Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

PREVENTION de la THROMBOSE VEINEUSE LORS de la GROSSESSE chez une FEMME THROMBOPHILE

PREVENTION of VENOUS THROMBOSIS DURING PREGNANCY in a THROMBOPHILIC WOMAN

M.-C. TRZECIAK[1], Y. DARGAUD[2]

R É S U M É

La grossesse est une situation physiologique qui augmente le risque de maladie thrombo-embolique veineuse ; sont particulièrement exposées les femmes présentant une thrombophilie. Les femmes ayant un antécédent de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire ont un risque de récidive pendant la grossesse ; ce risque est différent selon les circonstances de survenue de l'épisode initial. Dans le cas des thrombophilies définies biologiquement, le risque thrombo-embolique varie selon le type de thrombophilie ; risque élevé pour le syndrome des anti-phospholipides, le déficit en antithrombine, les anomalies combinées ou homozygotes, risque modéré pour les déficits en protéine C ou en protéine S et risque plus faible pour les mutations de type Leiden ou FII G20210A sous la forme hétérozygote. Si une prévention médicamenteuse en post-partum s'impose dans tous ces cas, la prévention en ante-partum est à discuter en tenant compte des facteurs de risque liés à la patiente (les antécédents, le type de thrombophilie) mais également le risque lié à la situation actuelle (son âge, une éventuelle surcharge pondérale) et le déroulement de la grossesse. Pour aider à la prise en charge, les experts ont publié des recommandations qui ne sont pas toujours consensuelles.

Mots-clefs : *thrombophilie, héparine et grossesse.*

S U M M A R Y

Pregnancy is a physiological condition which increases the risk of venous thromboembolism (TE) : women with a previous history of deep vein thrombosis (DVT) or TE can be at risk of a recurrence during pregnancy ; this risk depends upon the circumstances of the primary accident. In the case of biological thrombophilia, the TE risk varies depending on the type of thrombophilia : hight risk *with the antiphospholipid syndrome, antithrombin deficiency, combined or homozygous diseases ;* medium risk *with protein C or S deficiences and* low risk *with heterozygous Leiden or FIIG20210A mutations. While prophylactic anticoagulation is essential in post-partum in all cases, the need for ante-partum treatment will depend upon the risk factors present (previous TE, type of thrombophilia while also taking into account the patient's age and weight) together with the occurence of any complications during the pregnancy (bed rest). Experts have published recommendations but these are not always precise or generally agreed.*

Keywords : thrombophilia, heparin, pregnancy.

INTRODUCTION

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) en obstétrique reste un problème préoccupant : si le nombre d'accidents thrombo-emboliques veineux a régressé en post-partum pour les accouchements voie basse, les thromboses veineuses et embolies pulmonaires en ante-partum restent en nombre constant. En France, on recense encore 5 à 10 décès maternels par an liés à une embolie pulmonaire. Dans la majorité des cas, ces accidents sont liés à une mauvaise prise en charge du risque thrombo-embolique chez la femme enceinte ou en post-partum.

Il est indispensable de reconnaître les femmes ayant une prédisposition thrombo-embolique pendant la grossesse afin de leur proposer un traitement préventif.

Dans cet exposé, nous définirons comme femmes thrombophiles les femmes qui ont présenté un antécédent thrombo-embolique veineux personnel ou familial, ou une thrombophilie définie sur le plan biologique.

1, 2. Unité d'Hémostase Clinique, Hôpital Édouard-Herriot, place d'Arsonval 69437 LYON Cedex 03.

© Éditions Phlébologiques Françaises, vol. 59, n° 4/2006, p. 345-352

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

LES FACTEURS DE RISQUE DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

La grossesse représente un facteur de risque puisque le risque de maladie thrombo-embolique en obstétrique est 5 fois plus important que chez les femmes du même âge, non enceintes et sans contraception orale. Ceci est lié à un état d'hypercoagulabilité sanguine pendant la grossesse et à la stase sanguine induite au niveau des membres inférieurs.

L'incidence des thromboses veineuses profondes en ante-partum a été évaluée en 1999 [1] : chez les femmes de moins de 35 ans, l'incidence était de 0,615 pour 1 000 grossesses et chez les femmes de plus de 35 ans de 1,216 pour 1 000 grossesses. Une étude récente [2] donne une incidence globale de 1,615 pour 1 000 grossesses. Ces études font clairement apparaître l'effet âge. Il existe une augmentation significative du risque thrombotique veineux chez les femmes de plus de 35 ans.

En post-partum, le risque thrombotique veineux est supérieur après les césariennes surtout lorsque la césarienne est réalisée en urgence.

D'autres facteurs sont reconnus comme augmentant le risque de thrombose veineuse profonde : l'obésité avec un index de masse corporelle supérieur à 30, l'hypertension, l'insuffisance veineuse superficielle sévère, les pathologies médicales associées à la grossesse (syndrome néphrotique, maladie inflammatoire chronique, infection), la multiparité, une pré-éclampsie et/ou une immobilisation avec un alitement.

Il est très difficile d'attacher un poids spécifique à chacun de ces critères. Un des éléments les plus importants concernant le risque thrombo-embolique est l'existence d'une thrombophilie.

En effet, le risque de récidive de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire chez une patiente ayant un antécédent personnel varie de 0 à 15 % selon les études [3].

L'interrogatoire doit rechercher un antécédent de thrombose veineuse insolite chez les proches (parents, collatéraux) : antécédent de maladie thrombo-embolique survenant chez un sujet relativement jeune en dehors des pathologies médicales ou contextes chirurgicaux augmentant de façon très significative le risque de thrombose. Un antécédent de thrombose insolite dans la famille suggère l'existence d'une thrombophilie sous-jacente qu'elle soit ou non identifiée sur le plan biologique.

Il existe une relation incontestable entre l'existence d'une thrombophilie et le risque thrombotique veineux pendant la grossesse. 50 à 70 % des femmes ayant un antécédent de thrombose veineuse pendant la grossesse ont un marqueur génétique de thrombophilie [1].

De nombreuses études rétrospectives ou des études cas-contrôle ont évalué le risque thrombo-embolique des différentes thrombophilies biologiques pendant la grossesse. Il apparaît clairement que le syndrome des antiphospholipides est un facteur de risque majeur de thrombose pendant la grossesse, en rappelant qu'il s'associe également à une augmentation du risque de fausse couche précoce et de maladie vasculo-placentaire (il est établi que le syndrome des antiphospholipides augmente de 12 fois le risque thrombotique pendant la grossesse) [4, 5].

Le déficit en antithrombine est également thrombogène. Les thromboses veineuses profondes surviennent le plus souvent précocement pendant la grossesse. Ce sont les études anciennes qui suggèrent le potentiel thrombotique très fort pour ce déficit en anti-thrombine. Les femmes connues comme ayant un antécédent en antithrombine et présentant un antécédent thrombotique personnel sont d'ailleurs des femmes qui sont sous traitement anti-coagulant au long cours.

Un déficit en protéine C ou en protéine S augmente le risque de MTEV : Friederich [6] estime que le risque absolu de thrombose veineuse est de l'ordre de 4 % pour les déficits en protéine C, protéine S et antithrombine. Il y a sûrement sous-estimation puisque les déficits en protéine C et/ou en protéine S sont généralement traités pendant la grossesse et l'incidence très faible de ces déficits explique des résultats très discordants dans la littérature.

Le risque lié à la mutation Leiden au niveau du facteur V hétérozygote ou la mutation G 20210A du gène de la prothrombine est mieux évalué car ces deux caractéristiques génétiques sont relativement fréquentes dans la population générale (2 à 9 % pour la première et 2 à 3 % pour la seconde). Le risque relatif est compris entre 4 et 16 selon les études [7, 8]. En valeur absolue, l'estimation est de l'ordre d'une thrombose pour 400 femmes enceintes porteuses de la mutation Leiden à l'état hétérozygote [7-9].

Ce risque en valeur absolue est à peu près comparable pour la mutation G 20210A du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote.

Les déficits combinés (mutation Leiden + FII muté G20210A) ou les mutations homozygotes sont considérées comme des facteurs biologiques à haut risque : selon les études, le risque absolu est estimé à 4 % et 9 à 16 % respectivement [8-10].

Nous n'évoquerons pas les hyperhomocystéinémies plasmatiques corrigées par les folates pendant la grossesse.

Les déficits en antithrombine et le syndrome des antiphospholipides, les déficits combinés ou mutations homozygotes constituent des facteurs de risque majeurs. Les déficits en protéine C et/ou protéine S sont des risques intermédiaires en valeur absolue (probablement inférieurs à 1 % des grossesses). Les mutations sur le facteur V de type V Leiden ou G 20210A du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote sont des risques plus faibles.

Il n'y a aucune recommandation actuelle à rechercher de façon systématique avant la grossesse ces différentes thrombophilies génétiques [11].

Par contre, en cas d'antécédents de MTEV personnels ou familiaux significatifs, il est conseillé de faire un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie puisque la mise en évidence d'une anomalie génétique ou d'un syndrome des antiphospholipides modifiera la prise en charge pendant la grossesse.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Dans la mesure où le risque de récidive pendant la grossesse reste faible, il est intéressant de connaître les facteurs susceptibles d'interférer sur le risque de récidive pour mieux définir les femmes enceintes qui peuvent bénéficier d'une prévention. L'étude de Brill-Edwards [12] porte sur 125 patientes ayant un antécédent thrombo-embolique veineux. Le risque de récidive est de 0 % si cet antécédent thrombotique est survenu avec un facteur déclenchant et si le bilan de thrombophilie est négatif. Le risque est de 5,9 % si l'antécédent est idiopathique ou s'il existe une thrombophilie définie biologiquement. Ceci permet de conclure que l'existence d'une thrombophilie biologique ou d'un antécédent de thrombose spontanée sont des facteurs déterminants.

D'autres facteurs de récidive thrombo-emboliques sont décrits en dehors de la grossesse et peuvent s'appliquer à cette situation :

– la présence de séquelles post-phlébitiques [13]. Le risque relatif est multiplié par 2,4 s'il existe des séquelles de type restrictif. Pendant la grossesse, les thromboses veineuses profondes surviennent essentiellement du côté gauche du fait de la compression au niveau iliaque [14]. On peut raisonnablement penser qu'un antécédent de thrombose veineuse profonde avec des séquelles restrictives au niveau iliaque gauche constituera un facteur de récidive pendant la grossesse ;

– l'immobilisation [15] ;

– le caractère spontané sans facteur déclenchant transitoire [16], ce facteur de risque par ailleurs confirmé pendant la grossesse ;

– les récidives surviennent essentiellement dans les deux premières années suivant le premier épisode.

LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

La contention veineuse : il s'agit d'une mesure mécanique limitant le risque thrombotique veineux, sans aucun effet délétère pour la patiente. Il s'agit d'une recommandation systématique pendant la grossesse et le post-partum chez les femmes à risque. Il est conseillé de mettre une contention de classe 2 au minimum ou plus en fonction des séquelles veineuses.

Les indications médicamenteuses : les anti-vitamines K (AVK) sont contre-indiquées pendant la grossesse du fait de l'effet tératogène et l'augmentation du risque hémorragique maternel et fœtal puisque les anti-vitamines K traversent la barrière placentaire. En dehors d'une contre-indication absolue à l'héparine et des prothèses valvulaires mécaniques cardiaques, il n'y a pas d'indication des anti-vitamines K dans la prévention du risque thrombo-embolique veineux pendant la grossesse.

La prévention consiste à faire une héparinothérapie soit par héparine standard (HNF), soit par héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Les différents avantages des héparines de bas poids moléculaire vis-à-vis de l'héparine standard expliquent l'utilisation très large des HBPM pendant la grossesse.

L'héparine de bas poids moléculaire ne passe pas la barrière placentaire. Les HNF et les HBPM ont une efficacité identique. Elles n'ont aucun retentissement sur le développement de la grossesse et n'augmentent pas la prématurité [17, 18].

L'enoxaparine et la daltéparine ont une levée de restriction pour l'utilisation pendant le 2ème et le 3ème trimestre de la grossesse. Il n'y a aucune étude montrant l'effet délétère des HBPM pendant le 1er trimestre de la grossesse.

À quelle dose prescrire une HBPM ?

Il s'agit majoritairement d'indications à dose préventive en une seule injection par jour.

Dans le cas du syndrome des antiphospholipides, du déficit en antithrombine associé à un antécédent thrombo-embolique ou des femmes traitées au long cours par anti-coagulant, le traitement par AVK est interrompu dès le diagnostic de la grossesse (impérativement avant la 6ème semaine) et il est recommandé d'utiliser l'héparine en relais à des doses curatives avec une surveillance biologique pendant toute la grossesse.

À quel moment commencer le traitement préventif ?

En dehors des femmes sous anti-vitamine K au long cours pour lesquelles le traitement par héparine sera débuté dès l'interruption du traitement par AVK, on se pose la question du moment d'introduction du traitement préventif.

Le traitement préventif peut être débuté soit en début de grossesse, soit lors du dernier trimestre de la grossesse.

En effet, le risque thrombotique veineux est surtout important en post-partum mais le risque en ante-partum est bien établi. Il n'y a pas de différence très significative entre les trois trimestres de la grossesse [14]. Cependant, le risque d'embolie pulmonaire est surtout important en post-partum et en fin de grossesse. Le facteur stase veineuse et l'hypercoagulabilité augmentent le risque thrombo-embolique essentiellement en fin de grossesse.

Il semble également que la précocité de l'accident thrombo-embolique pendant la grossesse soit liée à la gravité de la thrombophilie. Les déficits en antithrombine et le syndrome des anti-phospholipides s'accompagnent volontiers de thromboses veineuses profondes ou d'embolies pulmonaires dès le début de la grossesse d'où une prévention indispensable dès ce moment.

Les complications liées au traitement

– Le risque hémorragique : les accidents hémorragiques maternels sont plus fréquents sous héparine qu'en l'absence de traitement. Les HNF semblent plus fréquemment responsables d'hémorragies que les HBPM. Le risque hémorragique est significatif pour les traitements curatifs ; les traitements par héparine à dose préventive modifient peu le risque hémorragique. Le risque d'ostéoporose est associé à un traitement prolongé avec les HNF. Les HBPM comportent moins

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

de risque d'ostéopénie. Sous héparine de bas poids moléculaire à dose préventive, le risque est minime [17-18].

– Au cours de la grossesse, l'incidence des thrombopénies induites à l'héparine est plus faible avec les HBPM qu'avec les HNF, le risque étant inférieur à 1 %.

– Le risque d'allergie cutanée.

En conclusion, Il n'y a pas de risque fœtal avec les héparines. Cependant, l'utilisation d'une héparine pendant la grossesse implique un traitement par voie sous-cutanée prolongé, inconfortable pour la patiente. Le risque hémorragique, d'ostéopénie et le risque de thrombopénie induite à l'héparine ne sont pas nuls. Par ailleurs, au moment du péri-partum, l'utilisation d'une héparine à dose préventive n'augmente pas significativement le risque d'hémorragie pendant l'accouchement mais il y a une contre-indication à la réalisation d'une anesthésie loco-régionale, péridurale ou d'une rachi-anesthésie dans les 12 heures qui suivent la dernière administration. Très souvent, ces femmes ne peuvent pas bénéficier de ce type d'anesthésie. Il n'y a pas d'indication formelle d'un accouchement programmé chez les femmes bénéficiant d'un traitement préventif par héparine en fin de grossesse ; les modalités de l'accouchement restent au libre choix de l'obstétricien. Les femmes bénéficiant d'un traitement curatif ont une augmentation du risque hémorragique au moment de l'accouchement. Nous rappelons qu'il n'y a pas d'antidote à un traitement par héparine de bas poids moléculaire. Les femmes sous traitement par HNF à dose curative auront une surveillance de l'héparinémie avant l'accouchement.

En conclusion, la prescription d'une héparine pendant la grossesse n'est pas un geste anodin. Il ne paraît pas raisonnable de proposer ce traitement sans une appréciation très réfléchie du bénéfice attendu par rapport au risque.

LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES

a - Les recommandations publiées dans *Chest* 2004 [19] préconisent chez toutes les femmes ayant un antécédent de MTEV et/ou une thrombophilie *(Tableau I)* :

– une contention veineuse ;

– une prévention en post-partum.

En ante-partum, si l'antécédent de MTEV était associé à un facteur transitoire reconnu comme facteur déclenchant, il n'y a pas d'indication à un traitement préventif par héparine : une surveillance clinique associée à la contention veineuse suffit. Si l'événement est survenu pendant la grossesse, si le facteur favorisant était la prise d'œstrogènes ou s'il existe des facteurs de risque associés tels que l'obésité, il est recommandé un traitement préventif en ante-partum. Il n'y a pas de recommandation précise concernant les

Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J., Ginsberg J.S.
***Chest* 2004 ; 126 : 627S-644S**

3.0 Prevention of VTE During Pregnancy

3.1 Prior VTE and pregnancy

3.1.1. In patients with a single episode of VTE associated with a transient risk factor that is no longer present, we recommend clinical surveillance and postpartum anticoagulants (**Grade 1C**). If the previous event is pregnancy or estrogen-related or there are additional risk factors (such as obesity), we suggest antenatal anticoagulant prophylaxis (**Grade 2C**).

3.1.2. In patients with a single idiopathic episode of VTE who are not receiving long-term anticoagulants, we suggest prophylactic LMWH, or minidose UFH, or moderate-dose UFH, or clinical surveillance plus postpartum anticoagulants (**Grade 2C**).

3.1.3. In patients with a single episode of VTE and thrombophilia (confirmed laboratory abnormality) or strong family history of thrombosis and not receiving long-term anticoagulants, we suggest prophylactic or intermediate-dose LMWH, or mini-dose or moderate-dose UFH, plus postpartum anticoagulants (**Grade 2C**).

3.1.4. In antithrombin-deficient women, compound heterozygotes for prothrombin G20210A and factor V Leiden and homozygotes for these conditions with a history of VTE, we suggest intermediate-dose LMWH prophylaxis or moderate-dose UFH (**Grade 2C**).

3.1.5. In patients with multiple (two or more) episodes of VTE and/or women receiving long-term anticoagulants (eg, single episode of VTE—either idiopathic or associated with thrombophilia) we suggest adjusted-dose UFH or adjusted-dose LMWH followed by resumption of long-term anticoagulants postpartum (**Grade 2C**).

3.1.6. In all women with previous DVT, antenatally and postpartum, we suggest use of graduated elastic compression stockings (**Grade 2C**).

3.2 Thrombophilia and venous thromboembolism associated with pregnancy

3.2.1. In antithrombin-deficient women, compound heterozygotes for prothrombin G20210A and factor V Leiden, and homozygotes for these conditions with no prior VTE, we suggest active prophylaxis (**Grade 2C**).

3.2.2. In all other patients with no prior VTE and thrombophilia (confirmed laboratory abnormality), we suggest surveillance or prophylactic LMWH or minidose UFH, plus postpartum anticoagulants (**Grade 2C**).

Tableau I. – Recommandations publiées dans Chest *2004 [19]*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

femmes ayant un antécédent de thrombose veineuse idiopathique (simple surveillance ou traitement).

Chez les femmes ayant présenté un antécédent thrombo-embolique associé à une thrombophilie confirmée par les tests de laboratoire ou s'il existe une histoire familiale significative, il est suggéré de faire un traitement par HBPM à dose préventive ou à dose intermédiaire.

Dans le cas des femmes présentant un déficit en antithrombine, un déficit combiné ou homozygote, ayant un antécédent thrombotique, il est suggéré de faire un traitement par HBPM à dose prophylactique ou à dose modérée.

Chez les femmes ayant de multiples antécédents thrombo-emboliques ou recevant des traitements anticoagulants au long cours, il est suggéré de faire des doses curatives d'héparine, héparine standard ou héparine de bas poids moléculaire, dès l'interruption du traitement anti-vitamine K.

Dans le cas des thrombophilies définies biologiquement mais non symptomatiques sur le plan personnel, il est recommandé de faire une prophylaxie dans le cas d'un déficit en antithrombine ou d'un déficit combiné ou d'une mutation homozygote. Dans les autres cas de thrombophilie, le choix reste ouvert entre une simple surveillance ou un traitement par héparine.

On constate que ces recommandations laissent encore un libre choix de traitement chez les femmes ayant eu un antécédent thrombotique idiopathique, dans le cas des thrombophilie les plus fréquentes : mutation Leiden ou mutation du facteur V à l'état hétérozygote.

b - Sous l'égide du Club de Péri-Fœtologie et de l'ANAES [20], la conférence de consensus française donne des recommandations basées sur la classification du niveau de risque *(Tableau II)*. A chaque niveau de risque correspond une prise en charge allant de l'abstention thérapeutique pour le risque faible, un traitement en post-partum pour le risque modéré, un traitement pendant le 3ème trimestre de la grossesse et le post-partum pour le risque élevé et un traitement par doses curatives dès le début de la grossesse pour le risque majeur.

Les patientes ayant présenté un antécédent de thrombose veineuse profonde avec un facteur déclenchant mais sans facteur biologique correspondent **aux risques modérés**.

Dans le risque modéré sont également considérées les thrombophilies asymptomatiques découvertes dans le cadre d'une enquête familiale, les mutations Leiden ou FII G20210A hétérozygote, les femmes qui auront une césarienne en urgence, qui ont plus de 35 ans ou des facteurs prédisposant tels qu'une obésité, des varices importantes, une hypertension ou des facteurs obstétricaux.

CATÉGORIES DE RISQUE DE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) MATERNELLE.

Risque majeur	–	Patientes traitées définitivement par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie
	–	Déficit en antithrombine symptomatique*
	–	Syndrome des anti-phospholipides (clinique et biologique)
Risque élevé	–	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 :
		• statut hétérozygote pour le déficit en Protéine C ou en Protéine S
		• statut homozygote pour le facteur V Leiden
		• statut homozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II
		• anomalies combinées
Risque modéré	–	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 :
		• 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 :
		• césarienne (surtout en urgence)
		• âge > 35 ans
		• 1 ou plusieurs facteurs prédisposants cliniques : obésité (index de masse corporelle > 30 ou poids > 80 kg), varices, hypertension artérielle
		• 1 ou plusieurs facteurs prédisposants obstétricaux : multiparité > 4, pré-éclampsie, alitement prolongé, etc.)
		• maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, maladie intestinale inflammatoire chronique, infection, etc.)
Risque faible	–	Âge < 35 ans
	–	Sans autre facteur de risque associé

Tableau II. – Conférence de Consensus « Thrombophilie et Grossesse » 14 mars 2003 :
• Risque faible : pas de prophylaxie
• Risque modéré : pas de prophylaxie en ante-partum ; prévention anti-thrombotique en post-partum (6 à 8 semaines)
• Risque élevé : prophylaxie au 3ème trimestre ou plus tôt et en post-partum
• Risque majeur : traitement curatif par HNF ou HBPM et AVK 3 mois en post-partum

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Le risque élevé correspond essentiellement aux antécédents thrombo-emboliques sans facteur déclenchant, avec ou sans facteur biologique de thrombophilie, et les facteurs biologiques de thrombophilie non symptomatiques comme le déficit en protéine C, protéine S, des déficits combinés ou les anomalies homozygotes.

Le risque majeur correspond aux patientes traitées sous anti-vitamine K au long cours avant la grossesse, les déficits en antithrombine symptomatique et le syndrome des anti-phospholipides de façon identique aux recommandations nord-américaines ; il est conseillé de faire un traitement par doses curatives.

Si l'on compare les recommandations nord-américaines et les recommandations françaises, on note une attitude consensuelle :

– nécessité d'un traitement en post-partum ;

– nécessité d'une contention veineuse ;

– possibilité d'une abstention thérapeutique chez les femmes ayant un antécédent avec un facteur de risque transitoire si celui-ci n'est pas la grossesse ou une contraception orale ;

– pas de traitement en ante-partum chez les patientes présentant une thrombophilie de type mutation Leiden ou mutation sur le facteur II G20210A hétérozygote.

On note également certaines divergences :

– en cas de thrombose veineuse profonde sans facteur déclenchant idiopathique, les recommandations françaises proposent un traitement au 3ème trimestre ce qui n'était pas une obligation dans les recommandations nord-américaines ;

– il faut noter également que les recommandations ANAES considèrent le déficit en protéine C ou en protéine S comme un risque élevé avec nécessité d'un traitement pendant le 3ème trimestre de la grossesse, même si les femmes sont asymptomatiques alors que les recommandations nord-américaines considèrent que le risque est similaire à la mutation Leiden hétérozygote ou la mutation sur le facteur II hétérozygote ;

– une autre différence est à noter au niveau du début du traitement puisque, dans le risque élevé, les recommandations de l'ANAES sont en faveur d'un traitement au dernier trimestre de la grossesse alors que les recommandations nord-américaines préconisent une prophylaxie durant toute la grossesse.

c. Dans la pratique quotidienne, il est important d'évaluer les risques de récidives pendant la grossesse au niveau individuel. La maladie thrombo-embolique veineuse est une pathologie multi-factorielle et, pour décider d'une attitude thérapeutique, il faut tenir compte de différents facteurs de risque quel ce soit le type de la thrombophilie ou le type d'antécédent thrombo-embolique, mais également les facteurs liés à la patiente (l'âge, la surcharge pondérale), les conditions de grossesse (grossesse multiple, grossesse compliquée nécessitant un alitement prolongé). Une étude rétrospective publiée en 2005 [21] prend en compte les différents facteurs permettant d'évaluer le risque individuel de MTEV chez une patiente enceinte à l'aide d'un score : l'évaluation de ce score tient compte des facteurs de risque liés à la grossesse, les facteurs de risque individuels à type de thrombophilie définis sur la biologie ou en fonction des antécédents familiaux et sur le type d'antécédents thrombotiques (siège de la thrombose distale ou proximale, sa gravité et les séquelles, son ancienneté et les conditions de survenue : spontanée, avec facteurs déclenchants ou pendant une grossesse antérieure).

L'attitude thérapeutique en ante-partum dépend du score *(Tableau III)* :

– **le score inférieur à 3** ne justifie pas un traitement en ante-partum. Il s'agit essentiellement des patientes ayant eu un antécédent de thrombose veineuse avec facteur déclenchant ou thrombose veineuse distale sans séquelle ;

– **un score entre 3 et 5** justifie un traitement lors du dernier trimestre de la grossesse. Il s'agit des femmes avec un antécédent thrombo-embolique proximal ou distal associé à une thrombophilie, ou une thrombophilie non symptomatique mais à haut risque (déficit combiné ou homozygote) ;

– **un score égal à 6** justifie un traitement anticoagulant pendant toute la grossesse. Il s'agit des accidents thrombo-emboliques veineux survenus pendant une grossesse antérieure et des thromboses sévères avec séquelles ou associées à une thrombophilie à haut-risque.

Cette étude rétrospective a porté sur 95 grossesses dont 75 % de grossesses chez des femmes ayant un antécédent personnel de thrombose veineuse profonde : 50 % ont bénéficié d'un traitement préventif pendant la grossesse. Une seule femme a présenté une thrombose veineuse profonde en début de grossesse au moment de l'entrée dans l'étude. Il s'agissait d'une femme présentant un antécédent de thrombose veineuse profonde distale survenue en post-opératoire à l'âge de 12 ans. L'âge très précoce de survenue de cet accident thrombotique était probablement un facteur de gravité.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Facteurs de risque liés aux antécédents thrombotiques	– MTEV pendant une grossesse antérieure, TVC, embolie pulmonaire massive, embolie pulmonaire avec séquelles, MTEV avant l'âge de 16 ans (1)	6
	– Thrombose veineuse profonde (TVP) proximale/embolie pulmonaire spontanée	3
	– Thrombose veineuse profonde proximale/embolie pulmonaire avec facteur déclenchant (2)	2
	– Thrombose veineuse profonde distale spontanée	2
	– Thrombose veineuse profonde distale avec facteur déclenchant	1
Si antécédent de MTEV	– MTEV récidivante	3
	– Présence de séquelles post-phlébitiques	3
	– Antécédent de MTEV < 1an	2
Facteurs de risque individuels	– Âge > 35 ans	1
	– BMI > 30	1
Thrombophilie	– Anomalies associées et mutations homozygotes	3
	– Protéine C, Protéine S, Facteur V Leiden, RPCa, FIIG2021	1
	– Si pas d'anomalie biologique mise en évidence par le bilan de thrombose : antécédents familiaux de MTEV spontanée ou récurrente chez les parents du 1er degré	1
Facteurs de risque liés à la grossesse en cours	– Alitement strict, immobilisation par attelle ou plâtre	2
	– Grossesses multiples	1
Total		.....

Tableau III. — L'attitude thérapeutique en ante-partum dépend du score. Y. Dargaud : Score individuel. Int J Gynaecol Obst 2005 : 90 ; 203.
Score inférieur à 3 : pas de traitement en ante-partum
Score entre 3 et 5 : traitement préventif lors du dernier trimestre de la grossesse
Score supérieur ou égal à 6 : traitement dès le début de la grossesse

CONCLUSION

En conclusion, le risque de récidive de la maladie thrombo-embolique veineuse chez une femme ayant présenté un antécédent de thrombose veineuse profonde et/ou une thrombophilie reste faible. L'incidence inférieure à 15 % ne justifie pas un traitement anti-coagulant chez toutes les femmes enceintes. Il est donc important d'analyser le type de thrombose et les risques individuels pour chacune de ces femmes dès le début de la grossesse.

Bien que l'on n'ait pas défini précisément le seuil de risque justifiant un traitement préventif en ante-partum, on peut considérer que les valeurs inférieures à 1 % ne justifient pas de traitement. C'est le cas des thrombophilies les plus courantes : mutation Leiden ou mutation G 20210A du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote (environ 1 pour 400 grossesses). Par contre, pour les thrombophilies plus sévères ou si l'accident thrombotique veineux est survenu de façon spontanée, le risque de récidive en ante-partum justifie de discuter un traitement anticoagulant préventif.

Des études prospectives bien menées et multi-centriques permettront probablement de mieux définir les indications du traitement en ante-partum.

La période du post-partum étant la période la plus à risque, toutes les femmes ayant un antécédent thrombo-embolique veineux et/ou une thrombophilie doivent bénéficier d'un traitement préventif pendant une période de six à huit semaines.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

RÉFÉRENCES

1 Greer I.A. Thromboembolism in pregnancy : maternal and fetal issues. *Lancet* 1999 ; 353 : 1258-65.

2 James A.H., Jamison M.G., Brancazio L.R., Myers E.R. Venous thromboembolism during pregnancy and post-partum period : incidence, risk factors and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 194 : 1311-15.

3 De Swiet M., Floy D.E., Letsky E. Low risk of recurrent thromboembolism in pregnancy. *Br J Hosp Med* 1987; 38 : 264.

4 Galli M., Barbui T. Antiphospholipid antibodies and thrombosis : strength of association. *Hematol J* 2003; 4 : 180-6.

5 Branch D.W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrom : obstetric diagnosis, management and controversies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 ; 101 : 1333-44.

6 Friederich P.W., Sanson B.W., Simioni P. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism associated in anticoagulant factor deficient women : implication for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 955-66.

7 McColl M., Ramsay J.E., Trait R.C. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997 ; 8 : 1183-8.

8 Martinelli I., Legani C., Bucciarelli P. Risk of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 800-3.

9 Grandone E., Margaglione M., Colaizo D. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism : roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 1324-8.

10 Middledorp S., Van Der Meer J., Hamulyak K. Counselling women-related venous thromboembolism who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol* 2001 ; 87 : 360-1.

11 Wu O., Robertson L., Twaddle S., Lowe G.D.O., Clark P., Greaves M., Walker I.D., et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations : systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis/Risk and Economic Assessment of Thrombophilia screening (TREATS) study. *Health technol Assess* 2006 ; 11 : 10.

12 Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Gent M. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1439-44.

13 Prandoni P., Lensin A.W., Prins M.H., Bernardi E., Marchiori A., Bagatella A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Int Med* 2002 ; 137 : 955-60.

14 Ray J.G., Chan W.S. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium : a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Survey* 1999 ; 54 : 265-71.

15 Pottier P., Planchon B., Pistorius M.A., Grolleau J.Y. Facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les malades hospitalisés en médecine interne ; une enquête cas-témoins sur 150 patients. *Rev Med Int* 2002 ; 23 : 910-8.

16 Baglin T., Luddington R., Brown K., Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors : prospective cohort study. *Lancet* 2003 ; 362 : 523-6.

17 Leclercq J., Conard J., Borel-Derlon A. Venous thromboembolism during pregnancy : a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000 ; 108 : 1134-40.

18 Pettila V., Leinonen P., Marrkola A. Post-partum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemostas* 2002 ; 87 : 182-6.

19 Bates S.M., Greer I.A., Hirsch J., Ginsberg J.S. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seven ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004 ; 126 : 627 S-71.

20 Conférence de consensus : thrombophilie et grossesse. ANAES. *Ann Med Int* 2003 ; 154.

21 Dargaud Y., Rugeri L., Ninet J., Negrier C., Trzeciak M.C. Management of pregnant women with increased risk of venous thrombosis. *Int J Gynec Obst* 2005 ; 90 : 203-7.