

## OBSTÉTRIQUE

### Question 1

## INCIDENCE SANS PROPHYLAXIE DES ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES EN OBSTÉTRIQUE. CLASSEMENT PAR NIVEAU DE RISQUE

### 1. Incidence naturelle des événements thromboemboliques

#### 1.1. Au cours de la grossesse et en post-partum

La fréquence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) en obstétrique est difficile à déterminer et les incidences suggérées ci-dessous restent sujettes à caution. En France, on recense 5 à 10 décès maternels par an (6-12/1 000 000 naissances) liés à une embolie pulmonaire et dans 1/3 des cas les soins sont non-optimaux.

L'incidence globale de la MTEV en obstétrique semble avoir diminué au cours des dernières décennies. Les études récentes suggèrent globalement une incidence  $\leq 1/1000$ . Les TVP surviennent plutôt en pré-partum alors que la période du post-partum est plutôt associée à la survenue d'EP. En cours de grossesse, la survenue prédominante de la MTEV pendant le troisième trimestre est incertaine, plusieurs travaux indiquant une répartition homogène au cours des trois trimestres, d'autres encore suggérant une incidence supérieure en début de grossesse. Les TVP des membres inférieurs surviennent environ 6 à 7 fois plus souvent à gauche qu'à droite.

#### 1.2. Après césarienne

Globalement, la césarienne multiplie le risque de survenue de MTEV par un facteur de 2 à 5. La césarienne électorale représente cependant une intervention à faible risque thromboembolique.

### 2. Facteurs de risque et classification en niveaux de risque

La *grossesse* représente en elle-même un facteur de risque de telle sorte que le risque de MTEV en obstétrique est cinq fois plus important que dans la population générale.

#### 2.1. Facteurs individuels antérieurs à la grossesse

De nombreux facteurs de risque cliniques ou biologiques ont été identifiés selon des méthodologies ayant une validité très variable et exercent un rôle aggravant mineur (*âge, tabagisme, obésité, groupe sanguin non-O*), important (*antécédent cardiaque*) ou imprécis (*antécédents de phlébite superficielle*).

Les antécédents personnels de MTEV augmentent le risque de récurrence avec une incidence d'événements cliniques estimés entre 0 et 20 %. De même, des *antécédents familiaux* de MTEV augmenteraient le risque dans une proportion similaire. Cette incidence très variable pourrait être influencée par au moins deux facteurs intriqués : l'existence d'*anomalies biologiques thrombophiliques* et le *caractère temporaire* (ou non) de la présence d'un facteur de risque lors d'un premier événement thromboembolique. Il est admis qu'en cas de présence d'un facteur temporaire de risque thromboembolique lors de l'épisode antérieur, le risque de récurrence est moins important qu'en présence d'un facteur de risque permanent.

Les relations entre la *thrombophilie constitutionnelle ou acquise* et la grossesse ont donné lieu à une conférence de consensus française récente. Schématiquement, la prévalence de la MTEV et l'excès de risque associés à ces pathologies constitutionnelles sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Thrombophilies biologiques identifiées, incidence et risque de thrombose veineuse profonde (TVP)**

Facteur de risque	Prévalence (dans la population générale) (%)	Prévalence chez les patientes ayant thrombosé (%)	Risque relatif
Déficit en antithrombine	0,01 à 0,02	1 à 3	25 à 80
Déficit hétérozygote en protéine C	0,2 à 0,5	3 à 22	3 à 10
Déficit hétérozygote en protéine S	0,14 à 0,8 *	5 à 8 *	7
Facteur V Leiden hétérozygote**	2 à 9	30 à 60	3 à 8
Mutation 20210 A hétérozygote de la prothrombine **	2 à 3	4 - 6	1,2 à 4

\* L'incidence du déficit en protéine S est difficile à établir en raison des discordances entre les méthodes de dosage.

\*\* Il existe peu de données concernant la forme homozygote de ces deux mutations.

**Catégories de risque de MTEV maternelle au cours de la grossesse et du post partum, et après césarienne (modifié à partir de la conférence de consensus « Thrombophilie et grossesse 2003 »)**

<b>Risque majeur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antécédent de MTEV multiples</li> <li>– Malades traitées au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie</li> </ul>
<b>Risque élevé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antécédent de MTEV, sans facteur de risque retrouvé</li> <li>– Antécédent de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit en AT*, SAPL*</li> <li>• mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden</li> <li>• anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote)</li> </ul> </li> <li>– Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement œstrogénique</li> </ul>
<b>Risque modéré</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur</li> <li>– Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autre que ceux cités ci-dessus)</li> <li>– Présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si : <ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit en AT*, SAPL*</li> <li>• mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden</li> <li>• anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote)</li> </ul> </li> <li>– Césarienne en urgence</li> <li>– Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée</li> <li>– Présence de ≥ 3 facteurs de risque faible</li> </ul>
<b>Risque faible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aucun facteur de risque</li> <li>– ou présence de &lt; 3 facteurs suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• âge &gt; 35 ans, obésité (IMC &gt; 30 ou poids &gt; 80 kg), varices, HTA</li> <li>• facteurs obstétricaux : césarienne, multiparité &gt; 4, pré-éclampsie, allongement strict prolongé, hémorragie du post-partum, etc.)</li> <li>• maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI en poussée, infection intercurrente systémique, etc.)</li> </ul> </li> </ul>

\* Pour les formes asymptomatiques de SAPL et de déficit en antithrombine, l'évaluation du risque est établie au cas par cas selon notamment l'importance des antécédents familiaux.

IMC : indice de masse corporelle ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

La *mutation homozygote MTHFR* n'est pas associée à un risque significatif de MTEV en cours de grossesse, notamment en cas de supplémentation en acide folique.

Parmi les déficits acquis, le plus fréquent est le *syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL)* dont la prévalence est de l'ordre de 0,5 à 1/1000. Le risque relatif de MTEV maternelle est élevé, probablement proche de celui associé au déficit en antithrombine et justifie une attitude thérapeutique similaire.

## 2.2. Facteurs liés à la grossesse

Le rôle de ces facteurs (*parité, grossesses multiples, immobilisation stricte, pré-éclampsie, suppression de la lactation en post-partum, thrombocytose post-césarienne, hémorragie/anémie et transfusion*) est diversement apprécié, suggérant un risque faible.

Les séries n'ont pas montré de relation entre la survenue de MTEV obstétricale et le taux de *D-dimères* ou de *complexes thrombine-antithrombine*.

## Question 2

### QUELLE EST L'EFFICACITÉ ET QUELS SONT LES RISQUES DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION ?

#### 1. Moyens mécaniques

##### 1.1. Bas de contention

Ils peuvent être employés seuls dans les groupes à risque faible et en association en cas de risque plus élevé (**grade D**).

##### 1.2. Filtres caves temporaires

Ils ont été proposés en cours de grossesse en cas de thrombose veineuse profonde avec contre-indication aux anticoagulants ou de thrombose étendue récente à haut risque emboligène en péri-partum (**grade D**).

#### 2. Héparine non fractionnée (HNF) et héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Peu d'études ont comparé HNF et HBPM et suggèrent une efficacité identique (**niveau 2**). L'HNF ne passe pas la barrière placentaire et peut donc être utilisée à tous les termes de la grossesse (**niveau 2**). Les HBPM qui ont été étudiées (dalteparine et enoxaparine) ne traversent pas la barrière placentaire aux deuxième et troisième trimestres et n'augmentent pas le risque de malformations ou d'hémorragie néonatale (**niveau 2**). L'HNF et les HBPM ne modifient pas le cours de la grossesse et la fréquence accrue de prématurité semble plutôt liée au terrain sur lequel elles sont prescrites (**niveau 2**). Les accidents hémorragiques maternels sont plus fréquents qu'en l'absence de traitement (**niveau 2**) et l'HNF semble plus fréquemment responsable d'hémorragie que les HBPM (**niveau 3**). De même, le risque d'ostéoporose associé à un traitement prolongé est plus fréquent et plus sévère lors d'un traitement par HNF lors d'études comparatives avec les HBPM (**niveau 2**). Au cours de la grossesse, l'incidence de la thrombopénie induite par héparine (TIH) serait plus élevée avec l'HNF (**niveau 2**) et le risque serait inférieur à 1% avec les HBPM (**niveau 4**).

La posologie des HBPM doit être adaptée au poids et/ou à l'activité anti-Xa (**grade D**).

#### 2.3. Anti-vitamine K (AVK)

Ils passent la barrière placentaire et produisent une embryopathie typique lorsqu'ils sont administrés entre 6 et 12 semaines d'aménorrhée (**niveau 2**). Un risque **hémorragique fœtal** accru existe lorsque

les AVK sont utilisés plus tardivement au cours de la grossesse (**niveau 2**). La warfarine ne passe pas dans le lait maternel et peut être utilisée en post-partum (**niveau 2**). Le risque hémorragique maternel est également accru (**niveau 2**).

#### 2.4. Fondaparinux et le ximélagatran

Il n'existe aucune étude clinique ayant documenté l'emploi de ces molécules en obstétrique. Cependant le fondaparinux ne traverse pas la barrière placentaire selon une étude expérimentale (**niveau 4**).

### Question 3

## QUAND ET COMBIEN DE TEMPS CES STRATÉGIES PROPHYLACTIQUES DOIVENT-ELLES ÊTRE PRESCRITES ?

Les indications et les durées de traitement sont décrites dans le tableau en fonction des situations cliniques et des niveaux de risque (**grade D**).

Toutes ces recommandations sont basées sur de faibles niveaux de preuve (**niveau 4**).

OBSTÉTRIQUE		
	Pendant la grossesse	Post-partum et après césarienne
<b>Risque faible</b>	Pas de traitement anticoagulant pendant la grossesse	Pas de traitement anticoagulant systématique en post-partum BAT
<b>Risque modéré</b>	Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse BAT	Traitement préventif par HBPM à dose forte (enoxaparine 4000 UI/jour ou dalteparine 5000 UI/jour) pendant 6 à 8 semaines. La dose peut être réduite et la durée peut être plus courte lorsque le risque est moins important (ex : césarienne en urgence sans autre facteur de risque associé : enoxaparine 20 mg ou dalteparine 2500 U pendant 7 - 14 jours) BAT
<b>Risque élevé</b>	Traitement préventif à forte dose (enoxaparine 4 000 UI/jour ou dalteparine 5 000 UI/jour) ou à dose intermédiaire (enoxaparine 4 000 UI × 2/jour ou dalteparine 5 000 UI × 2/jour) au troisième trimestre voire tout au long de la grossesse # BAT	Traitement préventif à forte dose (enoxaparine 4000 UI/jour ou dalteparine 5000 UI/jour) pendant 6 à 8 semaines après l'accouchement BAT
<b>Risque majeur</b>	Traitement curatif par HNF au 1 <sup>er</sup> trimestre, puis par HBPM (ajusté sur le poids ou à l'anti-Xa) aux deuxième et troisième trimestres BAT	AVK durant 3 mois au minimum BAT

# En cas de SAPL symptomatique, il est souvent recommandé d'associer un traitement par faible dose d'aspirine pendant la grossesse.