



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Evaluation du risque thrombotique et hémorragique en péri-partum au cours
du syndrome des antiphospholipides obstétrical.**

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 2015

Au Pôle Formation

Par Etienne Joly

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric HACHULLA

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

Pathologie AI : pathologie auto-immune

aB2GP1 : anti-Bêta2-Glycoprotéine1

aCL : anti-cardiolipines

ATCD : antécédent

AVK : anti-vitamine K

FCS : fausse couche spontanée

HDD : hémorragie de la délivrance

HELLP syndrome : Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet syndrome

LA : lupus anticoagulant

MFIU : mort fœtale in-utero

PE : pré-éclampsie

RCIU : retard de croissance intra-utérin

Sommaire

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 11 |
| MATERIEL ET METHODES | 13 |
| RESULTATS | 15 |
| A- Généralités..... | 15 |
| B- Données démographiques de notre population au moment du diagnostic de SAPL..... | 15 |
| C- Données relatives au déroulement de la grossesse après diagnostic de SAPL..... | 17 |
| D- Gestion des traitements en péri-partum..... | 20 |
| E- Gestion des traitements en péri-partum..... | 21 |
| F- Description de la population ayant présenté une hémorragie de la délivrance..... | 22 |
| G- Description de la population ayant présenté une complication hémorragique hors des hémorragies de la délivrance..... | 24 |
| H- Description de la population ayant présenté des complications thrombotiques veineuses en post-partum..... | 24 |
| DISCUSSION | |
| A- Généralités..... | 26 |
| B- Comparaison de notre population à la cohorte européenne..... | 26 |
| C- Risque thrombotique et hémorragique dans la cohorte européenne..... | 29 |
| D- Comparaison des événements hémorragiques en péri-partum..... | 30 |
| a. Comparaison à des populations sans traitement..... | 30 |
| b. Comparaison à une population enceinte sous antiagrégants plaquettaire..... | 30 |
| c. Comparaison à une population enceinte sous anticoagulants..... | 31 |
| d. Risque hémorragique en post-césarienne..... | 32 |
| e. Autres facteurs de risque hémorragiques..... | 32 |
| E- Comparaison des événements thrombotiques en péri-partum..... | 33 |
| a- Généralités..... | 33 |
| b- Comparaison à des populations SAPL enceintes sans traitement..... | 34 |
| c- Risque thrombotique en population SAPL..... | 34 |
| d- Risque thrombotique en péri-partum d'accouchement voie basse..... | 35 |
| e- Risque thrombotique en péri-partum d'accouchement par césarienne..... | 36 |
| f- Autres facteurs de risque thrombotiques..... | 37 |
| SYNTHESE | 38 |
| A- Facteurs de risque hémorragiques en péri-partum dans la population générale enceinte..... | 38 |
| B- Facteurs de risque hémorragiques retrouvés dans notre population..... | 38 |
| C- Recommandations sur les complications hémorragiques..... | 39 |
| D- Facteurs de risque thrombotiques en péri-partum dans la population générale enceinte..... | 40 |
| E- Facteurs de risque thrombotiques dans notre population..... | 40 |
| F- Recommandations sur les complications thrombotiques..... | 40 |
| CONCLUSION | 42 |
| ANNEXES | 43 |
| BIBLIOGRAPHIE | 44 |
| RESUME | 46 |

Résumé

Contexte: La prise en charge du SAPL obstétrical est bien codifiée dans la littérature, mais il n'existe aucune étude liant la gestion des traitements en péri-partum et l'apparition de thromboses ou d'hémorragies. Partant de ce constat, notre étude a pour but d'étudier la prise en charge durant le péri-partum de patientes ayant un SAPL obstétrical, en particulier la gestion du traitement anti-agrégant et anticoagulant ainsi que les évènements thrombotiques et hémorragiques.

Méthode: il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et multicentrique portant sur 24 grossesses menées par 20 femmes entre décembre 2000 et novembre 2014 visant à évaluer l'apparition de thromboses et de complications hémorragiques lors de la grossesse, de l'accouchement, ainsi que la gestion des traitements donnés (anticoagulants, antiagrégants) en péri-partum.

Résultats: Notre étude retrouve 6 hémorragies de la délivrance consécutives à 6 accouchements par. Un seul cas d'hémorragie autre a été noté. Néanmoins, dans 4 situations hémorragiques sur les 7 observées, il existait 2 injections d'anticoagulant par jour. Concernant le risque thrombotique, une seule thrombose veineuse était à noter, chez une patiente présentant la conjonction de plusieurs facteurs de risque.

Conclusion: Les données de notre étude suggèrent qu'il est nécessaire de redéfinir le délai d'arrêt des traitements avant accouchement ainsi que les posologies et molécules de relais. Enfin la seule complication thrombotique survient chez une patiente cumulant les facteurs de risque thrombotiques et doit faire discuter des posologies préventives d'héparine de bas poids moléculaire type très haut risque (100 UI/kg).

Introduction

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par des critères cliniques (au moins un épisode de thrombose veineuse ou artérielle ou des petits vaisseaux, dans n'importe quel organe, confirmé par des méthodes objectives à type d'imagerie ou d'histologie) et des critères biologiques (présence d'un lupus anticoagulant (LA) à au moins deux déterminations espacées d'au moins douze semaines, présence d'anticorps anticardiolipine (aCL) de type IgG ou de type IgM à des titres intermédiaires ou élevés à deux occasions au moins espacées de douze semaines utilisant une méthode ELISA standardisée, ou la présence d'un anticorps antiBêta2GP1 (aB2GP1) IgM ou IgG à au moins deux occasions espacées d'au moins douze semaines utilisant une méthode ELISA standardisée). Ces derniers constituent les critères de Sapporo¹ révisés à Sidney en 2006².

Les patients présentant les critères de SAPL avec une thrombose veineuse reçoivent un traitement par AVK avec objectif d'INR (International Normalized Ratio) entre deux et trois, à la différence des patients présentant des critères de SAPL avec thrombose artérielle qui reçoivent soit un traitement par anti-vitamine K (AVK) avec objectif d'INR à trois, soit un traitement par antiagrégant plaquettaire et AVK avec objectif d'INR entre deux et trois³.

La forme obstétricale du SAPL fait intervenir d'autres critères cliniques : une ou plusieurs pertes fœtales survenant à dix semaines d'aménorrhée de grossesse ou au delà, le fœtus étant morphologiquement normal sur les données d'ultrasons ou d'examen direct, une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau né morphologiquement normal avant la 34^e semaine de grossesse suite à une éclampsie ou une prééclampsie (PE) sévère ou une insuffisance placentaire

documentée, ou trois avortements spontanés ou plus, survenant avant dix semaines de grossesse, après exclusion de toutes les causes anatomiques ou hormonales maternelles et de toutes causes chromosomiques d'origine parentale².

Sur le plan thérapeutique, les recommandations sont claires concernant la nécessité de traitement pendant et après la grossesse. Ainsi, les patientes présentant uniquement un SAPL obstétrical sans manifestations thrombotiques sont actuellement prises en charge par ASPIRINE à dose antiagrégante et héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive en pré-partum et HBPM à dose préventive en post-partum pendant quatre à six semaines. Dans le cas des patientes présentant un SAPL obstétrical associé à des manifestations thrombotiques, la patiente reçoit de l'aspirine à dose antiagrégante et des HBPM à dose curative en prépartum, et des HBPM puis un relai AVK en post-partum^{4,5}. L'article de la TASK FORCE de RIO ⁶ ne fait d'ailleurs pas mention de la gestion des traitements en péri-partum.

Partant de ce constat ainsi que l'absence des données dans la littérature, notre travail de recherche a donc pour but d'étudier la prise en charge durant le péripartum de patientes ayant un SAPL obstétrical, en particulier la gestion du traitement antiagrégant et anticoagulant ainsi que les évènements thrombotiques et hémorragiques

Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective et multicentrique sur deux hôpitaux : la maternité Jeanne de Flandre du CHRU de Lille et la maternité Monaco du CH Valenciennes.

A- Critères d'inclusion et d'exclusion

- Les critères d'inclusion étaient ceux du diagnostic du SAPL obstétrical selon Sydney 2006², décrits précédemment.

- Les critères d'exclusion comportaient l'impossibilité d'obtenir le dossier de la patiente, les dossiers comportant des informations manquantes et le refus de la patiente de communiquer les informations la concernant.

B- Eléments documentés dans l'étude

Les éléments documentés dans notre étude sont les suivants :

- Critères cliniques de SAPL obstétrical
- Critères biologiques de SAPL obstétrical
- Présence d'un antécédent de lupus systémique ou d'autre pathologie auto-immune
- Âge de la mère lors de l'accouchement
- Terme de la grossesse ainsi que la date d'accouchement
- Présence d'un oligoamnios
- Présence d'un retard de croissance intra-utérin avec classement en RCIU < 10^e percentile ou RCIU < 3^e percentile
- Survenue d'un HELLP syndrome (annexe 1)
- Survenue d'une pré-éclampsie (annexe 2)

- Survenue d'une éclampsie : survenue d'une crise convulsive tonico-clonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse.
- Le mode d'analgésie lors de l'accouchement : absence, péridurale, rachi-anesthésie, anesthésie générale
- Naissance suite à un accouchement par voie basse
- Nécessité de manœuvres ou survenue de complications suite à une voie basse (hors hémorragies)
- Réalisation d'une épisiotomie
- Naissance suite à une césarienne
- Motif de réalisation de la césarienne
- Type d'anticoagulants mis en place
- Délai d'arrêt des anticoagulants avant l'accouchement
- Délai d'arrêt des antiagrégants avant l'accouchement
- Délai de reprise des anticoagulants après l'accouchement
- Délai de reprise des antiagrégants après l'accouchement
- Présence d'une hémorragie de la délivrance (HDD) (annexe 3)
- Présence de manifestations hémorragiques hors hémorragie de la délivrance
- Survenue d'une thrombose veineuse durant la grossesse ou après l'accouchement
- Survenue d'une thrombose artérielle durant la grossesse ou après l'accouchement
- Survenue d'un hématome marginal ou d'un hématome rétro-placentaire
- Poids de naissance
- Score d'APGAR à la naissance défini par (Annexe 4) :
- Analyse du placenta issu de la grossesse

Résultats :

A- Généralités

Nous avons identifié 41 patientes ayant un SAPL obstétrical. Parmi ces 41 patientes, nous avons exclu 15 femmes qui, soit avaient quitté la région, soit n'avaient pas présenté de nouvelle grossesse depuis leur diagnostic, soit ne présentaient pas de dossier complet. Puis nous avons isolé 6 patientes présentant des critères cliniques de SAPL obstétrical mais seulement des anti-phosphatidyléthanolamine (aPE) sur le plan biologique.

B- Données démographiques de notre population au moment du diagnostic de SAPL

Nous avons donc étudié vingt-quatre grossesses menées par vingt femmes entre décembre 2000 et novembre 2014. Dans le tableau n°1 sont synthétisées les principales données démographiques de notre population au moment du diagnostic de SAPL:

| Données démographiques | n = 20 |
|--------------------------|------------|
| Âge moyen (écart type) | 32,6 (5,1) |
| Pathologie AI | 4 |
| ATCD de lupus systémique | 1 |
| Enfants nés vivants | 5 |
| ATCD de MFIU | 14 |
| ATCD de FCS | 1 |
| ATCD de PE | 5 |
| ATCD de HELLP | 0 |
| LA isolé | 2 |
| LA + aCL | 3 |
| aCL + aB2GP1 | 1 |
| aCL isolés | 6 |
| Triple positifs | 7 |
| aB2GP1 isolés | 1 |

Tableau n°1 : Données démographiques de la population au moment du diagnostic du SAPL

Légende :

Pathologie AI : pathologie auto-immune ; ATCD : antécédent ; MFIU : mort fœtale in-utero ; FCS : fausse couche spontanée ; PE : pré-éclampsie ; HELLP syndrome : Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet syndrome ; LA : lupus anticoagulant ; aCL : anti-cardiolipines ; aB2GP1 : anti-Bêta2-Glycoprotéine1

Ces vingt-quatre grossesses ont mené à la naissance de vingt-quatre enfants vivants.

L'âge moyen des patientes enceintes était de 32,6 ans +/- 5,1. L'âge médian de grossesse était de trente deux ans (22-45).

Parmi ces vingt patientes, quatre présentaient des pathologies auto-immunes (lupus systémique, myasthénie traitée, thyroïdite auto-immune de la grossesse, pemphigoïde bulleuse durant la grossesse).

Une grande majorité de patientes (14/20) avait présenté une mort fœtale in-utero, témoignant du caractère sévère de SAPL de ces patientes incluses dans notre

population. A l'inverse, il n'existait qu'une seule patiente incluse sous le critère « plus de trois fausses couches spontanées précoces. Enfin, on notait cinq patientes ayant donné naissance à un enfant prématuré suite à une pré-éclampsie (aucun HELLP syndrome associé).

Plus d'un tiers des patientes de notre série (7/20) présentait un profil biologique « triple positif » (association de LA, aCL et antiBéta2GP1). Par ailleurs, quatre patientes étaient « doublement positives », deux patientes présentaient un LA isolé, six patientes présentaient des aCL isolés et deux présentaient des antiBéta2GP1 isolés.

C- Données relatives au déroulement de la grossesse après diagnostic de SAPL

Le tableau n°2 résume les caractéristiques de la grossesse étudiée (après diagnostic de SAPL), incluant les complications ainsi que les traitements administrés.

| Devenir de la grossesse | n= 24 |
|---|--------------------|
| Enfants nés vivants | 24 |
| 4 ^{ème} PC < RCIU < 10 ^{ème} PC | 2 |
| RCIU ≤ 3 ^{ème} PC | 4 |
| Oligoamnios | 2 |
| Terme moyen (écart type) | 36 SA (3 SA) |
| Poids médian (extrêmes) | 2750g (700g-3780g) |
| MFIU | 0 |
| FCS | 0 |
| PE | 2 |
| HELLP | 1 |
| Anticoagulants seuls | 0 |
| Antiagrégant seul | 2 |
| Anticoagulants + antiagrégant | 21 |
| Pas de traitement | 1 |
| Césarienne | 14 |
| Accouchement voie basse | 10 |
| Episiotomie | 3 |
| Manceuvres (forceps/ventouse) | 3 |
| APGAR 10 à 5min | 21 |
| Analgésie péridurale | 7 |
| Rachianesthésie | 8 |
| Anesthésie générale | 6 |
| PCA morphine | 1 |
| P Pas d'anesthésie | 2 |
| Infarctus placentaire/anomalie de maturation | 8/11 |

Tableau n°2 : Déroulement de la grossesse et de l'accouchement sous traitement
médical

Légende :

Pathologie AI : pathologie auto-immune ; ATCD : antécédent ; MFIU : mort fœtale in-utero ; FCS : fausse couche spontanée ;
PE : pré-éclampsie ; HELLP syndrome : Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet syndrome ; LA : lupus anticoagulant ;
aCL : anti-cardiolipines ; aB2GP1 : anti-Bêta2-Glycoprotéine1 ; PCA : patient controlled analgésia.

Ces vingt-quatre grossesses ont permis la naissance de vingt-quatre enfants vivants.

On observait six RCIU (25% des grossesses de notre série) dont deux inférieurs au 3^e percentile. En outre, on observait deux cas d'oligoamnios (associés à des RCIU).

Le terme moyen était quant à lui à trente-six semaines. Le poids médian de naissance était de 2750g, avec des valeurs s'étalant de 700g à 3780g.

Deux grossesses ont été marquées par des prééclampsies dont une associée à un HELLP syndrome. Vingt et une grossesses étaient menées sous antiagrégants et anticoagulants, deux sous antiagrégants seuls (la même patiente ayant mené 2 grossesses) et une patiente n'a reçu aucun traitement (patiente dont les taux d'aCL ont chuté à la limite du seuil de positivité lors du contrôle).

Quatorze enfants sont nés par césarienne (soit plus de 50% des enfants de notre série) et dix sont nés par voie basse, dont trois ont nécessité la réalisation d'une épisiotomie et trois la mise en œuvre de manœuvres (ventouse ou forceps).

La plupart des enfants est née en bonne santé : vingt et un enfants présentaient un score d'APGAR (annexe) à cinq min à 10/10. Deux autres enfants présentaient un score d'APGAR à 10/10 à dix minutes et un enfant a nécessité une intubation ainsi qu'un transfert en réanimation néonatale à cinq minutes de vie.

On notait six accouchements sous anesthésie générale et huit sous rachianesthésie, à corrélérer à la proportion importante de césarienne de la série, et seulement sept péridurales.

D- Gestion des traitements en péri-partum

Le tableau n°3 résume donc la gestion antiagrégants et des anticoagulants en période de péri-partum.

| Délai d'arrêt des traitements | n = 24 |
|--------------------------------------|---------------|
| Arrêt anticoagulants ≤ 24h | 15/21 |
| 24h < Arrêt anticoagulants < 3j | 6/21 |

| | |
|--------------------------------------|--------|
| Arrêt antiagrégants ≤ 7j | 7/23 |
| 7j < Arrêt antiagrégants < 28j | 10/ 23 |
| Arrêt antiagrégants > 29j | 6/ 23 |
| Reprise anticoagulants < 24h | 22/23 |
| Reprise antiagrégants ≤ 7j | 3 /24 |
| 7j < Reprise antiagrégants ≤ 45j | 3 / 24 |
| Reprise antiagrégants > 45j ou arrêt | 18 /24 |

Tableau n°3 : Gestion des traitements antiagrégants et anticoagulants en péri-partum

Dans quinze cas (sur vingt et une patientes ayant reçu une anticoagulation), les anticoagulants étaient arrêtés dans les moins de vingt-quatre heures avant l'accouchement. Pour six patientes, les anticoagulants étaient arrêtés plus de vingt-quatre heures avant l'accouchement. Aucune complication thrombotique n'a été notée en pré-partum ou durant le travail

Pour sept grossesses sur les vingt-trois traitées par antiagrégants, le traitement antiagrégant a été arrêté dans les sept jours précédant l'accouchement. Pour dix d'entre elles, le traitement a été arrêté plus d'une semaine et moins de vingt-huit jours avant l'accouchement. Pour six d'entre elles, le traitement a été arrêté plus de vingt-neuf jours avant l'accouchement. Aucune n'a présenté de manifestation thrombotique en pré-partum ou durant le travail

Sur les vingt-trois patientes ayant repris une anticoagulation en post-partum, vingt-deux l'ont fait dans les premières vingt-quatre heures, toutes à doses préventives sauf une patiente présentant une anticoagulation curative avec complication hémorragique à type d'hématome abdominal post-césarienne à J4 sous LOVENOX 8000 *2/j pour une raison inexpliquée dans le dossier médical.

Concernant la reprise des antiagrégants, la majorité des patientes ne reprenait pas le traitement dans les trois mois suivant l'accouchement (18/24). Ce traitement était la plupart du temps réintroduit en consultation avec un médecin interniste.

E- Complications hémorragiques et thrombotiques en péri-partum

Le tableau n°4 synthétise les complications hémorragiques (hémorragie de la délivrance ou autre complication hémorragique) ainsi que les complications thrombotiques artérielles et veineuses.

| Complications hémorragiques ou thrombotiques | n = 24 |
|---|---------------|
| Hémorragie Délivrance ≤ 1000 mL | 5 |
| Hémorragie Délivrance > 1000 mL | 1 |
| Hématome rétro-placentaire | 0 |
| Hématome marginal | 0 |
| Autre complication hémorragique | 1 |
| Thrombose artérielle | 0 |
| Thrombose veineuse | 1 |

Tableau n°4 : complications hémorragiques et thrombotiques en péri-partum

On notait six hémorragies de la délivrance dont une seule supérieure à 1000 mL (hémorragie sévère). On ne déplorait aucun hématome rétro-placentaire ni aucun hématome marginal.

L'unique complication hémorragique hors hémorragie de la délivrance était un hématome abdominal à J4 post-césarienne, chez une patiente anticoagulée de façon curative pour une raison inexpliquée dans le dossier médical.

On ne déplorait qu'une seule complication thrombotique : une thrombose bilatérale des veines surrénales diagnostiquée à 1 mois de l'accouchement.

F- Description de la population ayant présenté une hémorragie de la délivrance

Sur cette série de vingt-quatre accouchements, on comptait donc six hémorragies de la délivrance dont une seule de volume supérieur à 1000 mL, considérée comme hémorragie sévère.

Ces six patientes ont accouché par césarienne. On notait deux césariennes effectuées de façon programmée et quatre césariennes effectuées dans le cadre de l'urgence.

| Total de césariennes | n = 14 | HDD |
|-----------------------------|---------------|------------|
| Césarienne en urgence | 9 | 4 |
| Césarienne programmée | 5 | 2 |

Tableau n°5 : Comparaison des hémorragies de la délivrance en fonction du caractère programmé ou non de la césarienne.

Sur ces six patientes, trois avaient reçu des HBPM en deux injections sous cutanée par jour : LOVENOX 4000 UI*2/j pour deux d'entre elles et FRAGMINE 5000 UI*2/j pour une autre; la patiente ayant présenté l'hémorragie de la délivrance de volume supérieur à 1000 mL était traitée par FRAGMINE 5000 UI en deux injections par jour. Il n'existait pas d'anticoagulation au long cours préalablement à la grossesse ou de manifestation thrombotique active pouvant expliquer ces dosages. Outre cette patiente, on ne notait pas de différence significative concernant le volume hémorragique en fonction de l'injection d'une ou de deux doses d'anticoagulants.

Concernant les antiagrégants, deux patientes avaient moins de sept jours d'arrêt de traitement avant l'accouchement (dont la patiente ayant présenté l'hémorragie grave), et quatre plus de dix jours.

En comparaison, parmi les patientes n'ayant pas présenté d'hémorragie de la délivrance, on note seulement une patiente recevant deux injections d'anticoagulants par jour. De même, une autre patiente a présenté un arrêt tardif des antiagrégants (associé à un traitement HBPM en une injection par jour) et n'a pas présenté d'hémorragie de la délivrance.

De plus on ne note pas de majoration évidente du risque hémorragique dans le cadre des césariennes effectuées en urgence comparé aux césariennes réalisées de façon programmée.

G- Description de la population ayant présenté une complication hémorragique hors hémorragies de la délivrance

On note seulement une complication hémorragique de ce type : un hématome de paroi diagnostiqué quatre jours après la réalisation de sa césarienne. Cette patiente avait par ailleurs présenté une hémorragie de la délivrance (800 mL). Le traitement anticoagulant a été repris six heures après la césarienne et consistait en deux injections de LOVENOX 8000 UI/jour (motif de cette posologie non expliqué dans le dossier médical). Le traitement antiagrégant n'avait quant à lui pas été repris et avait été arrêté plus d'un mois avant l'accouchement.

On peut émettre l'hypothèse que l'anticoagulation à dose curative soit possiblement à l'origine de cette complication hémorragique.

H- Description de la population ayant présenté des complications thrombotiques veineuses en post-partum

Une seule patiente a présenté une complication thrombotique veineuse en post-partum. Celle-ci consistait en une thrombose veineuse bilatérale des surrénales ayant mené à la découverte d'une nécrose bilatérale des surrénales un mois après l'accouchement. Son accouchement s'était déroulé par césarienne et elle avait reçu dans les suites, dès la sixième heure post-accouchement, un traitement anticoagulant à dose préventive à type de LOVENOX 4000 UI/jour. Aucun traitement antiagrégant n'avait été repris. Cette anticoagulation a duré six semaines dans un contexte post-césarienne. Il n'était pas mentionné d'une mauvaise observance thérapeutique dans le dossier.

Synthèse des résultats :

Ainsi, en résumé, il ressort que la plupart des complications hémorragiques surviennent dans un contexte de césarienne et d'hémorragie de la délivrance, chez des patientes recevant deux injections d'anticoagulant par jour. Le risque thrombotique semble lui résulter de la conjonction de plusieurs facteurs de risques thrombotiques surajoutés.

Discussion

A- Généralités

Les grossesses chez les patientes porteuses de SAPL obstétricales sont considérées à haut risque de complication thrombotique. Néanmoins, l'étude de notre population montre que sous traitement médical adapté (antiagrégants et anticoagulants), des complications thrombotiques sont rares (une seule à noter sur vingt-quatre grossesses dans notre étude).

Par ailleurs, le fait de mettre en place ces traitements introduit la notion de risque hémorragique en péri-partum. L'étude de notre population montre effectivement la survenue de six hémorragies de la délivrance (dont une hémorragie grave). Néanmoins, on ne note qu'une seule complication hémorragique autre (hématome abdominal post-césarienne).

B- Comparaison de notre population à la cohorte européenne

Afin de s'assurer du caractère représentatif de notre étude, nous avons comparé nos données à celles de la cohorte européenne du SAPL obstétrical⁷. Ainsi, deux-cent-quarante-sept patientes répondant aux critères de Sydney ont été incluses dans cette cohorte et tous les événements obstétricaux ont été suivis. Les caractéristiques démographiques de cette cohorte sont comparées à notre population dans le tableau ci-dessous n°6:

| Données démographiques | N = 20 / % | N = 247 / % |
|----------------------------------|-------------------|--------------------|
| Âge moyen (+/- écart type) | 32,6 (+/- 5,137) | 39,18 (+/- 6) |
| Pathologie AI thyroïde/diabète I | 1 / 5% | 35 / 14% |
| ATCD de MFIU | 14 / 70% | 77 / 31% |
| ATCD de FCS | 1 / 5% | 133 / 54% |
| ATCD de PE/HELLP | 6 / 30% | 13 / 5% |
| Combinaison | 0 / 0% | 22 / 9% |
| Enfant mort né | 0 / 0% | 2 / 0,8% |
| ATCD de lupus systémique | 1 / 5% | 7 / 3% |
| LA isolé | 2 / 10% | 42 / 17% |
| Double positivité | 4 / 20% | 58 / 23% |
| aCL isolés | 6 / 30% | 66 / 27% |
| Triple positives | 7 / 35% | 26 / 10% |
| aB2GP1 isolés | 1 / 5% | 55 / 22% |

Tableau n°6 : comparaison des données démographiques de notre population à la cohorte européenne de SAPL.

Notre population est globalement plus grave que la population de la cohorte (tableau n°7) : on note effectivement plus d'accidents tardifs que de fausses couches spontanées ; il existe également une proportion de patientes « triple positives » plus importante.

Notre série semble présenter une proportion plus importante de PE mais la proportion de HELLP syndrome est quant à elle équivalente. Néanmoins, ces PE ou ces HELLP syndrome n'ont mené à aucun décès dans notre série.

On remarque également que l'âge moyen de notre effectif est plus jeune.

Devenir de la grossesse

n= 24

n = 247

| | | |
|--------------------------|-------------------|----------------|
| Enfants nés vivants | 24 / 100% | 192 / 78% |
| RCIU | 4 / 17% | 20 / 8% |
| Terme moyen (écart type) | 251,25j (35,9 SA) | non disponible |
| MFIU | 0 / 0% | 21 / 8% |
| FCS | 0 / 0% | 23 / 9% |
| Mort né | 0 / 0% | 11 / 4% |
| PE | 2 / 8% | 33 / 13% |
| HELLP | 1 / 4% | 7 / 3% |
| Anticoagulants seuls | 0 / 0% | 7 / 3% |
| ASA seul | 2 / 8% | 22 / 9% |
| Anticoagulants + ASA | 21 / 88% | 177 / 71% |
| Pas de traitement | 1 / 4% | 35 / 14% |

Tableau n°7 : comparaison des événements obstétricaux et des traitements mis en place lors de la grossesse.

Concernant le déroulement de la grossesse, on note une proportion plus importante d'enfants nés vivants dans notre étude potentiellement expliquée par le fait que moins de patientes ont été traitées dans la cohorte européenne.

Concernant la prise en charge médicamenteuse, dans les deux séries, la majorité des grossesses est menée sous anti-agrégation et anticoagulation. Une minorité (proportions équivalentes) est menée sous anti-agrégation seule. On note quelques grossesses menées sous anticoagulation seule dans la cohorte tandis que notre série n'en présentait aucune. Enfin, il semble exister une proportion plus importante de patientes sans traitement dans la cohorte européenne. La prise en charge thérapeutique de nos patientes correspond aux recommandations d'usage alors que celle de la série européenne est plus hétérogène. Ceci peut expliquer le nombre plus

important de FCS dans la série européenne et de RCIU donnant quand même naissance à un enfant vivant dans notre série.

C- Risque thrombotique et hémorragique dans la cohorte européenne

La cohorte européenne listait également les événements thrombotiques (artériels et veineux) en pré-partum ainsi qu'en post-partum. Il existait une thrombose veineuse dans 1,12% des grossesses et aucune thrombose artérielle en pré-partum. On retrouvait 6,70% de thrombose veineuse ainsi que 1,82% de thrombose artérielle en post-partum sur les grossesses étudiées. Dans notre série, on retrouvait une complications thrombotique veineuse en post-partum sur vingt-quatre grossesses, soit 4%, et aucune thrombose artérielle. En comparaison, il existait donc plus de complications thrombotiques dans la cohorte européenne.

En outre, on notait uniquement 1,21% de grossesses se compliquant d'évènements hémorragiques, soit moins que dans notre étude (sept complications hémorragiques sur vingt-quatre grossesses, soit 29%).

D- Comparaison des évènements hémorragiques en péri-partum

a- Comparaison à des populations sans traitement

Si l'on considère la définition stricte de l'hémorragie de la délivrance (pertes > 500cc), la prévalence des hémorragies du post-partum dans la population générale concerne environ 5% des grossesses ⁸ alors qu'elle est de 25% dans notre série.

Cet excès d'hémorragies du post-partum dans notre série ne modifie pas le pronostic des patientes car il s'agit en majorité d'hémorragies inférieures à 1000 cc qui sont bien tolérées par l'organisme maternel.

Les hémorragies de volume supérieur ou égal à 1000mL concernent de 0,23% à 1,3% des grossesses en population globale⁹. Dans notre série une seule patiente présente une HDD de volume supérieur à 1000cc ce qui représente cependant en théorie 4% de l'effectif. Il est difficile de tirer des conclusions sur cette taille d'échantillon même si nous avons le sentiment qu'il existe un sur-risque d'hémorragie grave dans notre population comparée à la population générale.

Une autre cohorte rétrospective de grande envergure retrouvait une prévalence de l'hémorragie grave du post-partum de vingt-trois pour 10 000 accouchements (19182 accouchements sur sept ans)¹⁰, nettement inférieure à l'incidence dans notre population.

La prévalence paraît donc plus importante dans notre population de SAPL obstétrical. Il paraît donc important de bien définir le niveau d'anticoagulation chez nos patientes en péripartum.

b- Comparaison à une population recevant un traitement antiagrégant.

Les études menées chez des patientes présentant une grossesse sous aspirine avec un groupe contrôle sont rares. Néanmoins, on retrouve dans la littérature une étude randomisée en double aveugle (placebo *versus* aspirine 100mg/jour) menée chez des patientes à haut risque de pré-éclampsie. Le traitement était mené jusqu'au terme de la grossesse. Les résultats objectivent qu'il n'existe pas de risque accru d'hémorragie en pré-partum ou en post-partum chez les patientes sous antiagrégants par rapport aux patientes sous placebo (HR: 0,57, 95% CI: 0,25-1,33;

$p = 0,194$)¹¹. Ainsi, à notre connaissance, il n'existe pas d'éléments dans la littérature permettant d'incriminer formellement l'aspirine dans l'augmentation du risque d'hémorragie en population générale.

c- Comparaison à une population recevant un traitement anticoagulant.

Une étude de 2012 menée sur 88 femmes enceintes débutant une anticoagulation curative compare le risque hémorragique en comparaison à un groupe contrôle. Les résultats montrent un risque de 30% d'hémorragie du post-partum chez les patientes sous anticoagulant présentant un accouchement par voie basse, contre 18% chez les patientes sans traitement (OR 1.9, 95%CI 1.1-3.5). Le risque d'hémorragie grave était identique dans les deux groupes (5,6 vs 5.0%; OR 1.1; 0.4-3.6) et similaire à celui de notre étude (1 patiente/24). Concernant les accouchements par césarienne, le risque d'hémorragie sévère du post-partum était de 12% chez les patientes anticoagulées de façon curative et de 4% chez les patientes sans anticoagulants (OR 2.9; 0.5-19.4). A noter que ces hémorragies survenaient après un contexte de césarienne en urgence¹².

Deux de nos patientes présentaient une anticoagulation par LOVENOX 4000 en deux injections par jour et une bénéficiait de deux injections de FRAGMINE 5000 par jour préalablement à l'accouchement : ces trois patientes ont présenté une hémorragie de la délivrance. En cas de traitement anticoagulant à posologie préventive en population générale il ne semble pas exister de sur-risque hémorragique : en effet une étude rétrospective de 1996 fait le point sur le risque hémorragique des HBPM durant la grossesse : quarante-et-une grossesses ont été incluses dans cette étude. La plupart des femmes bénéficiaient d'un traitement par

HBPM 40mg/j. L'étude ne note aucune complication hémorragique (que ce soit sur les accouchements par voie basse ou les treize accouchements par césarienne)¹³.

Il existe donc un sur-risque hémorragique si l'anticoagulation est curative, non retrouvé si l'anticoagulation est préventive. Ceci expliquerait l'incidence faible des hémorragies graves chez nos patientes dont l'anticoagulation était préventive. On peut donc émettre l'hypothèse que le sur-risque hémorragique chez nos patientes vient possiblement de la potentialisation du risque hémorragique des anticoagulants à dose hypocoagulante et des antiagrégants.

d- Risque hémorragique en post-césarienne

Une étude australienne comportant 4836 césariennes¹⁴ retrouvait un risque d'hémorragie du post-partum à 4,84% pour les césariennes électives (pertes sanguines > 1000cc) et de 6,75 % pour les césariennes en urgence (p=0,007).

Ceci est en accord avec les résultats retrouvés dans notre étude, toutes les HDD survenant chez des patientes justifiant d'une césarienne (4 césariennes en urgence et 2 césariennes programmées).

e- Autres facteurs de risque hémorragique

Nous avons recherché dans la littérature les autres principaux facteurs de risque hémorragiques dans la population générale de femmes enceintes qui ont été peu ou pas documentés dans notre étude.

Ainsi, le suivi d'une cohorte italienne comportant 6011 femmes enceintes retrouvait ainsi que l'allongement de la durée du travail, la stimulation du travail par les ocytociques, la réalisation d'une césarienne (à fortiori dans le cadre de l'urgence), l'extraction instrumentale étaient des facteurs de risque d'hémorragie lors du travail. On notait également les déchirures génitales ainsi que l'épisiotomie, la prolongation

de la troisième phase du travail, ainsi que la rétention placentaire et la nulliparité. Un taux d'hémoglobine abaissé en pré-partum était également retrouvé comme facteur de risque hémorragique¹⁵.

On retrouvait également d'autres facteurs de risque : l'atonie utérine, la présence d'une coagulopathie constitutionnelle ou acquise (notamment dans le cadre d'une embolie amniotique ou d'une HELLP syndrome), la présence d'un hématome rétro-placentaire, la survenue d'une rupture utérine ainsi que les anomalies d'insertion placentaire (placenta praevia, placenta accreta ou percreta)¹⁶.

E- Comparaison des évènements thrombotiques en péri-partum

a- Généralités :

La fréquence de la maladie thromboembolique veineuse est difficile à évaluer lors de la grossesse pour plusieurs raisons, dont le fait que de nombreux examens paracliniques permettant de diagnostiquer ces évènements sont contre-indiqués lors de la grossesse (phlébographie, angioscanner) ou présentent des valeurs modifiées (D-dimères, pléthysmographie d'impédance). Il est alors difficile de poser un diagnostic objectif, du fait de la faible sensibilité des signes cliniques en faveur d'une thrombose veineuse.

Sur le plan étiologique, il est difficile de faire la différence entre les différents risques liés à la grossesse : grossesse, post-partum, césarienne... Certains diagnostics de thrombose tels que la phlébite pelvienne sont difficiles à objectiver et donc possiblement sous évalués.

b- Comparaison à des populations enceintes non SAPL sans traitement

Même si le risque de maladie thrombo-embolique veineuse lors de la grossesse est difficile à évaluer, on estime qu'en France, son incidence globale tend à diminuer depuis les années 1970. En effet des études menées à cette époque retrouvaient une incidence de MTEV clinique variant entre 1/100 et 1/10000¹⁷.

Les études récentes relatent, quant à elles, une incidence inférieure ou égale à 1/1000. Ainsi, une étude réalisée dans les années 1990 en Suède retrouvait une incidence de treize manifestations thrombotiques pour mille accouchements¹⁸.

Dans notre étude, nous avons observé un cas de thrombose sur les vingt-quatre grossesses étudiées: la prévalence des évènements thrombotiques est donc vraisemblablement beaucoup plus importante dans notre population « SAPL obstétrical » que dans la population générale, et ce malgré le traitement mis en place.

c- Risque thrombotique en population SAPL

En effet, plusieurs études soulignent l'augmentation du risque thrombotique en post-partum au cours du SAPL. Une méta-analyse de 2014 (regroupant cinq études de cohorte) comparait le risque thrombotique en population SAPL chez des patientes traitées ou non pas aspirine. Les résultats indiquent que 11% des patients sous aspirine (25/221) présentaient un événement thrombotique (artériel ou veineux) contre 20% des patientes sans aspirine (54/276) soit une différence significative entre le groupe aspirine et sans aspirine ($p = 0,01$)¹⁹. Dans une étude évaluant les évènements thrombotiques sous aspirine après un diagnostic de SAPL obstétrical, on note 4 patientes ayant présenté une thrombose (trois thromboses veineuses profondes, un AIT, quatre embolies pulmonaires) sur les trente-deux patientes

incluses, soit un risque de 3,3% par patient et par an, ce délai survenant de vingt à soixante-et-onze mois après l'introduction de l'aspirine²⁰. Enfin, dans une étude comparant le risque thrombotique de patientes présentant un SAPL obstétrical (cinquante-sept patientes « fausses couches à répétition + aPL ») à des groupes contrôle (86 fausses couches à répétition sans aPL, quarante-deux fausses couches à répétition sans aPL mais avec thrombophilie, trente aPL isolés), les résultats objectivent un risque thrombotique augmenté dans le groupe « fausses couches à répétition + aPL » par rapport aux autres groupes contrôle (25,6 évènements thrombotiques pour 1000 patientes-année 7,1 évènements thrombotiques pour 1000 patientes-année). Néanmoins, il n'existe pas de différence significative sur le risque thrombotique entre les groupes « aspirine » et « sans aspirine »²¹.

d- Risque thrombotique en péri-partum d'accouchement voie basse

Les études disponibles actuellement montrent un risque thrombotique plus important en pré- partum qu'en post-partum (2/3 vs 1/3). Selon ces études, la grossesse serait plutôt propice à la thrombose veineuse profonde tandis que le post-partum l'est pour les embolies pulmonaires²².

Ceci va à l'encontre des résultats retrouvés dans notre étude : en effet aucun évènement thrombotique n'a été noté en pré-partum. Néanmoins, il ne faut pas perdre de vue que les patientes étaient pour la plupart traitées par HBPM en pré et post-partum, soulignant l'intérêt vraisemblable de ce traitement durant cette période. Une étude de 2014 a étudié les évènements thromboemboliques chez les femmes de quinze à quarante-quatre ans entre les années 2005 et 2011. Les résultats montraient que la proportion d'évènements thromboemboliques était beaucoup plus élevée dans les trois premières semaines du post-partum (9/10000 la première

semaine) à 1/1000 la quatrième semaine. De plus, cette étude retrouvait que certaines complications telles que la césarienne, les pré-éclampsies, les hémorragies et les infections du post-partum augmentaient le risque thromboembolique veineux (odds ratio de 1,3 à 6,4)²³.

Ces résultats sont très intéressants dans le cas précis de notre étude. En effet, la patiente ayant présenté une thrombose veineuse bilatérale des surrénales à un mois du post-partum a été hospitalisée deux semaines après sa césarienne pour la prise en charge d'une pneumopathie ; elle a bénéficié d'une antibiothérapie par AUGMENTIN. De plus son anticoagulation préventive par du LOVENOX 4000 UI/jour a probablement été insuffisante. La conjonction de tous ces facteurs peut expliquer la manifestation thrombotique et donc faire discuter un ajustement posologique des HBPM en cas de cumul des facteurs de risque.

e- Risque thrombotique en péri-partum d'accouchement par césarienne

La césarienne multiplie par deux à cinq fois le risque de MTEV²⁴. Dans notre étude, l'unique patiente ayant présenté une thrombose veineuse en post-partum (thrombose bilatérale des veines surrénales) à un mois post-partum avait également présenté un accouchement par césarienne. Néanmoins, ceci n'explique pas pourquoi la patiente n'a pas présenté de thrombose en post-césarienne immédiat.

De façon plus précise, une étude retrouve que la césarienne augmente effectivement par 2 le risque thromboembolique ; néanmoins, chez les patients sans facteurs de risque, ce risque reste bas. Il est précisé que les femmes bénéficiant d'une césarienne en urgence ont 2 fois plus de risque comparé aux femmes présentant une césarienne programmée²⁵. De

même, la seule patiente de notre série ayant présenté une manifestation thrombotique avait présenté une césarienne dans le contexte de l'urgence.

f- Autres facteurs de risque thrombotique

Le rôle du tabac, les antécédents de thrombose veineuse superficielle ainsi que la présence de varices, les antécédents de stripping, et enfin l'âge maternel augmenteraient le risque thrombotique²⁶.

- De même, un poids élevé de la patiente serait un facteur de risque thrombotique²⁷.
- La prise d'œstrogènes dans le post-partum est également un facteur de risque de thrombose²⁸. La survenue d'un événement obstétrical tel que la pré-éclampsie ou l'éclampsie s'avère également être un facteur de risque de thrombose dans une étude épidémiologique de 1983²⁹.
- Les hémorragies survenant durant le travail ainsi que les complications infectieuses du post-partum apparaissent également être un facteur de risque de thrombose du post-partum³⁰.

SYNTHESE :

A- Facteurs de risque hémorragiques en péri-partum dans la population générale de femmes enceintes.

Une recherche dans la littérature nous a permis de lister les principaux facteurs de risque hémorragique en péri-partum dans la population générale qui sont : l'allongement de la durée du travail, la stimulation du travail par les ocytociques, la réalisation d'une césarienne (à fortiori dans le cadre de l'urgence), l'extraction instrumentale, les déchirures génitales ainsi que la réalisation d'une épisiotomie, le traitement par HBPM à doses curatives en péri-partum, l'atonie utérine, la rétention placentaire, la nulliparité, un taux d'hémoglobine abaissé en pré-partum, la présence d'une coagulopathie constitutionnelle ou acquise, et la survenue d'une rupture utérine ou les anomalies placentaires (placenta prævia, accretra ou percreta).

B- Facteurs de risque retrouvés dans notre population

Si l'on étudie notre population ayant présenté des complications hémorragiques en termes de facteurs de risque, on retrouve dans notre série la présence de césariennes en urgence ainsi que l'anticoagulation curative. Les taux d'hémoglobine en pré-partum n'ont pas fait partie des critères de notre étude et ne sont donc pas évaluables.

Un des facteurs de risque retrouvé chez la moitié des patientes ayant présenté une hémorragie de la délivrance était l'injection d'HBPM deux fois par jour.

Dans deux cas d'hémorragie de la délivrance, on retrouvait également un arrêt des antiagrégants à sept jours ou moins.

De plus, on note une proportion beaucoup plus importante d'hémorragies de la délivrance chez les patientes ayant présenté un accouchement par césarienne, mais pas de majoration du risque hémorragique dans le contexte de césarienne en urgence dans notre population.

L'anticoagulation en deux injections à haute dose (8000 UI * 2/j) était également prescrite dans notre unique complication hémorragique du post-partum hors hémorragie de la délivrance.

C- Recommandations sur les complications hémorragiques.

Etant donné l'absence de constatation de thromboses en pré-partum chez les patientes ayant arrêté les anti-agrégants depuis plus de sept jours et chez les patientes ayant arrêté les anticoagulants depuis plus de vingt-quatre heures, il pourrait être discuté d'identifier les patientes présentant plusieurs facteurs de risque hémorragiques afin d'arrêter les anti-agrégants et les anticoagulants plus tôt qu'habituellement.

Il convient également de définir s'il existe une indication à une anticoagulation à dose préventive en pré-partum et post-partum en une seule injection par jour, les doses curatives montrant la majoration du risque hémorragique.

On pourrait également proposer de respecter les indications d'épisiotomie : en effet une étude du Collège national de Gynécologie obstétrique indique qu'une politique restrictive du recours à l'épisiotomie est réalisable sans augmenter le taux des complications périnéales graves³¹. De même, la réalisation de manœuvres doit être

discutée au maximum chez ces patientes pouvant présenter des complications hémorragiques.

Néanmoins, dans notre population, on ne retrouvait aucune hémorragie de la délivrance dans un contexte d'épisiotomie.

L'anémie pré-partum étant retrouvée comme facteur de risque d'hémorragie dans la littérature, il convient de la dépister et de réaliser si besoin un bilan étiologique afin de mettre en place un traitement.

D- Facteurs de risque thrombotiques en péripartum dans la population générale de femmes enceintes

Une recherche dans la littérature nous a permis de lister les principaux facteurs de risque hémorragique en péripartum dans la population générale qui sont : la consommation de tabac, les antécédents de thrombose veineuse superficielle (ainsi que la chirurgie d'insuffisance veineuse), l'âge maternel élevé, le poids élevé des patientes enceintes, la prise d'oestrogènes en post-partum, la survenue d'une éclampsie ou d'une prééclampsie, les complications infectieuses intercurrentes ainsi que la réalisation d'une césarienne.

E- Facteurs de risque thrombotiques dans notre population

Dans notre série, le seul cas de thrombose peut être attribué au cumul de plusieurs facteurs de risque : contexte de post-partum, événement infectieux intercurrent.

F- Recommandations sur les complications thrombotiques

Tout d'abord, il paraît important d'insister sur l'arrêt du tabac, dépister et prendre en charge l'insuffisance veineuse (bas de contention, consultation médecin vasculaire), bannir les œstrogènes en post-partum, lutter contre les infections nosocomiales et poursuivre l'anticoagulation préventive 6 semaines après l'accouchement.

Néanmoins, notre étude montre que la survenue de thrombose dans notre population est difficilement prévisible, du fait qu'elle résulte d'un cumul de facteurs de risques. Ainsi, il pourrait être proposé d'adapter la posologie des HBPM à 100 UI/kg lorsqu'il existe un cumul de facteurs de risque thrombotiques.

CONCLUSION :

Dans une population de SAPL obstétricaux, le risque thrombotique encourage les médecins à poursuivre au maximum le traitement anti-agrégant-anticoagulant. Pour autant nous constatons surtout un sur-risque hémorragique dans notre population qui semble lié d'une part au contexte de césarienne, d'autre part à l'association anti-agrégant-anticoagulant et enfin aux posologies d'HBPM. Ces données suggèrent donc un arrêt aussi précoce que possible des traitements entre J-10 et J-5 et une définition précise des posologies et molécules de relais. Enfin la seule complication thrombotique survient chez une patiente cumulant les facteurs de risque thrombotiques. Ceci doit absolument faire discuter des posologies préventives type très haut risque (100 UI/kg).

Annexes :

- 1- **Définition du HELLP Syndrome** : association d'un taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm³ avec une activité sérique de l'ASAT supérieure à 70 UI/l et une hémolyse diagnostiquée, soit par un taux de LDH supérieur à 600 UI/l associé à la présence de schizocytes, soit par une bilirubinémie totale supérieure à 12 mg/l (20 micromol/l)³².
- 2- **Définition de la prééclampsie** : association d'une HTG (PAS >140 mm Hg et/ou PAD >90 mm Hg, survenant après 20 SA et disparaissant avant la fin de la 6^{ème} semaine du postpartum) à une protéinurie (> 0,3 g/24h)³³.
- 3- **Définition de l'hémorragie de la délivrance** : définie par la présence de saignements supérieurs à 500 mL, d'origine utérine, dans les 24 heures suivant l'accouchement.
- 4- **Score d'APGAR** (évalué à 1, 5 et 10 minutes de vie)

| | 0 | 1 | 2 | note |
|---------------------|----------------|---------------------|----------------|------|
| Fréquence cardiaque | Moins de 80/mn | 80 à 100/mn | Plus de 100/mn | |
| Respiration | absente | Lente, irrégulière | Normale | |
| Tonus | hypotonie | Flexion des membres | Cri vigoureux | |
| Réactivité | nulle | grimace | Vive | |
| coloration | Pale ou bleue | imparfaite | rose | |

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International Consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
- [2] Antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *ArthritisRheum* 1999;42:1309–11.
- [3] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306
- [4] Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466–7.
- [5] D. Saadoun, J.-C. Piette , D. Wahlb, N. Costedoat-Chalumeau, Management of antiphospholipid syndrome, *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 217–222
- [6] De Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome , *Autoimmun Rev.* 2014 Aug;13(8):795-813
- [7] Alijotas-Reig J. et al, The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):387-95
- [8] (Goffinet F, Haddad B, Carbonne B, Sebban E, Papierik E, cabrol . Utilisation pratique du sulprostone dans le traitement des hémorragies de la délivrance. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995 ; 24 : 209-16
- [9] Stones W, Lim W, Al-Azzawi F, KellyM. An investigation of maternal morbidity with identification of risk factors for obstetric patients'admission to intensive car units. *Eur J obstet Gynecol Reprod Biol* 1997 ;74 :173-7
- [10] Reyat, F., Deffarges, J., Luton, D., Blot, P., Oury, J. F., & Sibony, O. Hémorragie grave du post-partum, *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 2008 : 358-364
- [11] Ayala DE1, Ucieda R, Hermida RC., Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy, *Chronobiol Int.* 2013 Mar;30(1-2):260-79
- [12] H. Marieke Knola , Lejan Schultingea, Nic J.G.M. Veegera, Hanneke C. Kluin-Nelemansa, Jan J.H.M. Erwichb, Karina Meijera, The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy, doi:10.1016/j.thromres.2012.03.007
- [13] M. Dulitzki, R. Pauzner, P. Langevitz, et al. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies *Obstet Gynecol*, 87 (1996) : 380–383
- [14] Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Lanneau G, Morrison JC, Postpartum hemorrhage after cesarean delivery: an analysis of risk factors, *South Med J.* 2005 Jul;98(7):681-5
- [15] Biguzzi et al, Risk factors for postpartum hemorrhage in a cohort of 6011 Italian women, *Thromb Res.* 2012 Apr;129(4):e1-7
- [16] C. Deneux-Tharauxa, M.-P. Bonneta, J. Tort, Épidémiologie de l'hémorragie du post-partum, *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, December 2014 : 936–950
- [17] Berqvist D, Hedner U. Pregnancy and venous thrombo-embolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983 ;62 :449-53), (Aaro LA, Juergens JL. Thrombophlebitis associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971 ;109 :1128-36
- [18] Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K, thrombotic risk during pregnancy : a population study *Obst Gynecol* 1999 ;94 :595-9
- [19] Arnaud et al, Patient level analysis of five international cohorts further confirm the efficacy of aspirin for the primary prévention of the thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies, *autoimmunity reviews* 14 (2015) 192 : 200
- [20] Lefèvre et al, thrombotic events during long term follow up of obstetric antiphospholipid syndrome patients, *lupus* 2011 20, 861-865
- [21] Cervera et al, Risk of thrombotic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome : a case-control study, *Ann Rheum Dis* 2012, 71-61
- [22] Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hetumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* ; 1994 :730-4
- [23] Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK, Monsour M, Marchbanks PA, Hooper WC, Curtis KM. Postpartum venous thromboembolism : incidence and risk factors ; *Obstet Gynecol* 2014 ; 123(5) :987-996
- [24] Simpson EL Lauwrenson RA, Nightinale AL, Farmer RDT. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium : incidence and additional risk factors from a London database. *BJOG* 2001;108 :56-60
- [25] Jennifer C Donnelly, Mary E D'Alron. Pulmonary embolus in pregnancy, *Seminars in perinatology*, August 2013, Pages 225–233

- [26] MD McColl, JE Ramsay, RC Tait, ID Walker, F McCall, JA Conkie, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism, *Thromb Haemost*, 78 (1997), pp. 1183–1188
- [27] (KV James, JM Lohr, RM Deshmukh, JJ. Cranley, Venous thrombotic complications of pregnancy, *Cardiovasc Surg*, 4 (1996), pp. 777–782
- [28] (TNA Jeffcoate, J Miller, RF Roos, VR. Tindall Puerperal thromboembolism in relation to the inhibition of lactation by oestrogen therapy, *BMJ*, 4 (1968), pp. 19–25
- [29] (PE Treffers, BL Huidekoper, GH Weenink, GJ. Kloosterman Epidemiological observations of thrombo-embolic disease during pregnancy and in the puerperium in 56,022 women *Int J Gynaecol Obstet*, 21 (1983), pp. 327–331
- [30] (Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK, Monsour M, Marchbanks PA, Hooper WC, Curtis KM. Postpartum venous thromboembolism : incidence and risk factors ; *Obstet Gynecol* 2014 ; 123(5) :987-96
- [31] A. Eckman, R. Ramanah, E. Gannard, M.C. Clement, G. Collet, L. Courtois, A. Martin, S. Cossa, R. Maillet, D. Riethmuller, Évaluation d'une politique restrictive d'épisiotomie avant et après les recommandations du Collège national des gynécologues obstétriciens français, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, pp 37-42
- [32] HELLP syndrome : Sibai BM. The HELLP syndrome much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):311.
- [33] Pré-éclampsie : Collège National de Gynécologie Obstétrique (2009)

AUTEUR : Nom : JOLY Prénom : Etienne

Date de Soutenance : 24 juin 2015

Titre de la Thèse : Evaluation du risque thrombotique et hémorragique en péri-partum au cours du syndrome des antiphospholipides obstétrical.

Thèse - Médecine - Lille 2015

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : SAPL obstétrical, risque hémorragique, hémorragie de la délivrance, risque thrombotique, antiagrégants, anticoagulants.

Résumé :

Contexte : La prise en charge du SAPL obstétrical est bien codifiée dans la littérature, mais il n'existe aucune étude liant la gestion des traitements en péri-partum et l'apparition de thromboses ou d'hémorragies. Partant de ce constat, notre étude a pour but d'étudier la prise en charge durant le péri-partum de patientes ayant un SAPL obstétrical, en particulier la gestion du traitement anti-agrégant et anticoagulant ainsi que les événements thrombotiques et hémorragiques.

Méthode : il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et multicentrique portant sur 24 grossesses menées par 20 femmes entre décembre 2000 et novembre 2014. Nos critères de recherche comportaient l'apparition de thrombose et de complications hémorragiques lors de la grossesse, les modalités de l'accouchement, ainsi que la gestion des traitements donnés (anticoagulants, antiagrégants) en péri-partum.

Résultats : Notre étude retrouve 6 hémorragies de la délivrance (consécutives à 6 accouchements par césarienne) sans différence significative entre les césariennes en urgence et programmées. Un seul cas d'hémorragie autre a été noté. Néanmoins, dans 4 situations hémorragiques sur les 7 observées, il existait 2 injections d'anticoagulants par jour. Concernant le risque thrombotique, une seule thrombose veineuse était à noter, chez une patiente présentant la conjonction de plusieurs facteurs de risque.

Conclusion : Les données de notre étude suggèrent un arrêt aussi précoce que possible des traitements entre J-10 et J-5 et une définition précise des posologies et molécules de relais. Enfin la seule complication thrombotique survient chez une patiente cumulant les facteurs de risque thrombotiques, devant faire discuter des posologies préventives type très haut risque (100 UI/kg).

Composition du Jury

Président : Pr Pierre-Yves HATRON

Assesseurs : Pr Eric HACHULLA, Pr Marc LAMBERT