

Avec la participation de



**A** g e n c e **N** a t i o n a l e  
d' **A** c c r é d i t a t i o n e t  
d' **É** v a l u a t i o n e n **S** a n t é

Club de Périfœtologie



**Conférence de consensus**

**THROMBOPHILIE ET GROSSESSE**

**PRÉVENTION DES RISQUES THROMBOTIQUES MATERNELS ET PLACENTAIRES**

**Vendredi 14 mars 2003 - Institut Pasteur – Paris**

**TEXTE DES RECOMMANDATIONS (VERSION COURTE)**

**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.

### 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 - DÉFINITION DE LA THROMBOPHILIE

? Afin de distinguer deux concepts bien différents, celui de facteur de risque et celui de maladie, le jury propose une définition clinico-biologique de la thrombophilie qui est la suivante.

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

1. **une histoire personnelle ET/OU familiale documentée de maladie thrombo-embolique veineuse (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). Le diagnostic de thrombophilie n'exclut pas la recherche d'un facteur de risque acquis de MTEV.

? Une association entre certains facteurs biologiques héréditaires favorisant la MTEV et la pathologie vasculaire placentaire (PVP) a été mise en évidence. Néanmoins, 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 récidivante uniquement associée à des facteurs de risque biologiques acquis 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**, seront définis comme ayant **UNE MTEV FAMILIALE IDIOPATHIQUE**.

## QUESTION 1

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

La MTEV est rare chez la femme enceinte, et concerne 1 grossesse pour 1 000 environ. Cependant la grossesse est une situation à risque de MTEV qui est environ 5 fois plus fréquente chez la femme enceinte que dans la population générale. Elle est à l'origine de 5 à 10 décès par an en France, dont 1/3 serait évitable. La MTEV est attribuée, d'une part, à des facteurs mécaniques (compression veineuse par l'utérus gravide), d'autre part, à des facteurs biologiques (expliquant notamment la

survenue de phlébites et d'embolies pulmonaires durant le 1<sup>er</sup> trimestre). Elle peut survenir durant toute la grossesse et le *post-partum*, le risque étant le plus élevé dans les jours qui suivent l'accouchement.

À côté de ces éléments, présents lors de toute grossesse, il existe un certain nombre de facteurs de risque supplémentaires, tirés de la recherche de MTEV, de la clinique et de la biologie.

- **Facteurs de risque tirés de l'anamnèse :**
  - antécédents personnels avérés de TVP ou d'embolie pulmonaire, d'autant plus importants qu'ils sont survenus à un âge jeune, sans facteur déclenchant, et qu'ils sont répétés ;
  - antécédents familiaux de même nature, documentés.
  
- **Facteurs de risque tirés de la clinique :**
  - âge > 35 ans ;
  - obésité avec indice de masse corporelle > 30 ou poids > 80 kg ;
  - HTA ;
  - varices ;
  - maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI, infection, etc.) ;
  - multiparité ;
  - alitement prolongé ;
  - pré-éclampsie (PE) ;
  - césarienne, surtout en urgence.
  
- **Facteurs de risque tirés de la biologie :**
  - constitutionnels :
    - déficit en antithrombine (AT),
    - déficit en protéine C (PC),
    - déficit en protéine S (PS),
    - facteur V Leiden,
    - allèle 20210A du gène de la prothrombine (FII 20210A) ;
  - acquis :
    - syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL),
    - hyperhomocystéinémie.

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 de MTEV chez la femme enceinte. 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.

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

\* 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 (PVP)

La PVP regroupe certaines pathologies obstétricales liées à une anomalie de vascularisation du placenta, responsable d'une ischémie placentaire : **la PE, l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire (HRP), une part importante des morts fœtales in utero (MFIU) et des retards de croissance intra-utérins (RCIU)**. Pour qu'une étiologie vasculaire du RCIU ou de la MFIU soit retenue comme probable, il est nécessaire qu'une enquête étiologique bien menée ait été réalisée, permettant d'éliminer les autres causes non vasculaires.

La prévalence de ces pathologies est environ de 3 % pour la PE, 5 pour 10 000 pour l'éclampsie, 5 à 15 ‰ pour l'HRP, 3 à 10 % pour le RCIU et de 5 ‰ à 3 % pour la MFIU en fonction du terme considéré.

#### 2. DÉFINITION DE GROUPES À RISQUE DE PVP

- **Patientes ayant un risque élevé de PVP**
  - d'après les antécédents cliniques :
    - HTA chronique : augmente le risque de PE (x 3 à 5), de MFIU et de RCIU,

- maladie rénale compliquée (grade A) ou greffe rénale,
- diabète compliqué (risque de PE x 5),
- lupus systémique actif ou avec APL ou avec atteinte rénale,
- SAPL (augmentation du risque de PVP grave),
- maladie de système active avec atteinte rénale ou viscérale,
- thrombocytémie essentielle ;
- d'après le statut obstétrical :
  - antécédent personnel de PE sévère (risque de PE x 10 à 15, d'HRP x 10), d'éclampsie, de MFIU, d'HRP (risque d'HRP x 4 à 5) ou d'hypotrophie sévère,
  - anomalies franches du doppler des artères utérines à 24 semaines d'aménorrhée (SA). La réalisation du doppler est recommandée dans une population à risque élevé, (c'est-à-dire chez des patientes ayant un antécédent de PVP ou un autre facteur de risque de PVP) dans laquelle il est discriminant, mais pas en population générale ;
- d'après le statut biologique :
  - taux significatifs et persistants d'anticorps antiphospholipides (APL) (anticorps anticardiolipine [ACL] d'isotype IgG), avec anticoagulant circulant (ACC) de type lupique (LA) : augmentent les pertes fœtales après 12 SA (dans environ 1/3 des cas) et le risque de RCIU, de PE et de MFIU,
  - thrombophilie avec facteur V Leiden ou FII 20210A à l'état homozygote, ou anomalies combinées ou déficit en AT : augmente les pertes fœtales après 28 SA (x 3 à 4).
- **Patientes ayant un risque modéré de PVP**
  - d'après les antécédents cliniques :
    - âge < 20 et > 40 ans : risque de PE x 2 à 3,
    - obésité (IMC > 30) : risque de PE x 2,
    - antécédent familial de PE (risque jusqu'à x 5),
    - élévation modérée du risque (x 1,5) dans les populations afro-antillaises,
    - cocaïne : augmente le risque d'HRP (grade C),
    - tabagisme élevé : risque augmenté d'HRP (x 2), de RCIU et de mortalité périnatale ; diminution des PE (x 0,5),
    - lupus et autres maladies de système en rémission,
    - diabète équilibré ;
  - d'après le statut obstétrical :
    - primiparité : augmente le risque de PE (environ x 5),
    - grossesse obtenue avec un nouveau partenaire,
    - hypoplasie utérine et malformations utérines, notamment le DES syndrome (syndrome d'exposition au diéthylstilbestrol),
    - grossesse obtenue après procréation médicalement assistée,
    - grossesses multiples : en cas de grossesse gémellaire risque augmenté de PE (x 3), d'HRP (x 7) et de RCIU (x 2),
    - diabète gestationnel : risque augmenté de PE (x 3),
    - hCG > 2 MoM au 2<sup>e</sup> trimestre (test de dépistage d'anomalies chromosomiques) ;
  - d'après le statut biologique :
    - facteur V Leiden ou FII 20210A à l'état hétérozygote, ou déficit isolé en PC ou PS,
    - hyperhomocystéinémie.

**QUESTION 3****Quels examens complémentaires réaliser, pour quelles patientes ?****1. QUELS EXAMENS BIOLOGIQUES SONT ACTUELLEMENT DISPONIBLES ?**

Les examens actuellement disponibles sont énumérés dans les *tableaux 2* et *3*. Les prélèvements doivent être réalisés au laboratoire ou transmis au mieux dans l'heure. Le plasma citraté doit être centrifugé puis congelé s'il n'est pas analysé immédiatement. Les valeurs normales sont fournies par le laboratoire. Tout résultat anormal doit faire l'objet d'un contrôle par un deuxième examen à 1 mois d'intervalle.

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, associé à des conseils de prévention.

**Tableau 2.** Facteurs biologiques de risque de thrombophilie

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

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

**Tableau 3.** Autres examens biologiques.

Facteurs biologiques de risque de MTEV	Technique de dosage	Interférences	Précautions	Intérêt particulier
<b>Homocystéine</b>	• Chromatographie liquide haute performance		• Nombreuses causes d'augmentation (insuffisance rénale, carence vitaminique, etc.)	• Rechercher une hyperhomocystéinémie > 18 µmol/L (N : 6 à 15 µmol/L)
<b>Allèle 677T de la MTHFR*</b>	• Biologie moléculaire		• À rechercher si hyperhomocystéinémie	• Déterminer le caractère homo ou hétérozygote
<b>NFS plaquettes</b>				• Rechercher une thrombocytémie • Référence avant traitement par HNF ou HBPM
<b>TQ</b>				• Élimine une carence en vitamine K
<b>Fibrinogène, temps de thrombine</b>				• Dépister les dysfibrinogénémies
<b>TCA et recherche anticoagulant circulant lupique (LA)</b>				• Suspecter un ACC si allongement du TCA
<b>Anticorps anticardiolipine (ACL)</b>	• Technique ELISA β2GP1 dépendante		• Nouveau dosage obligatoire si résultat positif 6 semaines après	• Indispensable pour le diagnostic de SAPL
<b>Anticorps anti-β2GP1 (Ab2GP1)</b>	• ELISA			• Diagnostic de SAPL
<b>Antiphospholipides (APL)</b>	• ELISA			• Pas en routine
<b>Anticorps antiprothrombine et anti-annexine V</b>	• Du domaine de la recherche			• Pas en routine

\*MTHFR = méthylène-tétrahydrofolate réductase

## 2. QUELS EXAMENS DEMANDER ? À QUELLES PATIENTES ?

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

Une recherche n'est justifiée que s'il existe à l'interrogatoire un contexte personnel ou familial (au 1<sup>er</sup> degré) documenté de MTEV (TVP y compris des veines ovariennes et du territoire cave supérieur, thromboses veineuses superficielles récidivantes, embolie pulmonaire) ou un contexte personnel de PVP sévère sans autre cause retrouvée, et sous réserve que ces résultats soient susceptibles de modifier la prise en charge thérapeutique.

Dans le cas d'un déficit familial connu en PS, une femme enceinte apparentée directe est considérée *a priori* comme porteuse de l'anomalie jusqu'après son accouchement lorsqu'il devient possible de réaliser le dosage.

La prescription dans les différentes situations cliniques est résumée dans le *tableau 4*.

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

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

## QUESTION 4

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

### 1. LES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS DISPONIBLES

Les médicaments pour le traitement curatif ou préventif de la MTEV, pendant la grossesse ou en *post-partum*, sont l'héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) par voie SC, les héparinoïdes et les antagonistes de la vitamine K (AVK).

Les HBPM ont l'avantage d'être plus faciles d'emploi que l'HNF, d'avoir une surveillance biologique limitée et des effets indésirables moindres.

L'utilisation des AVK chez la femme enceinte est limitée à la prophylaxie antithrombotique des patientes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques.

L'aspirine n'a pas d'indication dans la MTEV (grade A). Elle est utilisée en cas d'antécédent de PVP (grade B), notamment pour prévenir la survenue d'une PE et d'un RCIU, bien qu'elle n'ait pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ces indications. Son administration doit être précoce. Elle n'a pas d'effet curatif.

#### **Les risques d'effets délétères du traitement chez le fœtus et le nouveau-né**

- L'HNF ne traverse pas la barrière placentaire et n'est pas responsable d'hémorragie fœtale ou néonatale. Elle ne passe pas dans le lait maternel et ne constitue pas une contre-indication à l'allaitement maternel.
- Deux HBPM, l'énoxaparine et la dalteparine, sont actuellement utilisables en France durant les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse. Les HBPM ne sont pas recommandées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse car les données disponibles quant à leur sécurité d'emploi durant cette période ne sont pas jugées suffisantes. Les HBPM sont autorisées chez la femme qui allaite.
- 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, et des anomalies cérébrales ont été décrites 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 et de leur effet anticoagulant chez le fœtus et le nouveau-né (risque d'hémorragie intracrânienne post-traumatique). En France, les AVK n'ont pas d'AMM chez les femmes allaitantes.
- Pour l'aspirine, le risque tératogène paraît globalement faible. Un risque accru (x2) de survenue de laparoschisis a cependant été évoqué. Il n'a pas été observé de complications hémorragiques maternelles ou fœtales lors de son utilisation pendant plusieurs mois à faibles doses.

#### **Les risques d'effets délétères du traitement chez la mère**

- Les saignements :
  - la prévalence en population générale des hémorragies liées à l'HNF est évaluée à 2 %. Un allongement de la durée d'action de l'HNF (> 24 heures) est évoqué pendant la grossesse : il est donc recommandé d'interrompre l'HNF 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.

- La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :
  - la TIH est fréquemment compliquée d'une aggravation de la MTEV préexistante ou par de nouvelles thromboses veineuses ou artérielles. La TIH doit être suspectée quand le nombre des plaquettes diminue d'au moins 50 % par rapport au nombre de plaquettes avant traitement par HNF ou HBPM. Il est alors recommandé de rechercher systématiquement les anticorps héparine-dépendants. La suspicion de TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé ;
  - chez les femmes enceintes qui développent une TIH, seule l'utilisation du danaparoïde sodique est possible pour prévenir le risque thrombotique majeur inhérent à la TIH, car il ne traverse pas la barrière placentaire. Les HBPM ne doivent pas être utilisées lorsque la TIH est induite par les HNF.
  
- 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, avec un effet persistant au-delà de l'arrêt d'administration ;
  - l'effet ostéoporotique des HBPM est nettement moins marqué en population générale. Il n'est pas constant et, lorsqu'il survient, il est réversible.

## 2. QUELLES PATIENTES TRAITER ?

### 2.1. Prévention et traitement de la MTEV maternelle

? **Prévention** : toutes les femmes à risque majeur, élevé ou modéré doivent porter une contention élastique (grade B) pendant toute la grossesse et le *post-partum*.

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

? **Dans le cas d'un accident thrombo-embolique veineux survenu au cours de la grossesse** : un traitement anticoagulant par HNF ou HBPM à doses curatives doit être instauré lorsque le diagnostic est posé (grade A), et poursuivi avec des AVK durant 3 mois au moins après l'accouchement.

? **Dans les autres circonstances** : les recommandations thérapeutiques varient selon le niveau de risque de MTEV qui a été évalué, et sont indiquées dans le *tableau 5*.

**Tableau 5.** Traitement selon le niveau de risque de MTEV maternelle.

Risque faible	Risque modéré	Risque élevé	Risque majeur
Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse et le <i>post-partum</i>	1. Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse 2. Traitement préventif par HBPM à doses fortes (enoxaparine 4 000 UI/j ou dalteparine 5000 UI/j) 6 à 8 semaines dans le <i>post-partum</i> . La durée peut être plus courte lorsque le risque est plus faible (âge > 35 ans ou césarienne sans autre facteur de risque)	1. Traitement préventif fortes doses par HBPM au 3 <sup>e</sup> trimestre (par ex. : enoxaparine 4 000 UI/j), prolongé 6 à 8 semaines dans le <i>post-partum</i> 2. Peut être débuté avant si facteurs de risque surajoutés, ou 4 à 6 semaines avant le moment de la survenue d'une précédente TVP ou embolie pulmonaire	Traitement curatif par HNF au 1 <sup>er</sup> trimestre, puis par HBPM aux 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> trimestres. AVK durant 3 mois dans le <i>post-partum</i> au minimum

## 2.2. 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 ayant un antécédent de PVP (PE, HRP, MFIU et RCIU lorsqu'une origine vasculaire placentaire est retenue après enquête étiologique).

Un traitement par HBPM peut être associé au traitement par aspirine si un risque de MTEV (selon le niveau de risque établi précédemment) est associé à la PVP.

L'association aspirine-HBPM prescrite dès le début de la grossesse a montré une efficacité (grade B) dans la prévention du risque de pertes fœtales précoces à répétition associées à un APL.

Les données actuelles ne permettent pas de recommander un traitement préventif de la PVP en présence d'un facteur biologique mineur de thrombophilie sans antécédent de PVP.

Dans les autres situations (facteurs biologiques mineurs de thrombophilie associés à un antécédent de PVP ou facteurs biologiques majeurs isolés), le niveau de preuve de l'efficacité des thérapeutiques publiées (aspirine +/- HBPM) est actuellement insuffisant pour que des recommandations puissent être formulées sur ce sujet.

## 3. MODALITÉS PRATIQUES

### 3.1. Traitement curatif de la MTEV maternelle : posologies et modalités de surveillance

- Une HBPM à dose curative (enoxaparine ou dalteparine avec une posologie initiale de 100 unités anti-Xa/kg/12 h) en maintenant une héparinémie anti-Xa comprise entre 0,5 et 1 U/ml est le traitement offrant le meilleur rapport bénéfice/risque (grade B) et celui-ci doit être poursuivi jusqu'au terme de la grossesse.
- Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, l'utilisation d'une HNF calcique par voie SC ou d'une HNF sodique par voie IV permet de se conformer à l'AMM actuelle.
- En cas d'embolie pulmonaire, l'HNF par voie IV est indiquée, puis relayée par l'HNF calcique SC, de façon à obtenir un TCA compris dans la zone thérapeutique (2 à 3 fois le temps témoin selon la sensibilité du réactif utilisé et à définir par le laboratoire). Il est recommandé aussi d'ajuster régulièrement le traitement au cours de l'évolution de la grossesse en évaluant 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 une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement.
- Il est recommandé d'interrompre le traitement par HNF ou HBPM 24 heures avant un accouchement programmé.

S'il existe un très fort risque de MTEV (TVP ou embolie pulmonaire de moins de 4 semaines), il est possible de remplacer une HBPM par une HNF, ou de poursuivre une HNF déjà prescrite, jusqu'à 4 à 6 heures avant l'accouchement.

Lorsqu'un travail spontané survient chez des patientes traitées par HNF, la mesure du TCA permet de vérifier son élimination après arrêt. Dans le cas contraire, il est possible de neutraliser l'HNF par le sulfate de protamine. En cas de traitement curatif par HBPM, si la patiente est supposée être ou est toujours dans la zone thérapeutique, l'analgésie péridurale est contre-indiquée, et tous les moyens préventifs d'hémorragie doivent être privilégiés. La reprise du traitement, impérative dans ce contexte, est recommandée 12 heures après la délivrance.

### **3.2. Traitement préventif de la MTEV maternelle : posologies et modalités de surveillance**

- En traitement préventif, les HNF sont injectées 2 fois par jour, à dose fixe (5 000 UI SC toutes les 12 heures) sans surveillance de l'héparinémie, ou à dose adaptée à l'héparinémie avec une activité anti-Xa comprise entre 0,1 et 0,2 U/ml. La surveillance des plaquettes est recommandée selon les mêmes modalités que celles du traitement curatif.
- Au cours d'un traitement préventif par HBPM (enoxaparine 4000 UI anti-Xa/24 h ou dalteparine 5 000 UI anti-Xa/24 h, en 1 injection dans les 2 cas), la surveillance de l'héparinémie par la mesure de l'activité anti-Xa n'est recommandée qu'en cas de poids inhabituel, d'insuffisance rénale ou d'hémorragie. La surveillance des plaquettes est recommandée 2 fois par semaine pendant le 1<sup>er</sup> mois de traitement, puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement.
- Il est recommandé d'interrompre le traitement 12 heures 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 par jour. La prescription d'aspirine à but préventif dans le cadre d'un antécédent de PVP n'exclut pas la prescription en supplément d'HBPM en cas de MTEV acquise ou familiale, selon les modalités précisées ci-dessus.

Aucun test biologique 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.

## **4. QUELLES INFORMATIONS DONNER AUX PATIENTES**

Le jury s'est limité à citer les éléments d'information qu'il faudra 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.

### **4.1. Concernant la MTEV**

La patiente doit être informée :

- qu'il s'agit d'une pathologie grave avec risque d'embolie pulmonaire, voire de décès ;
- que la TVP comporte un risque d'évolution vers l'insuffisance veineuse, et de troubles trophiques cutanés.

### **4.2. Concernant la PVP**

La patiente doit être informée :

- des bénéfices escomptés et des 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'(les) antécédent(s).

### **4.3. Concernant 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.

Le texte long 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  
Consultable sur le site : <http://www.anaes.fr>