

# La maladie thromboembolique veineuse chez la femme enceinte

## *Venous thromboembolism during pregnancy*

G. Le Gal\*



La grossesse et le post-partum exposent à un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP). L'incidence de la MTEV est estimée entre 0,5 et 2 cas pour 1 000 grossesses (1, 2), soit une multiplication veineuse par 4 environ du risque thromboembolique par rapport aux femmes du même âge non enceintes. Si la MTEV reste une complication rare, elle est la première cause de mortalité pendant la grossesse et le post-partum au Royaume-Uni et aux États-Unis, et la quatrième cause en France (3). Les événements thrombotiques peuvent survenir à n'importe quel trimestre de la grossesse mais également, pour la moitié des cas, pendant les premières semaines du post-partum, faisant de ce dernier la période comportant le plus haut risque thromboembolique (2). Les trois éléments de la triade de Virchow sont présents au cours de la grossesse :

- stase veineuse : syndrome de Cockett physiologique avec compression de la veine iliaque gauche par l'utérus gravide et l'artère iliaque droite, expliquant la nette prédominance des TVP proximales du membre inférieur gauche chez les femmes enceintes ;
- anomalies de la paroi : la paroi veineuse se modifie sous l'influence des estrogènes ;
- modifications des paramètres de l'hémostase : amélioration des performances de la coagulation (augmentation du fibrinogène, du facteur de von Willebrand, des facteurs II, V, VII, VIII et X de la coagulation) ; diminution des performances de l'anticoagulation physiologique (diminution des inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéines C et S ; résistance à la protéine C activée acquise) et

de la fibrinolyse (augmentation des inhibiteurs de l'activation du plasminogène [PAI] 1 et 2). Après l'accouchement, ces modifications de l'hémostase régressent en environ 6 semaines.

Le risque thromboembolique est encore majoré par l'âge, les antécédents personnels ou familiaux de MTEV, les comorbidités, l'obésité, la multiparité, une prise de poids importante, une grossesse gémellaire et, sur le plan obstétrical, par un accouchement par césarienne (surtout s'il s'agit d'une intervention en urgence), un allongement pendant la grossesse ou le post-partum, la prééclampsie, le travail prolongé ou l'hémorragie du post-partum.

Enfin, la grossesse et le post-partum sont des circonstances privilégiées pour l'expression clinique d'une thrombophilie biologique acquise ou constitutionnelle : déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, mutation du facteur V de Leiden, mutation du gène de la prothrombine, anticorps anti-phospholipides.

## Diagnostic de la MTEV pendant la grossesse

Au cours de la grossesse, la gravité potentielle de la MTEV, les implications à moyen et à long terme d'un diagnostic de MTEV, mais aussi les effets délétères potentiels du traitement anticoagulant imposent un diagnostic de certitude. Pourtant, le diagnostic est compliqué au cours de la grossesse par plusieurs éléments :

- les signes cliniques de la MTEV n'ont ni une bonne sensibilité ni une bonne spécificité, et cela est encore plus vrai chez les femmes enceintes, qui

\* Université de Brest, équipe d'accueil 3878 (groupe d'étude de la thrombose de Bretagne occidentale) ; département de médecine interne et de pneumologie, CHU de Brest.

# Points forts<sup>++</sup>

- » La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est la première cause de mortalité maternelle dans les pays occidentaux.
- » Un diagnostic de certitude est indispensable pendant la grossesse. Les risques d'une MTEV non diagnostiquée ou d'un traitement anticoagulant excessif dépassent largement les risques potentiels liés à l'irradiation par les examens d'imagerie.
- » Pendant la grossesse, le traitement fait appel aux héparines de bas poids moléculaire à dose curative tout au long de la grossesse.

présentent volontiers des symptômes compatibles avec une MTEV (dyspnée, tachycardie, œdème des membres inférieurs). À l'inverse, une TVP peut donner une symptomatologie atypique chez la femme enceinte : douleur abdominale basse, lombalgie ou cruralgie ;

➤ les scores de probabilité clinique n'ont jamais été validés au cours de la grossesse. Un score de prédiction de la TVP spécifique a été proposé, le score LEFt, mais il n'a pour l'instant pas été validé (4) ;

➤ enfin, la fréquence des symptômes compatibles avec une MTEV chez la femme enceinte, le facteur de risque thrombotique majeur que constitue la grossesse et la gravité de la maladie concourent à abaisser le seuil de suspicion clinique des médecins. Ainsi, une suspicion de TVP est confirmée dans moins de 10 % des cas chez la femme enceinte, alors que cette proportion est proche des 25 % dans la population générale (4).

## Stratégie diagnostique face à une suspicion de TVP

L'échodoppler veineux des membres inférieurs est devenu l'examen de référence. Son caractère non invasif autorise la réalisation d'examens répétés. Il peut permettre en outre de proposer un diagnostic alternatif : thrombose veineuse superficielle, hématomes, déchirures musculaires, etc. La recherche d'une TVP par échodoppler dans ce contexte doit comprendre, outre l'échographie de compression, une exploration du confluent veineux ilio cave en décubitus latéral, avec une étude en doppler du flux des vaisseaux iliaques ainsi qu'une vérification de la modulation respiratoire du flux. Nous avons récemment validé son utilisation chez les femmes enceintes par une étude pragmatique avec suivi, dans laquelle le risque thromboembolique à 3 mois était faible chez les femmes chez lesquelles le diagnostic de TVP avait été écarté sur la foi d'un échodoppler complet négatif (5). Les recommandations internationales actuelles sont toutefois de répéter l'examen quand il est négatif. Une IRM peut être proposée en cas de suspicion de thrombose iliaque.

## Stratégie diagnostique face à une suspicion d'embolie pulmonaire

### Dosage des D-dimères

Le dosage des D-dimères est utilisé pour exclure le diagnostic de MTEV, du fait de sa grande sensibilité et donc de sa grande valeur prédictive négative. Les D-dimères augmentent de façon régulière au cours de la grossesse. Bien que des abaques aient pu être réalisés, la valeur diagnostique d'un dosage dont le seuil de négativité serait modifié en fonction du trimestre de grossesse n'a pas été évaluée. Même si la probabilité d'avoir un résultat de D-dimères négatif – autrement dit l'utilité clinique du test – diminue au fur et à mesure que la grossesse avance, au seuil habituel du test, les performances d'exclusion sont a priori conservées, et les D-dimères sont particulièrement intéressants, car, s'ils sont négatifs chez une femme dont la probabilité clinique d'EP est jugée non forte, les examens irradiants peuvent être évités.

### Échodoppler veineux des membres inférieurs

La mise en évidence d'une TVP proximale permet de retenir le diagnostic d'EP chez un patient suspect. Ainsi, l'échodoppler veineux des membres inférieurs est l'examen qui doit être réalisé en première intention chez une femme enceinte suspecte d'EP. Si le résultat est négatif, il faut procéder à une imagerie thoracique, car l'absence de TVP n'écarte pas le diagnostic d'EP.

### Scintigraphie ou angioscanner ?

Les examens d'imagerie exposent le fœtus à un risque d'irradiation (*tableau 1, p. 26*) [6, 7]. Toutefois, les examens utilisés pour le diagnostic d'EP sont bien en deçà des seuils considérés comme responsables d'une augmentation du risque malformatif ou de cancer, et ils peuvent donc tous être réalisés. Il existe une controverse entre les tenants de la scinti-

## Mots-clés

Grossesse  
Embolie pulmonaire  
Thrombose veineuse profonde  
Stratégie diagnostique  
Anticoagulants

## Highlights

» *Venous thromboembolism (VTE) is the first cause of maternal mortality in developed countries.*

» *Getting a sure diagnosis is crucial during pregnancy. The risks of an untreated VTE and of a undue anticoagulant therapy largely exceed the risks of radiation from imaging tests.*  
» *During pregnancy, the management of VTE relies on the long-term use of low molecular weight heparin.*

## Keywords

Pregnancy  
Pulmonary embolism  
Deep vein thrombosis  
Diagnostic strategy  
Anticoagulant therapy

**Tableau 1.** Irradiation fœtale provoquée par les examens d'imagerie utilisés pour le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse (d'après [6, 7]).

Examen		Irradiation (μGy)
Radiographie thoracique		< 10
Phlébographie		< 500
Scintigraphie de perfusion seule (3 mCi <sup>99m</sup> Tc-MAA)		180
Scintigraphie de ventilation	<sup>133</sup> Xe	40-190
	<sup>99m</sup> Tc-SC	10-50
Scintigraphie ventilation (Tc-SC)-perfusion (1 mCi Tc-MAA)		110
Angiographie pulmonaire par voie fémorale		2 210-3 740
Angiographie pulmonaire par voie brachiale		< 500
Angioscanner spiralé	1 <sup>er</sup> trimestre	3-20
	2 <sup>e</sup> trimestre	8-77
	3 <sup>e</sup> trimestre	51-131

graphie et ceux de l'angioscanner. L'irradiation liée au scanner multibarrette est inférieure à celle d'une scintigraphie, surtout au premier trimestre (7, 8). En outre, la scintigraphie est plus souvent non conclusive que le scanner. À l'inverse, l'irradiation des seins maternels est plus importante avec le scanner. L'angioscanner thoracique est préféré à la scintigraphie chez la femme enceinte par la Société française de radiologie et par la Société européenne de cardiologie (9). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettra peut-être de disposer d'un examen complètement inoffensif pour le fœtus, mais ses performances et sa sécurité restent à valider dans cette indication.

Quoi qu'il en soit, les risques potentiels de l'irradiation sont bien inférieurs à ceux d'une stratégie diagnostique incomplète. Une étude menée en France a montré que le risque de complication thromboembolique et de décès inexpliqué était très significativement supérieur chez les patients chez lesquels une stratégie validée n'était pas menée à son terme. Dans cette étude, les femmes enceintes figuraient parmi les patients chez lesquels les stratégies étaient le moins respectées (10).

En dehors de ces examens spécifiques, il faut souligner l'importance de réaliser en amont, chez les femmes enceintes ayant une dyspnée ou une douleur thoracique, les examens de débrouillage (électrocardiogramme, radiographie pulmonaire, gazométrie) afin d'écartier d'éventuels diagnostics alternatifs. De même, le recours à l'échographie cardiaque doit être large chez ces patientes, bien que sa normalité n'écarte pas le diagnostic d'EP.

## Traitement curatif de la MTEV pendant la grossesse

### Médicaments utilisables chez la femme enceinte

#### ◆ Héparine non fractionnée

L'utilisation d'héparine non fractionnée (HNF) n'est pas dénuée d'inconvénients : 2, voire 3 injections quotidiennes sont indispensables, une surveillance rapprochée de son efficacité par le temps de céphaline activée (TCA) et des adaptations de doses fréquentes sont nécessaires. Les effets indésirables sont à prendre en compte : survenue d'une thrombopénie induite par l'héparine, responsable de récives thromboemboliques veineuses ou de thromboses artérielles ; ostéopénie, avec un risque de fracture vertébrale non négligeable.

#### ◆ Héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont montré une efficacité au moins équivalente à celle de l'HNF et présentent un certain nombre d'avantages par rapport à celle-ci. Leur pharmacocinétique plus stable, prévisible, autorise une administration mono- ou biquotidienne par voie sous-cutanée à dose fixe en fonction du poids, sans nécessité de surveiller leur efficacité. Les risques d'effets indésirables sont moindres, ce qui permet d'espacer la surveillance plaquettaire (2 fois par semaine pendant 1 mois, puis 1 fois par mois). Les HBPM ont été largement utilisées chez la femme enceinte avec une sécurité satisfaisante à la fois pour la mère et pour l'enfant (11, 12). Elles n'ont pas d'AMM en France pour le traitement curatif de la MTEV au cours de la grossesse, mais elles sont toutefois largement recommandées et préférées à l'HNF par les consensus professionnels et par les sociétés savantes nationales et internationales (9, 13).

#### ◆ Antivitamines K

Les antivitamines K, qui traversent la barrière placentaire, peuvent être responsables d'embryopathies quand elles sont données entre la sixième et la douzième semaine. Au troisième trimestre, c'est le risque hémorragique au cours de l'accouchement qui contre-indique leur utilisation. En théorie, elles sont utilisables pendant la grossesse, mais uniquement au cours du deuxième trimestre, ce qui en limite l'intérêt. En pratique, leur usage est réservé à des situations très particulières (valves

cardiaques mécaniques, etc.). En revanche, elles peuvent être introduites en post-partum dès que le risque hémorragique de l'accouchement est écarté. En cas d'allaitement, c'est la warfarine qu'il faut utiliser, car elle n'est pas sécrétée dans le lait maternel.

#### ◆ Les nouveaux anticoagulants

Les nouveaux anticoagulants (pentasaccharide, dabigatran, anti-Xa) n'ont pas été évalués chez la femme enceinte et ne doivent pas être utilisés dans cette indication.

### Modalités thérapeutiques

En dehors des formes graves d'EP, pour lesquelles un traitement par HNF i.v. à la seringue électrique aux posologies habituelles est recommandé (dose de charge de 80 U/kg, puis perfusion continue de 18 U/kg/h à adapter en fonction du TCA), un traitement par HBPM est possible (*tableau II*). La dose doit être choisie en fonction du poids et peut être augmentée au fur et à mesure de la prise de poids (9). Certains auteurs suggèrent d'adapter les doses en fonction de l'activité anti-Xa, mais cette attitude ne repose sur aucune étude clinique.

Le traitement anticoagulant est poursuivi au minimum tout au long de la grossesse par HBPM et pendant les 6 premières semaines du post-partum par HBPM ou antivitamines K, même si l'événement thromboembolique veineux est survenu en début de grossesse. Il sera poursuivi au-delà de ce délai si l'épisode thromboembolique est survenu en fin de grossesse, pour une durée totale de 6 mois. Le port d'une contention élastique est indispensable, initialement par bandes élastiques puis par collant adapté spécifique pour femme enceinte. Elle doit être portée tout au long de la grossesse et du post-partum.

#### Gestion en pratique du traitement anticoagulant au moment de l'accouchement

Au moment de l'accouchement, le risque hémorragique élevé conduit à interrompre le traitement anticoagulant. Les modalités et la durée de cette interruption sont conditionnées par le risque thrombotique, dont les déterminants sont la sévérité de la MTEV (nombre d'épisodes, réci-

**Tableau II. Héparines de bas poids moléculaire.**

Molécule	Nom commercial	Posologie	Posologie *
<b>En 2 injections par jour</b>		<b>UI/kg/12 h</b>	<b>ml/10 kg/12 h</b>
Daltéparine	Fragmine®	100	0,1
Énoxaparine	Lovenox®	100	0,1
Nadroparine	Fraxiparine®	85	0,1
<b>En 1 injection par jour</b>		<b>UI/kg/j</b>	<b>ml/10 kg/j</b>
Nadroparine	Fraxodi®	171	0,1
Tinzaparine	Innohep®	175	0,0875

dives dès l'arrêt du traitement, traitement à long terme, etc.), la localisation et la sévérité de l'épisode actuel (thrombose veineuse profonde distale, EP), et son ancienneté par rapport au terme de la grossesse.

Idéalement, l'accouchement doit être déclenché. Si l'événement thromboembolique était "non majeur" et était survenu en début de grossesse, l'héparine peut être interrompue 24 heures avant le déclenchement. Les injections sont reprises en l'absence d'hémorragie 6 à 12 heures après l'accouchement. Le relais par antivitamines K peut être entrepris dès J2.

S'il s'agit d'une MTEV sévère, d'un événement récent ou grave, le traitement par voie sous-cutanée doit être relayé la veille au soir par de l'HNF par voie i.v. à la seringue électrique. Celle-ci est arrêtée au moment du déclenchement, en théorie 4 à 6 heures avant l'heure prévue pour la délivrance. La seringue d'héparine est reprise dès les heures qui suivent l'accouchement, permettant un meilleur contrôle de l'administration de l'anticoagulant en fonction de l'hémorragie du post-partum. L'indication d'un filtre-cave peut être posée. Dans tous les cas, une concertation pluridisciplinaire est souhaitable pour décider au mieux de la gestion du traitement anticoagulant en péripartum.

### Traitement préventif de la MTEV au cours de la grossesse

Il s'agit de situations relativement complexes et difficiles à gérer, qui nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire. Néanmoins, quelques grands principes peuvent être énoncés.

### Antécédent de MTEV au cours d'une grossesse précédente ou sous contraception estroprogestative

Dans ce cas, le risque de récurrence au cours de la grossesse est de l'ordre de 10 %, et il est recommandé de prescrire un traitement préventif dès le diagnostic de la grossesse et pour les 6 premières semaines du post-partum.

Les HBPM, bien qu'elles n'aient pas d'AMM dans cette indication, sont largement recommandées par les sociétés savantes et les consensus nationaux et internationaux (9, 13). Le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il est interrompu dès les premières contractions ou la veille d'un accouchement programmé, et repris 6 à 12 heures après la délivrance pour une durée de 6 semaines. Le traitement préventif est toujours associé au port d'une contention élastique adaptée.

### Antécédent de MTEV en dehors d'une grossesse

Le risque de récurrence thromboembolique au cours de la grossesse dépend de l'existence ou non d'une circonstance déclenchante majeure (chirurgie, fracture, hospitalisation) lors du premier épisode. Ce risque paraît faible quand l'antécédent était provoqué et sans thrombophilie sous-jacente. L'indication d'un traitement préventif pendant la grossesse n'est alors pas systématique. En revanche, le risque est plus élevé et un traitement préventif

est recommandé quand l'épisode antérieur était idiopathique ou en lien avec une thrombophilie. Pour toutes ces femmes, la prophylaxie est indiquée dans le post-partum pour 6 semaines.

### Thrombophilie connue mais sans antécédent personnel de MTEV

L'existence d'une mutation du facteur V de Leiden ou d'une mutation du gène de la prothrombine, découverte à l'occasion d'une enquête familiale, ne doit pas conduire – en l'absence d'antécédents thromboemboliques – à une prophylaxie systématique. Celle-ci peut être envisagée s'il existe des antécédents familiaux au premier degré de maladie thromboembolique veineuse ou une thrombophilie complexe.

## Conclusion

La maladie thromboembolique veineuse chez la femme enceinte et dans le post-partum reste mal évaluée sur les plans diagnostique et thérapeutique. La gravité de la maladie thrombotique et les effets délétères du traitement imposent un diagnostic de certitude et justifient le recours à des examens parfois jugés agressifs. Le traitement curatif et préventif fait préférentiellement appel aux HBPM. Une concertation pluridisciplinaire est indispensable, notamment pour la gestion de l'accouchement et les indications de prévention. ■

## Références bibliographiques

1. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethummi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:730-4.
2. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:265-71.
3. Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ* 2012;344:e2635.
4. Chan WS, Lee A, Spencer FA et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFt" field? *Ann Intern Med* 2009;151:85-92.
5. Le Gal G, Righini M, Kercret G et al. Diagnosis of deep vein thrombosis by compression ultrasonography during pregnancy and the postpartum period: a management outcome study. *J Thromb Haemost* 2009;7(s2):PP-TH-508.
6. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolism disease. *Thromb Haemost* 1989;61:189-96.
7. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002;224:487-92.
8. Nijkeuter M, Geleijns J, De Roos A, Meinders AE, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost* 2004;2:1857-8.
9. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-97.
10. Roy PM, Meyer G, Vielle Bet al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157-64.
11. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH et al. Safety of low-molecular-weight-heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.
12. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;108:1134-40.
13. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e691S-e736S.