_/_/_/_/

4 /_/_/_/_/_/_/_/_/

Maladie grave : 0 /_/_/ Non 1 /_/_/ Oui

Si oui la (es) quelle(s) :

1.
2.
3.
4.

Varices

0 /_/_/ Non 1 /_/_/ Oui

Chirurgie varices

0 /_/_/ Non 1 /_/_/ Oui

Antécédents familiaux : 0 /_/_/ Non 1 /_/_/ Oui

Parents	1 ^{er} degré avant 65 ans	Autre degré avant 65 ans	> 65 ans
MVTE	0 /_/_/ Non 1 /_/_/ Oui	0 /_/_/ Non 1 /_/_/ Oui	0 /_/_/ Non 1 /_/_/ Oui
Nb de parents atteints			
Lignée (M ou P)			
Nb de parents total			
Age le plus précoce d'atteinte			

Histoire gynécologique

Contraception actuelle (nom et date de début)

.....

Prise de contraception

0 / _ / Non 1 / _ / Oui

	Type de contraception	Age de début	Durée (mois)	Motif d'arrêt
1				
2				
3				
4				
5				

Durée totale COP avant la première consultation en mois : / _ / _ // _ /

Durée totale POC avant la première consultation en mois : / _ / _ // _ /

Durée totale DIU avant la première consultation en mois : / _ / _ // _ /

Durée totale de COP avant la découverte du déficit : / _ / _ // _ /

Génération

En tenant compte de tout le suivi :

Nombre de grossesse à terme ? / _ / _ /

Nombre d'IVG? / _ / _ /

Nombre de FCS? / _ / _ /

Nombre de GEU? / _ / _ /

Récidive de thrombose veineuse

Numéro du dossier : / _ / _ / _ / _ / _ /

NOM : Prénom :

Date de la première récidive de thrombose : / _ / _ / / _ / _ / / _ / _ / _ / _ /

Thrombose veineuse profonde 0 / _ / Non 1 / _ / Oui
Thrombose cérébrale 0 / _ / Non 1 / _ / Oui
Embolie pulmonaire : 0 / _ / Non 1 / _ / Oui
Autres (préciser) : à rajouter ?

Diagnostic documenté : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI

Type :

1 / _ / Iliaque
2 / _ / Fémorale
3 / _ / Poplitée
4 / _ / Surale, tibiale postérieur, péronière
5 / _ / Jumelle, soléaire
6 / _ / Superficielle
7 / _ / Membre supérieur

Coté :

1 / _ / Droite
2 / _ / Gauche
3 / _ / Bilatéral

Facteurs Favorisants :

1 / _ / Contraception Orale
2 / _ / Grossesse / _ / _ / (Terme en SA)
3 / _ / Chirurgie
4 / _ / Alitement
5 / _ / Cancer
6 / _ / Plâtre
7 / _ / Sclérose
8 / _ / Voyage
9 / _ / Tabac
13 / _ / Post-partum
10 / _ / Prise de poids
11 / _ / Aucun
12 / _ / autre _____

Traitements :

Durée de la prise (mois) : / _ / / _ / long court

Fiche grossesse menée à terme (1/2)

Numéro de grossesse : / _ / _ /

Age de la première grossesse : / _ / _ /

Diagnostic du déficit avant grossesse : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI

Thrombose avt la grossesse : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI

Thrombose pdt la grossesse : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI 2 / _ / EP Terme SA :

Thrombose pdt le post-partum : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI 2 / _ / EP Délai en semaines :

Récidive MTEV pdt la grossesse : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI Terme SA :

Grossesse avant la grossesse menée à terme : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI

FC : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI nombre :

IVG : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI nombre :

Poids initial / _ / _ / _ / kg

Poids Final / _ / _ / _ / kg

Prise de poids pendant la grossesse :

/ _ / _ / kgs

Historique de la grossesse : Pathologies : HTA, diabète, éclampsie, hélp syndrome... (Préciser la date pendant la grossesse) :

Traitements :

raitements anticoagulants pdt grossesse : 0 / _ / Non 1 / _ / Oui Terme d'introduction (SA) :

début du traitement avant la thrombose : 0 / _ / Non 1 / _ / Oui

Si thrombose pdt la grossesse :

Facteur favorisant pendant la grossesse : 0 / _ / NON 1 / _ / OUI

1 / _ / Chirurgie

2 / _ / Alitement

3 / _ / Cancer

4 / _ / Plâtre

5 / _ / Sclérose

6 / _ / Voyage

7 / _ / Tabac

8 / _ / Prise de poids / surpoids

9 / _ / Aucun

10 / _ / autre _____

Type :

Coté :

1 / _ / Iliaque

1 / _ / Droite

2 / _ / Fémorale

2 / _ / Gauche

3 / _ / Poplitée

3 / _ / Bilatéral

4 / _ / Surale, tibiale postérieur, péronière

5 / _ / Jumelle, soléaire

6 / _ / Superficielle

7 / _ / Membre supérieur

Accouchement Date : / _ / _ / / _ / _ / / _ / _ / _ / _ /

Type d'accouchement : 1 / _ / Voie basse

2 / _ / césarienne

3 / _ / déclenché

4 / _ / spontané

HBPM en Post-Partum : 0 / _ / Non 1 / _ / Oui

Type et durée :

BIBLIOGRAPHIE

1. Oger, E. & the EPI-GETBO Study Group. Incidence of Venous Thromboembolism: A Community-based Study in Western France. *Thrombosis and Haemostasis* **83**, 657–660 (2000).
2. Næss, I. A. *et al.* Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **5**, 692–699 (2007).
3. Delluc, A. *et al.* Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thrombosis and Haemostasis* **116**, 967–974 (2016).
4. Jacobsen, A. F., Skjeldestad, F. E. & Sandset, P. M. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **198**, 233.e1-233.e7 (2008).
5. Liu, S. *et al.* Epidemiology of Pregnancy-associated Venous Thromboembolism: A Population-based Study in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* **31**, 611–620 (2009).
6. Heit, J. A. *et al.* Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Annals of Internal Medicine* **143**, 697 (2005).
7. Sultan, A. A. *et al.* Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *British Journal of Haematology* **156**, 366–373 (2012).
8. Abdul Sultan, A., Tata, L. J., Grainge, M. J. & West, J. The Incidence of First Venous Thromboembolism in and around Pregnancy Using Linked Primary and Secondary Care Data: A Population Based Cohort Study from England and Comparative Meta-Analysis. *PLoS ONE* **8**, e70310 (2013).

9. Olié, V. *et al.* Maladie veineuse thromboembolique pendant la grossesse et le post-partum, France, 2009-2014. *9* (2016).
10. Deneux-tharoux, C. & Saucedo, M. Épidémiologie de la mortalité maternelle en France, 2010–2012. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* **45**, S8–S21 (2017).
11. Di Minno, M. N. D. *et al.* Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb. Res.* **135**, 923–932 (2015).
12. Croles, F. N. *et al.* Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ* j4452 (2017).
doi:10.1136/bmj.j4452
13. Guillet, B. L'hémostase primaire. (2014).
14. Système sanguin - hémostase : physiologie - Cancérologie - Hématologie. *Soins-Infirmiers.com* (2018). Available at: <http://www.soins-infirmiers.com/profession/disciplines-infirmieres/cancerologie-hematologie/systeme-sanguin-hemostase-physiologie>. (Accessed: 24th August 2019)
15. Allègre, J. P., Polack, B. & Cariou, G. FMC - La gestion des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires, en période péri opératoire. (2011).
16. HIRMEROVA, J., SEIDLEROVA, J., SUBRT, I. & SLECHTOVA, J. Thrombophilia testing results in patients with a first venous thromboembolic event: should the selection criteria for testing be revisited? *International Angiology* (2017). doi:10.23736/S0392-9590.16.03679-8
17. Bertina, R. M. *et al.* Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* **369**, 64–67 (1994).

18. Jadaon, M. M. Epidemiology of Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden Mutation in the Mediterranean Region. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **3**, (2011).
19. Hotoleanu, C. Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism. in *Thrombosis and Embolism: from Research to Clinical Practice* (ed. Islam, Md. S.) **906**, 253–272 (Springer International Publishing, 2016).
20. Seligsohn, U. & Lubetsky, A. Genetic Susceptibility to Venous Thrombosis. *New England Journal of Medicine* **344**, 1222–1231 (2001).
21. Poort, S. R., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H. & Bertina, R. M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* **88**, 3698–3703 (1996).
22. Egeberg, O. INHERITED ANTITHROMBIN DEFICIENCY CAUSING THROMBOPHILIA. *Thromb Diath Haemorrh* **13**, 516–530 (1965).
23. Patnaik, M. M. & Moll, S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia* **14**, 1229–1239 (2008).
24. Marlar, R. A., Kleiss, A. J. & Griffin, J. H. HUMAN PROTEIN C: INACTIVATION OF FACTORS V AND VIII IN PLASMA BY THE ACTIVATED MOLECULE*. *Annals of the New York Academy of Sciences* **370**, 303–310 (1981).
25. Di Scipio, R. G., Hermodson, M. A., Yates, S. G. & Davie, E. W. A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor), and protein S. *Biochemistry* **16**, 698–706 (1977).
26. DiScipio, R. G. & Davie, E. W. Characterization of protein S, a gamma-carboxyglutamic acid containing protein from bovine and human plasma. *Biochemistry* **18**, 899–904 (1979).

27. Walker, F. J. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein S. *J. Biol. Chem.* **255**, 5521–5524 (1980).
28. Dahlbäck, B. & Stenflo, J. High molecular weight complex in human plasma between vitamin K-dependent protein S and complement component C4b-binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* **78**, 2512–2516 (1981).
29. Dahlbäck, B. Purification of human C4b-binding protein and formation of its complex with vitamin K-dependent protein S. *Biochem J* **209**, 847–856 (1983).
30. Comp, P. C., Nixon, R. R., Cooper, M. R. & Esmon, C. T. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *Journal of Clinical Investigation* **74**, 2082–2088 (1984).
31. Schwarz, H. P., Fischer, M., Hopmeier, P., Batard, M. A. & Griffin, J. H. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* **64**, 1297–1300 (1984).
32. Watkins, P. C. *et al.* The gene for protein S maps near the centromere of human chromosome 3. *Blood* **71**, 238–241 (1988).
33. Edenbrandt, C. M., Lundwall, A., Wydro, R. & Stenflo, J. Molecular analysis of the gene for vitamin K dependent protein S and its pseudogene. Cloning and partial gene organization. *Biochemistry* **29**, 7861–7868 (1990).
34. Schmidel, D. K., Tatro, A. V., Phelps, L. G., Tomczak, J. A. & Long, G. L. Organization of the human protein S genes. *Biochemistry* **29**, 7845–7852 (1990).
35. Ploos van Amstel, H. K., Reitsma, P. H., van der Logt, C. P. & Bertina, R. M. Intron-exon organization of the active human protein S gene PS alpha and its pseudogene PS beta: duplication and silencing during primate evolution. *Biochemistry* **29**, 7853–7861 (1990).
36. Knobloch, J. E. & Suttie, J. W. Vitamin K-dependent carboxylase. Control of enzyme activity by the 'propeptide' region of factor X. *J. Biol. Chem.* **262**, 15334–15337 (1987).

37. Dahlbäck, B. Vitamin K–Dependent Protein S: Beyond the Protein C Pathway. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* **44**, 176–184 (2018).
38. Fair, D. S. & Marlar, R. A. Biosynthesis and secretion of factor VII, protein C, protein S, and the Protein C inhibitor from a human hepatoma cell line. *Blood* **67**, 64–70 (1986).
39. Fair, D. S., Marlar, R. A. & Levin, E. G. Human endothelial cells synthesize protein S. *Blood* **67**, 1168–1171 (1986).
40. Ogura, M., Tanabe, N., Nishioka, J., Suzuki, K. & Saito, H. Biosynthesis and secretion of functional protein S by a human megakaryoblastic cell line (MEG-01). *Blood* **70**, 301–306 (1987).
41. Maillard, C., Berruyer, M., Serre, C. M., Dechavanne, M. & Delmas, P. D. Protein-S, a vitamin K-dependent protein, is a bone matrix component synthesized and secreted by osteoblasts. *Endocrinology* **130**, 1599–1604 (1992).
42. Benzakour, O. & Kanthou, C. The anticoagulant factor, protein S, is produced by cultured human vascular smooth muscle cells and its expression is up-regulated by thrombin. *Blood* **95**, 2008–2014 (2000).
43. Schwarz, H. P., Heeb, M. J., Wencel-Drake, J. D. & Griffin, J. H. Identification and quantitation of protein S in human platelets. *Blood* **66**, 1452–1455 (1985).
44. Suleiman, L., Négrier, C. & Boukerche, H. Protein S: A multifunctional anticoagulant vitamin K-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **88**, 637–654 (2013).
45. Heeb, M. J., Marzec, U., Gruber, A. & Hanson, S. R. Antithrombotic activity of protein S infused without activated protein C in a baboon thrombosis model. *Thromb Haemost* **107**, 690–698 (2012).

46. Heeb, M. J., Mesters, R. M., Tans, G., Rosing, J. & Griffin, J. H. Binding of protein S to factor Va associated with inhibition of prothrombinase that is independent of activated protein C. *J. Biol. Chem.* **268**, 2872–2877 (1993).
47. Heeb, M. J. *et al.* Protein S binds to and inhibits factor Xa. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91**, 2728–2732 (1994).
48. Koppelman, S. J., Hackeng, T. M., Sixma, J. J. & Bouma, B. N. Inhibition of the intrinsic factor X activating complex by protein S: evidence for a specific binding of protein S to factor VIII. *Blood* **86**, 1062–1071 (1995).
49. Hackeng, T. M., Seré, K. M., Tans, G. & Rosing, J. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 3106–3111 (2006).
50. Comp, P. C. Laboratory evaluation of protein S status. *Semin. Thromb. Hemost.* **16**, 177–181 (1990).
51. XIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Amsterdam, the Netherlands, 30 June-6 July 1991. Abstracts. *Thromb. Haemost.* **65**, 645–1366 (1991).
52. Gandrille, S. *et al.* Protein S Deficiency: A Database of Mutations – Summary of the First Update: For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and Haemostasis* **84**, 918–918 (2000).
53. Giri, T. K., Hillarp, A., Härdig, Y., Zöller, B. & Dahlbäck, B. A new direct, fast and quantitative enzyme-linked ligandsorbent assay for measurement of free protein S antigen. *Thromb. Haemost.* **79**, 767–772 (1998).

54. van Wijnen, M., van 't Veer, C., Meijers, J. C., Bertina, R. M. & Bouma, B. N. A plasma coagulation assay for an activated protein C-independent anticoagulant activity of protein S. *Thromb. Haemost.* **80**, 930–935 (1998).
55. Borgel, D., Alhenc-Gelas, M., Aiach, M. & Gandrille, S. Diagnostic du déficit en protéine S. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* **22**, 366–372 (2007).
56. Griffin, J. H., Gruber, A. & Fernández, J. A. Reevaluation of total, free, and bound protein S and C4b-binding protein levels in plasma anticoagulated with citrate or hirudin. *Blood* **79**, 3203–3211 (1992).
57. Andrew, M. *et al.* Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* **80**, 1998–2005 (1992).
58. Henkens, C. M. *et al.* Plasma levels of protein S, protein C, and factor X: effects of sex, hormonal state and age. *Thromb. Haemost.* **74**, 1271–1275 (1995).
59. Dykes, A. C., Walker, I. D., McMahon, A. D., Islam, S. I. a. M. & Tait, R. C. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *British Journal of Haematology* **113**, 636–641 (2001).
60. Comp, P. C., Thurnau, G. R., Welsh, J. & Esmon, C. T. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* **68**, 881–885 (1986).
61. Huisveld, I. A. *et al.* Oral contraceptives reduce total protein S, but not free protein S. *Thrombosis Research* **45**, 109–114 (1987).
62. Scarabin, P. Y. *et al.* Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **17**, 3071–3078 (1997).

63. Liberti, G., Bertina, R. M. & Rosendaal, F. R. Hormonal state rather than age influences cut-off values of protein S: reevaluation of the thrombotic risk associated with protein S deficiency. *Thromb. Haemost.* **82**, 1093–1096 (1999).
64. Oger, E. *et al.* Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **23**, 1671–1676 (2003).
65. Sorice, M. *et al.* Inhibition of protein S by autoantibodies in patients with acquired protein S deficiency. *Thromb. Haemost.* **75**, 555–559 (1996).
66. Stahl, C. P. *et al.* Protein S deficiency in men with long-term human immunodeficiency virus infection [see comments]. *Blood* **81**, 1801–1807 (1993).
67. Sorice, M. *et al.* Protein S and HIV infection. The role of anticardiolipin and anti-protein S antibodies. *Thromb. Res.* **73**, 165–175 (1994).
68. Phillips, W. G., Marsden, J. R. & Hill, F. G. Purpura fulminans due to protein S deficiency following chickenpox. *British Journal of Dermatology* **127**, 30–32 (1992).
69. Deviley, J. A., Oldenburg, D., Berg, L. C. & Agger, W. A. Recurrent strokes, central nervous system vasculitis, and acquired protein S deficiency secondary to varicella zoster in a child with AIDS. *J. Neurovirol.* **25**, 137–140 (2019).
70. Fonkoua, L. K. *et al.* Purpura fulminans from reduced protein S following cytomegalovirus and varicella infection. *American Journal of Hematology* **94**, 491–495 (2019).
71. Lee, J.-H., Kim, S.-W. & Sung Kim, J. Sagittal sinus thrombosis associated with transient free protein S deficiency after l-asparaginase treatment: case report and review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery* **102**, 33–36 (2000).

72. Song, K. S., Won, D. I., Lee, A. N., Kim, C. H. & Kim, J. S. A case of nephrotic syndrome associated with protein S deficiency and cerebral thrombosis. *J. Korean Med. Sci.* **9**, 347–350 (1994).
73. Haute Autorité de santé. 62 (2015).
74. Espinosa-Parrilla, Y. *et al.* Protein S gene analysis reveals the presence of a cosegregating mutation in most pedigrees with type I but not type III PS deficiency. *Human Mutation* **14**, 30–39 (1999).
75. Biguzzi, E. *et al.* Molecular diversity and thrombotic risk in protein S deficiency: The PROSIT study. *Human Mutation* **25**, 259–269 (2005).
76. Simmonds, R. E. *et al.* Clarification of the risk for venous thrombosis associated with hereditary protein S deficiency by investigation of a large kindred with a characterized gene defect. *Ann. Intern. Med.* **128**, 8–14 (1998).
77. Bertina, R. M. *et al.* Heerlen polymorphism of protein S, an immunologic polymorphism due to dimorphism of residue 460. *Blood* **76**, 538–548 (1990).
78. Pegelow, C. H., Ledford, M., Young, J. & Zilleruelo, G. Severe Protein S Deficiency in a Newborn. *Pediatrics* **89**, 674–676 (1992).
79. Gómez, E., Ledford, M. R., Pegelow, C. H., Reitsma, P. H. & Bertina, R. M. Homozygous protein S deficiency due to a one base pair deletion that leads to a stop codon in exon III of the protein S gene. *Thromb. Haemost.* **71**, 723–726 (1994).
80. Mahasandana, C. *et al.* Homozygous protein S deficiency: 7-year follow-up. *Thromb. Haemost.* **76**, 1122 (1996).
81. Yamazaki, T. *et al.* Two distinct novel splice site mutations in a compound heterozygous patient with protein S deficiency. *Thromb. Haemost.* **77**, 14–20 (1997).

82. Sakata, T., Okamoto, A., Mannami, T., Tomoike, H. & Miyata, T. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: The Suita Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **2**, 1012–1013 (2004).
83. Suehisa, E., Nomura, T., Kawasaki, T. & Kanakura, Y. Frequency of natural coagulation inhibitor (antithrombin III, protein C and protein S) deficiencies in Japanese patients with spontaneous deep vein thrombosis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* **12**, 95–99 (2001).
84. Mahmoodi, B. K. *et al.* A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **8**, 1193–1200 (2010).
85. Bertram, B., Remky, A., Arend, O., Wolf, S. & Reim, M. Protein C, protein S, and antithrombin III in acute ocular occlusive diseases. *Ger J Ophthalmol* **4**, 332–335 (1995).
86. Allaart, C. F. *et al.* Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Thromb. Haemost.* **64**, 206–210 (1990).
87. Taheri, P. A., Eigel, B. A., Karamanoukian, H., Hoover, E. L. & Logue, G. Functional heredity protein S deficiency with arterial thrombosis. *Am Surg* **58**, 496–498 (1992).
88. Martinelli, I. *et al.* Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* **92**, 2353–2358 (1998).
89. Vossen, C. Y. *et al.* Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **3**, 459–464 (2005).

90. Bucciarelli Paolo *et al.* Risk of Venous Thromboembolism and Clinical Manifestations in Carriers of Antithrombin, Protein C, Protein S Deficiency, or Activated Protein C Resistance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **19**, 1026–1033 (1999).
91. Sanson, B.-J. *et al.* The Incidence of Venous Thromboembolism in Asymptomatic Carriers of a Deficiency of Antithrombin, Protein C, or Protein S: A Prospective Cohort Study. **6**
92. Vossen, C. Y. *et al.* Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **2**, 1526–1532 (2004).
93. Lijfering, W. M. *et al.* Clinical relevance of decreased free protein S levels: results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. *Blood* **113**, 1225–1230 (2009).
94. Alhenc-Gelas, M. *et al.* PROS1 genotype phenotype relationships in a large cohort of adults with suspicion of inherited quantitative protein S deficiency. *Thromb. Haemost.* **115**, 570–579 (2016).
95. Brouwer, J.-L. P., Veeger, N. J. G. M., Schaaf, W. van der, Kluin-Nelemans, H. C. & Meer, J. van der. Difference in absolute risk of venous and arterial thrombosis between familial protein S deficiency type I and type III. Results from a family cohort study to assess the clinical impact of a laboratory test-based classification. *British Journal of Haematology* **128**, 703–710 (2005).
96. Bucciarelli, P. *et al.* Low borderline plasma levels of antithrombin, protein C and protein S are risk factors for venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **10**, 1783–1791 (2012).

97. Ros, H. S., Lichtenstein, P., Bellocco, R., Petersson, G. & Cnattingius, S. Increased Risks of Circulatory Diseases in Late Pregnancy and Puerperium. *Epidemiology* **12**, 456–460 (2001).
98. Kamel, H. *et al.* Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1307–1315 (2014).
99. Chan, W.-S., Spencer, F. A. & Ginsbergm, J. S. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ* **182**, 657–660 (2010).
100. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis Research* **114**, 409–414 (2004).
101. Uchikova, E. H. & Ledjev, I. I. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **119**, 185–188 (2005).
102. Faught, W., Garner, P., Jones, G. & Ivey, B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **172**, 147–150 (1995).
103. Bourjeily, G., Paidas, M., Khalil, H., Rosene-Montella, K. & Rodger, M. Pulmonary embolism in pregnancy. *The Lancet* **375**, 500–512 (2010).
104. Faught, W., Garner, P., Jones, G. & Ivey, B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **172**, 147–150 (1995).
105. Lefkowitz, Clarke & Barbour. Comparison of protein S functional and antigenic assays in normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **175**, 657–660 (1996).

106. Clark, P. *et al.* Activated Protein C Sensitivity, Protein C, Protein S and Coagulation in Normal Pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis* **79**, 1166–1170 (1998).
107. Abbassi-Ghanavati, M., Greer, L. & Cunningham, F. Pregnancy and Laboratory Studies: A Reference Table for Clinicians. *Obstetrics & Gynecology* **114**, 1326–1331 (2009).
108. James, A. H., Jamison, M. G., Brancazio, L. R. & Myers, E. R. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **194**, 1311–1315 (2006).
109. Sultan, A. A. *et al.* Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood* **124**, 2872–2880 (2014).
110. Virkus, R. A. *et al.* Risk Factors for Venous Thromboembolism in 1.3 Million Pregnancies: A Nationwide Prospective Cohort. *PLoS ONE* **9**, e96495 (2014).
111. Horellou, M.-H., Plu-Bureau, G. & Lepercq, J. Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse. *La Revue de Médecine Interne* **36**, 219–224 (2015).
112. Hansen, A. T., Erichsen, R., Horváth-Puhó, E. & Sørensen, H. T. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **15**, 702–708 (2017).
113. Jacobsen, A. F., Skjeldestad, F. E. & Sandset, P. M. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case–control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **6**, 905–912 (2008).
114. Conard, J., Horellou, M. H., Dreden, P. V., Lecompte, T. & Samama, M. Thrombosis and Pregnancy in Congenital Deficiencies in AT III, Protein C or Protein S: Study of 78 Women. *Thromb Haemost* **64**, 319–320 (1990).

115. Pabinger, I. *et al.* Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C and protein S: prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **3**, 547–553 (1992).
116. Friederich, P. W. Frequency of Pregnancy-Related Venous Thromboembolism in Anticoagulant Factor-Deficient Women: Implications for Prophylaxis. *Annals of Internal Medicine* **125**, 955 (1996).
117. Robertson, L. *et al.* Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British Journal of Haematology* **132**, 171–196 (2006).
118. Dargaud, Y., Rugeri, L., Ninet, J., Negrier, C. & Trzeciak, M. C. Management of pregnant women with increased risk of venous thrombosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* **90**, 203–207 (2005).
119. Dargaud, Y. *et al.* Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **15**, 897–906 (2017).
120. Chau, C. *et al.* Use of a personalized iterative score to evaluate risk of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* **144**, 277–282 (2019).
121. Chauleur, C. *et al.* Use of the Delphi method to facilitate antithrombotics prescription during pregnancy. *Thrombosis Research* **126**, 88–92 (2010).
122. Haute Autorité de Santé - Thrombophilie et grossesse - Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272236/fr/thrombophilie-et-grossesse-prevention-des-risques-thrombotiques-maternels-et-placentaires. (Accessed: 2nd July 2019)

123. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale - La SFAR. *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* (2015). Available at: <https://sfar.org/prevention-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-perioperatoire-et-obstetricale/>. (Accessed: 2nd July 2019)
124. Middeldorp, S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood* **118**, 5394–5400 (2011).
125. Bates, S. M. *et al.* VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest* **141**, e691S-e736S (2012).
126. Greer, I. A. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology* **2012**, 203–207 (2012).
127. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* **122**, 706–717 (2013).
128. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in pregnancy and the puerperium : acute management. Green-top guideline N°37. (2015).
129. Agence de la biomédecine. Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (amp) : prévention et prise en charge Méthode « Recommandations par consensus formalisé » Recommandation de bonne pratique. (2013).
130. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. 78 (2014).
131. Héparines (HBPM et HNF) - Grossesse et allaitement. <https://lecrat.fr> (2017). Available at: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=hbpm>. (Accessed: 20th August 2019)

132. Fondaparinux. <https://lecrat.fr> (2019). Available at:
<https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=fondaparinux>. (Accessed: 20th August 2019)
133. VIDAL - ORGARAN 750 UI anti-Xa/0,6 ml sol inj en ampoule - Fertilité / grossesse / allaitement. <https://www.vidal.fr> (2019). Available at:
https://www.vidal.fr/Medicament/orgaran-12385-fertilite_grossesse_allaitement.htm. (Accessed: 20th August 2019)
134. Anticoagulants anti-vitamine K (AVK) - Grossesse et allaitement. <https://lecrat.fr> (2017). Available at: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=avk>. (Accessed: 20th August 2019)
135. VIDAL - PRADAXA 75 mg gél - Fertilité / grossesse / allaitement. <https://www.vidal.fr> (2019). Available at: https://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-85668-fertilite_grossesse_allaitement.htm. (Accessed: 20th August 2019)
136. Lepercq, J. *et al.* Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* **108**, 1134–1140 (2001).
137. Greer, I. A. & Nelson-Piercy, C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* **106**, 401–407 (2005).
138. Benmiloud, N. DEFICIT EN ANTITHROMBINE ET PREVENTION DES THROMBOSES PENDANT LA PREMIERE GROSSESSE CHEZ 80 FEMMES. (2014).
139. Da Costa, S. RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX AU COURS DE LA PREMIERE GROSSESSE DE 116 FEMMES PORTEUSES D'UN DEFICIT EN PROTEINE C. (2017).
140. Perol, S. Thrombophilies biologiques et risque de thrombose veineuse pendant la première grossesse : Etude de 181 femmes porteuses de mutations homozygotes du

- Facteur V ou du Facteur II, ou de mutations hétérozygotes combinées Facteur V + Facteur II et proposition d'une stratégie de prévention. (2018).
141. Chan, W.-S. *et al.* Thromboembolie veineuse et traitement antithrombotique pendant la grossesse. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* **36**, 554–558 (2014).
142. Delabaere, A. *et al.* Épidémiologie des pertes de grossesse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* **43**, 764–775 (2014).
143. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* **34**, 513 (2005).
144. Preston, F. E. *et al.* Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *THE LANCET* **348**, 4 (1996).
145. Conard, J., Plu-Bureau, G., Horellou, M.-H., Samama, M.-M. & Gompel, A. Thrombose et assistance médicale à la procréation (AMP). *Journal des Maladies Vasculaires* **36**, 145–154 (2011).
146. Hugon-Rodin, J., Blondon, M., Bénard, J., Plu-Bureau, G. & Streuli, I. [Hormonal treatments and venous thrombosis in women]. *Rev Med Suisse* **13**, 1821–1825 (2017).
147. Grandone, E. *et al.* Venous Thromboembolism in Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies: Data from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* **118**, 1962–1968 (2018).
148. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique - Contraception. (2018).
149. Hugon-Rodin, J. *et al.* First venous thromboembolism and hormonal contraceptives in young French women. *Medicine (Baltimore)* **96**, (2017).

RESUME

Le déficit en protéine S est une thrombophilie biologique rare qui entraîne une augmentation du risque thromboembolique. Chez les femmes porteuses d'un tel déficit, la grossesse est généralement considérée comme une période à risque élevé d'évènements thromboemboliques veineux (ETEVE). Pourtant peu d'études ont évalué ce risque, les recommandations nationales et internationales des différentes sociétés savantes peinent donc à obtenir un consensus sur le mode de prise en charge à adopter pendant la grossesse.

Nous nous sommes intéressés à l'évaluation du risque d'ETEVE pendant la première grossesse pour cette population de femmes en réalisant une étude de cohorte rétrospective menée dans les services d'hémostase de l'Hôtel-Dieu et de l'hôpital Cochin à Paris.

Nous avons recruté 235 femmes porteuses d'un déficit en protéine S. Trente-trois d'entre elles avaient un antécédent personnel d'ETEVE avant la première grossesse. Le déficit en protéine S de type quantitatif était le plus représenté dans notre population (80,2%). Sept ETEVE ont été recensés pendant la grossesse et quinze ETEVE ont eu lieu dans la période du post-partum. Aucune patiente ayant eu un ETEVE pendant la grossesse, n'avait de traitement préventif au moment de l'évènement. Parmi les ETEVE survenus en post-partum, cinq ont eu lieu alors qu'un traitement préventif par anticoagulant avait été prescrit.

Nos résultats confirment que le déficit en protéine S est un facteur de risque d'ETEVE pendant la grossesse, mais il ne constituerait pas à lui seul un facteur de risque majeur, ce qui n'est pas le cas dans la période du post-partum. Ainsi la prescription d'un traitement anticoagulant préventif pendant la grossesse doit tenir compte des antécédents de la patiente ainsi que des autres facteurs de risque surajoutés. La prise en charge doit, idéalement, se discuter de façon pluridisciplinaire tout au long de la grossesse. La période du post-partum étant nettement plus à risque d'ETEVE, un traitement anticoagulant préventif pendant 6 semaines devrait être systématiquement envisagé.

Mots clés : grossesse, post-partum, déficit en protéine S, thrombophilie, anticoagulants, prévention.