

Avec la participation de :



Agence **N**ationale
d'**A**ccréditation et
d'**É**valuation en **S**anté



Conférence de consensus

THROMBOPHILIE ET GROSSESSE

PRÉVENTION DES RISQUES THROMBOTIQUES MATERNELS ET PLACENTAIRES

Vendredi 14 mars 2003 - Institut Pasteur – Paris

TEXTE DES RECOMMANDATIONS (VERSION LONGUE)

PROMOTEUR

Club de Périfœtologie

COPROMOTEURS

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
Groupe d'Études en Hémostase et Thrombose
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
Société Française de Médecine Périnatale
Société Française de Médecine Vasculaire

COMITÉ D'ORGANISATION

- P. EDELMAN, président : gynécologue, Paris
- D. BENHAMOU : anesthésiste-réanimateur, Le Kremlin-Bicêtre
B. CARBONNE : gynécologue-obstétricien, Paris
P. CARPENTIER : médecin vasculaire, Grenoble
MC. CHAUX : sage-femme, Paris
P. DOSQUET : méthodologie ANAES, Paris
C. D'ERCOLE : gynécologue-obstétricien, Marseille
L. GUILLEVIN : interniste, Paris
C. PAINDAVOINE : méthodologie ANAES, Paris
JC. ROZE : pédiatre, Nantes
JF. SCHVED : hématologiste, Montpellier

JURY

- C. D'ERCOLE, président : gynécologue obstétricien, Marseille
- JM. ANTOINE : gynécologue-obstétricien, Paris
F. BAYOUMEU : anesthésiste-réanimateur, Nancy
JM. BERNARD : anesthésiste-réanimateur, Bordeaux
GF. BLUM : gynécologue-obstétricien, Mulhouse
A. DE LA BOURDONNAYE : sage-femme, Nantes
M. DEGEILH : médecin vasculaire, Toulouse
MH. DENNINGER : hématologiste, Clichy
Y. GRUEL : hématologiste, Tours
FX. HUCHET : médecin biologiste, Cergy-Pontoise
M. LESCOP : sage-femme, Levallois-Perret
A. LIENHART : anesthésiste-réanimateur, Paris
O. MEYER : rhumatologue, Paris
F. PIERRE : gynécologue-obstétricien, Poitiers
P. POULAIN : gynécologue-obstétricien, Rennes

EXPERTS

JL. BENIFLA : gynécologue-obstétricien, Paris
JY. BORG : hématologiste, Rouen
JL. BOSSON : médecin vasculaire, Grenoble
J. CONARD : hématologiste, Paris
AS. DUCLOY-BOUTHORS : anesthésiste-réanimateur, Lille
J. EMMERICH : médecin vasculaire, Paris
JM. FOIDART : gynécologue-obstétricien, Liège
B. JUDE : hématologiste, Lille
V. LEJEUNE : gynécologue-obstétricien, Paris
J. MILLIEZ : gynécologue-obstétricien, Paris
J. NINET : interniste, Lyon
M. PALOT : anesthésiste-réanimateur, Reims
B. PLANCHON : interniste, Nantes
JF. SCHVED : hématologiste, Montpellier
E. VERSPYCK : gynécologue-obstétricien, Rouen
N. WINER : gynécologue-obstétricien, Nantes

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

D. JACOB : gynécologue-obstétricien, Paris
D. CLÉMENT : gynécologue-obstétricien, Paris
F. BRETELLE : gynécologue-obstétricien, Marseille
M. BONNIN : anesthésiste-réanimateur, Clamart
A. RIGOUZZO : anesthésiste-réanimateur, Clamart
K. FOUCHER : hématologiste, Montpellier
B. IMBERT : interniste, Grenoble

**CETTE CONFÉRENCE DE CONSENSUS A ÉTÉ RÉALISÉE SANS
LA PARTICIPATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

LES QUESTIONS POSÉES

- 1 - **Quels sont les facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse maternelle ?**

- 2 - **Quels sont les facteurs de risque de pathologie vasculaire placentaire ?**

- 3 - **Quels examens complémentaires réaliser, pour quelles patientes ?**

- 4 - **Quels sont les moyens thérapeutiques ? Quelles patientes traiter et selon quelles modalités pratiques ? Quelle information donner aux patientes ?**

Une *recommandation de grade A* est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve. Une *recommandation de grade B* est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau de preuve intermédiaire. Une *recommandation de grade C* est fondée sur des études de faible niveau de preuve. En l'absence de précisions, les recommandations reposent sur un *consensus* exprimé par le jury (voir tableau en *annexe*).

ABRÉVIATIONS

A β 2GP1	anticorps antibêta-2 glycoprotéine 1
ACC	anticoagulant circulant
ACL	anticorps anticardioline
AMM	autorisation de mise sur le marché
APL	anticorps antiphospholipides
AT	antithrombine
AVK	antivitamine K
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
EP	embolie pulmonaire
FCS	fausse couche spontanée
FIV	fécondation <i>in vitro</i>
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HNF	héparine non fractionnée
HRP	hématome rétroplacentaire
IV	voie intraveineuse
LA	anticoagulant circulant lupique
MFIU	mort fœtale <i>in utero</i>
MTEV	maladie thrombo-embolique veineuse
MTHFR	méthylène tétrahydrofolate réductase
OMS	Organisation mondiale de la santé
OP	œstroprogestatifs
OR	<i>odds ratio</i>
PC	protéine C
PE	pré-éclampsie
PS	protéine S
PVP	pathologie vasculaire placentaire
RCIU	retard de croissance intra-utérin
RPCA	résistance à la protéine C activée
RR	risque relatif
SA	semaine d'aménorrhée
SAPL	syndrome des anticorps antiphospholipides
SC	voie sous-cutanée
TIH	thrombopénie induite par l'héparine
TVO	thrombose veineuse ovarienne
TVP	thrombose veineuse profonde
TVS	thrombose veineuse superficielle
β 2GP1	bêta-2 glycoprotéine 1

AVANT-PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES).

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANAES.

INTRODUCTION

1. DÉFINITION DE LA THROMBOPHILIE

Durant les dix dernières années, 2 polymorphismes génétiques (facteur V Leiden et facteur II 20210A) ont été identifiés comme facteurs de risque de thromboses veineuses récidivantes et cette évolution a provoqué l'émergence d'une entité qui n'était auparavant évoquée que par de rares auteurs : la thrombophilie.

Le vocable thrombophilie, énoncé tout d'abord dans la littérature anglo-saxonne, a été choisi par analogie avec l'hémophilie, maladie hémorragique génétique due à un déficit en facteur VIII ou en facteur IX. La thrombophilie devrait donc logiquement regrouper l'ensemble des anomalies génétiques de l'hémostase prédisposant à des thromboses veineuses récidivantes : déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine [AT], protéine C [PC] et protéine S [PS]), facteur V Leiden, facteur II 20210A et, dans de rares cas, dysfibrinogénémies congénitales.

Une controverse existe néanmoins quant à savoir s'il faut intégrer dans le cadre de la thrombophilie :

- a) les sujets porteurs d'un allèle à risque ou d'un déficit en inhibiteur, mais n'ayant jamais développé de thromboses ;
- b) les patientes porteuses d'un allèle à risque ou d'un déficit en inhibiteur n'ayant jamais développé de thromboses, mais avec une pathologie vasculaire placentaire (PVP) documentée, dans la mesure où certains facteurs génétiques de thrombophilie ont été associés à cette pathologie ;
- c) les patients ayant une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) récidivante, sans antécédents familiaux ni facteurs génétiques de thromboses, et présentant uniquement des anomalies biologiques acquises (anticorps antiphospholipides [APL] ou hyperhomocystéinémie) ;
- d) les patients ayant une MTEV récidivante avec histoire familiale documentée (thromboses chez des sujets apparentés directs), mais sans facteur de risque biologique identifié.

Dans ce contexte, il est essentiel de distinguer 2 concepts bien différents, celui de facteur de risque et celui de maladie, distinction fondamentale vis-à-vis des mesures thérapeutiques à prendre et de l'information à donner aux malades et à leur famille. Certains facteurs de risque sont en effet très fréquents (par exemple, le facteur V Leiden est présent chez 9 % des Alsaciens) et le diagnostic de maladie ne doit pas être abusivement porté.

Par analogie avec la définition actuelle de l'hémophilie, le diagnostic de thrombophilie implique donc l'existence d'une symptomatologie personnelle ou familiale et la mise en évidence d'un facteur de risque génétique, dont la responsabilité vis-à-vis des manifestations cliniques présentées par les malades a préalablement été démontrée.

Compte tenu de ces éléments et des données de la littérature, le jury propose une définition clinico-biologique suivante de la thrombophilie.

Le **DIAGNOSTIC DE THROMBOPHILIE** est porté devant :

1. **une histoire personnelle ET/OU familiale documentée de MTEV, particulière par le caractère récidivant des thromboses, ou leur survenue avant 45 ans, ou leur localisation inhabituelle autre que les membres inférieurs ;**
- et
2. **la mise en évidence d’au moins un facteur génétique de risque bien identifié (actuellement déficit en AT, déficit en PC, déficit en PS, facteur V Leiden, facteur II 20210A).**

Dans les prochaines années, d’autres facteurs génétiques pourront être ajoutés à ceux cités ci-dessus, dans la mesure où leur responsabilité directe et indépendante vis-à-vis de la survenue de thromboses aura été démontrée.

- **Une thrombophilie peut être associée à des facteurs de risque acquis de thrombose veineuse profonde (TVP), qu’ils soient transitoires ou permanents**, les interactions entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux étant fréquentes et importantes pour la physiopathologie de la MTEV.

- Plusieurs pathologies obstétricales (la pré-éclampsie [PE], l’hématome rétroplacentaire [HRP], une grande part des hypotrophies fœtales ainsi que des morts fœtales *in utero* [MFIU]) ont pour caractéristique commune d’être corrélées à une PVP.

L’association de la prévalence et de la gravité de cette PVP avec certains facteurs biologiques héréditaires ou acquis favorisant la MTEV a été montrée dans la littérature. Le jury estime que ces données sont actuellement insuffisantes et trop hétérogènes pour retenir le concept d’une « thrombophilie » à expression obstétricale exclusive (c’est-à-dire sans existence de thromboses veineuses), même si cette hypothèse demeure possible.

- Les patients présentant **une MTEV uniquement associée à des facteurs de risque biologiques acquis** (par exemple APL et hyperhomocystéinémie) **et sans antécédents familiaux** sont définis comme ayant **UNE MTEV ACQUISE**.

- Les patients présentant une **MTEV récidivante sans facteurs de risque génétiques** identifiés, mais avec une **histoire familiale documentée** de TVP (avec des antécédents concernant des sujets apparentés **directs**), seront définis comme ayant **UNE MTEV FAMILIALE IDIOPATHIQUE**.

2. QUELS SONT LES ÉLÉMENTS BIOLOGIQUES DU DIAGNOSTIC DE THROMBOPHILIE ?

En tenant compte de la définition énoncée précédemment, le diagnostic positif de thrombophilie nécessite la mise en évidence, chez un patient ayant une histoire personnelle et/ou familiale documentée de MTEV, d’un déficit constitutionnel en AT et/ou en PC et/ou en PS et/ou d’un polymorphisme touchant le gène du facteur V (facteur V Leiden) et/ou celui du facteur II (allèle 20210A).

La présence isolée d’un facteur génétique de risque thrombotique, situation non exceptionnelle (facteur V Leiden et facteur II 20210A), ne permet pas de conclure au diagnostic de thrombophilie même s’il existe une PVP chez une patiente n’ayant aucun antécédent personnel ou familial de MTEV.

2.1. Paramètres biologiques non contestés pour le diagnostic de thrombophilie

2.1.1. Déficit en inhibiteurs de la coagulation

Les systèmes inhibiteurs de la coagulation sont des éléments majeurs de protection contre les TVP. L'insuffisance constitutionnelle de l'un au moins de ces inhibiteurs est un facteur de risque non discuté de thrombophilie.

· *Déficit en antithrombine (ex AT III)*

Il s'agit d'une maladie rare, transmise selon un mode autosomique dominant. La prévalence dans la population générale serait de 1 à 2 pour 10 000. Des taux plasmatiques voisins de 50 % d'AT suffisent à induire un risque majeur de TVP des membres inférieurs, mais aussi de thrombose cave, portale ou mésentérique.

Le risque de TVP dans les déficits quantitatifs (type I) serait multiplié par 10 à 50. Ces thromboses sont favorisées par certains événements : grossesse, accouchement, intervention chirurgicale, prise d'œstroprogestatifs (OP). Le risque de TVP des déficits qualitatifs (type II) est proche de celui associé aux déficits de type I, sauf pour les très rares variants du type II HBS (déficit de liaison à l'héparine) où il est non significatif.

· *Déficit en protéine C*

Le déficit congénital en PC est transmis sur le mode autosomique dominant. Des taux de 50 % entraînent un risque non discuté de TVP. La prévalence de ce déficit dans la population générale est assez élevée, comprise entre 2 à 4 pour 1 000, mais un certain nombre de cas restent asymptomatiques. Chez les sujets hétérozygotes, le risque de TVP est augmenté d'un facteur 5 à 10. La forme homozygote (taux < 10 %) est très rare et se manifeste souvent par des thromboses extensives néonatales associées à des nécroses cutanées et à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

· *Déficit en protéine S*

La PS est le cofacteur de la PC activée. Bien qu'elle n'ait pas d'activité enzymatique, un déficit constitutionnel transmis sur le mode autosomique dominant est associé à un risque de TVP (multiplié par un facteur compris entre 5 et 10) pouvant être particulièrement sévère. La prévalence du déficit en PS est difficile à apprécier du fait de variations fréquentes selon l'âge et chez la femme (grossesse, traitements hormonaux), mais aussi de discordances selon les méthodes de dosage. Le déficit homozygote en PS (taux < 10 %), exceptionnel, est associé à un tableau clinique similaire à celui induit par le déficit homozygote en PC.

· *Dysfibrinogénémie congénitale*

Une dysfibrinogénémie congénitale est fréquemment associée à des manifestations hémorragiques et reste une cause exceptionnelle de thrombophilie. Leur dépistage est habituellement assuré par le dosage du fibrinogène et le temps de thrombine.

2.1.2. Polymorphismes génétiques

· *Facteur V Leiden et résistance à la protéine C activée*

Ce facteur de risque héréditaire découvert en 1993 est la cause la plus fréquente de thrombophilie. Il concerne 20 % des patients avec une MTEV et se caractérise par l'existence d'une mutation en position 1691 du gène codant le facteur V entraînant la synthèse d'une protéine résistante à l'activité protéolytique de la PC activée. La mise en évidence d'un facteur V Leiden peut être assurée en recherchant une résistance à la PC activée (RPCA) à l'aide de tests de coagulation, ou par une technique de biologie moléculaire.

La prévalence du facteur V Leiden dans la population générale est élevée (sauf en Afrique noire et en Asie), mais variable d'une région à l'autre : elle touche en moyenne 3 à 5 % de la population, mais peut atteindre 9 % (Alsace). Chez les hétérozygotes, beaucoup de sujets restent

asymptomatiques, mais le risque relatif (RR) de MTEV est en moyenne de 5. Il est plus élevé chez les homozygotes, mais les manifestations cliniques ne sont en règle pas plus sévères.

Les OP et la grossesse majorent de façon importante le risque de MTEV associé au facteur V Leiden et peuvent induire aussi une RPCA acquise sans facteur V Leiden.

· **Allèle 20210A du gène de la prothrombine**

Cet allèle décrit en 1996 est la conséquence d'une transition en position 20210 du gène codant le facteur II (prothrombine) avec remplacement d'une guanine par une adénine. Il concerne une partie non transcrite du gène, mais peut être associé à des taux plasmatiques de facteur II plus élevés chez les sujets concernés.

L'allèle 20210A a été mis en évidence chez 6 % des patients ayant une MTEV contre 2 % environ dans la population contrôle. Le RR de TVP associé à l'allèle 20210A est d'environ 3. Peu de données sur la forme homozygote II 20210A sont aujourd'hui disponibles, mais elle ne semble pas associée à une gravité particulière des événements thrombotiques. Cependant, la fréquence des TVP serait majorée, notamment sous OP et lors de la grossesse.

2.2. Paramètres biologiques NON CONSENSUELS pour le diagnostic de thrombophilie

Il est démontré que l'élévation du taux plasmatique des facteurs VIII, IX, X ou XI et l'hyperhomocystéinémie sont des facteurs de risque de MTEV. Comme ces anomalies ne sont pas exclusivement d'origine génétique, elles ne permettent pas de poser avec certitude le diagnostic de thrombophilie selon la définition adoptée par le jury.

2.2.1. Élévation du taux plasmatique du facteur VIII

L'étude d'une large cohorte néerlandaise de patients ayant une MTEV (la *Leiden Thrombophilia Study* ou LETS) a montré que 25 % d'entre eux avaient un taux de facteur VIII > 150 % contre 11 % parmi les sujets témoins. En cas d'augmentation du facteur VIII, le risque de MTEV était multiplié par 4,8.

Bien que des taux élevés de facteur VIII soient parfois retrouvés dans la famille de patients avec une MTEV, affirmer qu'une thrombophilie *stricto sensu* est présente est une attitude non consensuelle. L'élévation du facteur VIII pourrait dans certains cas avoir un support génétique, mais le rôle de facteurs environnementaux ne peut le plus souvent pas être exclu. Le facteur VIII augmente significativement lors de syndromes inflammatoires et durant la grossesse. Il a été montré que son élévation majorait le risque de TVP après la prise d'OP.

2.2.2. Élévation du taux plasmatique des facteurs IX, X et XI

Un taux de facteur XI supérieur à 130 % est associé à un risque élevé de TVP. Cette élévation fréquente (10 % de la population) double le risque de TVP.

De même un taux de facteur X supérieur à 130 % multiplie par 1,6 le risque de TVP. Ce risque est plus marqué chez les femmes préménopausées ne prenant pas d'OP.

Enfin, un taux de facteur IX supérieur à 130 % double voire triple le risque de TVP.

Aucune donnée concernant les conséquences des variations de ces facteurs n'est disponible chez la femme enceinte.

2.2.3. Hyperhomocystéinémie

Les études épidémiologiques ont montré qu'une hyperhomocystéinémie est associée à un risque accru de TVP, avec un RR de 2 environ. Le dosage de cet acide aminé, assez délicat, n'est réalisé que par des laboratoires spécialisés. L'augmentation de l'homocystéine plasmatique est favorisée par une carence en acide folique (notamment chez les sujets homozygotes pour l'allèle 677T du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase [MTHFR]) ou en vitamine B6, voire en vitamine B12.

3. QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE BIOLOGIQUES D'UNE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE ACQUISE ?

La **MTEV ACQUISE** est définie par la présence exclusive de facteurs de risque biologiques acquis chez des patients présentant des TVP récidivantes et sans antécédents familiaux.

3.1. La première cause à rechercher est un syndrome des anticorps antiphospholipides

Un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est à rechercher notamment devant une **MTEV avec les particularités cliniques suivantes** :

- la survenue chez un adulte jeune, voire chez un enfant ;
- l'atteinte d'un territoire inhabituel (membre supérieur, cave inférieur ou supérieur, vaisseaux mésentériques, voire sinus et veines cérébraux) ;
- le caractère récidivant des accidents ;
- rarement un caractère familial évoquant une composante génétique (5 à 10 % environ des sujets ayant un SAPL ont également un membre de leur famille atteint).

D'autres manifestations sont parfois présentes :

- thrombose artérielle ou artériolaire documentée, quel que soit le territoire (coronaires, vaisseaux cérébraux, œil, viscères, membres, territoire cutané) ;
- pertes fœtales : > 3 fausses couches spontanées (FCS) avant la 10^e semaine d'aménorrhée (SA), 1 ou plusieurs morts fœtales tardives au-delà de la 10^e SA avec une morphologie fœtale normale à l'échographie ou à l'examen ;
- 1 ou plusieurs naissances prématurées avant 34 SA liées à une PVP.

Les **examens biologiques** initiaux recherchent un taux significatif (moyen ou élevé) d'anticorps anticardiolipine (ACL) d'isotype IgG ou IgM avec un test ELISA β 2GP1-dépendant, et un anticoagulant circulant (ACC) de type anticoagulant lupique (LA) par des tests d'hémostase adaptés. Ces dosages doivent être **répétés à 6 semaines d'intervalle** afin d'affirmer le caractère permanent des APL.

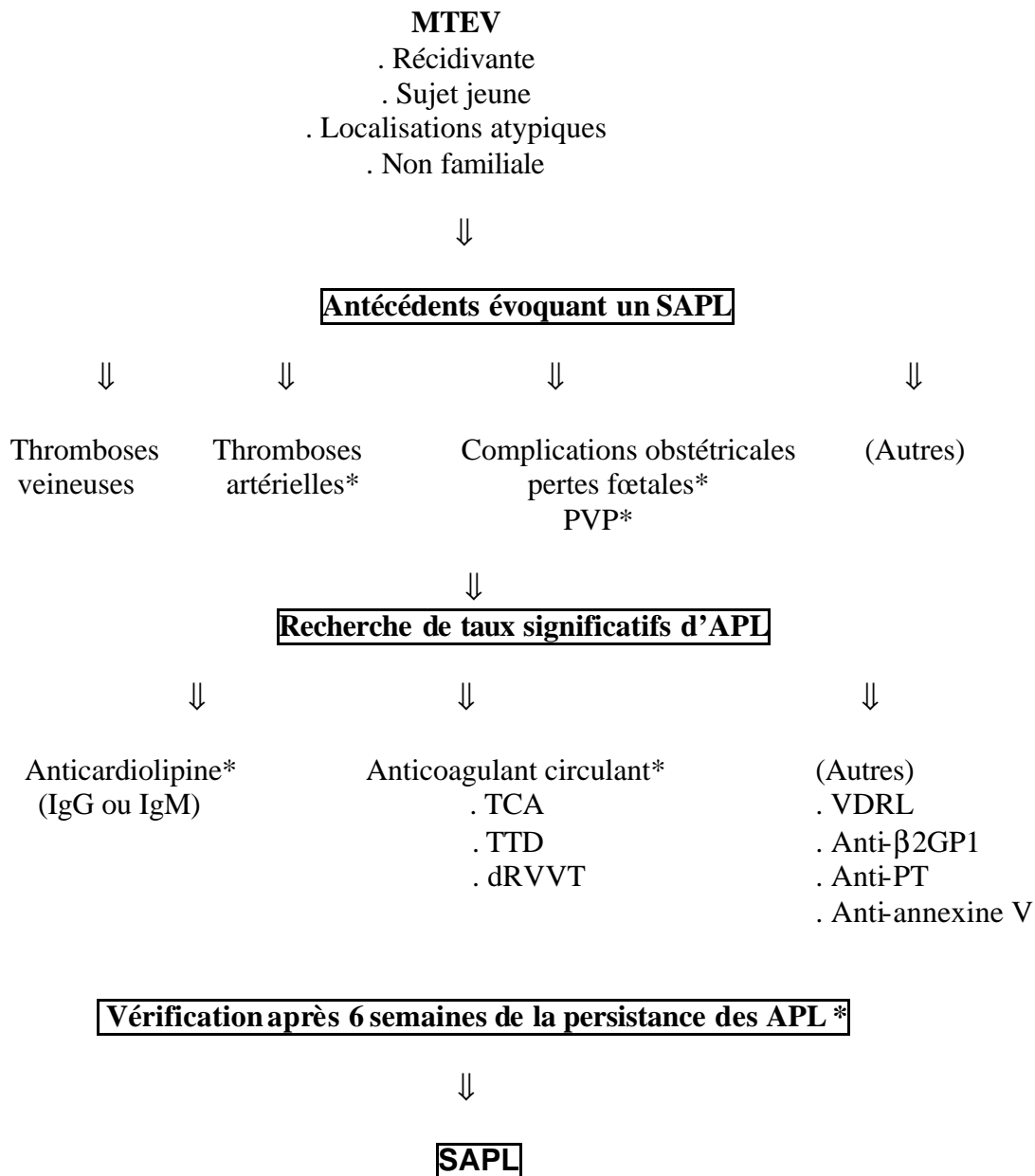
Les critères internationaux (préliminaires) de classification de Sapporo (et non de diagnostic du SAPL), publiés en 1999, ne reconnaissent que les manifestations cliniques et biologiques ci-dessus. Mais d'autres signes et examens complémentaires permettent de faire le diagnostic de SAPL (cf. *figure 1*) :

- cliniques : thrombopénie, hémolyse, manifestations thrombotiques, insuffisance valvulaire échographique liée à des végétations, migraines, myélite transverse, etc. ;
- biologiques : anticorps anti- β 2GP1 d'isotype IgG ou IgM, anticorps antiprothrombine, anticorps antiphosphatidyléthanolamine, mais aussi sérologie syphilitique dissociée (VDRL positif et TPHA négatif).

La non-prise en considération de ces manifestations cliniques et biologiques par les experts de Sapporo résulte soit du caractère peu spécifique de la clinique, soit du manque de sensibilité de certains marqueurs (sérologie syphilitique), soit de la non-standardisation des tests biologiques et du nombre insuffisant d'études ayant conclu à la pertinence de ces marqueurs.

La démarche diagnostique d'un SAPL sera complétée par la recherche du caractère primaire ou secondaire (habituellement un lupus systémique, plus rarement une autre connectivite ou une maladie générale) du syndrome, mais cela sort du cadre de ces recommandations.

Figure 1. Algorithme du diagnostic étiologique d'un syndrome des anticorps antiphospholipides.



* Critères préliminaires de classification du SAPL (Sapporo, 1999)

3.2. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque reconnu de MTEV en dehors de la grossesse

La prévalence de l'hyperhomocystéinémie est élevée en cas de TVP et cette anomalie biologique est associée à un RR de MTEV égal à 2,5 environ. Le variant thermolabile de la MTHFR associé à l'allèle 677T codant cette enzyme n'est pas un facteur de risque indépendant de TVP, mais il peut favoriser le développement d'une hyperhomocystéinémie notamment dans le cas d'une carence en folates.

Bien que la responsabilité de l'hyperhomocystéinémie lors d'une MTEV associée à une grossesse n'ait pas été formellement démontrée, il est logique de la rechercher lors d'événements thrombotiques veineux inexplicables ou récidivants.

Question 1

Quels sont les facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse maternelle ?

1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Chez la femme de moins de 40 ans, la moitié des MTEV profondes survient durant la grossesse et le *post-partum*. Le risque de TVP de la femme enceinte ou de l'accouchée est 5 à 6 fois plus élevé que celui d'une femme du même âge ne prenant pas d'OP. L'embolie pulmonaire (EP) maternelle provoque 5 à 10 décès par an en France (dont 1/3 serait évitable). De plus, les séquelles de TVP chez les patientes jeunes ont des conséquences médicales et sociales non négligeables.

La prévalence de la MTEV profonde est de l'ordre de 1 cas pour 1 000 grossesses. On ne dispose d'aucune étude concernant le dépistage systématique de la MTEV chez la femme enceinte. Or l'introduction en pratique courante de l'écho-Doppler comme outil de diagnostic a augmenté de 45 % l'incidence cumulée de la TVP dans cette population.

Pour une patiente ayant un antécédent de MTEV, la grossesse est associée à un RR de récurrence de 3,5 lorsque la TVP était survenue sans autre facteur déclenchant qu'une prise de contraceptif oral. La MTEV est plus fréquente pendant la grossesse (2/3) qu'en *post-partum* (1/3). Toutefois, le *post-partum* ayant une durée plus courte, le risque thrombo-embolique est plus élevé durant cette période.

D'autres thromboses peuvent également survenir pendant la grossesse : thrombose veineuse superficielle (TVS) et thrombose veineuse ovarienne (TVO). La fréquence de la TVS est, comme celle de la TVP, de l'ordre de 1 pour 1 000 grossesses, alors que celle de la TVO est plus faible, de l'ordre de 0,5 pour 1 000 grossesses.

2. QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE CLINIQUES ET OBSTÉTRICAUX DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE MATERNELLE ?

La grossesse représente à elle seule une période où le risque de TVP est majoré par des modifications physiologiques (les plus importantes étant l'augmentation du complexe facteur VIII - facteur de Willebrand et la diminution de la PS), par des facteurs mécaniques (présence du fœtus dans la cavité abdomino-pelvienne, mauvaise fonctionnalité de la pompe surale en rapport avec une diminution de la déambulation, limitation du jeu diaphragmatique). À elle seule, la grossesse multiplie par 5 à 6 le risque de MTEV.

Il existe des facteurs cliniques et obstétricaux dont il est clairement démontré qu'ils favorisent la MTEV maternelle :

- l'âge (risque de TVP x 2 et d'EP x 3 si la femme a plus de 35 ans) ;
- la parité (3^e grossesse et au-delà) multiplie par 2 le risque de MTEV du *post-partum* par rapport à une 2^e grossesse ;
- une césarienne, surtout en urgence.

Il est logique d'y adjoindre les facteurs suivants, dont le risque est moins bien documenté :

- l'alitement prolongé qui majore la stase veineuse, moins fréquent désormais (réduction du temps d'alitement pour tocolyse) ;
- la PE ;
- la surcharge pondérale ;
- le tabac (qui au-delà de 10 cigarettes/j favoriserait selon certains les MTEV du *post-partum* et non de l'*ante-partum*) ;
- la présence de varices ;
- la compression mécanique de la veine iliaque gauche (syndrome de Cockett), expliquant la localisation gauche de 75 % des phlébites obstétricales ;
- les manœuvres instrumentales.

Par ailleurs, la fécondation *in vitro* (FIV) avec syndrome d'hyperstimulation est une situation à risque connue, mais transitoire (1^{er} trimestre). Du fait de sa grande complexité, elle n'est pas prise en compte dans les présentes recommandations.

3. QUEL EST LE NIVEAU DE RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE EN FONCTION DES EXAMENS BIOLOGIQUES ?

Les données disponibles proviennent tantôt de la recherche du facteur de risque biologique en cas de MTEV maternelle, tantôt de la recherche de MTEV maternelle chez les personnes porteuses du facteur de risque biologique. Dans ce dernier cas, il est important de distinguer si la recherche du facteur biologique était en rapport avec un antécédent personnel de thrombose. Ceci entraîne en effet un biais, pas toujours mentionné dans les études.

Par ailleurs, toute grossesse induit des modifications biologiques (notamment hormonales, mais portant également sur les facteurs de coagulation), qui sortent du cadre des présentes recommandations, sauf à indiquer que certaines de ces modifications touchent des facteurs également impliqués dans les prédispositions familiales à la TVP (exemple, abaissement du taux de PS).

3.1. LES FACTEURS GÉNÉTIQUES

3.1.1. Déficit en antithrombine

Il s'agit des déficits de type I ou II, à l'exclusion du type II HBS. Par rapport à la population générale, la prévalence de ce facteur de risque est supérieure de l'ordre de 10 fois dans la population des femmes ayant développé une MTEV maternelle. La fréquence des MTEV maternelles est de l'ordre de 40 pour 100 grossesses chez les femmes ayant fait antérieurement une thrombose. Elle est voisine chez les femmes apparentées à une personne ayant un antécédent de MTEV (niveau 1). Cette fréquence est plus faible (environ 3%) chez les femmes sans antécédent de MTEV. Ceci constitue néanmoins une nette majoration du risque, en comparaison avec celui de la population générale (de l'ordre de 1 pour 1 000).

3.1.2. Déficit en protéine C

La fréquence des MTEV maternelles est de l'ordre de 15-20 pour 100 grossesses chez les femmes ayant fait antérieurement une thrombose. Elle est voisine chez les femmes apparentées à une personne ayant un antécédent de MTEV. Cette fréquence est plus faible (environ 2%) chez les femmes sans antécédent de MTEV, avec la même remarque que précédemment.

3.1.3. Déficit en protéine S

La fréquence des MTEV maternelles est de l'ordre de 20 pour 100 grossesses chez les femmes ayant fait antérieurement une thrombose. Elle est voisine chez les femmes apparentées à une personne ayant un antécédent de MTEV. Cette fréquence est plus faible (environ 7%) chez les femmes sans antécédent de MTEV. Il est à noter que la détection du déficit ne peut se faire qu'en dehors de la grossesse (accord professionnel).

3.1.4. Facteur V Leiden

Par rapport à la population générale, la prévalence de ce facteur est supérieure de l'ordre de 10 fois dans la population des femmes ayant développé une MTEV maternelle. La fréquence des MTEV est de l'ordre de 2 à 6 pour 100 grossesses. Le statut d'homozygote multiplie ce risque par un facteur de l'ordre de 3.

3.1.5. Allèle 20210A du gène du facteur II

Par rapport à la population générale, la prévalence de ce facteur de risque est supérieure de l'ordre de 10 fois dans la population des femmes ayant développé une MTEV maternelle.

3.1.6. Combinaisons

Les combinaisons de facteurs de risque (double hétérozygote facteur V Leiden/facteur II 20210A ou déficit en inhibiteur associé à un facteur V Leiden ou à un facteur II 20210A) ne sont pas exceptionnelles et sont associées à une majoration du risque. Il en est ainsi de la combinaison de l'allèle 20210A du gène du facteur II avec le facteur V Leiden, qui s'accompagne du triplement de la fréquence des MTEV maternelles associées à ce dernier.

3.2. LES FACTEURS ACQUIS

3.2.1. Anticorps antiphospholipides

Le risque thrombotique est très élevé chez les personnes atteintes d'un SAPL. La probabilité de survenue d'une thrombose est évaluée de 29 à 50 % sur une période de 6 ans. Le niveau de risque est plus élevé en cas de LA ou si les taux d'ACL d'isotype IgG sont élevés ou en cas d'antécédent thrombotique personnel.

La prise d'OP et le *post-partum* sont des facteurs déclenchants bien identifiés. L'analyse du risque thrombotique au cours de la grossesse chez des patientes atteintes d'un SAPL primaire ou secondaire a révélé, sous traitement par corticoïdes et aspirine, un risque de l'ordre de 5 pour 100 grossesses. Enfin, un LA peut induire une RPCA acquise sans facteur V Leiden.

3.2.2. Hyperhomocystéinémie

Pathologie acquise, mais aussi favorisée par l'allèle 677T du gène de la MTHFR à l'état homozygote. La prévalence de cet allèle n'est pas différente dans la population des femmes ayant développé une MTEV maternelle et dans la population générale. Le niveau de risque thrombotique veineux d'une hyperhomocystéinémie n'est pas évalué durant la grossesse.

3.3. AUTRES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES ASSOCIÉS À LA MTEV MATERNELLE

Certains paramètres associés à la thrombose, tels des taux élevés de D-dimères, ou la favorisant, telle l'augmentation du facteur VIII, sont modifiés de façon physiologique pendant la grossesse et perdent donc leur valeur prédictive dans ce cadre.

3.4. EN CONCLUSION, le niveau de risque de TVP diffère chez la femme enceinte en fonction du facteur de risque biologique identifié, avec par ordre décroissant :

Risque majeur :

- déficit en AT (en dehors du type II HBS) ;
- SAPL.

Risque moyen :

- déficit hétérozygote en PC ou en PS ;
- statut homozygote pour le facteur V Leiden ou l'allèle 20210A du gène du facteur II ;
- anomalies combinées.

Risque modéré :

- statut hétérozygote pour le facteur V Leiden ou l'allèle 20210A du gène du facteur II.

Il est néanmoins important d'évaluer en pratique le niveau de risque thrombotique de la femme enceinte en tenant compte des données cliniques et biologiques.

4. PEUT-ON HIÉRARCHISER LE NIVEAU DE RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX MATERNEL ?

La plupart des études sur les facteurs de risque étant des analyses univariées, les liens possibles entre les différents facteurs et le poids spécifique de chacun d'entre eux n'ont été qu'exceptionnellement analysés. Il est donc difficile de définir différents niveaux de risque thrombo-embolique chez la femme enceinte.

Certaines données sont cependant établies :

- l'âge est un facteur cumulatif, le risque de MTEV augmentant linéairement avec l'âge et d'autant plus rapidement qu'il existe un autre facteur de risque ;
- le risque associé à un facteur biologique est étroitement lié à sa circonstance de découverte, d'autant plus élevé qu'il existe une histoire personnelle ou familiale documentée ;
- le risque associé à un facteur biologique diffère selon l'anomalie en cause ;
- une méta-analyse faite en dehors de la grossesse, chez des patients chirurgicaux, a fait ressortir un certain nombre de facteurs de risque, qu'il est logique de conserver. Les *odds ratio* (OR) étaient les suivants : antécédents thrombo-emboliques (OR = 3), varices (OR = 2,4), âge (OR = 2,1), obésité (OR = 1,6), diabète (OR = 2,5), sévérité ou type de chirurgie (OR = 2,8), infections postopératoires (OR = 2,8). D'autres facteurs de risque objectivés en chirurgie soit concernent peu l'obstétrique (cancer, cardiopathie), soit se rapprochent de l'imprégnation hormonale constante durant la grossesse (OP : OR = 3,2).

Avec ces réserves, et parce qu'une telle hiérarchie apparaît nécessaire pour optimiser la prise en charge médicale des patientes, la classification suivante du niveau de risque de MTEV associé à la grossesse est proposée (*tableau 1*).

Tableau 1. Catégories de risque de MTEV maternelle.

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, allitement 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.

Question 2

Quels sont les facteurs de risque de pathologie vasculaire placentaire ?

1. DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE VASCULAIRE PLACENTAIRE

La PVP regroupe un certain nombre de situations obstétricales qui ont pour caractéristique commune d'être corrélées à une anomalie de vascularisation du placenta, responsable d'une ischémie placentaire.

1.1. Pré-éclampsie et éclampsie

- La **PE** désigne l'association d'une hypertension artérielle (PAS > 140 mmHg et/ou PAD = 90 mmHg) induite par la grossesse et survenant après 20 SA, et d'une protéinurie supérieure à 0,3 g/24 h. Une HTA chronique peut se compliquer d'une PE surajoutée. La prévalence de la PE est de 3 % environ.

La sévérité d'une PE peut être liée :

- à la précocité de son début (< 32 SA) ;
- à la gravité de l'HTA (PAS = 170 mmHg ou PAD = 110 mmHg) ;

- aux complications cliniques (complications cardiaques, rénales, neurologiques, hépatiques) et/ou biologiques associées (HELLP syndrome, anomalies de la coagulation, anomalies biologiques rénales) ;
 - à la sévérité des répercussions fœtales.
- **L'éclampsie** est définie par la survenue de convulsions associées à des symptômes de PE en l'absence de pathologie neurologique concomitante. Elle représente une complication majeure de la PE. Sa prévalence est de 5 pour 10 000.

1.2. Hématome rétroplacentaire

L'HRP est un décollement prématuré d'un placenta normalement inséré avant l'accouchement. Il s'agit d'une situation à haut risque pour la mère (accident hémorragique) et le fœtus (prématurité, mort fœtale *in utero* et périnatale, séquelles postnatales). La prévalence de l'HRP est estimée entre 5 et 15 %.

1.3. Mort fœtale *in utero*

La MFIU concerne le décès intra-utérin après la période embryonnaire (après 2 mois de grossesse). La limite d'âge gestationnel séparant la MFIU « précoce » de la MFIU « tardive » demeure imprécise dans la littérature. Les seuils le plus fréquemment avancés sont 12 SA principalement, parfois 22 SA (définition OMS de la viabilité fœtale), voire 28 SA dans certains travaux. Les étiologies de la MFIU sont multiples (PVP, causes malformatives, génétiques, immunitaires, infectieuses, mécaniques, pathologies du cordon, etc.). Pour qu'une étiologie vasculaire soit retenue comme probable pour une MFIU, il est nécessaire qu'une enquête étiologique bien menée ait été réalisée. Les chiffres de prévalence de MFIU publiés sont très variables (de 5 % à 3 %) en fonction du terme considéré.

1.4. Retard de croissance intra-utérin et hypotrophie néonatale

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et l'hypotrophie correspondent à des définitions statistiques. Il faut considérer différemment la définition à la naissance, où on peut réaliser une mesure réelle du poids de l'enfant, et *in utero*, où seule une estimation des biométries et du poids fœtal est réalisable avec les possibilités d'erreurs qu'engendrent ces estimations.

À la naissance, l'hypotrophie correspond à un poids anormalement bas pour l'âge gestationnel (ce qui suppose que l'âge gestationnel soit connu avec précision) par rapport aux courbes de référence :

- l'hypotrophie modérée correspond à un poids de naissance compris entre le 10^e et le 3^e percentile ;
- l'hypotrophie sévère correspond à un poids inférieur au 3^e percentile. Une hypotrophie fœtale est suspectée lorsque les biométries fœtales sont inférieures au 10^e percentile (suspicion d'hypotrophie sévère si ces biométries sont < 3^e percentile).

In utero, on estime qu'il existe un RCIU (ou hypotrophie fœtale) lorsque le poids fœtal estimé est anormalement bas par rapport aux courbes de référence pour l'âge gestationnel. Le poids fœtal est estimé grâce à des paramètres biométriques échographiques.

La PVP est la cause principale, mais non exclusive, de l'hypotrophie fœtale et néonatale, les autres causes possibles étant notamment malformatives, génétiques et infectieuses.

Le RCIU a une implication majeure dans :

- la prématurité d'indication médicale ;
- la morbidité et la mortalité périnatales ;
- le risque de séquelles et de handicap de l'enfant et du futur adulte.

La prévalence du RCIU et de l'hypotrophie néonatale dépend de la définition retenue (3 à 10 %).

2. QUELLES PATIENTES SONT À RISQUE DE PATHOLOGIE VASCULAIRE PLACENTAIRE ?

2.1. En fonction des antécédents cliniques

2.1.1. Le terrain et les facteurs exogènes

L'âge < 20 ans ou > 40 ans. Un âge > 40 ans augmente le risque de PE de 2 (nullipares) à 3 (multipares).

L'obésité (index de masse corporelle > 30) double le risque de PE.

Un antécédent familial de PE (multiplication du risque jusqu'à 5 en fonction du degré de parenté et de la gravité de la pathologie).

L'ethnie : élévation modérée du risque (x 1,5) dans les populations afro-antillaises.

Le stress professionnel (risque x 3).

Le tabagisme : les effets observés sont contradictoires en fonction du type de pathologie considérée.

Le tabac augmente le risque d'HRP (x 2) et la mortalité périnatale. À l'inverse, le risque de PE est diminué (x 0,5) ; dans les 2 cas, ces effets semblent dose-dépendants.

La consommation de cocaïne augmente le risque d'HRP.

2.1.2. Les pathologies médicales

Le diabète de type 1 et à moindre degré le diabète de type 2 augmentent le risque d'HTA et de PE (risque x 5). Il existe une corrélation entre l'équilibre glycémique, surtout en première partie de la grossesse, et la morbidité et la mortalité périnatales. Le diabète gestationnel multiplie par 3 le risque de PE.

L'HTA chronique augmente le risque de PE (x 3 à 5), de MFIU et de RCIU.

La PVP est significativement plus élevée chez les femmes qui ont une altération de la fonction rénale au moment de la conception et *a fortiori* en cas d'hémodialyse. Ce risque est également significativement élevé chez les greffées rénales.

Parmi les maladies de système avec atteinte rénale et/ou viscérale, le lupus représente une situation à haut risque de pathologies obstétricales placentaires (20 à 30 % de PE, 20 % de RCIU). Ce risque est d'autant plus élevé que la maladie est active, que la fonction rénale est altérée et qu'il existe des APL.

La thrombocytémie essentielle est un syndrome myéloprolifératif rare mais responsable de pertes fœtales au 1^{er} trimestre (> 1/3 des cas), de PE, de RCIU et de MFIU.

2.2. En fonction de leur statut biologique

- Le SAPL, associé ou non à un lupus, est fortement corrélé à un risque de pertes fœtales précoces à répétition ou d'insuffisance vasculo-placentaire grave. On constate une augmentation des pertes fœtales après 12 SA (environ 1/3 des cas), de RCIU, de PE et de MFIU.

La présence d'APL est un facteur de risque de récurrence de la PVP. La présence et le titre des APL doivent être contrôlés avec un intervalle de 6 à 8 semaines. La relation entre le titre et les isotypes des APL mis en évidence et les complications obstétricales est controversée. Elle est clairement établie pour les APL de titre modéré ou élevé et d'isotype IgG. En revanche, elle est discutée en ce qui concerne les faibles titres d'IgG et la présence isolée d'APL d'isotype IgM ou IgA. Cependant, le jury considère qu'un titre d'APL IgM supérieur à 20 UI/ml et associé à une perte fœtale est en faveur d'un SAPL.

La relation entre la présence des autres APL (antiphosphatidyléthanolamine notamment) et les pertes fœtales n'est pas établie formellement aujourd'hui.

Point essentiel, la présence persistante d'un LA est toujours un facteur de risque majeur de PVP, quels que soient le titre et l'isotype des APL associés détectés en ELISA.

• L'association entre facteurs de risque de thrombophilie (déficit en AT, PC, PS, facteur V Leiden, FII 20210A) et PVP est controversée, les études étant discordantes. Ces facteurs de risque de thrombophilie sont associés à une augmentation significative de pertes fœtales précoces à répétition et surtout de pertes fœtales tardives. Ce risque serait plus élevé en cas de déficits combinés ou de déficit en AT. Il est moins bien défini pour les autres facteurs de risque de thrombophilie. Une méta-analyse récente (publication en mars 2003) a inclus 31 études. Ses conclusions sont que :

- la présence du facteur V Leiden est associée à un risque de pertes fœtales précoces à répétition (OR = 2,01 ; IC 95 % : 1,13-3,58), de pertes fœtales tardives non récurrentes (OR = 3,26 ; IC 95 % : 1,82-5,83) et de pertes fœtales tardives récurrentes (OR = 7,83 ; IC 95 % : 2,83-21,67) ;
- la présence du FII 20210A est associée à un risque de pertes fœtales précoces à répétition (OR = 2,56 ; IC 95 % : 1,04-6,29) et de pertes fœtales tardives non récurrentes (OR = 2,3 ; IC 95 % : 1,09-4,87) ;
- la présence d'un déficit en PS est associée à un risque de pertes fœtales tardives non récurrentes (OR = 7,39 ; IC 95 % : 1,28-42,63) et de pertes fœtales à répétition (OR = 14,72 ; IC 95 % : 0,99-218,01), sans précision de terme.

L'implication des facteurs de risque de thrombophilie dans la survenue des autres PVP des 2^e et 3^e trimestres est discutée. Ils pourraient cependant majorer le risque d'accidents sévères, surtout en cas de déficits combinés, de facteur V Leiden ou de FII 20210A homozygotes, ou d'association à une hyperhomocystéinémie majorée par une carence en folates (surtout chez les femmes homozygotes pour l'allèle 677T du gène de la MTHFR). L'influence de ces facteurs sur l'incidence des récurrences n'est pas étudiée. Cependant, plus de 95 % des grossesses des femmes qui n'ont qu'un facteur de risque de thrombophilie se déroulent normalement.

2.3. En fonction de leur statut obstétrical

• Les facteurs de risques obstétricaux pouvant être retenus sont :

- la nulliparité, qui augmente le risque de PE (environ x5) ;
- une grossesse avec un nouveau partenaire ;
- un antécédent personnel de PVP qui augmente le risque d'une récurrence d'autant plus qu'il est sévère et précoce :
 - le risque de survenue d'une PE est multiplié par 11 en cas d'antécédent de PE, et par 15 en cas de PE sévère (accouchement < 33 SA ou éclampsie),
 - le risque d'HRP est multiplié par 10 en cas d'antécédent de PE sévère au 2^e trimestre et par 4 à 5 en cas d'antécédent d'HRP ;
- les hypoplasies et malformations utérines, notamment le DES syndrome (syndrome d'exposition au diéthylstilbestrol) ;
- une grossesse obtenue après procréation médicalement assistée ;
- les grossesses gémellaires favorisent la survenue de PE (risque x3) et d'HRP (risque x7).
On note 2 fois plus de RCIU dont les causes sont multiples et majoritairement vasculaires.

• Éléments de la surveillance obstétricale et risque de PVP :

- Doppler utérin : le Doppler utérin est l'élément le plus évalué et le mieux adapté au dépistage du risque de PVP (grade A). À 24 SA, le Doppler est considéré comme pathologique en cas de persistance de notch (incisure protodiastolique) ou de mesure d'un index de résistance >90^e percentile. À ce terme, les patientes qui présentent un Doppler pathologique constituent un groupe à risque élevé.
Cet examen n'est proposé qu'à des populations à risque élevé de PVP pour affiner la prédiction de survenue de cette pathologie. L'utilité du Doppler utérin au sein d'une population à bas risque n'a pas été démontrée. Son utilisation au cours du 1^{er} trimestre pour prédire une PVP est une voie de recherche ;

- dosage de l'hCG, dans le cadre des tests sanguins de dépistage d'anomalies chromosomiques pratiqués au 2^e trimestre : une valeur > 2 MoM (multiples de la médiane) en l'absence d'anomalie chromosomique fœtale (faux positif du test) pourrait correspondre à un risque accru de PVP.

3. DÉFINITION DES GROUPES À RISQUE DE PATHOLOGIE VASCULAIRE PLACENTAIRE

3.1. Patientes ayant un risque élevé de PVP

- **En fonction des antécédents cliniques :**
 - HTA chronique ;
 - maladie rénale compliquée (insuffisance rénale, HTA ou protéinurie) ou greffe rénale ;
 - diabète compliqué ;
 - lupus systémique actif ou avec APL ou avec atteinte rénale ;
 - SAPL ;
 - maladie de système active avec atteinte rénale ou viscérale ;
 - thrombocytémie essentielle.
- **En fonction du statut obstétrical :**
 - antécédent personnel de PVP sévère (PE sévère, éclampsie, MFIU, HRP, hypotrophie sévère) ;
 - anomalies franches de la vélocimétrie Doppler des artères utérines à 24 SA (la réalisation du Doppler est recommandée dans une population à risque élevé).
- **En fonction du statut biologique :**
 - taux significatifs et persistants d'APL (ACL d'isotype IgG) avec LA ;
 - facteur V Leiden ou FII 20210A à l'état homozygote ou anomalies combinées ou déficit en AT.

3.2. Patientes ayant un risque modéré de PVP

- **En fonction des antécédents cliniques :**
 - âge < 20 et > 40 ans ;
 - obésité (IMC > 30) ;
 - antécédent familial de PE ;
 - populations afro-antillaises ;
 - cocaïne ;
 - tabagisme élevé ;
 - lupus et autres maladies de système en rémission ;
 - diabète équilibré.
- **En fonction du statut obstétrical :**
 - primiparité ;
 - grossesse avec un nouveau partenaire ;
 - hypoplasie et malformations utérines ;
 - grossesse obtenue après procréation médicalement assistée ;
 - grossesses multiples ;
 - diabète gestationnel ;
 - hCG > 2 MoM au cours d'un test de dépistage sanguin d'anomalies chromosomiques du 2^e trimestre.
- **En fonction du statut biologique :**
 - facteur V Leiden ou FII 20210A à l'état hétérozygote ou déficits isolés en PC ou PS ;
 - hyperhomocystéinémie.

Question 3

Quels examens complémentaires réaliser, pour quelles patientes ?

1. QUELS EXAMENS BIOLOGIQUES SONT ACTUELLEMENT DISPONIBLES ?

Un certain nombre d'analyses sont à la disposition du clinicien. La qualité des résultats dépend du respect de certaines contraintes, notamment pré-analytiques. Le prélèvement doit être réalisé au laboratoire ou transmis dans les délais les plus brefs (au mieux dans l'heure qui suit le prélèvement), les facteurs de la coagulation étant labiles. Le plasma citraté doit être centrifugé 2 fois pour le débarrasser des phospholipides provenant des plaquettes, puis congelé s'il n'est pas examiné immédiatement. L'interprétation des résultats doit tenir compte des variations physiologiques liées à la grossesse. Les valeurs normales sont précisées par le laboratoire.

1.1. Facteurs biologiques de risque de thrombophilie (tableau 2)

- **Dosage de l'AT :** il est recommandé de mesurer l'activité cofacteur de l'héparine car elle détecte tous les déficits en antithrombine. En cas de déficit, un dosage immuno-enzymatique permet de faire la différence entre un déficit quantitatif (type I) et un déficit qualitatif (type II). Un traitement par l'héparine est susceptible de modifier l'activité cofacteur de l'héparine et une valeur basse doit être contrôlée à distance du traitement (une semaine environ après l'arrêt) ; en revanche, une valeur normale est interprétable.
- **Dosage de la PC :** on mesure de préférence son activité par méthode chromogénique, plus fiable que la méthode chromométrique. En cas de déficit, un dosage immuno-enzymatique permet de faire la différence entre déficits quantitatif et qualitatif.
- **Dosage de la PS :** en théorie, le dosage de l'activité est à préférer mais des difficultés méthodologiques conduisent à conseiller le dosage de l'antigène libre seul ou en association avec celui de l'activité. En cas d'anomalie, le dosage immuno-enzymatique de la PS totale est nécessaire pour distinguer un déficit quantitatif d'un déficit fonctionnel.
Les PC et PS sont vitamine K-dépendantes. Leur dosage est ininterprétable en cas de carence en vitamine K ou lors d'un traitement par antivitamine K (AVK). Un contrôle est nécessaire après retour à la normale des facteurs vitamine K-dépendants (TP normal, 15 jours au moins après arrêt des AVK).
Le taux de PS est abaissé par les états d'hyperœstrogénie. Il n'est donc pas toujours interprétable :
 - sous OP : en cas de déficit, le taux de PS doit être contrôlé 1 mois au moins après l'arrêt des OP ou son remplacement par une contraception progestative pure ;
 - pendant la grossesse : en cas de déficit, le taux de PS doit également être contrôlé au moins 2 mois après l'accouchement.
- **Recherche du facteur V Leiden (FV Leiden).** Elle peut être faite par deux types de tests :
 - phénotypique : test chromométrique de RPCA ;
 - génotypique : technique de biologie moléculaire mettant en évidence le facteur V Leiden et précisant le statut homozygote ou hétérozygote de la patiente.Deux stratégies sont possibles, soit RPCA en 1^{re} intention, imposant en cas d'anomalie la recherche du facteur V Leiden, soit la recherche d'emblée de ce dernier.
- **Recherche de l'allèle 20210A du gène de la prothrombine (FII 20210A) :** elle ne peut être réalisée que par une technique de biologie moléculaire. Les examens à visée génétique sont interprétables à tout moment, y compris en cas de traitement anticoagulant.

Tableau 2. Facteurs biologiques de risque de thrombophilie

Facteurs biologiques de risque de thrombophilie	Dosage (technique)	Interférences	Précautions	Intérêt particulier
Antithrombine (AT)	<ul style="list-style-type: none"> • Activité cofacteur de l'héparine (méthode chromogénique) • Antigène si activité diminuée (ELISA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Héparine • Insuffisance hépatique • Thromboses extensives • CIVD* 	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle sans héparine si déficit 	<ul style="list-style-type: none"> • Le dosage d'activité dépiste tous les déficits • Le dosage antigénique différencie déficit quantitatif et qualitatif
Protéine C (PC)	<ul style="list-style-type: none"> • Activité (méthode chromogénique plus fiable que chronométrique) • Antigène si activité diminuée (ELISA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carence vitamine K ou traitement par antivitamine K • Insuffisance hépatique • Thromboses extensives • CIVD 	<ul style="list-style-type: none"> • TQ normal • Arrêt des AVK 15 jours 	<ul style="list-style-type: none"> • Le dosage d'activité dépiste la majorité des déficits • Le dosage antigénique différencie déficit quantitatif et qualitatif
Protéine S (PS)	<ul style="list-style-type: none"> • Antigène libre (ELISA) seul ou avec activité 	<ul style="list-style-type: none"> • Carence vitamine K ou traitement par AVK • Insuffisance hépatique • CIVD • Œstrogènes • Grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> • TQ normal • Arrêt des AVK 15 jours • Arrêt contraception OP** 1 mois ou relais par progestatif seul • Contrôle 2 mois après l'accouchement 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic de déficit constitutionnel parfois difficile (intérêt de l'enquête familiale)
Facteur V Leiden (FV Leiden)	<ul style="list-style-type: none"> • RPCA*** par test chronométrique • Biologie moléculaire (facteur V Leiden) 	<ul style="list-style-type: none"> • RPCA acquise possible si grossesse, OP ou LA 	<ul style="list-style-type: none"> • Si RPCA, test génétique obligatoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Déterminer le caractère homo ou hétérozygote
Allèle 20210A du gène de la prothrombine (F II 20210A)	<ul style="list-style-type: none"> • Biologie moléculaire 			<ul style="list-style-type: none"> • Déterminer le caractère homo ou hétérozygote

* CIVD = coagulation intravasculaire disséminée ; ** OP = œstroprogestatifs ; *** RPCA = résistance à la protéine C activée.

1.2. Autres examens (tableau 3)

- **Dosage de l'homocystéine** : il est fait par chromatographie liquide de haute performance (valeurs normales : 6 à 15 $\mu\text{mol/l}$).
- **Recherche de l'allèle 677T du gène de la MTHFR** : elle est réalisée par technique de biologie moléculaire.
- **Dosages des facteurs VIII, IX, X, XI** : leur augmentation n'est pas actuellement validée comme facteur de risque de thrombose. Par ailleurs, leurs activités plasmatiques augmentent de façon physiologique pendant la grossesse, ce qui rend leurs dosages peu contributifs dans ce contexte.
- **NFS avec numération des plaquettes** : à la recherche d'une hyperplaquettose. Cet examen permet en outre de disposer d'une numération plaquettaire de référence avant la mise en route d'un traitement par héparine.
- **Temps de Quick** : il permet d'éliminer un déficit en vitamine K et une insuffisance hépatocellulaire, susceptibles de perturber les autres dosages.

- **Fibrinogène et temps de thrombine** : ils permettent le dépistage des exceptionnelles dysfibrinogénémies constitutionnelles associées à des TVP.
- **Temps de céphaline avec activateur (TCA) et recherche d'un LA** : le TCA permet, en cas d'allongement, de suspecter la présence d'un anticoagulant circulant de type antiphospholipide. Dans ce cadre, l'utilisation du kaolin comme activateur (TCK) n'est pas recommandée, car peu sensible pour le dépistage des LA.
- **ACL** : lorsqu'on recherche des APL, la recherche d'IgG anticardiolipine est indispensable, par méthode ELISA β 2GP1-dépendante. C'est la seule technique ELISA de recherche d'APL pour laquelle des efforts de standardisation sont faits à l'échelle internationale.
- **Anticorps antibêta-2 glycoprotéine 1 (Ab2GP1)** : la β 2GP1 est une glycoprotéine se liant à la cardiolipine et qui est reconnue par les anticorps les plus pathogènes. Les tests ELISA recherchant ces anticorps ont une meilleure spécificité clinique vis-à-vis des complications obstétricales associées aux APL.
- **Autres APL** : ils posent des problèmes de spécificité (mélange complexe de phospholipides) et de sensibilité, et leur valeur clinique n'est pas encore démontrée. Les recherches d'anticorps par ELISA peuvent être faites à tout moment, y compris pendant la grossesse et en cas de traitement anticoagulant. Ces dosages manquent encore de standardisation. Chaque résultat positif doit être confirmé par un nouveau dosage après 6 semaines dans le cadre des critères de définition du SAPL.
- **Anticorps antiprothrombine, anti-annexine V** : ces examens sont du domaine de la recherche.
- **D-dimères** : ils n'ont de valeur qu'en cas d'absence d'élévation, ce qui permet d'exclure un processus de thrombose en cours. Les causes de leur augmentation sont multiples, parmi lesquelles la grossesse. Il est donc recommandé de ne pas les prescrire dans ce contexte.

Tableau 3. Autres examens biologiques.

Facteurs biologiques de risque de MTEV	Technique de dosage	Interférences	Précautions	Intérêt particulier
Homocystéine	• Chromatographie liquide haute performance		• Nombreuses causes d'augmentation (insuffisance rénale, carence vitaminique, etc.)	• Rechercher une hyperhomocystéinémie > 18 μ mol/L (N : 6 à 15 μ mol/L)
Allèle 677T de la MTHFR*	• Biologie moléculaire		• À rechercher si hyperhomocystéinémie	• Déterminer le caractère homo ou hétérozygote
NFS plaquettes				• Rechercher une thrombocytémie • Référence avant traitement par HNF ou HBPM
TQ				• Élimine une carence en vitamine K
Fibrinogène, temps de thrombine				• Dépister les dysfibrinogénémies
TCA et recherche anticoagulant circulant lupique (LA)				• Suspecter un ACC si allongement du TCA

Tableau 3 (suite). Autres examens biologiques.

Anticorps anticardiolipine (ACL)	• Technique ELISA β2GP1 dépendante	• Nouveau dosage obligatoire si résultat positif 6 semaines après	• Indispensable pour le diagnostic de SAPL
Anticorps anti-b2GP1 (Ab2GP1)	• ELISA		• Diagnostic de SAPL
Antiphospholipides (APL)	• ELISA		• Pas en routine
Anticorps antiprothrombine et anti-annexine V	• Du domaine de la recherche		• Pas en routine

*MTHFR = méthylène-tétrahydrofolate réductase

1.3. Modalités de la recherche

Tout résultat anormal doit faire l'objet d'un contrôle par un 2^e examen à 1 mois d'intervalle, pour éliminer une éventuelle cause d'erreur (6 semaines pour le SAPL).

En ce qui concerne les tests génétiques :

- la prescription nécessite une information de la patiente et un recueil écrit de son consentement ;
- le médecin prescripteur, seul destinataire des résultats du laboratoire, doit les communiquer lui-même à la patiente au cours d'une consultation. En cas d'anomalie mise en évidence, une consultation spécialisée peut être proposée, notamment pour évaluer l'intérêt d'une enquête familiale. Il est recommandé de remettre un compte rendu en cas de thrombophilie. Les conseils de prévention sont donnés à cette occasion, concernant notamment les OP, le tabac, les interventions chirurgicales, les immobilisations par plâtre, les longs trajets en avion.

2. QUELS EXAMENS DEMANDER ? À QUELLES PATIENTES ?

Il n'est pas recommandé de faire un dépistage systématique des facteurs de risque biologiques de la MTEV ou de la PVP chez toute femme enceinte.

Une recherche n'est justifiée que s'il existe un contexte personnel ou familial (au 1^{er} degré) de MTEV, ou un contexte personnel de PVP sévère (PE sévère, éclampsie, HRP, MFIU, RCIU sévère) sans autre cause retrouvée, et sous réserve que ces résultats soient susceptibles de modifier la prise en charge thérapeutique.

En pratique, les indications d'investigations biologiques sont posées chez les femmes à risque identifiées à partir des données d'un interrogatoire complet et précis, avec si nécessaire établissement d'un arbre généalogique. Les antécédents pathologiques personnels ou familiaux n'ont de valeur que s'ils sont documentés (examens faits lors des antécédents ou existence de séquelles). Des explorations biologiques réalisées dans le passé, que leurs résultats aient été normaux ou non, peuvent gagner à être répétées, du fait de l'évolution des techniques de détection ou de l'apparition de nouveaux marqueurs qui pourraient être associés à une anomalie déjà connue (*tableau 4*).

Tableau 4. Examens complémentaires à demander en fonction du contexte clinique.

Contexte clinique	Examens de 1 ^{re} intention	Examens de 2 ^e intention	Examens non recommandés
Grossesse avec thrombose évolutive ou antécédent personnel de MTEV	<ul style="list-style-type: none"> • NFS plaquettes, TQ, TCA • AT • PC • FV Leiden • FII 20210A • ACL 	<ul style="list-style-type: none"> • Si TCA allongé : recherche d'ACC • Si TCA normal : recherche ACC par méthodes sensibles • Anti-β2GP1 si ACL ou LA 	<ul style="list-style-type: none"> • PS • Homocystéinémie
Femme enceinte avec antécédents familiaux de MTEV dans le cadre d'un SAPL	<ul style="list-style-type: none"> • ACL • LA 	<ul style="list-style-type: none"> • Si ACL négatif : anti-β2GP1 	<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • PS • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A • Sauf MTEV familiale
Femme enceinte avec antécédents familiaux de MTEV sans diagnostic étiologique	<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A 		<ul style="list-style-type: none"> • PS
Femme enceinte avec antécédents familiaux de MTEV et anomalie héréditaire connue	<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A 		<ul style="list-style-type: none"> • PS
Femme enceinte avec antécédent de : <ul style="list-style-type: none"> • 1 ou plusieurs pertes fœtales après 12 SA • 1 ou plusieurs naissances avant 34 SA et PE • PVP sévère ou accidents multiples 	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'un SAPL (ACL, LA) • AT • PC • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A 	<ul style="list-style-type: none"> • Si ACL négatif : anti-β2GP1 	<ul style="list-style-type: none"> • PS
Femme enceinte avec antécédent de PE ou RCIU			<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • PS • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A • Sauf si accidents multiples ou sévères ou recherche clinique
Femme non gravide avec au moins 3 FCS avant 10 SA	<ul style="list-style-type: none"> • ACL • TCA et recherche d'ACC • NFS • Homocystéinémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Si ACL et ACC négatifs : anti-β2GP1 • Si hyperhomocystéinémie : MTHFR 677T 	<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • PS • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A
Femme enceinte avec PVP sévère en cours	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'un SAPL • AT 		<ul style="list-style-type: none"> • PC • FV Leiden • FII 20210A • Sauf à titre documentaire pour la grossesse suivante si accidents multiples ou sévères ou recherche clinique

2.1. Quels examens à visée étiologique demander chez une femme enceinte en cas de thrombose veineuse profonde, en l'absence d'antécédent personnel ou familial de maladie thrombo-embolique veineuse ?

Pour justifier ces examens, il doit s'agir :

- d'une TVP (y compris des veines ovariennes et les thromboses après FIV avec syndrome d'hyperstimulation ovarienne) ;
- de TVS récidivantes ;
- d'une EP.

Dans ce contexte, tous les facteurs de risque biologiques peuvent être incriminés. Chez une femme enceinte, il est recommandé de prescrire :

- dans un 1^{er} temps, outre NFS + plaquettes, TP, TCA : AT, PC, FV Leiden, FII 20210A, ACL ;
- dans un 2^e temps :
 - si le TCA est allongé : ACC,
 - si le TCA est normal : recherche éventuelle d'un ACC par une des techniques sensibles (PTTLA, temps de thromboplastine diluée, temps de VVR).

Ces examens sont demandés au complet.

En revanche, il est recommandé de ne pas demander les examens suivants :

- la recherche d'une RPCA, parfois positive lors de la grossesse sans FV Leiden ;
- le dosage de la PS, souvent difficile à interpréter lors de la grossesse. La recherche d'un déficit en PS doit être réalisée au moins 2 mois après l'accouchement ;
- le dosage de l'homocystéine, dont la contribution dans ce contexte est mal documentée ;
- la recherche d'anticorps anti- β 2GPI en l'absence d'autres arguments en faveur d'un SAPL.

2.2. Quels examens à visée étiologique demander chez une femme enceinte ou désirant une grossesse et ayant des antécédents personnels de maladie thrombo-embolique veineuse ?

Il appartient au clinicien de s'interroger sur la possibilité d'une thrombophilie chez une telle patiente. Les antécédents personnels particulièrement évocateurs, documentés (examens faits lors des antécédents ou existence de séquelles), conduisant à un bilan biologique, sont surtout les TVP :

- survenant en l'absence de tout facteur déclenchant (plâtre, etc.) ;
- dans un territoire inhabituel (membre supérieur, territoire splanchnique, veine porte, veine cérébrale, etc.) ;
- récidivantes et survenant dans des territoires différents ;
- d'une particulière gravité.

Un contexte familial de MTEV est un argument supplémentaire fort pour la recherche d'une thrombophilie.

Dans ces cas, et si la patiente est enceinte, la stratégie de prescription est la même que celle précédemment décrite.

Chez une femme non enceinte, les points suivants sont à souligner :

- la PS peut être dosée en dehors de la grossesse, mais un déficit sous OP devra être contrôlé à distance de toute contraception orale ;
- le facteur V Leiden peut être recherché initialement par la mise en évidence d'une RPCA, mais celle-ci peut aussi être induite par la prise d'OP. Toute RPCA doit justifier la recherche d'un FV Leiden par des tests génétiques ;
- la recherche systématique d'une hyperhomocystéinémie est discutée.

2.3. Quels examens à visée étiologique demander chez une femme enceinte ayant des antécédents familiaux de maladie thrombo-embolique veineuse ?

La recherche des antécédents familiaux ne porte que sur les ascendants, descendants et les collatéraux du 1^{er} degré. Ils doivent être documentés (examens faits lors des antécédents ou existence de séquelles). Les accidents familiaux évocateurs sont également les TVP :

- survenant en l'absence de tout facteur déclenchant (plâtre, etc.) ;
- concernant un territoire inhabituel (membre supérieur, territoire splanchnique, veine porte, veine cérébrale, etc.) ;
- récidivantes et survenant dans des territoires différents ;
- d'une particulière gravité.

Cependant, on ne retient que les accidents survenus avant l'âge de 45 ans, en dehors d'un contexte néoplasique ou d'un syndrome myéloprolifératif.

Les examens demandés sont :

- dans le cas d'une anomalie acquise (SAPL) documentée, seule la recherche d'ACL et de LA peut être indiquée, en raison de l'existence de rares formes familiales ;
- dans le cas d'une MTEV familiale sans diagnostic étiologique, seuls les facteurs génétiques de risque sont recherchés chez la patiente : déficit en AT, en PC, RPCA ou FV Leiden, FII 20210A ;
- dans le cas d'une anomalie héréditaire connue dans la famille : les mêmes examens (AT, PC, RPCA ou FV Leiden, FII 20210A) sont proposés à la femme enceinte, en raison de la gravité potentielle des anomalies combinées. Dans le cas où l'anomalie familiale connue est un déficit en PS, la patiente est considérée *a priori* comme porteuse du déficit jusqu'après son accouchement, lorsqu'il sera possible de réaliser le dosage.

2.4. Quels examens à visée étiologique demander chez une femme enceinte ayant un antécédent de pathologie vasculaire placentaire ?

- **La recherche d'un SAPL est indiquée dans les cas suivants :**
 - une ou plusieurs pertes d'un fœtus de morphologie normale après 12 SA ;
 - une ou plusieurs naissances avant 34 SA, liées à une PE sévère ou à une PVP sévère.
- **Les facteurs de risque de thrombophilie** sont associés à la survenue d'une PVP, même si leur rôle exact est encore mal évalué. Leur recherche (AT, PC, PS à distance de la grossesse, FV Leiden, FII 20210A) paraît néanmoins justifiée si les accidents obstétricaux sont multiples ou sévères (PE sévère, HRP, pertes fœtales précoces à répétition et pertes fœtales tardives en l'absence d'autre étiologie évidente, et hypotrophie fœtale sévère en l'absence d'autre étiologie évidente). Dans le cas contraire, elle n'a de place que dans le cadre de la recherche clinique.
- Bien qu'elles sortent du strict domaine des PVP, les FCS à répétition et précoces constituent une indication bien documentée. Typiquement, il s'agit d'au moins 3 FCS survenant avant la 10^e SA, en l'absence d'anomalies chromosomiques parentales ou d'anomalies anatomiques ou hormonales maternelles. Les examens devant être pratiqués sont alors :
 - ACL (et anticorps anti- β 2GP1 à discuter dans un 2^e temps) ;
 - TCA et recherche d'un LA ;
 - numération plaquettaire à la recherche d'une hyperplaquettose ;
 - recherche d'une hyperhomocystéinémie et, en cas de positivité, recherche de l'allèle 677T de la MTHFR.

Aucun autre examen n'est indiqué, dans la mesure où les anomalies correspondantes ne sont pas reconnues comme causes de FCS.

2.5. Quels examens à visée étiologique demander chez une femme enceinte ayant une pathologie vasculaire placentaire évolutive ?

Les examens suivants (ACL, ACC, AT, PC, FV Leiden, FII 20210A) ne sont recommandés en cours de grossesse qu'en cas de PVP sévère. Ils ont un intérêt thérapeutique en cas de SAPL et de déficit en antithrombine pour la prévention de la MTEV maternelle. Ils peuvent avoir un intérêt pour préciser l'étiologie de la PVP et orienter la prise en charge lors d'une grossesse ultérieure.

QUESTION 4

Quels sont les moyens thérapeutiques ? Quelles patientes traiter et selon quelles modalités pratiques ? Quelle information donner aux patientes ?

La décision thérapeutique doit être prise en fonction du but recherché (curatif ou préventif), de la connaissance de l'efficacité du traitement pendant la grossesse et le *post-partum*, et de la sécurité du (des) médicament(s) pour le fœtus et la mère. L'approche thérapeutique suivante est proposée par le jury.

1. LES DIFFÉRENTS MOYENS MÉDICAMENTEUX DISPONIBLES

Les médicaments évalués pour le traitement curatif ou préventif de la MTEV sont l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), les héparinoïdes, le pentasaccharide, les AVK et les inhibiteurs directs de la thrombine. Au cours de la grossesse, le pentasaccharide et les inhibiteurs directs de la thrombine qui traversent la barrière placentaire n'ont pas été étudiés et ne sont donc pas recommandés.

1.1. Efficacité

Le but du traitement est d'éviter les thromboses ou leur extension, ainsi que de réduire la fréquence de certaines complications de la grossesse : pertes fœtales précoces à répétition, pertes fœtales tardives, RCIU, PE.

- **HNF et HBPM dans la MTEV.** L'HNF par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) est efficace pour le traitement initial de la MTEV en dehors de la grossesse (grade A). Il est plus important d'adapter la dose initiale que de privilégier une voie d'administration. Les avantages des HBPM sont une durée de vie plus longue qui leur confère une plus grande facilité d'emploi (1 ou 2 injections quotidiennes, dose adaptée au poids), une meilleure relation effet-dose, ce qui permet de limiter la surveillance biologique, de même que le risque d'effets indésirables.
- **Antagonistes de la vitamine K.** L'utilisation des AVK chez la femme enceinte est actuellement limitée à des circonstances très particulières (hors champ de ce travail) : la prophylaxie antithrombotique des patientes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Il faut noter cependant qu'aux États-Unis, les AVK sont proposés comme une alternative raisonnable aux héparines dans la prophylaxie de la MTEV du *post-partum*.
- **Aspirine.** L'aspirine n'a pas d'indication dans le traitement de la MTEV. Sa place privilégiée est l'antécédent de PVP (en particulier PE et RCIU), bien qu'elle n'ait pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Plusieurs études montrent un bénéfice significatif de l'aspirine dans la prévention de la récurrence de PE sévère, de morts fœtales et néonatales, de RCIU, et donc de prématurité d'indication médicale (grade B). Son administration doit être précoce et elle n'a pas d'effet curatif. Cependant, les études concernant l'aspirine sont très disparates, concernant des populations, des indications, des posologies et des termes de début de traitement très différents. Chez des patientes à très haut risque d'avortements à répétition ou de

PE, l'association de l'aspirine à l'HNF ou à une HBPM a été proposée. Une étude randomisée montre une augmentation significative du nombre de naissances vivantes (grade B).

2 - Risques

- Chez le fœtus et le nouveau-né
 - L'HNF a fait la preuve de son innocuité fœtale et néonatale. Elle ne traverse pas le placenta et n'est pas responsable d'hémorragie fœtale, ni néonatale. De même il n'y a pas de passage dans le lait maternel et donc pas de contre-indication à l'allaitement maternel (grade A).
 - En l'absence d'étude montrant que les HBPM n'entraînent pas d'embryopathie ou de fœtopathie lorsqu'elles sont utilisées pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse, les recommandations actuelles en France sont de ne pas utiliser les HBPM au cours du 1^{er} trimestre. Les levées de restriction pour certains de ces produits (enoxaparine et dalteparine) concernent les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse. Les HBPM sont autorisées chez la femme qui allaite.
 - Contrairement aux héparines, les AVK passent la barrière placentaire, sont tératogènes et responsables d'hémorragies chez le fœtus. L'utilisation des AVK est formellement proscrite entre 6 et 12 SA du fait du risque tératogène. Des anomalies cérébrales fœtales ont aussi été décrites après prise d'AVK quel que soit le terme de la grossesse. Les AVK sont peu recommandés en fin de grossesse du fait du délai de leur réversibilité d'action en cas d'événement obstétrical (accouchement prématuré), du fait de leur passage placentaire et de leur effet chez le fœtus et le nouveau-né (risque d'hémorragie intracrânienne néonatale notamment). En France, les AVK n'ont pas d'AMM chez les femmes allaitantes, alors que certains AVK sont utilisés dans d'autres pays.
 - Pour l'aspirine, le risque tératogène paraît faible. Une méta-analyse récente (décembre 2002) portant sur 22 études ne montre pas d'élévation du risque global de malformation après exposition à l'aspirine au cours du 1^{er} trimestre ; néanmoins, cette même étude met en évidence un risque significativement augmenté pour le laparoschisis (OR : 2,37).
- Chez la mère
 - Les saignements :
 - l'incidence des hémorragies liées à l'HNF est évaluée à 2 %, essentiellement en cas de surdosage. La durée d'action de l'HNF pourrait être allongée pendant la grossesse (> 24 heures), avec un risque majoré d'hémorragie de la délivrance si l'accouchement survient trop tôt après la dernière injection. Il est donc recommandé d'interrompre l'héparine 24 heures avant un accouchement programmé ;
 - il n'a pas été décrit d'hémorragie majeure sous HBPM au cours de la grossesse ;
 - aucune complication maternelle hémorragique n'est signalée chez les femmes traitées par l'aspirine (grade B).
 - La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :
 - la fréquence de survenue de TIH est variable, pouvant concerner jusqu'à 3 % des traitements par HNF en dehors de la grossesse. La TIH est fréquemment compliquée d'une aggravation de la MTEV préexistante ou d'une thrombose artérielle. Elle doit être différenciée de la thrombopénie précoce, bénigne et transitoire du début de traitement par HNF. La TIH doit être suspectée quand le nombre des plaquettes diminue d'au moins 50 % par rapport à la valeur de référence obtenue avant le traitement par HNF. La TIH apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^e jour), mais peut survenir beaucoup plus précocement lorsque existent des antécédents de thrombopénie sous héparine.

Pour cette raison, ceux-ci seront systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. La suspicion de TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé ;

- chez les femmes enceintes qui développent une TIH, l'utilisation du danaparoïde sodique est recommandée en raison du risque thrombotique majeur inhérent à la TIH. C'est en effet un agent antithrombotique efficace, qui ne traverse pas la barrière placentaire et qui a une faible réactivité croisée avec les anticorps héparine-dépendants, ces derniers devant être recherchés systématiquement. Les HBPM ne doivent pas être prescrites en relais d'une HNF lors d'une TIH.
- L'ostéoporose :
 - la survenue d'ostéoporose pouvant induire des fractures, en particulier vertébrales, a été rapportée lors de l'utilisation prolongée d'HNF pendant la grossesse. La fréquence des fractures vertébrales varie de 2 à 15 % selon les auteurs. L'HNF est responsable de perte osseuse à la fois par diminution de la formation osseuse et augmentation de la résorption, avec un effet persistant après l'arrêt ;
 - le risque d'ostéoporose sous HBPM est nettement plus faible dans la population générale. Lorsqu'elle survient elle est réversible.

2. QUELLES PATIENTES TRAITER ?

Il est possible de définir plusieurs niveaux de risque thrombotique veineux chez la femme enceinte (majeur, élevé, modéré et faible), hiérarchie permettant d'adopter pour chaque groupe à risque une stratégie optimale.

Toutes les femmes à risque majeur, élevé ou modéré doivent bénéficier du port d'une contention élastique pendant toute la grossesse et le *post-partum*. Le port de bas de contention de classe II (> 25 mmHg) améliore le retour veineux durant la grossesse. Il est également susceptible de réduire les séquelles postphlébitiques. Le principal problème de ce type de prévention est l'observance inconstante des patientes.

Un sevrage tabagique mérite d'être proposé et de faire l'objet d'un accompagnement adapté.

2.1. Risque majeur de maladie thrombo-embolique veineuse

- **Développement d'une MTEV en cours de grossesse :** un traitement anticoagulant à dose curative doit être instauré lorsque le diagnostic est posé, et poursuivi dans le *post-partum* 3 mois au moins après l'accouchement.
- **Thrombophilie diagnostiquée avant la grossesse avec antécédent personnel de thrombose :** pour les patientes déjà sous AVK au long cours, un relais par les héparines avant la conception, ou à défaut avant 6 semaines d'aménorrhée, est indiqué, ainsi que la reprise des AVK dans le *post-partum*. La question des AVK chez la femme allaitante mériterait une réflexion spécifique.
- **Déficit en AT et SAPL :**
 - dans les 2 cas, en présence d'antécédents personnels de MTEV, un traitement anticoagulant à doses curatives doit être prescrit durant toute la grossesse et prolongé 3 mois après l'accouchement ;
 - en l'absence d'antécédent personnel de MTEV, le niveau de risque doit être estimé comme étant élevé et un traitement anticoagulant à doses préventives « fortes » doit être prescrit pour l'ensemble de la durée de la grossesse et prolongé 6 à 8 semaines après l'accouchement ;
 - en présence d'un déficit en AT asymptomatique, un traitement anticoagulant à doses préventives « fortes » est recommandé au cours de toute la grossesse et 6 à 8 semaines en *post-partum*. Dans certains cas, le risque thrombotique peut être considéré comme majeur même s'il n'y a pas d'antécédent personnel de thrombose (à discuter au cas par cas selon l'histoire familiale et les facteurs de risque associés).

2.2. Risque élevé de maladie thrombo-embolique veineuse

Pour les patientes ayant une thrombophilie avec un déficit hétérozygote en PC ou en PS, un facteur V Leiden homozygote, un facteur II 20210A homozygote, un statut double hétérozygote (FV Leiden + FII 20210A), ou des anomalies combinées, et qui sont initialement sans traitement anticoagulant, une HBPM à doses préventives « fortes » est indiquée au minimum à partir du 6^e mois de la grossesse, sous surveillance rapprochée (clinique, et écho-Doppler veineux en cas de doute). La surveillance des D-dimères n'est pas indiquée.

Ce traitement peut être débuté plus tôt en cas de facteurs de risque surajoutés, et systématiquement 4 à 6 semaines avant le terme de survenue d'une précédente MTEV gravidique. Il est recommandé de le prolonger dans tous les cas 6 à 8 semaines après l'accouchement.

La même stratégie préventive est recommandée chez une femme sans thrombophilie, mais ayant un antécédent thrombotique veineux documenté spontané, c'est-à-dire sans facteur ou événement déclenchant.

2.3. Risque modéré de maladie thrombo-embolique veineuse

Il n'y a pas d'indication formelle de traitement anticoagulant au cours de la grossesse, en l'absence de facteur de risque additionnel. En revanche, un traitement par une HBPM doit être prescrit à doses préventives « fortes » dans le *post-partum* pendant 6 à 8 semaines. Cette position peut cependant être modulée lorsque le risque est le plus faible (âge > 35 ans ou césarienne sans autre facteur de risque) : dans ce cas la durée du traitement par HBPM peut être inférieure à 6 semaines.

2.4. Risque faible de maladie thrombo-embolique veineuse

Dans les autres cas, il n'y a pas d'indication de traitement anticoagulant durant la grossesse et le *post-partum*.

2.5. Les pathologies vasculaires placentaires

Un traitement préventif par aspirine à faible dose (100 à 160 mg par jour) prescrit entre 12 et 35 SA est recommandé chez les patientes présentant un antécédent de PVP (PE, HRP, MFIU et RCIU lorsqu'une origine vasculaire placentaire aura été retenue après enquête étiologique).

L'aspirine peut être associée à un traitement par HBPM si celui-ci est justifié par le risque de MTEV, selon le niveau de risque et les modalités énoncés dans le paragraphe 1.

En cas de maladie chronique associée (HTA chronique, maladie rénale compliquée, diabète compliqué, lupus systémique actif ou avec APL ou avec atteinte rénale, SAPL, maladie de système active, thrombocytémie essentielle), elle est l'objet du (des) traitement(s) qui lui est (sont) spécifique(s).

2.6. Autres modalités de la prévention spécifique de la PVP : données acquises et incertitudes

Étant donné l'association entre certains facteurs biologiques héréditaires ou acquis favorisant la maladie thrombo-embolique veineuse et la pathologie vasculaire gravidique (même si le lien de causalité directe n'a pas été prouvé), un traitement par HBPM associé à l'aspirine peut être discuté dans certaines circonstances.

Ce traitement prescrit dès le début de la grossesse a montré son efficacité en cas de pertes fœtales précoces à répétition associées à un APL (grade B). Certains auteurs considèrent même que le bénéfice est supérieur si ce traitement est débuté avant la grossesse.

À l'inverse, il n'existe pas d'argument scientifique suffisant pour recommander un traitement préventif spécifique de la PVP pendant la grossesse en présence de facteurs biologiques mineurs de thrombophilie isolés (facteur V Leiden ou FII 20210A à l'état hétérozygote, ou déficits isolés en PC

ou PS) sans antécédent de PVP. Le traitement préventif de la MTEV doit tenir compte des recommandations précédentes.

Dans les autres situations : antécédents de PVP associés à des facteurs héréditaires de thrombophilie mineurs ou en présence d'un facteur de thrombophilie majeur isolé (déficits combinés, facteur V Leiden ou FII 20210A homozygotes), sans antécédent pathologique, certains auteurs ont préconisé l'association HBPM et aspirine à partir de 12 SA, voire dès le début de la grossesse en cas de pertes fœtales précoces à répétition. Le niveau de preuve de l'efficacité d'une telle attitude est actuellement insuffisant pour que des recommandations puissent être formulées sur ce sujet pour prévenir la PVP. Le traitement préventif de la MTEV doit tenir compte des recommandations précédentes.

Pour toutes les patientes, l'arrêt du tabagisme est par contre une recommandation forte.

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de survenue de PVP. Il est actuellement difficile de conclure quant à l'intérêt de l'administration d'acide folique dans le but de prévenir la PVP.

3. MODALITÉS PRATIQUES

3.1. Traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse maternelle : posologies et modalités de surveillance

- L'HBPM à dose efficace avec 2 injections quotidiennes de dalteparine ou d'énoxaparine avec une posologie initiale de 100 U anti-Xa/kg toutes les 12 heures (pour maintenir une héparinémie comprise entre 0,5 et 1 U/ml) est le traitement offrant le meilleur rapport bénéfice/risque (grade B), et il doit être poursuivi jusqu'au terme de la grossesse. Au cours de la grossesse, le volume de distribution des HBPM varie. Il est donc recommandé de modifier la posologie en fonction des variations de poids, et de mesurer l'héparinémie anti-Xa de façon à rester dans la zone thérapeutique indiquée.
- Au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, du fait de l'absence d'autorisation d'utilisation des HBPM, l'emploi de l'héparine calcique SC permet de se conformer aux autorisations actuelles d'utilisation.
- En cas d'EP, l'HNF par voie IV est indiquée, puis relayée par l'héparine calcique SC, de façon à obtenir un TCA dans la zone thérapeutique (2 à 3 fois le temps témoin). La relation entre l'allongement du TCA et l'héparinémie varie au fil de la grossesse, ce qui incite à ajuster le traitement en dosant l'héparinémie par la mesure de l'activité anti-Xa, qui doit être comprise entre 0,3 et 0,7 U/ml.
- Il est recommandé de faire une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant les 21 premiers jours de traitement, puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement.
- À partir de la 39^e SA, ou avant en cas de modification précoce du col utérin ou d'événements obstétricaux y incitant, il conviendra de tenter de programmer l'accouchement pour éviter un effet délétère des anticoagulants au moment de l'entrée en travail de ces patientes. De ce fait, il est recommandé d'interrompre le traitement 24 heures avant un accouchement programmé. S'il existe un très fort risque de MTEV (TVP ou EP datant de moins de 4 semaines), il est possible de remplacer le traitement par HBPM (ou de poursuivre) par une HNF jusqu'à 4 à 6 heures avant l'accouchement.

Lorsqu'un travail spontané survient chez des patientes qui reçoivent une HNF par voie SC, une surveillance du TCA est nécessaire de façon à pouvoir administrer du sulfate de protamine si besoin. En cas de traitement curatif par HBPM, si la patiente est toujours dans la zone d'efficacité thérapeutique, l'analgésie péridurale est contre-indiquée et, sur le plan obstétrical, l'application de tous les moyens préventifs d'hémorragie (par exemple délivrance dirigée) doit être privilégiée. La reprise du traitement, qui est impérative dans ce contexte, est recommandée 12 heures après la délivrance.

3.2. Traitement préventif de la maladie thrombo-embolique veineuse maternelle : posologies et modalités de surveillance

Les HNF peuvent être utilisées tout au long de la grossesse et du *post-partum*. En prophylaxie, elles sont injectées 2 fois par jour, à dose fixe (5 000 UI SC toutes les 12 heures) sans surveillance de l'héparinémie anti-Xa, ou à dose adaptée à une surveillance de l'héparinémie anti-Xa comprise entre 0,1 et 0,2 U/ml. Quant à la surveillance des plaquettes, elle est recommandée selon les mêmes modalités que celles du traitement curatif.

En pratique, l'HNF a été remplacée par les HBPM (enoxaparine 4 000 UI anti-Xa/24 h ou dalteparine 5 000 UI anti-Xa/24 h, en 1 injection dans les 2 cas) pour 2 raisons essentielles : la facilité d'utilisation (rythme des injections, dose fixe, absence de surveillance de l'héparinémie anti-Xa sauf en cas de poids inhabituel ou d'insuffisance rénale ou d'hémorragie) et les moindres risques. Par contre, la surveillance des plaquettes est recommandée selon les mêmes modalités que celles du traitement curatif.

Concernant la gestion de l'accouchement et surtout de l'anesthésie loco-régionale, il est recommandé d'interrompre le traitement 12 heures au moins avant l'entrée en travail.

3.3. Traitement préventif par l'aspirine des PVP : posologies et modalités de surveillance

Les posologies de l'aspirine efficaces pour prévenir la PVP varient de 100 à 160 mg dans la littérature. Pour tenir compte de la sécrétion circadienne des différentes substances impliquées dans le développement de la PE, l'aspirine devrait être prise en fin de journée.

Il semble prudent de disposer de l'échographie du premier trimestre (11-12 SA) avant l'instauration de ce traitement, et d'évaluer le rapport bénéfice/risque au cas où elle objectiverait un décollement placentaire.

Aucun test biologique (temps de saignement, mesure des fonctions plaquettaires sur automate ou en agrégation) ne permet actuellement de préjuger de l'efficacité du traitement ou d'estimer un éventuel risque hémorragique.

Il est recommandé d'interrompre ce traitement à 35 SA.

3.4. Quelle information donner aux patientes ?

Le jury s'est limité à citer les éléments d'information qu'il faut prendre en compte lors de l'élaboration de fiches d'aide à l'information orale. En effet, celles-ci doivent être élaborées par les sociétés professionnelles impliquées dans la prise en charge de ces pathologies :

- selon les recommandations pour la pratique clinique « Information des patients – Recommandations destinées aux médecins » (ANAES, 2000), qui stipulent que pour assurer la qualité de l'information contenue dans les documents écrits diffusés au patient, il est recommandé que cette information soit : hiérarchisée et repose sur des données validées ; synthétique et claire ; compréhensible pour le plus grand nombre de patients ; et validée, par exemple par les sociétés savantes, selon des critères de qualité reconnus ;
 - et en respect de l'article L 1111.2 du Code de la santé publique énoncé dans la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 sur « les droits des malades ».
- **Sur la MTEV, la patiente doit être informée :**
 - qu'il s'agit d'une pathologie grave avec risque d'EP, voire de décès ;
 - que la TVP comporte un risque d'évolution vers l'insuffisance veineuse, et de troubles trophiques cutanés.
 - **Sur la PVP, la patiente doit être informée :**
 - des bénéfices escomptés et modalités de prise de l'aspirine, ainsi que d'un éventuel traitement par HBPM ;
 - de la persistance du risque de récurrence de PVP malgré le traitement préventif, même si la récurrence est souvent de moindre gravité et/ou plus tardive que l' (ou les) antécédent(s).

- **Sur le traitement et le bilan à effectuer, la patiente doit être informée :**
 - de la nature et des effets indésirables maternels et fœtaux du (des) traitement(s) qui doi(ven)t être entrepris ;
 - des examens, entre autres biologiques, préconisés, ainsi que de leurs résultats. Lorsque le bilan comprend des examens génétiques, le recueil du consentement écrit de la patiente, indispensable sur le plan réglementaire, doit être impérativement effectué par le prescripteur.

ANNEXE

Tableau. Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d’essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte 	<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études cas-témoins 	<p>C</p>
<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas 	<p>Faible niveau de preuve</p>

Le texte court est disponible sur demande écrite auprès de :
 Agence Nationale d’Accréditation et d’Évaluation en Santé
 Service communication
 159, rue Nationale – 75640 PARIS Cedex 13
 ou consultable sur le site de l’ANAES : www.anaes.fr - rubrique « Publications »