

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

**Soutenue publiquement le 05 octobre 2016
Par Perrine Ducrocq**

**Les troubles thromboemboliques et la pré-éclampsie
pendant la grossesse**

Membres du jury :

Président : Michel Luyckx, professeur de pharmacie clinique, université Lille2

Assesseur(s) : Nicolas Kambia, maître de conférences en pharmacologie, université
Lille 2

Membre extérieur : Angela Rio, Docteur en pharmacie, Hénin-Beaumont



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric Boulanger
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
Relations internationales
Assesseur délégué en charge de
la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte

M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Michel Luyckx,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon conseiller de thèse. Merci pour l'attention portée à mon travail et vos conseils qui ont permis sa conclusion, ainsi que pour tous vos enseignements tout au long de mes études.

A Monsieur Nicolas Kambia,

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire parti du jury de cette thèse. Merci également pour tous vos enseignements fournis au long de ces six années de faculté.

A Madame Angela Rio,

Je te remercie d'avoir accepté de faire parti de mon jury pour ce dernier examen. Je te remercie également pour tout ce que tu m'as appris lors de mes stages. Pour toi, je resterai toujours ta petite étudiante !

A mes parents et à ma sœur,

Je vous remercie m'avoir toujours soutenue et encouragée du début à la fin. La réussite de ces études est le fruit de l'éducation et de l'amour que j'ai reçus. Et oui papa c'est vrai, le travail paie toujours ! Je vous aime.

A Elise Vinber,

Toi ma meilleure amie, ma confidente, toi qui a toujours cru en moi depuis le début, je te remercie de ton écoute, de tes conseils et de ton soutien. Je serai là à mon tour pour toi pendant ce nouveau chapitre de ta vie.

A Pierre,

Merci pour ton amour, ton soutien sans faille et ta patience pendant mes études. Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	8
Liste des abréviations	10
Introduction	11
I/ La maladie thromboembolique veineuse	12
1. Généralités	12
A Définitions et symptômes.....	12
B Quelles sont les complications possibles ?	14
C Diagnostic et examens utilisés en pratique	15
2. Pathogénèse et facteurs de risque.....	18
A Formation d'un thrombus	18
B Les changements physiologiques pendant la grossesse aboutissant à une situation d'hypercoagulabilité.	19
C Facteurs de risque et catégories de risque	20
Facteurs individuels antérieurs à la grossesse	20
Facteurs liés à la grossesse	22
Classification des niveaux de risque	22
3. Quels sont les moyens préventifs et curatifs permettant la prise en charge des MTEV ?	26
A Dépistage du risque de MTEV chez la femme enceinte et moyens préventifs mis en place.....	26
B Traitement de la MTEV au cours de la grossesse	29
Mécanisme d'action et pharmacocinétique des héparines (HNF/HBPM) :	31
C Quel est l'incidence des traitements sur la mère et le fœtus ?	33
Les effets indésirables des Héparines :	34
II/ La pré-éclampsie	36
1. Généralités	36
A Définitions et symptômes.....	36
B Quelles sont les complications possibles ?	37
C Diagnostic et examens utilisés en pratique	39
2. Pathogénèse et facteurs de risque.....	40
A Quelles sont les femmes à risques et les facteurs de risque ?	40
B Physiopathologie : d'un défaut de placentation à un dysfonctionnement endothélial généralisé	41
Première phase : Une placentation anormale.	41
Seconde phase : phase clinique.....	44
C Recherche de nouveaux marqueurs précoces pour une meilleure prise en charge	46
3. Prise en charge de la pré-éclampsie et de ses conséquences	50
A Existe-il des moyens préventifs ou une prise en charge précoce de la maladie	50
B Prise en charge de la PE et de ses formes graves	51
Gestion des complications de la pré-éclampsie	57
C Surveillance du post-partum et les conséquences maternelles et fœtales de la PE et de ses complications	57
Suivi du post-partum immédiat :	57
Conséquences maternelles :	58
Conséquences fœtales :	58
Suivi à plus long terme :	59
Conclusion	60
Références bibliographiques	61
Table des illustrations	64

LISTE DES ABREVIATIONS

MTEV	: Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
EP	: Embolie Pulmonaire
EDEV	: Événement Thrombo-Embolique veineux
TVP	: Thrombose Veineuse Profonde
TVS	: Thrombose Veineuse Superficielle
ECG	: ElectroCardioGramme
IRM	: Imagerie à Résonance Magnétique
TAFI	: Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor
PAI	: Plasminogen Activator Inhibitor
SA	: Semaine d'Aménorrhée
FRD	: Facteur De Risque
ATCD	: AnTéCéDent
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
HBPM	: Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	: Héparine Non Fractionnée
AVK	: Anti-Vitamine K
BAT	: Bas Anti-Thrombose
NFS	: Numération Formule Sanguine
TP	: Taux de Prothrombine
TCA	: Taux de Céphaline Activée
AOMI	: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
IPS	: Indice de Pression Systolique
AT	: Anti-Thrombine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
UI	: unité internationale
SC	: Sous-Cutanée
IV	: IntraVeineuse
TIH	: Thrombopénie Induite à l'Héparine
LDL	: Low Density Lipoprotein
HDL	: High Density Lipoprotein
TSH	: Thyroid Stimulationg Hormon
NFk B	: Nuclear Factor Kappa B
ASAT	: ASpartate AminoTranferase
HTA	: HyperTension Artérielle
HELLP sd	: Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets syndrom
HRP	: Hématome RétroPlacentaire
OAP	: Oedème Aigu du Poumon
IR	: Insuffisance Rénale
RCIU	: Retard de Croissance Intra-Utérin
CIVD	: Coagulation Intra-Vasculaire Disséminé
uPA	: Activateur du Plasminogène de type Urokinase
HIF	: Hypoxia Inductible Transcription Factors
IL	: InterLeukine
HLA	: Human Leukocyte Antigen
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
PIGF	: Placental Growth Factor
Flt-1	: Fms-like tyrosine kinase-1
TGF	: Transforming Growth Factor
NO	: Monoxyde d'azote
BNP	: Brain Natriuretic Peptide
Ht	: Hématocrite

INTRODUCTION

La grossesse est un moment particulier dans la vie d'une femme. Le corps se transforme afin d'accueillir un nouvel être vivant. Un nouvel être qui pourrait être perçu comme étranger à notre organisme, cependant ce dernier a un incroyable système d'adaptation qui permet de donner la vie. Ces changements peuvent se voir physiquement au bout de quelques semaines par le ventre qui s'arrondit par exemple, or des modifications s'effectuent dès la fécondation aussi bien au niveau hormonal que cellulaire. Malheureusement toutes les grossesses ne se passent pas forcément bien du début à la fin. Soit parce que l'état de grossesse associé à d'autres facteurs de risque entraîne des complications comme les troubles thromboemboliques veineux que l'on verra en première partie. Soit ces changements ne se font pas correctement, c'est le cas de la Pré-éclampsie que l'on verra en deuxième partie.

Pour chacune d'entre elle, nous verrons tout d'abord quels sont les différents symptômes et complications de ces pathologies et quels sont les moyens diagnostics et examens utilisés pour le dépistage de celles-ci. Nous étudierons ensuite comment elles se forment et quels sont les facteurs de risque prédisposant au développement de ces troubles. Nous aborderons enfin la prise en charge de ces maladies tant par les moyens préventifs que les moyens curatifs.

La Maladie ThromboEmbolique Veineuse (MTEV) est la cause majeure de morbidité maternelle dans les pays développés. L'incidence des grossesses compliquées par des thromboses varie entre 0,76 et 1,72 cas pour 1000 grossesses soit un risque 2 à 5 fois supérieur à celle d'une femme du même âge (1). Ce risque de MTEV est augmenté pendant toute la grossesse et jusqu'à six semaines postpartum, mais il est probablement supérieur au dernier trimestre de grossesse et pendant les 3 premières semaines du post-partum. Les Thromboses Veineuses Profondes (TVP) semblent survenir en majorité en antepartum (2/3), avec une distribution similaire au cours des trois trimestres, tandis qu'au moins la moitié des Embolies Pulmonaires (EP) surviennent en post-partum. Elle représente la troisième cause de mortalité maternelle en France (9,4 à 10,4% des décès maternels) juste après les hémorragies de la délivrance et les embolies amniotiques, et la deuxième cause de mortalité maternelle en Europe. (1)

En effet, au cours de la grossesse, les modifications hormonales sont à l'origine de changements importants dans l'équilibre de l'hémostase avec une tendance significative à l'hypercoagulabilité augmentant progressivement tout au long de la grossesse et qui se corrige spontanément après la grossesse. La grossesse représente donc la période à risque thrombotique maximal et l'évaluation de ce risque permet la mise en place du traitement le mieux adapté.

I/ La maladie thromboembolique veineuse

1. Généralités

A Définitions et symptômes

La Maladie ThromboEmbolique Veineuse est constituée de deux grandes pathologies : la thrombose veineuse et sa complication majeure l'embolie pulmonaire. Pendant la grossesse, 80 % des Evénements Thrombo-Emboliques Veineux (ETEVE) sont des thromboses veineuses proximales ilio-fémorales survenant du côté gauche. La thrombose veineuse correspond à l'inflammation d'une veine obstruée par un caillot sanguin, appelé thrombus. (2)

La Thrombose Veineuse est dite Superficielle (TVS) lorsqu'elle touche les petites veines du réseau superficiel (entre la peau et les muscles). Elle provoque une douleur et une rougeur avec une induration au niveau de la zone touchée.

La thrombose veineuse est dite profonde lorsqu'elle concerne une veine appartenant au réseau profond. La localisation préférentielle des TVP se situe dans les membres inférieurs (jambe, cuisses, plis de l'aîne). Les thromboses veineuses profondes du membre inférieur gauche sont rapportés dans plus de 80 % des cas, probablement en raison d'une compression par l'utérus gravide de la veine iliaque commune gauche à son croisement avec l'artère iliaque commune droite.

La thrombose veineuse est dite distale lorsque l'atteinte du réseau veineux profond est limitée aux veines du mollet. A l'inverse, elle est dite proximale lorsque l'atteinte du réseau veineux profond se trouve au niveau poplité ou au niveau supra poplité (veine fémorale superficielle ou veine cave inférieure).

La présentation la plus courante de la thrombose veineuse profonde est la phlegmatia alba dolens caractérisée par :

- Un oedème de la jambe ou de tout le membre inférieur unilatéral ou asymétrique.
- Une douleur spontanée ou provoquée du mollet (signe de Homans) parfois à l'aîne, à la face interne de la cuisse sur un trajet veineux.
- Des signes inflammatoires avec hyperthermie cutanée locale.
- Une dilatation des veines superficielles.
- Une erythrocyanose déclive.
- Parfois une température corporelle élevée est le seul signe. (3)

Définissons également la notion de thrombophilie qui regroupe l'ensemble des anomalies de l'hémostase prédisposant à des thromboses veineuses récidivantes. (4)

Elle peut être constitutionnelle par :

- mutation du facteur V de type Leiden (ou résistance à la protéine C activée)
- mutation G20210A du facteur II
- déficit en protéine C ou S
- déficit en antithrombine
- hyperhomocystéinémie.

Le déficit en antithrombine est associé à un risque thrombotique élevé voisin de 40%. Les accidents thrombotiques peuvent survenir précocement dès le 1^{er} trimestre.

Le déficit en protéine C et protéine S est associé à un risque thrombotique moins important pendant la grossesse (et surviennent plus souvent dans le post-partum). Un traitement préventif par anticoagulants sera discuté au cas par cas et dépendra des antécédents thrombotiques de la patiente.

Les mutations du facteur V Leiden et G20210A du FII sont les plus fréquents des marqueurs de thrombophilie héréditaire. Un dépistage est aujourd'hui effectué chez les femmes enceintes ayant eu un antécédent thrombotique personnel ou familial ou un antécédent d'une complication vasculaire obstétricale.(5)

La thrombophilie peut être acquise (anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipides, par exemple) et sera le témoin d'un processus auto-immun contre les phospholipides des membranes cellulaires. Ces anomalies sont très thrombogènes et sont responsables de fausses couches spontanées précoces. Ces anomalies peuvent être découvertes qu'au moment de la grossesse ou découlent d'une pathologie auto-immune connue. La récurrences des fausses couches précoces doit pousser à la mise en place un traitement par aspirine faible dose (75-100mg) associée à des corticoïdes ou une prophylaxie anticoagulante par HBPM. (5)

Le bilan de thrombophilie est indiqué dans les cas suivants :

- premier épisode non provoqué de TVP proximale ou EP
- premier épisode provoqué ou non de TVP proximale ou EP chez la femme en âge de procréer
- récurrence provoquée ou non de TVP proximale ou EP
- récurrence de TVP distale non provoquée

La MTEV est dite acquise lorsque les patients présentent une MTEV récidivante uniquement associée à des facteurs de risque biologiques acquis.

Si les patients présentent une MTEV récidivante sans facteur de risque biologique mais avec une histoire familiale documentée de TVP seront définis comme ayant une MTEV idiopathique. (4)

B Quelles sont les complications possibles ?

L'embolie pulmonaire correspond à l'obstruction d'une ramification artérielle irriguant le poumon résultant de la migration du thrombus périphérique. À partir des thromboses des veines de la grande circulation comme les veines des membres inférieurs, du plexus pelvien ou de la veine cave inférieure, l'embolie remonte vers le cœur droit et se bloque dans une branche de l'artère pulmonaire. Selon la taille de l'embolie, celui-ci se bloquera plus ou moins loin dans l'arbre respiratoire.

Elle se manifeste par des douleurs thoraciques avec des difficultés respiratoires (dyspnées) et parfois des hémoptysies. Dans les formes graves, on observe des signes de cyanose, une hypotension artérielle, une tachycardie et une tachypnée (fréquence respiratoire > 20/min.). Toutefois ces symptômes sont souvent vagues voire absents et une mort subite inattendue est possible. (3)

La migration embolique peut également avoir des conséquences au niveau cardiaque par augmentation des résistances pulmonaires, et une augmentation de la pression artérielle pulmonaire pouvant aboutir à une insuffisance ventriculaire droite.

La thrombose veineuse profonde avec ischémie du membre (phlegmatia cerulea ou phlébite bleue) est une autre complication possible. Il s'agit d'une ischémie aiguë liée à une occlusion complète d'un vaisseau sanguin provoquant une stagnation veineuse aiguë et un blocage de la circulation artérielle. Elle est due à une thrombose veineuse proximale extensive. Le membre inférieur est volumineux, tendu, douloureux et cyanosé. Les pouls périphériques ne sont pas perçus. L'évolution vers une gangrène veineuse est annoncée par l'apparition de pétéchies, d'ecchymoses puis de phlyctènes. Le diagnostic doit être immédiatement confirmé par l'échographie- doppler afin de ne pas retarder un geste de restauration de la circulation artérielle. Ce geste repose sur la thrombectomie (ablation du caillot sanguin par des moyens chirurgicaux) ou sur la thrombolyse (désagrégation médicamenteuse du caillot). (3)

On définit en outre le Syndrome Post Thrombotique comme l'ensemble des manifestations cliniques d'insuffisance veineuse chronique (IVC) observées après la survenue d'une TVP. C'est la plus fréquente des complications chroniques des thromboses veineuses profondes, elle s'observe dans 20 à 50 % des cas de thrombose veineuse profonde. Ce syndrome s'observe lorsque la veine profonde est très obstruée par le caillot. À cause de cette obstruction, le sang du membre touché va remonter vers le cœur en passant par les veines superficielles situées sous la peau. Ces veines sont de plus petit diamètre et ont du mal à se substituer à la veine bouchée. Les signes cliniques sont :

- lourdeur de jambe, dilatations veineuses superficielles, crampes
- oedème de cheville d'abord réversible évoluant parfois vers la « grosse jambe tendue permanente »
- troubles trophiques : dermite ocre, hypodermite
- ulcères souvent sus-malléolaires, spontanés ou provoqués. (3)

C Diagnostic et examens utilisés en pratique

La MTEV est plus difficile à diagnostiquer au cours d'une grossesse car les signes cliniques et biologiques sont peu spécifiques chez les femmes enceintes. De plus, il s'agit d'une pathologie avec des facteurs de risque multiples dont l'influence est très variable et qui ne sont parfois que temporaires. L'identification des patientes à risque est donc complexe.

Outre l'aspect clinique, le diagnostic des troubles thromboemboliques repose sur des examens paracliniques:

L'écho-doppler, qui permet d'obtenir des informations topographiques et hémodynamiques, associe l'échographie utilisant les ultrasons pour visualiser le vaisseau sanguin et le doppler qui permet d'étudier la vitesse et la direction du flux sanguin dans ce vaisseau.

Le scanner à acquisition hélicoïdale peut mettre en évidence une thrombose au niveau des veines iliaques, caves ou pelviennes. Il peut donc être utile comme complément à l'écho-doppler après deux écho-doppler non conclusifs à 48 h d'intervalle en présence d'une très forte probabilité clinique de TVP.

La phlébographie peut également être utilisée en complément. C'est un examen radiologique des veines après injection de produit de contraste iodé.

Un faible taux de D-Dimères permet d'exclure une TVP ou une EP dans la population générale. Les D-Dimères sont des produits de dégradation de la fibrine qui est la protéine constituant le thrombus. Ce sont alors des marqueurs de l'activation de la coagulation. Notons toutefois que les D-dimères peuvent être augmentés dans d'autres situations comme les pathologies inflammatoires, la résorption d'hématomes, les hémorragies, les interventions chirurgicales, la grossesse, et augmentent avec l'âge.

Lorsqu'on suspecte une EP, les D-Dimères et l'écho-doppler sont les examens de première intention dans la population générale. Dans un deuxième temps, on s'orientera vers la scintigraphie pulmonaire ou le scanner hélicoïdal s'il y a des antécédents de pathologie pulmonaire chronique.

L'EP peut également se traduire par des signes de surcharge ventriculaire droite à l'ECG (axe cardiaque droit, bloc de branche droit, S1Q3). Ces signes ne sont pas spécifiques d'EP, néanmoins la présence d'un S1Q3 associée à d'autres symptômes doit être prise en considération. Des modifications électrocardiographiques sont ainsi retrouvées dans 87 % des cas d'EP, chez des patients indemnes de pathologie cardiopulmonaire préexistante. Parfois, une tachycardie sinusale est la seule anomalie observée. La normalité de l'ECG n'élimine pas le diagnostic d'EP. (1)

Chez la femme enceinte le diagnostic de thrombophilie est porté devant :

- Une histoire personnelle et/ou familiale documentée de MTEV avec : des thromboses récidivantes ou survenant avant 45 ans ou à localisations inhabituelles (en dehors des membres inférieurs)

Et

- Au moins un facteur de risque génétique bien identifié : déficit en anti-thrombine ou en protéine C ou en protéine S ou Facteur V Leiden ou en Facteur II 20210A (allèle 20210A du gène de la prothrombine). (4) (6)

Les symptômes de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire ne sont pas spécifiques en cours de grossesse et les scores de probabilité clinique qui ont été développés pour le diagnostic de la MTEV ne sont pas applicables lors la grossesse. Seul, le score de prédiction « LEFT » combinant 3 variables (symptomatologie du membre inférieur gauche (L), augmentation de volume de la circonférence du mollet de plus de 2 cm (E pour oedème), et la survenue de l'événement thromboembolique veineux au premier trimestre de grossesse (Ft)), a été étudié dans la prédiction de TVP en cours de grossesse. En l'absence de ces 3 éléments, la probabilité de TVP est très basse.

L'augmentation physiologique des D-dimères au cours de la grossesse ne permet pas d'utiliser ce test dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV. (7)

L'écho-doppler veineux des membres inférieurs est réalisé en première intention lors de la suspicion de MTEV chez la femme enceinte. Il est très sensible et spécifique dans le diagnostic des thromboses veineuses proximales, il est en revanche moins spécifique dans le diagnostic des thromboses veineuses distales et des thromboses veineuses pelviennes.

En cas de négativité de ces tests, on poursuivra les examens par d'autres tests (angioscanner, scintigraphie pulmonaire).

L'irradiation du fœtus lors de ces examens est de 0,2 mSv avec la scintigraphie de ventilation perfusion, et 0,013 mSv avec l'angioscanner, ce qui est très inférieur aux doses seuils à risque pour le fœtus. (2)

Dans le cadre de chacun des examens, l'intégralité du système veineux (de la veine iliaque externe à la veine poplitée) doit être visualisée et des manœuvres de compression doivent être appliquées de la veine fémorale à la veine poplitée. Pour diagnostiquer la présence d'une embolie pulmonaire, la scintigraphie de ventilation-perfusion et l'angiographie par tomographie assistée par ordinateur (angiographie spiralee, sensibilité entre 78 et 93%) peuvent être utilisées.

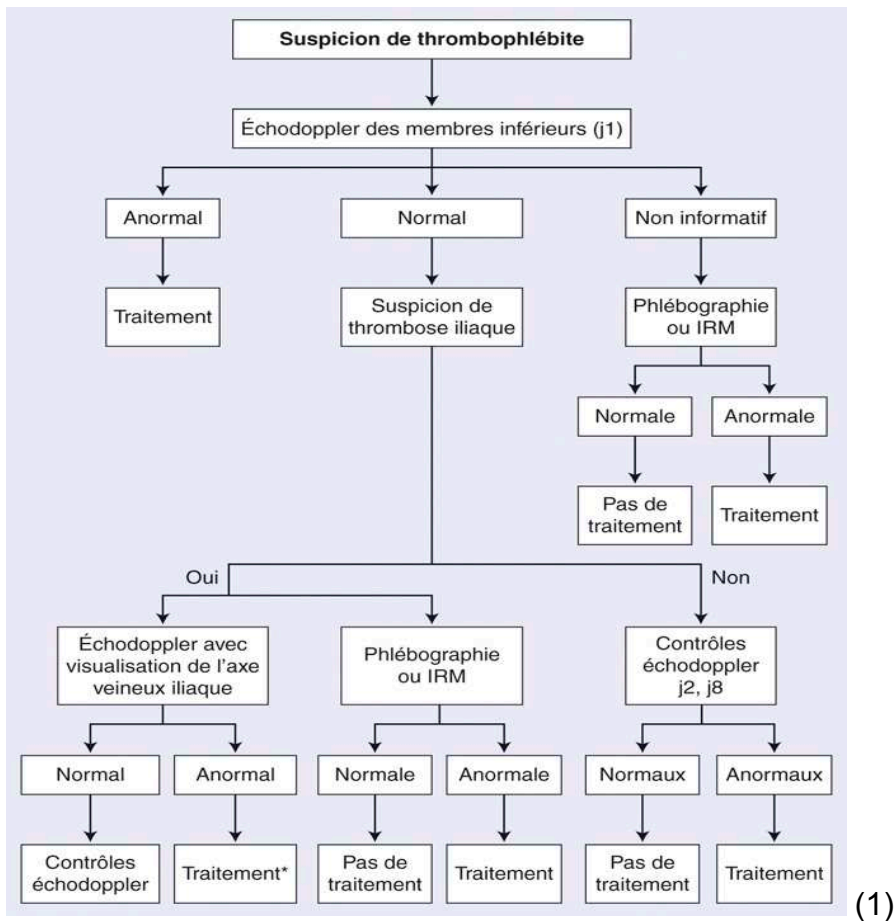


Figure 1 : Algorithme décisionnel de prise en charge d'une thrombophlébite au cours de la grossesse

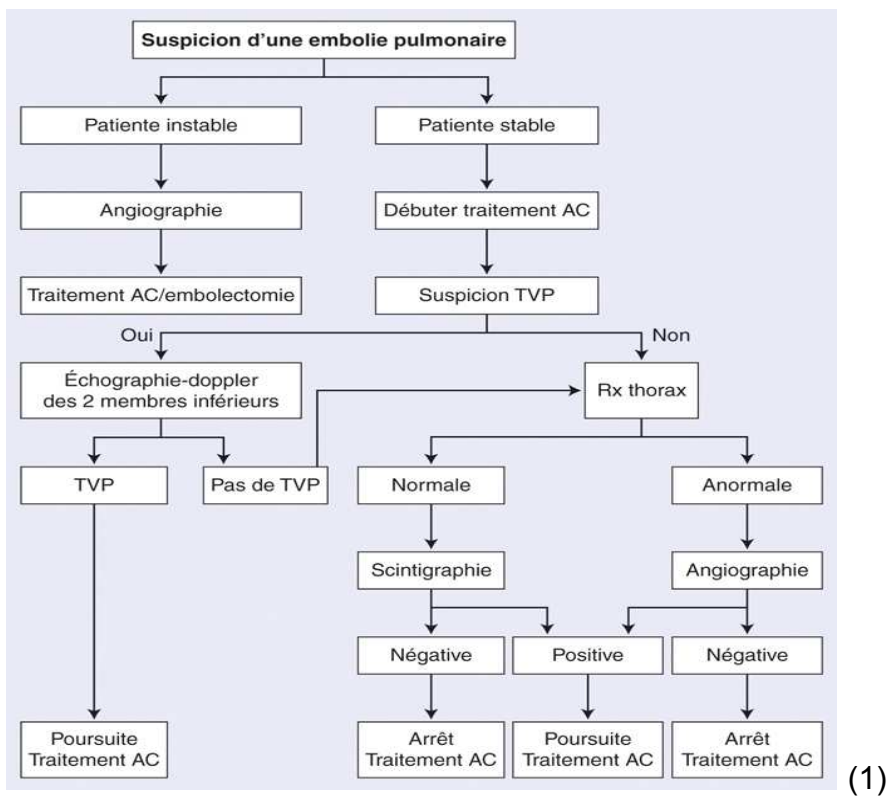


Figure 2 : Algorithme décisionnel de prise en charge d'une embolie pulmonaire au cours de la grossesse

2. Pathogénèse et facteurs de risque

A Formation d'un thrombus

La pathogénèse de la MTEV est définie par la triade de Virchow constitué de trois facteurs : le facteur pariétal, le facteur hémodynamique et le facteur sanguin.

Le facteur pariétal concerne l'intégrité de l'endothélium. En effet, lorsqu'il y a une lésion au niveau de la paroi vasculaire cela crée une interruption de cet endothélium. Le sang peut alors entrer en contact avec la matrice extracellulaire sous endothéliale activant un processus pro-coagulant. Cela peut également se produire sans destruction véritable de l'endothélium, mais dans certaines conditions on peut observer une activation de ce processus pro-coagulant faisant perdre les propriétés de thromborésistance de cet endothélium (sous l'effet de toxines bactériennes par exemple). Les causes de cette lésion peuvent être multiples : des traumatismes (compression ou contusion vasculaire), des perturbations de la circulation sanguine, une inflammation, l'athérosclérose. C'est le seul facteur nécessaire et suffisant pour déclencher un processus de thrombose.

La stase veineuse (facteur hémodynamique) est également un facteur majeur dans la formation de thromboses veineuses. En entraînant une souffrance endothéliale par hypoxie, elle favorise donc surtout l'augmentation de la taille d'une microthrombose déjà constituée. Les causes de cette stase peuvent se trouver au niveau des veines (présence de varices, décubitus prolongé, immobilisation plâtrée), ou au niveau des artères (anévrisme, hypotension).

Sous le terme de facteur sanguin, on désigne la notion d'hypercoagulabilité qui regroupe l'ensemble des altérations des voies de la coagulation favorisant une thrombose. Les maladies de la coagulation (génétiques ou acquises), les états d'hyperviscosité sanguine (polyglobulie, hémococoncentration), la contraception orale et l'hypercholestérolémie sont des causes de cette hypercoagulabilité.

Si le thrombus n'est pas responsable du décès immédiat, les différentes évolutions suivantes peuvent être observées.

La migration du thrombus (embolie) est le principal risque évolutif des thromboses. Il s'agit de la rupture partielle ou totale du thrombus avec la migration de l'embolie dans le courant sanguin. Cette rupture est surtout précoce, dans les heures qui suivent la formation du thrombus.

On peut néanmoins fréquemment observer une organisation du thrombus. Cette organisation débute vers la quarante huitième heure. Le thrombus est progressivement recouvert et pénétré par des cellules endothéliales, par des monocytes-macrophages et par des cellules musculaires lisses, provenant de la paroi vasculaire à laquelle il adhère.

Plus rarement, il est possible d'observer une thrombolyse sous l'action des enzymes fibrinolytique du plasma avec une restauration de la perméabilité vasculaire, surtout si le thrombus est petit et récent.

Dans de rares cas les enzymes des polynucléaires neutrophiles présents dans le thrombus peuvent ramollir ce thrombus ce qui pourra favoriser sa migration.

Les conséquences de l'embolie sont déterminées par la taille et le siège de l'embolie. L'embolie pulmonaire peut être responsable d'une mort subite par interruption de la circulation et arrêt cardiaque, d'une insuffisance cardiaque droite aiguë si une seule artère pulmonaire ou une grosse branche artérielle est occluse ou d'une insuffisance cardiaque chronique à la suite de multiples petites embolies pulmonaires passées inaperçues.

Il existe également des embolies artérielles provoquant alors une ischémie en aval du point d'arrêt de l'embolie aboutissant à un infarctus. (8)

Thrombose veineuse

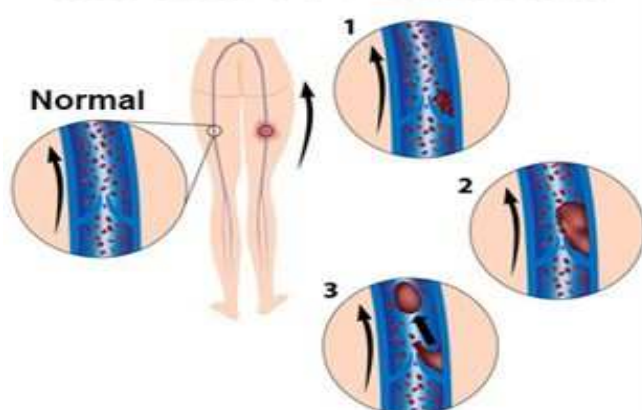


Figure 3 : Schéma de la formation d'une thrombose.

B Les changements physiologiques pendant la grossesse aboutissant à une situation d'hypercoagulabilité.

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

En effet, pendant cette période il se crée une adaptation physiologique de l'hémostase allant dans le sens d'une hypercoagulabilité par :

- augmentation du taux d'activité de l'inhibiteur de fibrinolyse, de l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI) et de l'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI-1 et 2)
- augmentation du taux de Facteur II, VII, VIII, et X. L'augmentation des facteurs VII et X varie entre 120 et 180% et sont responsables du raccourcissement du Temps de Quick observé à partir de la moitié de la grossesse.
- augmentation du fibrinogène (x2) et du facteur de Willebrand (x3) avec augmentation précoce du facteur de Willebrand dès les 10-11^{ème} SA.

- diminution de l'activité de la protéine S (de 50% à terme). Sa concentration est hormonodépendante. Cette diminution est aussi présente chez les jeunes femmes sous pilules oestroprogestatives. Il n'est donc pas recommandé de doser la protéine S pour le diagnostic.

la diminution de la protéine S associée à l'augmentation des F VIII, FIX, X et du facteur de Willebrand abouti à l'augmentation de la résistance à la protéine C ce qui augmente le risque thrombotique au cours de la grossesse.

- baisse modérée de l'antithrombine de l'ordre de 15% dans les dernières semaines témoin de l'activation de la coagulation. (1) (5) (9) (10)

Durant la grossesse, on note une baisse physiologique des plaquettes entre 8 à 15% entre le 5^{ème} mois et le terme. On dit alors que c'est une thrombopénie gestationnelle : les plaquettes sont normales avant la grossesse et le taux se corrige spontanément après l'accouchement et on observe aucune thrombopénie néonatale. Cette baisse est due à une dilution par augmentation du volume plasmatique et par une activation plaquettaire responsable de la destruction des plaquettes en partie compensée par une augmentation de production et par l'augmentation du volume des plaquettes. Cette baisse est maximale au 3^{ème} trimestre.

La capacité fibrinolytique diminue progressivement au cours de la grossesse associée à une augmentation des D-dimères (1000-1500 ng/ml à terme N<500ng/ml), elle est le témoin d'une augmentation de la génération de la thrombine avec une formation excessive de caillots de fibrine entraînant à son tour une fibrinolyse réactionnelle. La production accrue de thrombine est maximale en fin de grossesse et contribue à la prévention des hémorragies de la délivrance.

De plus, on observe une augmentation du volume sanguin ainsi qu'un ralentissement veineux avec le développement des veines pelviennes, une diminution du tonus veineux à cause des œstrogènes. À cela s'ajoute la prise de poids, parfois un alitement et en fin de grossesse le poids de l'utérus provoquant une stase veineuse. (5)

Le retour à la normale s'effectue 6 semaines après l'accouchement.

C Facteurs de risque et catégories de risque

Facteurs individuels antérieurs à la grossesse

De nombreux facteurs de risque cliniques ou biologiques ont été identifiés. Certains exercent un rôle aggravant mineur : âge > 35 ans, immobilisation prolongée > 4 jours, pathologies inflammatoires et infectieuses, chirurgie, multiparité (> 4 grossesses), obésité, pré-éclampsie, tabac, césarienne.

D'autres ont un impact plus important comme des antécédents cardiaques par exemple. Et certains facteurs de risque ont encore un rôle imprécis (antécédents de phlébite superficielle) dans le développement de ces pathologies.

Les facteurs de risque les plus importants sont les antécédents personnels de MTEV qui augmentent le risque de récurrence avec une incidence d'évènements cliniques estimés entre 0 et 20 %. La présence d'antécédent familial de MTEV augmente le risque de MTEV par un facteur de 3 à 4, indépendamment de l'existence ou non d'un facteur de risque biologique. Cette augmentation de risque est retrouvée en présence d'antécédents familiaux de premier degré mais également de 2^e et 3^e degré. (2) Cette incidence très variable pourrait être influencée par au moins deux facteurs intriqués : l'existence d'anomalies biologiques thrombophiliques et le caractère temporaire (ou non) de la présence d'un facteur de risque lors d'un premier événement thromboembolique. Il est admis qu'en cas de présence d'un facteur temporaire de risque thromboembolique lors de l'épisode antérieur, le risque de récurrence est moins important qu'en présence d'un facteur de risque permanent. (11) (12)

Thrombophilie biologique	Grossesse %, IC95 %	Anténatal %, IC95 %	Postpartum %, IC95 %
Déficit AT, PC, PS	4,1 (1,7–8,3)	1,2 (0,3–4,2)	3,0 (1,3–6,7)
Déficit antithrombine type I	15–50	0–40	11–28
Facteur V Leiden hétérozygote	2,1 (0,7–4,9)	0,4 (0,1–2,4)	1,7 (0,7–4,3)
Facteur II G20210A hétérozygote	2,3 (0,8–5,3)	0,5 (0,1–2,6)	1,9 (0,7–4,7)
Facteur V Leiden homozygote ou anomalies combinées V + II	1,8–15,8	0,5	1–10

IC : intervalle de confiance ; AT : antithrombine ; PC : protéine C ; PS : protéine S.

Figure 4 : Risque de maladie thrombo-embolique veineuse associé aux différentes thrombophilies biologiques pendant la grossesse. (2)

Dans des recommandations de l'ACCP (American College of Chest Physician), le plus haut risque de MTEV est donné au facteur V Leiden homozygote et à la mutation homozygote G20210A du gène de la prothrombine. Les facteurs V Leiden et II G20210A hétérozygotes ont un niveau de risque plus faible. Enfin, tous les déficits en inhibiteurs y compris le déficit en antithrombine ont le même risque de MTEV.

Parmi les déficits acquis, le plus fréquent est le syndrome des anticorps anti-phospholipides dont la prévalence est de l'ordre de 0,5 à 1%. Le risque de MTEV maternelle est élevé, probablement proche de celui associé au déficit en anti-thrombine. (12)

Facteurs liés à la grossesse

La grossesse elle-même est un facteur de risque de telle sorte que le risque de MTEV en obstétrique est 5 fois plus important que dans la population générale. L'âge est également un facteur de risque puisque le risque de TVP est multiplié par deux et le risque d'EP est multiplié par trois si la femme a plus de 35 ans.

Le rôle des autres facteurs : parité, grossesses multiples, immobilisation stricte, pré-éclampsie, suppression de la lactation en post-partum, thrombocytose post-césarienne, hémorragie/anémie et transfusion, est encore discuté et suggère un risque plus faible. (11) (12)

Le risque est augmenté si plusieurs facteurs de risque sont associés.

Classification des niveaux de risque

Dans les recommandations de prévention de la MTEV pendant la grossesse, une appréciation du niveau de risque associant les facteurs de risque cliniques et biologiques est proposée en pré-conceptionnel, en début de grossesse et en postnatal. Plusieurs scores d'aide à la définition du risque ont été proposés mais ils n'ont pas tous été validés.

Par exemple le score de Y. Dargaud est basé sur trois critères principaux : les antécédents personnels thrombotiques, les thrombophilies et les facteurs de risque thrombotiques liés à la grossesse en cours. Ce score a été utilisé chez 286 femmes enceintes non porteuses d'un déficit en antithrombine ou d'un syndrome des antiphospholipides : 183 avaient un antécédent personnel de MTEV et 89 étaient porteuses d'une thrombophilie. Toutes les femmes avaient reçu une prévention pendant 6 semaines en postpartum : 37,7 % des femmes avaient un score compris entre 3 et 5 et avaient reçu une prévention au dernier trimestre, tandis que 24 % ayant un score supérieur à 6 avaient reçu une prévention pendant toute la grossesse. Un événement TE a été observé en antépartum (0,35 %) et 2 (0,7 %) en postpartum. Cette étude a montré que ce score permet une meilleure prise en charge des patientes en fonction des résultats obtenus. De plus, ce score a l'intérêt de prendre en compte les associations de facteurs de risque. (2) (13)

Antécédent personnel de MTEV	MTEV pendant une grossesse antérieure :	
	Thrombose veineuse cérébrale	6
	Embolie pulmonaire	6
	MTEV avant l'âge de 16 ans	6
	TVP proximale/EP idiopathique	3
	TVP proximale/EP avec facteur déclenchant	2
	TVP distale spontanée	2
	TVP distale avec facteur déclenchant	1
	MTEV récidivante	3
	Séquelles post-thrombotiques	3
Facteurs de risque individuels	MTEV de moins d'un an	2
	Âge > 35 ans	1
Thrombophilie biologique	IMC > 30 kg/m ²	1
	Déficits combinés et mutations homozygotes	3
	PC, PS, FVL, RPCa, FII G20210A	1
Facteurs de risque liés à la grossesse en cours	Antécédents familiaux	1
	Alitement strict, immobilisation par attelle ou plâtre	2
	Grossesse multiple	1

TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; PC : protéine C ; PS : protéine S ; FVL : mutation du facteur V Leiden ; RPCa : résistance à la protéine C activée ; IMC : indice de masse corporelle.

Calcul du score. Le score total est obtenu en additionnant les éléments concernant la patiente. Score < 3 : pas de prévention pendant la grossesse ; Score > 6 : prévention dès le début de la grossesse ; Score entre 3 et 5 : prévention au dernier trimestre de grossesse. Dans tous les cas, la prévention est maintenue au cours des 6 semaines postpartum.

Figure 5 : Score de prédiction du risque de maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse

Un autre score a été créé intégrant les pathologies vasculaires placentaire. C'est le score STRATHEGE qui est en cour de validation. (2)

Antécédents personnels et/ou familiaux de maladie thrombo embolique veineuse	Score
ATCD multiples de MTEV (TVP proximale ou EP) ou anticoagulants au long cours	12
ATCD unique de MTEV (*)	5
- EP ou TVP proximale	2
- TVP surale	2
(*) avec facteur déclenchant	- 2
(*) pendant une grossesse, en post partum ou sous contraception oestro progestative (durant les premiers mois de traitement)	+1
ATCD familiaux de MTEV proximale idiopathique et/ou multiple et /ou sévère chez les apparentés du 1 ^{er} degré	2
ATCD familiaux de MTEV non sévère : distale et/ou avec facteur déclenchant et/ou de survenue après 60 ans	0
Antécédents personnels de maladie thromboembolique artériels	
AVC, vascularite, embol artériel, maladie athéromateuse symptomatique	0/A
Pathologie foeto-placentaire	Score
Mort fœtale intra utéro	+2/A
ATCD de fausses couches précoces à répétition (≥ 3) ou 1 ATCD fausse couche tardive (≥ 9 semaines)	0/A
ATCD de pré-éclampsie, de HELLP Syndrome ou de décollement rétro placentaire	+1/A
Retard de croissance intra utéro	+2/A
Thrombophilie	Score
Déficit en anti-thrombine	10
Déficit en protéine C ou protéine S	4
Facteur V Leiden, Facteur II 20210 A polymorphisme	
- hétérozygote	3
- homozygote	5
- double hétérozygote	4
Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) +/- pathologie foeto placentaire	9/A
SAPL + thrombose artérielle et/ou veineuse	12
Autres facteurs de risque	Score
Grossesses multiples > 3, insuffisance veineuse superficielle, âge > 35 ans, obésité, syndrome post thrombotique, lupus érythémateux disséminé sans Ac anticoagulant circulant	0

: aspirine à faible dose en l'absence de traitement par HBPM à dose curative dès le début de la grossesse.

Figure 6 : Score STRATHEGE de prédiction du risque de maladie thromboembolique veineuse au cours de la grossesse.

Un traitement est alors proposé en fonction du résultat obtenu :

- Pour un score obtenu entre 1 et 3 : traitement par HBPM à dose préventive en post-partum pendant au moins six semaines.
- Pour un score égal à 4 : HBPM à dose préventive à partir du 3^{ème} trimestre et pendant six semaines en post-partum
- Pour un score entre 5 et 11 : HBPM à dose préventive pendant toute la grossesse et pendant six semaines du post-partum
- Pour un score supérieur ou égal à 12 : HBPM à dose curative pendant toute la grossesse et en post-partum (un relais AVK sera discuté)

Une définition du niveau de risque global de MTEV (très élevé, élevé, modéré et non défini) associé à la grossesse prenant en compte les facteurs de risque cliniques et biologiques a été récemment proposée dans les recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. Les antécédents personnels de MTEV, la présence ou non d'un facteur déclenchant, sa nature, les différentes thrombophilies et la présence de facteurs de risque associés sont définis avec précision dans l'évaluation du niveau de risque.

Risque global	Risque clinique	Risque biologique
Très élevé	ATCD personnel d'événements TE récidivants avec traitement au long cours par les AVK ou par les nouveaux anticoagulants	Déficit en AT ou SAPL dans la majorité des cas
Élevé	ATCD personnel de TE idiopathique ou associée à une grossesse ou à un traitement par œstrogène	Avec ou sans thrombophilie
	ATCD personnel avec FR transitoire	Thrombophilie majeure
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Thrombophilie majeure
Modéré	ATCD personnel avec FR transitoire	Pas de thrombophilie majeure
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Présence ou non d'une autre thrombophilie
Non défini	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Pas de thrombophilie
	Pas d'ATCD personnel, ni ATCD familial	Thrombophilie détectée au hasard
	Pas d'ATCD personnel, ni ATCD familial mais présence de plus de 2 FR associés	Pas de thrombophilie

ATCD : antécédent ; ATCD familial : 1^{er} degré avant l'âge de 50 ans ; TE : thrombo-embolique ; AVK : antivitamine K ; AT : antithrombine ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; FR : facteur de risque ; facteurs de risque transitoires : intervention chirurgicale, immobilisation plâtrée, long voyage en avion ; thrombophilie majeure : déficit en AT hors type II HBS par anomalie du site de liaison à l'héparine, mutation FV Leiden ou FII G20210A homozygote, anomalie combinée ; facteurs de risque associés : âge > 35 ans, obésité, immobilisation, grossesse gémellaire, multiparité, varices, long voyage.

(2)

Figure 7 : Catégories de risque de maladie thromboembolique veineuse au cours de la grossesse

3. Quels sont les moyens préventifs et curatifs permettant la prise en charge des MTEV ?

A Dépistage du risque de MTEV chez la femme enceinte et moyens préventifs mis en place

Lors de l'interrogatoire à l'ouverture du dossier médical, il sera important de rechercher systématiquement les antécédents personnels et/ou familiaux de MTEV. Un bilan de thrombophilie ainsi que d'autres examens complémentaires ne seront demandés qu'en fonction des antécédents.

Les principaux examens demandés sont la numération formule sanguine, le taux de prothrombine, le temps de céphaline activée, le taux de fibrinogène.

S'il y a des facteurs de risque de thrombophilie, on dosera le taux de l'antithrombine, le taux de la protéine C et de la protéine S et on effectuera un test génétique afin de rechercher d'éventuelles mutations (facteur V Leiden avec détermination de l'hétéro ou de l'homozygotie, Facteur II 20210A).

En fonction des autres facteurs de risque on pourra également rechercher la présence des anticorps anticardiolipides, des anticoagulants circulants lupiques, les anticorps anti-bétagP 1 et d'une homocystéinémie. (10)

Si les résultats de ces dosages plasmatiques sont anormaux, il faudra les contrôler un mois plus tard.

Un traitement prophylactique de la MTEV pendant la grossesse sera donc décidé en fonction des catégories de risque citées ci-dessus.

Si le risque est faible aucun traitement ne sera mis en place pendant la grossesse.

Si le risque est modéré seul le port de Bas Anti-Thrombose (BAT) par contention élastique de classe II sera recommandé pendant toute la grossesse afin d'améliorer le retour veineux durant la grossesse. Il est également susceptible de réduire les séquelles post-phlébitiques. Le seul problème de ce type de prévention est l'observance des patientes.

Si le risque est élevé, un traitement préventif par HBPM à dose intermédiaire (enoxaparine 4000UI/j ou dalteparine 5000UI/j) ou à forte dose (enoxaparine 4000 UI 2 fois par jour ou dalteparine 5000UI 2 fois par jour) sera mis en place au troisième trimestre voire tout au long de la grossesse.

Si le risque est majeur, un traitement curatif par HNF sera mis en place au premier trimestre puis sera relayé par un traitement par HBPM (ajusté au poids ou à l'activité anti-Xa) au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre.

Le port de BAT est également recommandé pour ces deux derniers cas.

Indications de prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) pendant la grossesse et le postpartum.

Indications	Pendant la grossesse	Postpartum	Prévention recommandée
Risque très élevé	+	+	Relais des anticoagulants oraux par HBPM à doses curatives ^a Reprise des AVK en postpartum
Risque élevé	+	+	HBPM à doses préventives ^b
Risque modéré	Non systématique ^c	+	HBPM à doses préventives
Risque non défini	Attitude à définir au cas par cas	+	Attitude à définir au cas par cas : surveillance clinique ou HBPM si déficit en AT ou > 2 FR ou ATCD familial sévère

HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AVK : antivitamine K.

a HBPM doses curatives par énoxaparine ou dalteparine 100 UI/kg 2 fois par jour, tinzaparine 175 UI/kg 1 fois par jour.

b HBPM dose préventive 4000 UI à 5000 UI/24 h (6000 UI si poids > 90 kg).

c Doses préventives pendant la grossesse si antécédent personnel de thrombose avec facteur de risque transitoire ou thrombophilie non majeure, mais plus de 2 facteurs de risque associés.

(2) Figure 8 : Indication de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse en fonction des catégories de risque.

Avant l'instauration des traitements il est nécessaire d'effectuer une recherche des contre-indications grâce à un interrogatoire et un examen clinique. Les contre-indications sont :

- une hypersensibilité aux HBPM ou à l'un des excipients
- des antécédents documentés ou soupçonnés de thrombopénie immuno-allergique à l'héparine
- risque hémorragique important : hémorragie active, trouble grave de la coagulation sanguine, ulcère gastrique ou duodéal évolutif, HTA grave non maîtrisée, rétinopathie diabétique ou hémorragique, lésion organique susceptible de saigner, autre affection entraînant une augmentation du risque hémorragique.
- clairance à la créatinine <30ml/min pour les HBPM. Dans ce cas, on utilisera des héparines calciques ou sodiques.

Avant la mise en place d'un traitement anticoagulant, les bilans suivants doivent être prescrits : numération formule sanguine (NFS), numération plaquettaire, bilan d'hémostase (TP et TCA) et bilan des fonctions hépatique et rénale. (6)

Pendant le traitement une surveillance de la numération plaquettaire sera mise en place classiquement 2 fois par semaine pendant 3 semaines puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, ou bien 2 fois par semaine pendant 4 semaines puis 1 fois par mois jusqu'à l'arrêt du traitement pour permettre de rechercher une thrombopénie induite à l'héparine (TIH). (7)

La surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas consensuelle en l'absence de définition de la zone thérapeutique, de l'absence de parallélisme avec le risque hémorragique et thrombotique et en raison de la variabilité des tests. Cette surveillance peut toutefois être proposée chez les patientes à haut risque thrombotique ou si le risque est modéré mais seulement s'il y a une insuffisance rénale ou si le poids de la patiente est supérieur à 100Kg. L'activité anti-Xa est alors mesurée 4 heures après l'injection pour maintenir une activité anti-Xa proche de 0,8 UI/mL sous tinzaparine et 1 UI/mL sous énoxaparine (activité anti-Xa entre 0,5 et 1,2UI/ml). (2)

La compression médicale est utile en complément du traitement anticoagulant. Le traitement doit commencer le plus tôt possible.

Situation clinique	Dispositifs	Modalités
Thrombose veineuse du membre inférieur	<ul style="list-style-type: none"> bandes sèches à allongement court ou long ou bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 20 à 36 mmHg 	▶ en association aux anticoagulants (en cas de contre-indication absolue des anticoagulants, compression seule)
Thrombose veineuse du membre supérieur	<ul style="list-style-type: none"> bandes sèches à allongement court ou long ou manchons de 20 à 36 mmHg 	▶ en association aux anticoagulants (en cas de contre-indication absolue des anticoagulants, compression seule)
Prévention du syndrome post-thrombotique après TVP proximale	<ul style="list-style-type: none"> bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 20 à plus de 36 mmHg 	▶ pendant 2 ans
Traitement du syndrome post-thrombotique	▶ Le traitement dépend des manifestations cliniques.	

Figure 9 : Recommandation du port de la contention en fonction de la pathologie thrombotique.

Il n'y a pas de différence d'efficacité démontrée entre les différents types de bas (chaussettes, bas-cuisse, collants).

Les contre-indications absolues de la compression médicale sont : l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec indice de pression systolique (IPS) < 0,6, la microangiopathie diabétique évoluée (pour une compression > 30mmHg), la *phlegmatia coerulea dolens* (phlébite bleue douloureuse avec compression artérielle), la thrombose septique.

Une réévaluation régulière du rapport bénéfique/risque s'impose en cas d'AOMI avec IPS entre 0,6 et 0,9, de neuropathie périphérique évoluée, de dermatose suintante ou eczématisée, ou d'intolérance aux fibres utilisées. (14)

B Traitement de la MTEV au cours de la grossesse

Pour rappel, toute suspicion de thrombose veineuse (douleur /lourdeur des membres inférieurs) doit faire l'objet d'un écho-doppler. Le dosage des D-dimères n'est pas recommandé car les résultats ne seront pas informatifs dans le cas d'une grossesse.

Dans les cas de thrombophlébite superficielle, une échographie de compression devrait être menée pour écarter la présence possible d'une thrombose veineuse profonde. De plus, une échographie de compression devrait être effectuée à nouveau lorsqu'une aggravation de la phlébite fait penser à la présence d'une propagation proximale (veine fémorale superficielle ou veine cave inférieure). L'administration d'héparine de bas poids moléculaire pendant une durée de 1 à 6 semaines est recommandée chez les femmes qui présentent une thrombophlébite superficielle bilatérale, chez les femmes très symptomatiques et chez les femmes qui présentent une thrombophlébite superficielle située à moins de 5 cm du système veineux profond (jonctions saphénofémorale et saphénopoplitée) ou affectant plus de 5 cm d'une veine. Une simple observation est recommandée chez les femmes présentant une thrombophlébite superficielle qui sont exposées à de faibles risques de thrombose veineuse profonde. Ces dernières devraient faire l'objet d'un suivi clinique mené dans les sept à dix jours. (7)

Le traitement par HBPM sous-cutanée est préféré aux HNF dans la prise en charge des MTEV au cours de la grossesse. L'HBPM est administrée en 2 injections de 100 UI/kg par 24 h pour la daltéparine Fragmine® et l'énoxaparine Lovenox®, ou 1 injection de 175 UI/kg par 24 h pour la tinzaparine Innohep®. (2)

En cas d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse proximale, le traitement recommandé est l'injection d'héparine non fractionnée en intraveineuse (IV) pendant 5 jours puis un relai avec des héparines de bas poids moléculaire (100U anti-Xa/kg/12h) jusqu'à l'accouchement sera effectué.

En cas de thrombose distale (l'atteinte du réseau profond n'est limitée qu'aux veines du mollet), on administrera une HBPM à dose curative (enoxaparine : 100 U anti-Xa/kg/12h ou tinzaparine : 175 U anti-Xa/kg/24h) d'emblée pendant au moins trois mois, puis on diminuera éventuellement les doses jusqu'à l'accouchement.

	Dose prophylactique	Dose intermédiaire	Dose thérapeutique
HNF	5 000 U SC deux fois par jour Obésité : 7 500 U SC deux fois par jour	10 000 U SC deux fois par jour	IV : bolus de 80 U/kg (max. 5 000 U) suivi de 18 U/kg et corrigé en fonction du nomogramme local SC : 150 - 200 U/kg deux fois par jour Une dose moindre devrait être envisagée chez les femmes dont le poids est inférieur à 50 kg ¹⁷⁵ TCA cible : 1,5 - 2,5 × valeur de référence
Daltéparine	5 000 U SC une ou deux fois par jour > 20 semaines Obésité : 7 500 U SC par jour	100 U/kg SC par jour ou 5 000 U SC deux fois par jour	200 U/kg par jour ou 100 U/kg SC deux fois par jour
Enoxaparine	40 mg SC par jour ou 30 mg SC deux fois par jour Obésité : 60 mg SC par jour	40 mg SC deux fois par jour	1 mg/kg SC deux fois par jour ou 1,5 mg/kg SC par jour
Nadroparine	2 850 U SC par jour	Sans objet	171 U/kg SC par jour
Tinzaparine	4 500 U SC par jour Obésité : 75 U/kg par jour	4 500 U SC deux fois par jour ou 9 000 U SC par jour	175 U/kg SC par jour
Danaparotide	750 U SC deux fois par jour	Sans objet	2 000 U SC deux fois par jour

SC : sous-cutanée

Figure 10 : Recommandation des doses d'héparines à administrer.

Un arrêt de l'HBPM ou de l'HNF au minimum 24 heures avant l'accouchement est recommandé chez les femmes recevant des doses curatives d'HBPM. Ce délai est de 12 heures chez les femmes recevant des doses préventives. Chez les patientes à haut risque thromboembolique (TVP proximale ou EP de moins de 4 semaines), un relais par HNF par voie intraveineuse permet d'arrêter l'HNF 4 à 6 heures seulement avant l'accouchement. (2) La mise en place d'un filtre cave temporaire peut également être discutée surtout en cas de contre-indication à aux traitements anti-coagulants.

Les anticoagulants sont poursuivis au minimum 6 semaines après l'accouchement : Il est recommandé de poursuivre l'anticoagulation thérapeutique pendant au moins trois mois puis l'intensité de l'anticoagulation pourra être atténuée en passant à une dose intermédiaire voire prophylactique pendant le reste de la grossesse et jusque six semaines après l'accouchement. Les anticoagulants seront poursuivis pour une durée minimum de 6 mois après un accident thromboembolique.

La surveillance lors du traitement par HNF se fait par le dosage du TCA. La surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée (voir recommandation ci-dessus : prévention).

On effectuera, en outre, une numération plaquettaire classiquement 2 fois par semaine pendant 3 semaines puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, ou bien 2 fois par semaine pendant 4 semaines puis 1 fois par mois jusqu'à l'arrêt du traitement.

La thrombolyse n'est recommandée qu'en cas d'embolie pulmonaire massive ou d'une thrombose veineuse profonde menaçant l'intégrité d'un membre.

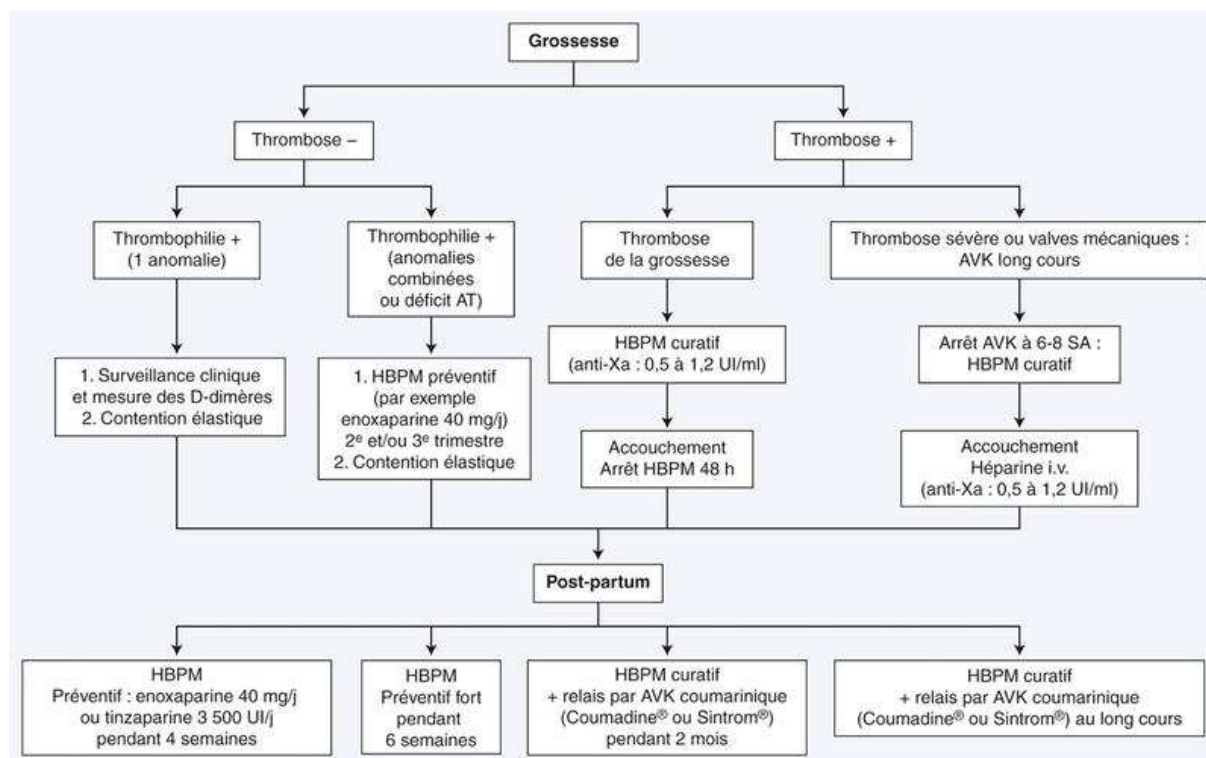


Figure 11 : Algorithme décisionnel de prise en charge de la maladie thromboembolique pendant la grossesse

1 :lovenox ou Innohep 4500 UI en 1inj sc/j. l'accouchement est programmé permettant une fenêtre thérapeutique pour l'anesthésie péridurale de 24h et reprise de l'anticoagulation 12h après l'accouchement.

2 : HBPM en curatif-> posologie adaptée (activité anti-Xa 4h après l'injection, surveillance plaquettaire), port d'une compression élastique. Dans les situations à risque très élevé un relais par héparine à la seringue électrique est mis en place au moment de l'accouchement pour permettre d'avoir une fenêtre thérapeutique la plus courte possible. (5)

Mécanisme d'action et pharmacocinétique des héparines (HNF/HBPM) :

L'héparine régule la cascade de la coagulation en plusieurs endroits. L'HNF a une action anticoagulante caractérisée par une potentialisation importante de l'activité de l'antithrombine (environ 1000x). L'AT est l'inhibiteur physiologique majeur de la cascade de la coagulation et de nombreuses sérines protéases. Son action inhibitrice est normalement lente mais devient immédiate en présence d'héparine. Cette interaction est due à :

L'établissement d'un pont liant l'héparine linéaire aux sites lysine de l'AT et à la protéase de la coagulation qui produit un changement conformationnel du site actif de l'AT potentialisant son activité inhibitrice.

Le site arginine de l'AT se lie de manière covalente au site actif sérine de la thrombine et des autres protéases et les inhibe irréversiblement. L'héparine se dissocie alors de ce complexe et peut être réutilisée.

La séquence permettant la liaison des chaînes d'héparine à l'AT est constituée d'un enchaînement particulier de cinq sucres formant un pentasaccharide. L'AT se lie au site pentasaccharidique avec une forte affinité. Le mécanisme d'action anticoagulant des chaînes d'héparine dépend de leur masse moléculaire. Les chaînes de masse inférieure à 5400 Da (16 à 18 unités saccharidiques) ont une action essentiellement anti-Xa tandis que les chaînes de masse supérieure ont une activité anti-Xa et une activité anti-IIa. Ceci explique pourquoi les HBPM ont une activité inhibitrice de la thrombine bien moins importante que celle de l'HNF. L'HNF possède des activités anti-IIa et anti-Xa à peu près équivalentes, elle est donc caractérisée par un rapport anti-Xa/anti-IIa égal à 1. Les HBPM ont quant à eux un rapport anti-Xa/anti-IIa supérieur à 1 mais variant d'une molécule à l'autre.

La standardisation des héparines a été réalisée par le système des unités internationales UI défini par l'OMS. En Europe les héparines sont fournies en UI selon une méthode de la pharmacopée européenne fondée sur l'allongement du TCA du plasma de mouton. Afin de pouvoir comparer les héparines, un standard international ou étalon spécifique a été proposé.

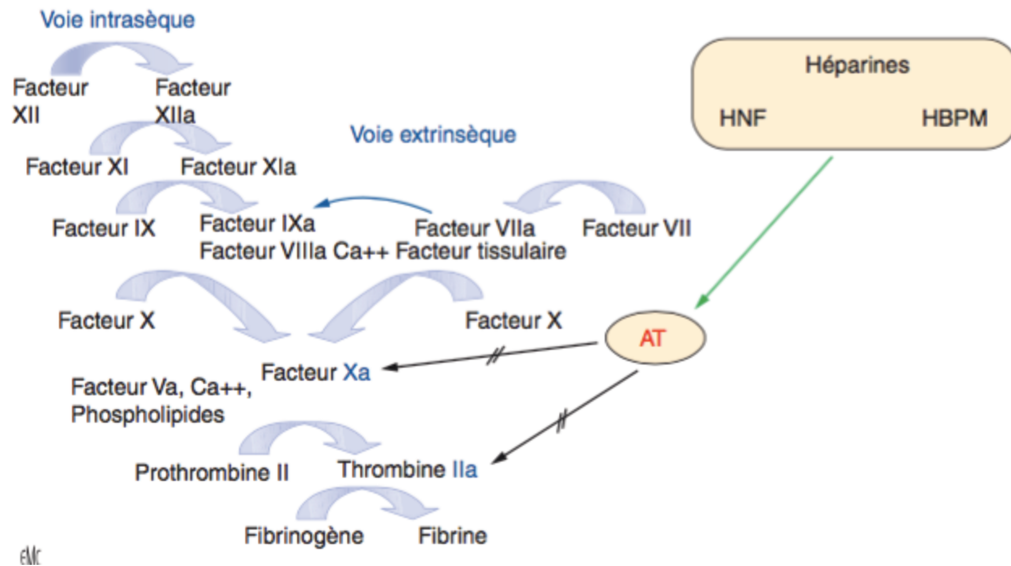


Figure 12 : Schéma du mode d'action des héparines.

L'HNF est disponible sous forme de sel de sodium ou de calcium. Après injection, l'activité anticoagulante sera moins forte avec les sels de calcium. Toutes les HBPM sont des sels de sodium sauf pour la nadroparine FRAXIPARINE qui est un sel calcique. Les héparines sont utilisables par voie intra-veineuse (IV) ou sous-cutanée (SC). Si une activité anticoagulante immédiate est nécessaire, il faut injecter un bolus IV d'héparine car la voie SC diffère le pic d'activité de 3-4h. Le métabolisme se fait selon un mécanisme saturable avec une liaison aux protéines plasmatiques ou aux cellules endothéliales. L'élimination s'effectue par le système reticuloendothélial puis selon un mécanisme saturable par la clairance rénale. La clairance plasmatique s'effectue en deux phases: dans un premier temps, on observe une phase de fixation rapide et saturable sur les protéines plasmatiques, les cellules endothéliales, macrophagiques et hépatocytaire. Dans un second temps, on observe une phase de décroissance plasmatique plus lente. L'HNF a une demi-vie dose dépendante d'environ 90 min après l'injection SC et de l'ordre de 45-60min après injection IV. Sa biodisponibilité après injection sous-cutanée reste inférieure à 50%. La distribution de l'HNF est basée sur la liaison aux multiples protéines plasmatiques et sur une large diffusion dans le compartiment plasmatique et plus limitée dans le compartiment vasculaire. L'HNF est catabolisée par une héparinase hépatique et est éliminée en partie sous forme inactive par le rein, expliquant le risque de surdosage en cas d'insuffisance hépatique et rénale. Aux doses thérapeutiques, l'effet anticoagulant n'est pas linéaire car il dépend de la dose.

Les HBPM ont une pharmacocinétique différente, elles se lient peu ou pas aux protéines plasmatiques, aux cellules endothéliales ou aux macrophages. Leur élimination est essentiellement rénale d'où le risque d'accumulation au cours d'une insuffisance rénale. Leur biodisponibilité après injection sous-cutanée est proche de 100%. Elles ont une demi-vie plus longue, de l'ordre de 3 à 6h et leur pharmacocinétique est indépendante de la dose. Leur effet pharmacologique est prévisible et reproductible, c'est pourquoi la surveillance biologique est simplifiée. Grâce à leur meilleure biodisponibilité, une seule injection en SC par jour en prophylaxie est suffisante et sera effectuée deux fois par jour en curatif. (15)

	HNF	HBPM
Voie d'administration	IV ou SC	SC
Délai d'action	Héparine sodique : quelques minutes Héparine calcique : 1-2h	Pic plasmatique en 3-4h
Durée d'action	Héparine sodique : 3-6h Héparine calcique : 8-12h	Longue (12 à 20h)
Biodisponibilité sc	<50%	100%
½ vie	60-90 minutes	3-6h
Dose-dépendance	Oui	Non
Liaison aux protéines plasmatiques	Forte	Faible
Élimination	Hépatique > rénale	Rénale (Cl: IR)

Figure 13 : Tableau récapitulatif des différences pharmacocinétiques des héparines.

C Quel est l'incidence des traitements sur la mère et le fœtus ?

Les AVK ne sont pas utilisés chez la femme enceinte, sauf dans certaines situations exceptionnelles, car ils traversent le placenta et sont donc responsables d'embryopathie chez le fœtus s'il y est exposé entre la 6^{ème} et la 12^{ème} Semaine d'Aménorrhée SA, d'anomalies neurologiques quel que soit le terme de la grossesse lors de l'exposition, de prématurité, d'hypotrophie, et d'hémorragie périnatale si l'exposition est proche du terme. Les AVK peuvent également être responsables de fausses couches spontanées si l'exposition est précoce. Il est donc recommandé de substituer les AVK par les HNF ou HBPM avant 6 semaines d'aménorrhée.

Contrairement aux AVK, les HNF et les HBPM ne traversent pas la barrière placentaire, on peut donc les utiliser pendant la grossesse. En terme d'efficacité, il n'y a pas de différence entre les HNF et les HBPM. On observe cependant moins d'effets indésirables avec les HBPM en ce qui concerne le risque hémorragique, le risque de thrombopénie induite à l'héparine et le risque d'ostéoporose. On privilégiera donc l'utilisation des HBPM durant la grossesse.

Le danaparoiïde ORGARAN et le fondaparinux ARIXTRA sont des molécules héparanoïdes qui n'ont pas de réactions croisées avec les anticorps de la TIH. Ils font tous deux parti des options de traitement pour les femmes enceintes qui présentent des symptômes de TIH ou des réactions allergiques aux héparines.

Nous ne disposons actuellement pas données suffisantes sur l'innocuité des inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran PRADAXA) et des inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban XARELTO et apixaban ELIQUIS) administrés par voie orale pendant la grossesse. Compte tenu de leurs poids moléculaires très faibles, ces inhibiteurs sont susceptibles de traverser le placenta et devraient être évités.

De plus, les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Ce risque doit donc faire discuter de l'utilisation de ces traitements chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception.

Les complications des anticoagulants chez la femme enceinte sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse et sont détaillés ci-dessous : saignement, thrombopénie induite par l'héparine (TIH), ostéoporose dans les traitements prolongés par les héparines, douleurs aux points d'injection de certaines HBPM. Des revues montrent un risque plus faible de saignements chez la femme enceinte recevant des HBPM. (1) (2) (4)

Les effets indésirables des Héparines :

- Effet sur l'aldostérone : Les héparines ont un effet anti-aldostérone et natriurétique par inhibition de la 18 hydroxylase. A court terme on observe une augmentation du potassium urinaire et/ou une diminution du sodium urinaire. A plus long terme (> 3-5 jours), on note une excrétion accrue de sodium et une rétention potassique. Ce déséquilibre se corrige normalement en deux ou trois jours après l'arrêt de l'héparinothérapie.

En effet l'héparine diminue le nombre de récepteurs de l'angiotensine II dans la zone glomérulaire des surrénales, diminuant ainsi le principal stimulus de la synthèse d'aldostérone. De plus, elle inhibe les dernières étapes de cette synthèse.

- Influence sur le métabolisme lipidique : on observe une activation de la lipoprotéine lipase, enzyme modulant la lipémie postprandiale et stimulant la conversion des chylomicrons et des LDL en acides gras libres et en HDL. Les effets à long terme peuvent être positifs ou négatifs, pouvant d'une part protéger les patientes de l'athérosclérose ou d'autre part accroître l'adhésivité plaquettaire et par là accroître le risque vasculaire par augmentation des acides gras libres.

- Ostéoporose et métabolisme osseux : La prescription de fortes posologies au long court (>6mois) d'HNF peut induire des lésions ostéoporotiques. Les héparines influencent le remodelage osseux en modifiant le volume de l'os trabéculaire (diminution de la construction osseuse et augmentation de la résorption osseuse). La taille et le degré de sulfatation semblent déterminant puisque les HBPM ne sont pas incriminés dans ce type de complication.

L'utilisation au long court d'héparine peut donc amener à une ostéoporose. Des fractures vertébrales ont été rapportées chez 2-3% des cas chez des patientes traitées par HNF pendant plusieurs mois. Les HBPM sont associés à un risque nettement plus faible d'ostéoporose.

- influence sur la thyroïde : des anomalies des tests thyroïdiens ont été rapportées en cas d'héparinothérapie (augmentation des T4 libres et T3 sans perturbation de la TSH). En fait le déplacement des hormones thyroïdiennes de leur site de liaison protéique plasmatique serait dû aux modifications lipidiques induites par l'héparine. Ce phénomène est très inconstant.

- Alopécie : des cas d'alopécie ont été rapportés que ce soit avec les HNF ou les HBPM. Après 3 à 12 semaines de traitement une chute de cheveux importante peut être notée, avec des zones alopeciques disséminées. Ce phénomène est totalement régressif à l'arrêt.

- Une thrombocytose réactionnelle peut être observée par action synergique de l'héparine avec l'interleukine 6 ce qui provoque une maturation mégacaryocytaire.
- Une hyperéosinophilie transitoire associée ou non à une réaction de type rash allergique prurigineux a été rapportée par héparinothérapie par voie sous-cutanée. On suspendra alors le traitement. L'héparine sodique ne semble pas provoquer d'hyperéosinophilies majeures.
- Les héparines ont un effet anti-inflammatoire selon un mécanisme complexe et incomplètement établi. Elles inhiberaient la production et la libération de facteurs pro-inflammatoires. La thrombine augmenterait la perméabilité endothéliale et la production d'endothéline. L'anti-thrombine et la protéine C activée inhiberaient le NFκB (nuclear factor kappa B) qui est le facteur de transcription responsable de l'expression de nombreux facteurs pro-inflammatoires par les monocytes et les cellules endothéliales. L'héparine en inhibant la thrombine et modulant l'action de l'anti-thrombine et de la protéine C activée réprime la réponse inflammatoire. L'héparine module également l'adhérence vasculaire, la migration et l'activation leucocytaire. Cependant, ce phénomène est surtout observé aux fortes concentrations. Or, à ces concentrations le risque hémorragique est accru, ce qui limite l'intérêt thérapeutique de cet effet.
- Réactions cutanées : ces manifestations cutanées sont très diverses. On peut observer des hypersensibilités immédiates avec urticaire étendu ou même œdème de Quincke, ou retardées avec des rashes maculopapuleux, des érythèmes généralisés, ou des plaques eczématiformes aux points d'injections.

La tolérance des héparines est variable d'un sujet à l'autre. Il suffit souvent de changer une héparine par une autre héparine (HBPM), mais parfois il faut la substituer par un héparinoïdes (danaparoiide sodique ORGARAN) ou un pentasaccharide (fondaparinux ARIXTRA). Si la réaction cutanée est aussi provoquée par ces dernières molécules on utilisera alors une antithrombine directe, l'hirudine (bivalirudine ANGIOX).

Il faudra également écarter un problème de tolérance locale lié à une mauvaise technique d'injection responsable d'un dépôt d'héparine dans les couches superficielles du derme. On rappellera qu'il faut tenir la piqûre perpendiculairement, sur toute la longueur de l'aiguille, maintenir le pli cutané pendant toute la durée de l'injection, injecter le volume adéquat, ne pas faire de purge et utiliser d'aiguilles de très fin calibre.

Enfin devant toutes réactions cutanées anormales, il est important d'éliminer une thrombopénie induite à l'héparine par la recherche d'une thrombopénie relative et par la réalisation de tests spécifiques (Recherche d'anticorps, test d'activation plaquettaire).

Le risque de récurrence en cas de TVP et d'EP est équivalent. Cependant, la récurrence des patientes ayant initialement présenté une EP est plus grave : elles présentent trois fois plus de risque de récidiver sous forme d'EP que les patientes ayant fait une TVP. (15)

II/ La pré-éclampsie

La pré-éclampsie et l'éclampsie étaient déjà décrites par les plus anciennes civilisations. L'étiologie complexe et certainement multifactorielle est encore insuffisamment élucidée car elle reste une cause majeure de morbi-mortalité maternelle, fœtale et néonatale.

Les désordres hypertensifs de la grossesse représentent une condition clinique fréquente : l'hypertension est observée chez 6 à 15% des grossesses et elle est secondaire à la grossesse dans la majorité des cas. 70% sont de simples hypertensions gravidiques, 20% sont des pré-éclampsies (2% des grossesses) et 10% sont des hypertensions artérielles chroniques. Ces pathologies peuvent être responsables de complications maternelles et fœtales graves, parfois c'est la survie de l'un et l'autre qui est mise en cause.

1. Généralités

A Définitions et symptômes

L'hypertension artérielle gravidique est définie par une hypertension systolique supérieure ou égale à 140 mmHg ou une hypertension diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg survenant après vingt semaines de grossesse chez une femme antérieurement normotendue et sans protéinurie. Elle peut se compliquer de l'apparition d'une protéinurie et donc évoluer vers une pré-éclampsie dont elle est alors une manifestation inaugurale.

La pré-éclampsie (PE) reprend la définition de l'hypertension artérielle gravidique associée à une protéinurie supérieure à 300 mg/24h survenant après vingt semaines de grossesse. Dans certains cas la protéinurie n'est pas présente initialement mais il est possible de suspecter une PE devant une HTA associée à un des signes suivants :

- oedèmes d'apparition brutale ou rapidement aggravés,

- uricémie > 350 μ mol/L,

- augmentation des ASAT,

- plaquettes < à 150 000/mm³,

- retard de croissance in utero (RCIU)

La pré-éclampsie est dite sévère s'il existe au moins un des signes suivants :

- HTA sévère (PaS \geq 160 mmHg et/ou PaD \geq 110 mmHg), résistante aux traitements antihypertenseurs.

- Atteinte rénale : oligurie (< 500 mL/24 h) ou créatinémie > à 120 μ mol/l ou protéinurie > 5 g/24 h) : risque d'évolution vers une insuffisance rénale.

- Œdème aigu du poumon, surtout en cas d'HTA maligne.

- Barre épigastrique persistante (= signe de Chaussier), nausées, vomissements pouvant traduire l'installation d'un HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) syndrome débutant ou d'un hématome sous-capsulaire du foie.
- Signe biologique de HELLP syndrome. (perturbation des test hépatiques, thrombopénie)
- Éclampsie ou troubles neurologiques rebelles : syndrome déficitaire mais aussi troubles visuels (scotome, myodesopsies), acouphènes, réflexes ostéotendineux vifs et polycinétiques, céphalées intenses traduisant l'hypertension intracrânienne liée à l'œdème cérébral.
- Hématome rétroplacentaire ou retentissement fœtal (retard de croissance intra-utérin, anomalie du rythme cardiaque fœtal...).
- Comme pour toute pathologie gestationnelle, la précocité d'installation est un élément de mauvais pronostic fœtal. (16)

La pathologie vasculaire placentaire définit toutes situations obstétricales associées à une anomalie de vascularisation du placenta provoquant une ischémie placentaire.

B Quelles sont les complications possibles ?

Les complications font toute la gravité de la pré-éclampsie car leur évolution est rapide et imprévisible dans les formes sévères de la maladie.

L'éclampsie se définit comme la survenue chez une patiente atteinte de PE, de convulsions et/ou de troubles de la conscience ne pouvant être rapportés à une autre cause neurologique. La physiopathologie de l'éclampsie reste incertaine mais une hypertension intracrânienne associée à un œdème cérébral vasogénique pourraient y jouer un rôle important. La crise d'éclampsie évolue en quatre phases :

-phase d'invasion sans aura (quelques secondes) : contractions de la face et des membres supérieurs

-phase tonique (quelques dizaines de secondes) : contracture généralisée avec apnée

-phase clonique (quelques minutes) : convulsions généralisées avec morsures de la langue

-phase stertoreuse : état d'obnubilation plus ou moins profond, souvent entrecoupé par de nouvelles crises convulsives. (17)

Dans les pays industrialisés, l'éclampsie complique 1 à 2% des pré-éclampsies sévères (16). En France, l'éclampsie est responsable de 2,2% des morts maternelles.

Le HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) syndrome est une complication de la PE dont le diagnostic est posé devant une hémolyse avec élévation des tests hépatiques et de thrombopénie. Cela concerne entre 0,5 et 0,9% des grossesses et 10 à 20% des cas de pré-éclampsie sévère. 70% des HELLP syndrome surviennent avant l'accouchement. (18)

Le HELLP syndrome est la traduction d'une microangiopathie thrombotique localisée au niveau des vaisseaux sinusoides hépatiques (principalement dans la région péri-portale) induisant une ischémie hépatocytaire puis des lésions nécrotiques et hémorragiques. La cytolysse est le reflet de la nécrose hépatocytaire. Lorsque les lésions hémorragiques sont étendues, elles peuvent atteindre la région sous capsulaire du foie et constituer un hématome sous capsulaire du foie. Cette association d'obstructions vasculaires et d'hémorragies peut provoquer une dissection du tissu conjonctif péri-portal pouvant entraîner la rupture spontanée du foie. L'hémolyse se fait par déformation et destruction des globules rouges au niveau des dépôts de fibrine formés dans les vaisseaux sinusoides.

La thrombopénie est la conséquence de l'agrégation et de la consommation des plaquettes au contact des lésions endothéliales hépatiques, avec accélération du turnover plaquettaire. (19)

Le risque de mort maternel est compris entre 1 et 1,5%.

Il existe des formes graves de pré-éclampsie dont le début est relativement atypique chez une femme dont la grossesse était parfaitement harmonieuse jusque là. Ainsi toutes les céphalées violentes, troubles visuels ou douleurs épigastriques doivent immédiatement faire contrôler la pression artérielle, rechercher une protéinurie et doser les transaminases hépatiques. (20)

L'hématome rétroplacentaire (HRP) complique 3 à 5% des PE sévères. C'est un accident d'apparition brutale et souvent imprévisible dont les symptômes sont trompeurs (métorragies isolées, souffrance fœtale ou hypertonie-hypercinésie utérine). L'HRP correspond à un décollement prématuré du placenta provoquant un hématome entre le placenta et l'utérus. Ce décollement est douloureux mais gêne voire interrompt les échanges entre la mère et le fœtus. (16)

Les anomalies de l'hémostase de la PE sont associées aux formes sévères, précoces ou compliquées de la maladie. L'excès de la formation de thrombine est compensé par les inhibiteurs physiologiques avec augmentation de la concentration en complexe thrombine-antithrombine et une baisse de l'activité de l'antithrombine. Cet état concerne 25 à 50% des patientes et peut se décompenser sur le mode thrombotique soit par dépassement des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, soit par défaut des inhibiteurs dans le cadre d'une thrombophilie. Cette Coagulation IntraVasculaire Disséminée (CIVD) est dite chronique. La CIVD aiguë hémorragique peut compliquer l'HRP, le HELLP, l'éclampsie et certaines CIVD chroniques à l'occasion d'une hémorragie. LA CIVD associe l'élévation des D-dimères avec une thrombopénie, un allongement du temps de Quick avec diminution du facteur V et une diminution du fibrinogène. (16) (21)

D'autres complications de la pré-éclampsie peuvent survenir :

- Des complications rénales comme une insuffisance rénale aiguë en cas d'hypertension artérielle chronique (avec oligo-anurie), d'hémorragie ou de sepsis. Les anomalies sont de deux types : nécrose tubulaire aiguë et/ou thrombi intravasculaires associés aux lésions d'endothélioses glomérulaires caractéristiques des lésions de néphropathies gravidiques. Elles aggravent le pronostic maternel. La récupération de la fonction rénale est habituellement totale sauf en cas de nécrose corticale.

- Des complications cardio-respiratoires: œdème aigu du poumon, œdème pharyngo-laryngé peuvent apparaître en cas de rétention hydro-sodée importante et/ou de cardiopathie sous-jacente.
- D'autres complications neurologiques : œdème cérébral, amaurose, hémorragie cérébro-méningée et intracérébrale (PAS> 160mmHg)
- Des complications infectieuses et thromboemboliques (surtout dans le post-partum). (17) (22)

Le fœtus peut lui aussi souffrir des complications de la pré-éclampsie : retard de croissance intra-utérin (RCIU), souffrance fœtale chronique ou aiguë lors d'un HRP, prématurité parfois extrême et ses conséquences potentielles, mort in utero (soit par manque de nutriments ou d'oxygène, soit lors d'une complication aiguë).(17)

C Diagnostic et examens utilisés en pratique

Comme toute autre pathologie, un interrogatoire de la patiente est nécessaire afin de déterminer les facteurs de risque potentiels et de rechercher les éventuels antécédents personnels et/ou familiaux.

On effectuera par la suite un examen clinique afin d'évaluer la présence de signes neurologiques tels que des céphalées, des troubles visuels, des troubles auditifs ou des troubles de la conscience. On étudiera aussi les reflexes ostéotendineux, la présence ou non de douleurs épigastriques en barre, de nausées et vomissements, d'œdèmes d'apparition brutale. On mesurera la pression artérielle au repos. Pour ce qui est de la protéinurie, on effectuera un dépistage par bandelette mais on privilégiera les résultats donnés sur les urines de 24h, cette méthode est plus contraignante mais plus précise. (16)

Au niveau du bilan biologique, on pourra vérifier l'hémostase par la mesure du taux de plaquettes, du taux de prothrombine, du TCA, du fibrinogène. On dosera également les transaminases hépatiques, la glycémie et le taux de bilirubine afin de vérifier les fonctions du foie. Si on suspecte une hémolyse on déterminera la numération formule sanguine, le taux de lactate déshydrogénase, le taux d'haptoglobuline et on recherchera la présence ou non de schizocytes. Pour évaluer la fonction rénale on fera un ionogramme urinaire, un dosage de l'urée, de l'uricémie, de la protidémie, de la créatinémie, de l'albuminurie. (16) (22)

La protéinurie témoigne des lésions glomérulaires, elle est habituellement modérée mais elle n'est pas toujours présente au cours de l'évolution de la PE. Les œdèmes sont habituels et non spécifiques. Leur augmentation rapide et leur présence au niveau des mains et de la face sont plus évocatrices du diagnostic de PE. Lorsqu'il n'y a pas d'œdèmes, on dit que c'est une PE « sèche ». L'oligurie est fréquente et peut évoluer vers une insuffisance rénale aiguë dans les formes graves (HELLP, HRP). Chez une parturiente hypertendue, la survenue d'une hyperuricémie (> 350µmol/L) est un élément très évocateur de PE surtout lorsqu'elle précède la protéinurie. (21)

On pourra effectuer une échographie permettant d'identifier un éventuel RCIU ou un volume de liquide amniotique insuffisant, ou une angiographie doppler utérin en 3D (doppler des flux au travers des artères utérines) permettant la quantification de la vascularisation du placenta (16). On surveillera le rythme cardiaque fœtal et les mouvements actifs du fœtus pour évaluer l'impact de la pathologie sur le fœtus. (17) (22)

2. Pathogénèse et facteurs de risque

A Quelles sont les femmes à risques et les facteurs de risque ?

La pré-éclampsie survient dans 70 à 75% des cas lors d'une première grossesse. Il n'est cependant pas exclu de présenter ce syndrome au cours de grossesses ultérieures notamment en cas de changement de partenaires. En effet, la diminution du risque de PE lors d'une deuxième grossesse et des grossesses suivantes lorsqu'elles impliquent le même partenaire serait lié à une adaptation immunologique de la mère aux antigènes du père notamment via les cellules T régulatrices.

Les facteurs de risques sont :

- antécédent personnel ou familial de PE
- première grossesse (nulliparité)
- grossesse multiple
- HTA chronique
- Pathologie rénale connue
- Diabète
- Maladie auto-immune
- Obésité (IMC > 30)
- > à 40 ans ou < à 18 ans
- syndrome des ovaires polykystiques
- changement de partenaire sexuel ou insuffisance d'exposition au sperme de son partenaire (port prolongé de préservatif), insémination avec un donneur
- thrombophilie : facteur V Leiden, déficit en protéine S ou C, anticorps antiphospholipides...

La PE a une étiologie multifactorielle mais un terrain génétique semble contribuer dans la survenue de la maladie. Un gène de la PE a été identifié: le gène STOX-1 codant pour un facteur de transcription présent dans les cellules de l'utérus et du placenta. Néanmoins, une quinzaine de gènes semblent impliqués dans la maladie.

On peut noter que le tabac aurait un effet protecteur car la nicotine a un effet inducteur de l'angiogenèse et s'oppose à ses inhibiteurs. (16) (23) (24)

B Physiopathologie : d'un défaut de placentation à un dysfonctionnement endothélial généralisé

Première phase : Une placentation anormale.

Lors de l'implantation, le cytotrophoblaste extravilleux colonise la masse syncytiale, et envahit la décidua jusqu'aux artères spiralées. C'est la première phase, interstitielle, d'invasion trophoblastique. L'activine induit une différenciation, et provoque une croissance des trophoblastes qui expriment dès lors le HLA-G et la métalloprotéase MMP-9, caractéristiques du trophoblaste invasif.

La seconde phase est l'invasion endovasculaire des artères spiralées du myomètre. Ce processus conduit à la destruction de l'endothélium et de la musculature, avec dilatation de ces vaisseaux. Les cellules trophoblastiques endovasculaires subissent ensuite une transformation qui leur confère un phénotype endothélial.

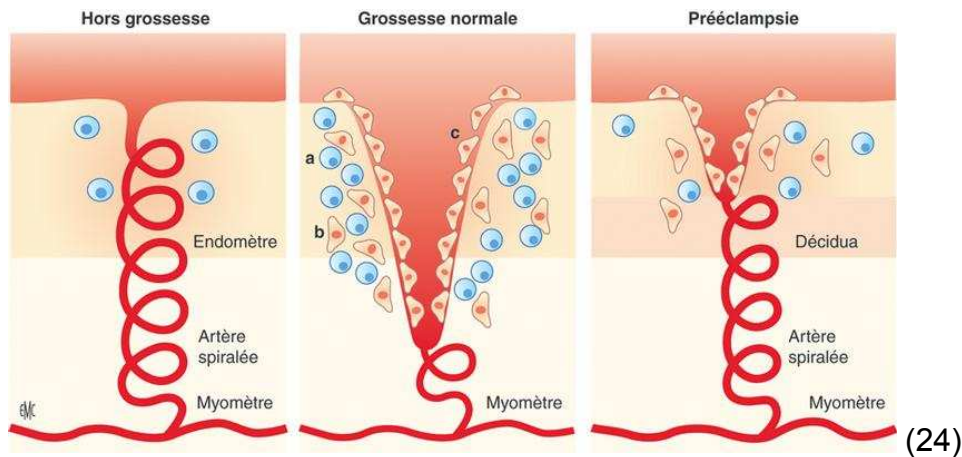
L'invasion se fait grâce à des enzymes protéolytiques, notamment la plasmine, qui dégrade la matrice extracellulaire et active diverses métalloprotéases. L'activateur du plasminogène (de type urokinase, uPA) semble jouer un rôle important. Un excès de son inhibiteur PAI-1 est associé à une invasion trophoblastique défectueuse.

La progression du trophoblaste est contrôlée par divers facteurs de croissance vasculaire et des cytokines. La production de monoxyde d'azote (NO) et de facteurs hémodynamiques directs semblent jouer un rôle important. La tension en oxygène a été également mise en cause, et il a été montré que HIF-1 α et HIF-2 (*hypoxia inducible transcription factors*) sont électivement augmentés dans la pré-éclampsie.

Les artères spiralées du myomètre sont colonisées vers 15 à 18 semaines par du trophoblaste, qui remplace l'endothélium après avoir détruit les structures musculaires. Ces artères sont donc transformées en canaux dont le diamètre est multiplié par 4 à 6 fois, et qui n'ont plus de fonction résistive, mais seulement conductive. Cette modification des artères spiralées est une condition indispensable à une irrigation suffisante du placenta et du fœtus.

L'existence d'une anomalie de cette invasion trophoblastique a été une étape majeure dans la compréhension de la physiopathologie de la pré-éclampsie. Cette anomalie consiste en une absence de transformation des artères spiralées, ou une transformation incomplète sur une longueur insuffisante. L'absence d'acquisition du phénotype endothélial par les trophoblastes est aussi caractéristique de la pathologie.

Le mécanisme aboutissant à cette invasion trophoblastique défectueuse n'est pas élucidé. Les facteurs actuellement mis en avant sont un défaut de coopération entre les cellules immunes maternelles et les antigènes trophoblastiques, une inhibition de l'angiogenèse, et une protéolyse insuffisante. (23) (24) (25)



a : cellules NK
 b : trophoblastes extravasculaires
 c : trophoblastes endovasculaires « endothélialisés »

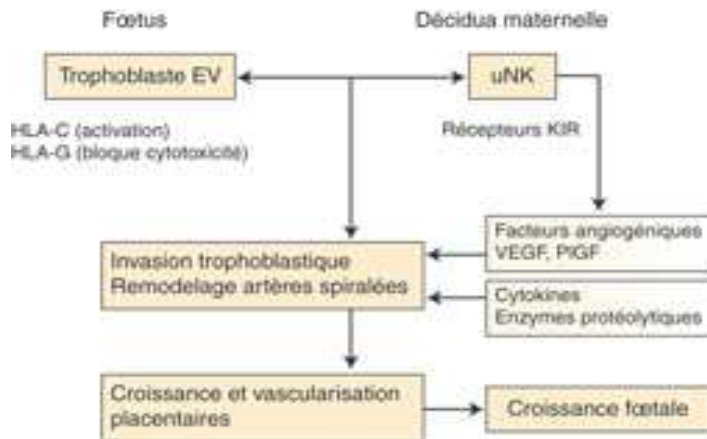
Figure 14 : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la pré-éclampsie.

Il existe deux interfaces successives entre la mère et le fœtus. La première, très précoce, met en présence la décidua maternelle et le cytotrophoblaste extravilloux fœtal. Lorsque le placenta se constitue, apparaît la seconde interface qui reste jusqu'à la fin de la grossesse, entre le syncytiotrophoblaste qui forme la surface de ce placenta et les cellules immunes du sang circulant maternel.

50 à 90 % des leucocytes de la décidua sont des cellules NK (Il s'agit de NK utérines uNK), le reste étant constitué pour l'essentiel de monocytes et de macrophages.

Les lymphocytes B et T sont rares dans la décidua, à l'exception de cellules T $CD4^+/CD25^+$, dites régulatrices (Treg), produisant de l'interleukine (IL)-4 et du TGF- β 1, et considérées comme essentielles à la tolérance immune. Le cytotrophoblaste extravilloux exprime des antigènes HLA, tous de classe 1 (C, E et G), qui sont les ligands préférentiels pour les récepteurs des cellules NK.

Le HLA-C, très polymorphe, se lie sur les cellules NK à des récepteurs de type KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptors*). Cette interaction modifie le répertoire de cytokines des NK, et active diverses molécules d'adhésion et métalloprotéases, ainsi que la production de VEGF, acteurs directs de l'invasion trophoblastique. Il existe donc une coopération entre les cellules NK et le cytotrophoblaste extravilloux pour envahir et remodeler les artères spiralées. Certaines combinaisons entre un haplotype KIR et un épitope du HLA-C sont inhibitrices et majorent le risque de prééclampsie. (24)



VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; KIR : *killer cell immunoglobulin-like receptors* ; uNK : NK utérines ; PlGF : *placenta growth factor*

Figure 15 : étape initiale de l'interaction foetomaternelle est la liaison entre les antigènes HLA trophoblastiques et les cellules NK maternelles. Cette interaction initie l'invasion trophoblastique. (24)

Le HLA-G, spécifique du trophoblaste, a surtout une fonction immunomodulatrice en inhibant la cytotoxicité des cellules NK, et donc en protégeant le fœtus contre une réaction immune. De plus, il est capable de détruire les lymphocytes T cytotoxiques, ou de les orienter vers un profil de tolérance. Le taux circulant de HLA-G soluble est plus bas dès le début de la grossesse chez les femmes qui auront ultérieurement une prééclampsie. Des polymorphismes du HLA-G ont également été mis en cause (24). Un défaut de cette interaction, qualifié de « maladaptation maternofoetale », est responsable d'une invasion défectueuse, et d'une apoptose accrue des trophoblastes.

La placentation suppose une angiogenèse puissante. Les facteurs angiogéniques ont une action systémique vasodilatatrice et stimulent la production endothéliale de prostacycline. Durant la grossesse, VEGF et PlGF sont produits en grande quantité par le placenta, et apparaissent à un taux élevé dans la circulation maternelle. Ils agissent tous deux en se liant à un récepteur membranaire dit Flt-1 dont il existe une forme soluble, dite sFlt-1. Ce récepteur se lie aux ligands, mais empêche leur activité biologique. Normalement, sFlt-1 est présente durant toute la grossesse, et sa production augmente en fin de grossesse, constituant alors un frein physiologique à la croissance vasculaire placentaire.

Il a été montré que l'acide ribonucléique messager (ARNm) de sFlt-1 est surexprimé dans le placenta en cas de PE. La sFlt-1 passe dans la circulation maternelle, et son taux circulant est largement augmenté en cas de PE, associé alors à un taux très bas de VEGF et de PlGF libres.

La sFlt-1 est stimulée par l'hypoxie, via le HIF-1 (*hypoxia inducible transcription factors 1*). Cette stimulation de sFlt-1 semble une propriété spécifique du cytotrophoblaste. De fait, les cytotrophoblastes en condition d'hypoxie perdent leur pouvoir invasif. La sFlt-1 inhibe la croissance placentaire in vitro, et freine l'invasion trophoblastique.

Un autre récepteur soluble, dit s-Endoglin (s-Eng), corécepteur modulant l'activité du TGF- β 1, est lui aussi produit par le placenta, et son taux est augmenté dans la prééclampsie. Il est directement responsable in vivo d'une hypertension et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire.

La s-Eng inhibe puissamment la vasodilatation endothélium-dépendante. Son taux est particulièrement élevé en cas de HELLP syndrome.

Il a été montré en outre que des femmes enceintes prééclampsiques avaient des anticorps circulants capables d'activer le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Ces anticorps apparaissent après la 20^{ème} SA et disparaissent après l'accouchement. Ils créent une hypertension, activent le facteur tissulaire (initiateur de la voie extrinsèque de l'hémostase) et le PAI-1, et inhibent la croissance placentaire. Ils pourraient agir comme stimulus de la production de sFlt-1 par le trophoblaste. (26)

Seconde phase : phase clinique

La phase clinique de la prééclampsie est initiée par l'ischémie placentaire, qui conduit aux symptômes maternels. Le rôle dominant du placenta dans cette phase est attesté par le fait que sa disparition (du fait de l'arrêt de la grossesse) met fin à tous les symptômes.

L'apoptose des trophoblastes, phénomène présent dans la grossesse normale, est beaucoup plus intense dans la prééclampsie. Il se produit alors une libération accrue dans le sang maternel de débris de syncytiotrophoblastes sous forme de microparticules, ainsi qu'une augmentation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) foetal et de la cytokératine.

Ces débris placentaires apoptotiques ou nécrotiques constituent le principal stimulus d'une réaction inflammatoire maternelle généralisée. On peut supposer une liaison des monocytes circulants à ces débris, augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires. Il existe également une large activation des polynucléaires.

Dans une grossesse normale, on peut observer une réaction inflammatoire modérée mais en cas de prééclampsie cette réaction apparaît considérablement majorée, et plus diffuse. Il s'agirait d'une « décompensation » inflammatoire, liée à l'excès de substances d'origine trophoblastique libérées dans la circulation. Ce processus inflammatoire entraîne alors l'apparition d'une dysfonction endothéliale généralisée (vasoconstriction et hypertension, activation de l'hémostase, déséquilibre entre prostacycline et thromboxane au profit de ce dernier).

Les facteurs antiangiogéniques sont à l'évidence impliqués au premier rang dans cette dysfonction endothéliale, indépendamment de l'inflammation. Le VEGF agit directement sur la fonction endothéliale car il est inducteur de NO et de prostacycline, il est vasodilatateur et abaisse la pression artérielle.

La principale source de ces substances durant la grossesse est placentaire. La production de sFlt-1 et s-Eng est massivement accrue dans les semaines qui précèdent les symptômes cliniques de prééclampsie et durant celle-ci.

Certaines études suggèrent que la sFlt-1 serait spécifique de ces symptômes cliniques. Ainsi, le sFlt-1 circulant est élevé dans la prééclampsie, mais ne l'est pas en cas de retard de croissance isolé sans hypertension, alors même que les lésions placentaires sont identiques. De même, sFlt-1 ne serait pas augmenté dans les grossesses avec hématome rétroplacentaire (HRP) seul sans hypertension artérielle (HTA). Ce facteur serait donc très spécifique de la symptomatologie endothéliale maternelle. (23) (24) (25)

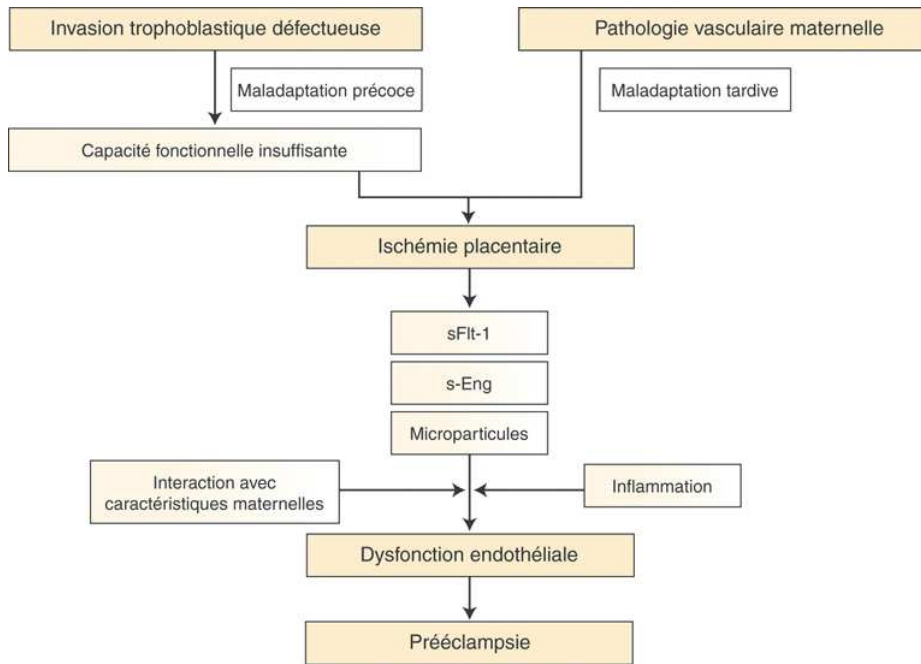


Figure 16 : Les deux phases du processus conduisant au phénotype pré-éclampsie. (24)

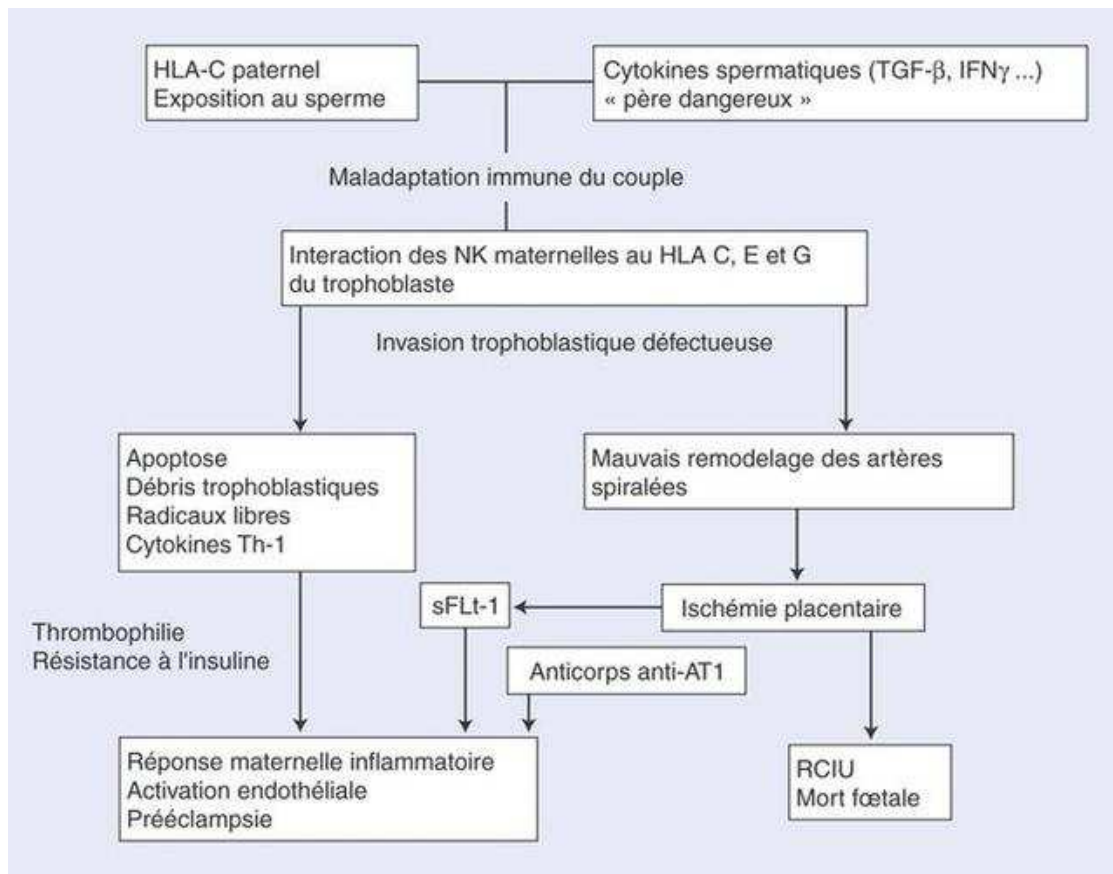


Figure 17 : Schéma des mécanismes possibles d'apparition d'une pré-éclampsie. (23)

C Recherche de nouveaux marqueurs précoces pour une meilleure prise en charge

De nombreux marqueurs biologiques ont été étudiés pour prédire la survenue d'une prééclampsie. Toutefois, les résultats sont souvent issus de séries à faible effectif conduites au sein de populations sélectionnées. De plus, il s'avère qu'un marqueur seul, qu'il soit clinique ou paraclinique, ne permet pas de prédire avec une fiabilité suffisante la survenue d'une pré-éclampsie. De ce fait, il est préférable de s'orienter vers l'association de plusieurs marqueurs. De nombreuses études rapportent une bonne valeur prédictive à l'égard des pré-éclampsies précoces en combinant le Doppler utérin et des marqueurs biologiques notamment de nature angiogénique. Il serait donc nécessaire de mener d'autres études prospectives à grande échelle pour confirmer la sensibilité et la spécificité de ces associations. (27)

Facteurs angiogéniques

La forme soluble sFlt1 du récepteur au *vascular endothelial growth factor* (VEGF-R1), également dénommé *fms-like tyrosine kinase-1* (Flt1) est sécrétée par les cellules trophoblastiques. Elle est obtenue par épissage alternatif de l'acide ribonucléique (ARN) messenger et agit comme un facteur antiangiogénique en neutralisant le VEGF et PlGF (*placental growth factor*). Le lien entre l'augmentation des taux sanguins circulants de sFlt1 et la réduction des fractions libres de VEGF et PlGF a été clairement établi chez les patientes présentant une prééclampsie dans différentes études. Les concentrations de sFlt1 sont d'autant plus élevées que la forme clinique de prééclampsie est sévère ou précoce. L'élévation sanguine de sFlt1 survient le plus souvent au cours du deuxième trimestre chez les patientes destinées à présenter une prééclampsie tandis que les valeurs au premier trimestre restent inchangées. Chez les patientes normotendues, les valeurs sériques de sFlt1 restent relativement stables jusqu'à 30-32 SA puis elles s'accroissent progressivement. Cette augmentation est plus franche si une prééclampsie s'annonce avec une anticipation de 5 à 8 semaines sur la survenue des symptômes cliniques. À l'inverse les taux sériques et urinaires de PlGF sont déjà significativement plus faibles que d'ordinaire dans les semaines qui précèdent la survenue d'une prééclampsie. Ainsi, l'augmentation franche du rapport sanguin sFlt1/PlGF au-delà de 25 SA semble être une piste intéressante pour apprécier le risque de survenue d'une prééclampsie. Les valeurs sériques de la forme soluble du VEGF-R2 sont à l'inverse abaissées mais cette diminution est équivalente que la grossesse soit destinée à présenter une prééclampsie ou un RCIU sans prééclampsie.



(28) Figure 18 : Taux de PlGF et de sFlt-1 pendant la grossesse et au cours de la pré-éclampsie.

Au premier trimestre, un taux abaissé de PIGF est associé à un risque augmenté de PE à la fois au 1^{er} et au 2^{ème} trimestre. Le taux isolé de sFlt-1 n'a pas été identifié comme prédictif de la survenue d'une PE.

Au second trimestre, un taux abaissé de PIGF est associé à un risque environ 4 fois plus important de PE. La variation de concentration entre le 1^{er} et 2^{ème} trimestre est associée à une augmentation du risque d'apparition précoce d'une PE.

Les femmes présentant une PE ont un ratio sFLT-1/PIGF plus élevé que les femmes atteintes par d'autres causes d'hypertension artérielle au cours de la grossesse. Ce ratio pourrait donc être utilisé pour un diagnostic différentiel. (28)

Endogline (Eng) soluble

L'Eng est un corécepteur du *transforming growth factor* - $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) et TGF- $\beta 3$, exprimés à la surface de l'endothélium vasculaire et du syncytiotrophoblaste. Elle agit comme un modulateur du signal TGF- β et participe à l'angiogenèse et à la régulation du tonus vasculaire. La forme soluble de l'Eng (sEng) est constituée par la partie extracellulaire de la molécule qui peut être clivée de la partie liée à la membrane cellulaire. En pratique clinique, la sEng sanguine s'élève en cas de prééclampsie ou en cas de RCIU. En revanche, il ne semble pas que sEng s'élève de manière préférentielle en cas de HELLP syndrome. Comme le sFlt1, les concentrations sériques de sEng s'accroissent au cours des deux derniers mois de grossesse. Si une prééclampsie doit survenir, l'accroissement est plus précoce et plus marqué avec une anticipation de près de 9 à 11 semaines sur l'apparition des symptômes cliniques. Plusieurs études ont évalué l'évolution des rapports de sFlt1, PIGF et sEng au cours de grossesses normales ou se compliquant de prééclampsie. Il a été établi notamment qu'une diminution exagérée du rapport sérique PIGF/sEng entre 13 et 20 SA s'observait en cas de survenue de pré-éclampsie.

Placental protein 13 » (PP-13)

La PP-13 est une protéine de 139 acides aminés de type phospholipase dont l'homodimère participe au développement du placenta et joue un rôle hémostatique et immunologique à l'interface fœtomaternelle. Les taux sériques augmentent très progressivement au cours d'une grossesse normale tandis que des taux très abaissés au premier trimestre pourraient être observés chez des patientes appelées à développer une prééclampsie ou un RCIU surtout en cas de forme clinique précoce. Un kit commercial (type *enzyme-linked immunosorbent assay* [Elisa]) pour le dosage de PP-13 au premier trimestre a été développé. Il a été proposé de l'associer à l'index de pulsatilité mesuré par Doppler utérin au premier trimestre. Cette association semble sans intérêt au deuxième trimestre.

P-sélectine

La P-sélectine est un membre de la famille « sélectine », molécules d'adhésion de surface cellulaire. Elle est exprimée par les plaquettes et par les cellules endothéliales activées. Elle joue un rôle dans la coagulation et la réponse inflammatoire en favorisant le recrutement et l'activation des lymphocytes circulants.

La pré-éclampsie s'accompagne d'une activation plaquettaire, on observe donc des concentrations sériques plus élevées de P-sélectine. Cette augmentation peut être très précoce. Toutefois, cette augmentation s'avère inconstante et la combinaison de P-sélectine avec deux autres marqueurs (activine A et VEGF) ne semble permettre qu'un taux de détection de 59 % pour un taux de faux positifs de 5 %.

Acide désoxyribonucléique fœtal circulant

Il semblerait que la concentration d'ADN fœtal circulant estimée vers 20-25 SA puisse participer à prédire la survenue d'une prééclampsie. En effet, plusieurs études de faible effectif ont retrouvé une augmentation de la concentration d'ADN fœtal circulant de l'ordre de deux à cinq fois. D'autres études sont en cours afin d'évaluer les combinaisons possibles avec d'autres marqueurs comme l'inhibine A au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre.

« A disintegrin and metalloprotease 12 » (ADAM12)

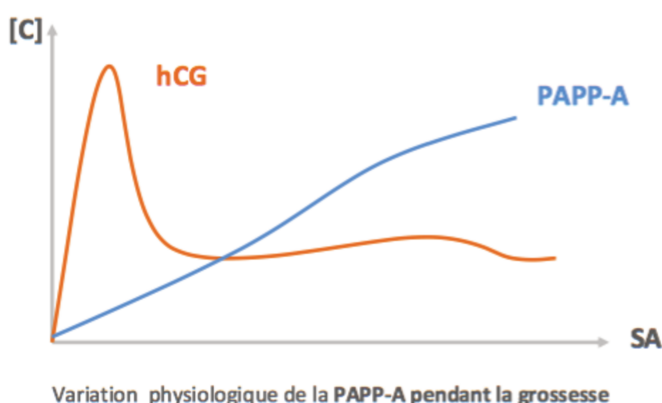
ADAM12 est une protéase de membrane zinc-dépendante participant aux interactions entre les cellules et entre la cellule et la matrice. Il a été montré que la concentration sanguine d'ADAM12 est diminuée chez les patientes qui développeront une prééclampsie mais les résultats semblent manquer de reproductibilité.

Pentraxine 3 (PTX3)

La PTX3 est une protéine appartenant à la même famille que la protéine C réactive (CRP). Elle répond à des stimuli pro-inflammatoires et est surexprimée dans les tissus à forte mort cellulaire. Il a été établi que sa concentration sanguine est augmentée quel que soit l'âge gestationnel en cas de future prééclampsie ou de survenue d'un RCIU. Il n'y a pas d'études publiées portant sur l'association de PTX3 avec d'autres facteurs.

« Pregnancy associated plasma protein A » (PAPP-A)

La PAPP-A est une protéase ayant une activité hydrolytique sur les *insulin-like growth factor-binding proteins* (IGFBP). Elle interviendrait dans les phénomènes de prolifération locale. Sa concentration sérique diminue quel que soit l'âge gestationnel en cas de prééclampsie. Notons que La PAPP-A est déjà dosée en routine comme marqueur sérique de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre de la grossesse. (28)



(28)

Figure 19 : Variation physiologique de la PAPP-A pendant la grossesse

Alphafœtoprotéine (AFP) et gonadotrophine chorionique (hCG)

On observe un risque plus important de survenue d'une PE, d'une mort fœtale in utero, un RCIU ou un accouchement prématuré chez les patientes ayant des concentrations sanguines d'AFP élevées au 2^{ème} trimestre et dont le fœtus ne présente pas d'anomalies de fermeture du tube neural. On observe la même chose lorsque l'hCG est élevée. Cependant, ces examens possèdent une faible valeur prédictive négative. Notons que ces deux marqueurs sont également utilisés dans le dépistage de la trisomie 21 au 1^{er} et 2^{ème} trimestre.

Brain Natriurétic Peptide (BNP)

Le BNP est un peptide produit par le ventricule gauche du cœur principalement en cas de distension volumique. Une étude effectuée en 2014 a montré que le taux de BNP associé à l'échographie serait utile dans le suivi des patientes pré-éclampsiques, permettant d'évaluer le risque de progression vers un stade de sévérité de la pré-éclampsie. En effet, les patientes les plus sévères présentent un trouble de la fonction diastolique qui semble associé à un taux supérieur à 100 pg/ml, alors que dans des conditions normales, la concentration de BNP est stable du premier au troisième trimestre de la grossesse (valeurs médianes inférieures à 20 pg/ml). Cependant cette étude a été effectuée sur un faible nombre de patientes, des études complémentaires méritent d'être conduites afin de préciser l'intérêt pratique et les seuils de BNP prédictifs de survenue de complications materno-fœtales.

Autres molécules décrites

→ Inhibine A et activine A

Les valeurs sériques d'inhibine A mesurées au premier trimestre (11-13 SA) apparaissent significativement plus élevées chez les patientes destinées à présenter une pré-éclampsie. Toutefois la valeur prédictive de ce marqueur utilisé seul est insuffisante. Des résultats superposables sont observés avec l'activine A.

→ Fibronectine

La fibronectine présenterait également une excellente valeur prédictive négative avec une valeur seuil de 3,8 µmol/ml entre 22 et 26 SA.

→ Molécules d'adhésion

La concentration sanguine de la molécule d'adhésion *soluble intercellular adhesion molecule 1* (ICAM1s) s'élèverait de 3 à 15 semaines avant la survenue des signes cliniques de pré-éclampsie tandis que les variations sériques de *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM1s) seraient contradictoires selon les études.

→ Kallicréine urinaire

Dans certaines études, le rapport kallicréine urinaire sur créatinine entre 16 et 20 SA a pu permettre de prédire l'HTA gravidique ou la pré-éclampsie avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 86 %.

→ Uricémie

L'hyperuricémie accompagne fréquemment la pré-éclampsie. En revanche, des études ont conclu que l'hyperuricémie ne peut pas être employée comme marqueur prédictif de la pré-éclampsie ou des risques de complications (césarienne, éclampsie, HTA sévère, décès périnatal, RCIU) une fois que la pré-éclampsie est survenue.

→ Visfatine

La visfatine est une adipokine sécrétée par le tissu adipeux. La concentration sérique de cette protéine est modifiée dans de nombreuses situations telles que le diabète de type 2, le diabète gestationnel, l'obésité ou le RCIU. Les résultats sont contradictoires sur la baisse ou l'augmentation de cette protéine en situation de prééclampsie.

→ Adrénomédulline

L'adrénomédulline est un peptide à effet hypotenseur. Il est exprimé dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire. Sa concentration sanguine s'élève au cours de la grossesse et cette élévation est encore plus marquée en cas de prééclampsie ou d'HTA gravidique.

→ Autoanticorps antirécepteur type 1 de l'angiotensine II

Il était établi que les patientes avec prééclampsie développent des autoanticorps contre la deuxième boucle extracellulaire du récepteur de type 1 pour l'angiotensine II. En fait, cette réponse n'est pas spécifique et serait plutôt induite par une atteinte vasculaire d'origine hypoxique. Il semblerait que ce marqueur puisse surtout prédire la survenue de prééclampsie à terme. (30) (31)

3. Prise en charge de la pré-éclampsie et de ses conséquences

A Existe-il des moyens préventifs ou une prise en charge précoce de la maladie ?

De nombreuses études ont été menées sur les traitements préventifs afin d'éviter la survenue de la PE ou de ses complications. En effet, il est logique de vouloir agir le plus tôt possible, du fait de la physiopathologie, bien avant que les lésions placentaires n'apparaissent et n'engendrent les symptômes précédemment décrits.

Beaucoup d'études ont été effectuées sur l'utilisation de l'aspirine comme traitement préventif de la PE. L'aspirine est un antiagrégant plaquettaire, il s'agit d'un inhibiteur de la cyclooxygénase (COX-1 et COX-2) diminuant le thromboxane A2. Elle tend à rétablir l'équilibre physiologique perturbé par le défaut d'invasion trophoblastique. Le traitement est actif si la dose d'aspirine est au moins égale à 100 mg/j et si le traitement est débuté avant 17 semaines. Les indications principales sont historiques, à savoir un antécédent de pré-éclampsie précoce et/ou d'un retard de croissance foetale.

Dans l'ensemble, l'aspirine apparaît aujourd'hui encore comme le seul traitement préventif ayant fait la preuve d'une efficacité. Le terme optimal de début d'un tel traitement est probablement plus précoce que celui pratiqué dans les études.

L'adjonction de faibles doses de corticoïdes est une possibilité évoquée dans quelques études.

L'association ou la substitution de l'aspirine par l'héparine est également discutée. Il a été suggéré que l'héparine, tout comme l'aspirine, freinerait l'apoptose placentaire.

L'importance du stress oxydatif dans la pré-éclampsie a suscité des essais de prévention par les vitamines antioxydantes (C et E surtout). Un premier essai portant sur des patientes à haut risque a donné des résultats encourageants. Au contraire, deux essais plus larges sur des patientes non sélectionnées ou des patientes jugées à risque ont été négatifs.

Une supplémentation en L-arginine a été également testée. Des données encourageantes ont été rapportées sur de courtes séries en prévention. Un essai sur des femmes déjà pré-éclamptiques a en revanche été négatif.

Une supplémentation calcique a été une autre hypothèse envisagée, surtout dans des populations à apport spontané insuffisant. Les essais ont apporté des résultats discordants. Une étude récente effectuée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé a été négative.

Une action sur les facteurs antiangiogéniques pourrait être de grand intérêt. Elle reste cependant à ce jour une hypothèse théorique. (24) (29)

B Prise en charge de la PE et de ses formes graves

Lorsqu'un diagnostic de PE est posé, il faut adresser la patiente à un gynécologue-obstétricien afin de réaliser un bilan materno-foetal. En cas de forme sévère, l'hospitalisation s'impose immédiatement dans une structure permettant la prise en charge des complications de l'enfant (prématurité) mais aussi des complications maternelles (nécessité d'un service de réanimation). Les enjeux maternels et foetaux doivent être clairement expliqués aux parents et une concertation multidisciplinaire (obstétricien, pédiatre, urgentiste, anesthésiste-réanimateur) doit permettre de prévoir les moyens à mettre en oeuvre rapidement. La sévérité habituelle de l'hypertension rend son traitement nécessaire et urgent, et le contrôle de la pression artérielle est généralement un préalable à très court terme à l'extraction foetale.

On effectue tout d'abord, un bilan préopératoire et les différentes analyses citées précédemment permettant d'évaluer l'état maternel et foetal et de vérifier la présence ou non d'autres complications (CIVD, IR ...). On déterminera également le groupe rhésus (si les deux déterminations ne sont pas faites) et une recherche des agglutinines irrégulières. (16)

Un scanner ou une IRM cérébrale sera effectué en cas de crise d'éclampsie pour mettre en évidence un éventuel diagnostic différentiel (hémorragie méningée, hématome intracérébral).

Si on suspecte un HELLP syndrome ou si une barre épigastrique est persistante, il est recommandé d'effectuer une échographie hépatique pour écarter la présence d'un hématome sous capsulaire hépatique.

En outre, il est nécessaire d'évaluer la vitalité fœtale par l'enregistrement du rythme cardiaque et la tocométrie externe. Une échographie obstétricale sera effectuée pour faire une estimation pondérale ainsi que des doppler ombilicaux, cérébraux et utérins (s'ils n'ont pas été fait). (17)

L'introduction d'un traitement antihypertenseur doit être prudente, car la perfusion utéro-placentaire doit être préservée, et une réduction trop rapide de la pression artérielle maternelle peut être délétère (20). L'objectif du traitement anti-hypertenseur est d'obtenir une pression artérielle systolique entre 140 et 160 mmHg et une pression artérielle diastolique aux alentours de 90 mmHg. Le traitement antihypertenseur pendant la grossesse ne permet que de limiter certaines complications maternelles et de prolonger la grossesse, le plus souvent le temps de la maturation pulmonaire fœtale.

Quatre médicaments antihypertenseurs bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la pré-éclampsie (21). Le médicament de choix est le labétalol TRANDATE (alpha et beta bloquant) en injectable qui permet de traiter l'état hyper-sympatique caractéristique de la pré-éclampsie sans altérer la perfusion utéro-placentaire (20). Le TRANDATE a l'indication suivante : hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme (urgence hypertensive) notamment lors de certaines pré-éclampsies graves mettant en jeu le pronostic vital maternel (32). Il permet de diminuer la pression artérielle maternelle sans modification des Dopplers fœtaux. Ainsi, le labétalol ne semble pas avoir d'effet sur la croissance fœtale. Il est également bien toléré sur le plan néonatal, même si des cas de bradycardie ou d'hypotension artérielle chez le nouveau-né ont été rapportés. (16)

La dihydralazine NEPRESSOL est un vasodilatateur artériolaire qui a l'indication suivante : certaines pré-éclampsies graves mettant en jeu le pronostic vital maternel. En l'absence de contre-indication le NEPRESSOL est administré en association à un beta-bloquant injectable (32). Ses effets indésirables, la plupart du temps bénins (céphalées, tachycardie, palpitations, flush, nausées), peuvent parfois être sévères : hypotension artérielle sévère, et exceptionnellement troubles du rythme ventriculaires ou angor. Sur le plan fœtal, des anomalies du rythme cardiaque peuvent également être observées. (16)

La nicardipine LOXEN est un inhibiteur calcique à effets sélectifs vasculaires qui a l'indication suivante : hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme (urgence hypertensive) notamment lors de pré-éclampsies sévères, quand d'autres agents antihypertenseurs administrés par voie intraveineuse ne sont pas recommandés (32). Ses effets indésirables les plus fréquents sont une tachycardie et des céphalées. Des vertiges ou un flush peuvent également être rapportés. Le passage transplacentaire et dans le lait maternel est faible, ce qui explique en partie leur bonne tolérance fœtale et néonatale. (16)

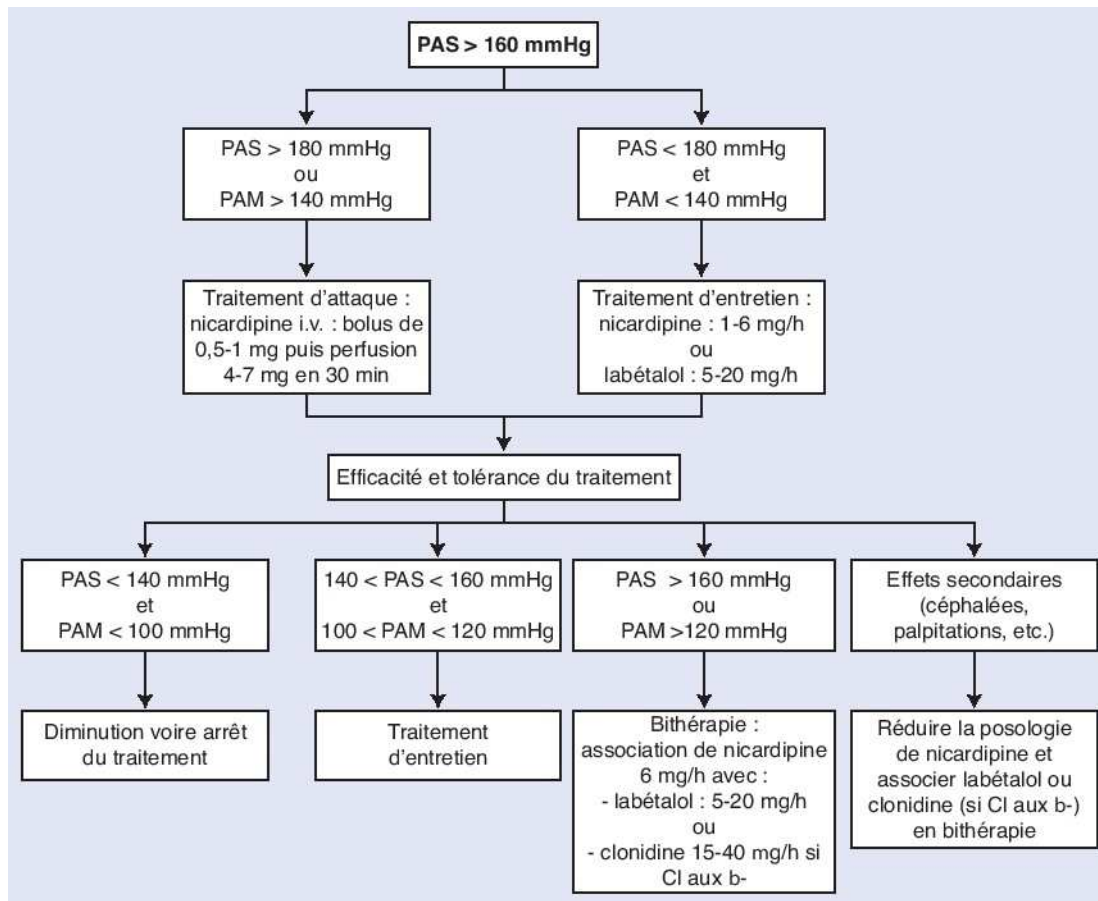
La clonidine CATAPRESSAN est un antihypertenseur d'action centrale (adrénolytique à action centrale, agoniste des récepteurs alpha 2 centraux) qui a l'indication suivante : hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme (urgence hypertensive) notamment lors de certaines pré-éclampsies graves mettant en jeu le pronostic vital maternel (32). L'utilisation de la clonidine est réservée à la seconde intention. Ses effets indésirables, essentiellement maternels, sont surtout la somnolence ou la sécheresse buccale. Quelques cas d'hypertension artérielle transitoire du nouveau-né, ont été rapportés. (16)

D'autres antihypertenseurs peuvent être utilisés sans restriction, notamment les antihypertenseurs centraux, comme la méthyldopa ALDOMET qui agit par stimulation des récepteurs alpha-2 centraux. Sa sécurité d'emploi au cours de la grossesse et le long recul vis-à-vis de son utilisation en ont fait un traitement de référence de l'hypertension artérielle gravidique. Néanmoins, son efficacité est inconstante dans les formes les plus sévères de la maladie et la méthyldopa n'est pas un traitement adapté dans ce contexte. (16)

L'urapidil EUPRESSYL est un médicament antihypertenseur d'action à la fois centrale, par la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, et périphérique, par le blocage des récepteurs α ₁-adrénergiques. Bien que n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché dans la prééclampsie, son emploi est de plus en plus souvent rapporté dans cette indication. De fait, il s'agit d'un antihypertenseur efficace sans trop d'effets indésirables maternels et foetaux car il y a un très faible passage placentaire. Notons qu'il faut tout de même rester vigilant car les données publiées concernant son emploi au cours de la grossesse sont cependant relativement peu nombreuses. La dose recommandée est de 25mg en bolus qui peut être répétée pour une meilleure efficacité. (16)

Les diurétiques ont été abandonnés en tant qu'antihypertenseurs dans la grossesse car ils diminuent le volume plasmatique et peuvent de ce fait aggraver la souffrance fœtale chronique. (24)

Les antihypertenseurs contre-indiqués dans la grossesse sont essentiellement les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Administrés au-delà du premier trimestre, ils peuvent être responsables de foetopathies, en particulier d'anuries éventuellement mortelles et de malformations, notamment cardiaques et neurologiques. (24)



(16) Figure 20 : Algorithme décisionnel de prise en charge de la pré-éclampsie au cours de la grossesse.

Compte tenu de l'hypovolémie constante dans les formes sévères, et de son lien avec le retard de croissance du fœtus, la tentation est forte de recourir à une expansion volémique. Cependant, le remplissage n'est pas systémique car il existe un risque vital par œdème aigu du poumon, par surcharge volémique ou dysfonction ventriculaire, ou par aggravation d'un œdème cérébral. Le remplissage n'est donc indiqué qu'en cas de chute brutale de la pression artérielle lors de l'introduction du traitement anti-hypertenseur IV, d'hypovolémie patente (hémococoncentration avec Hb > 14g/L ou Ht > 40%), d'oligo-anurie, avec un débit urinaire < 100ml/4h (avec une surveillance de la créatininémie et de la kaliémie). Les produits utilisés sont :

- VOLUVEN, RESTORVOL (hydroxy-éthyl-amidon) : 250-500ml en 30 à 45 minutes
- Ou RINGER LACTATE NaCl à 0,9% (solutés cristalloïdes) : 500-750ml en 35 à 40 minutes

Lors du remplissage on surveillera notamment la pression artérielle, la fréquence cardiaque la saturation en oxygène et la reprise de la diurèse. (22)

Le sulfate de magnésium est le médicament de choix afin de prévenir une crise d'éclampsie. Quoique possédant un effet vasodilatateur luttant contre le vasospasme cérébral, le MgSO₄ n'est pas considéré comme un traitement antihypertenseur, l'effet hypotenseur n'est en général que transitoire. L'utilisation du sulfate de magnésium en prévention de la crise d'éclampsie est recommandée devant l'apparition des signes neurologiques (céphalées rebelles, réflexes ostéotendineux polycinétiques, troubles visuels) et en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, maladie neuromusculaire). Son efficacité a été démontrée sur la diminution de l'apparition de crise d'éclampsie et du risque de récurrence de ces crises, avec une efficacité supérieure aux autres anticonvulsivants classiques, et comme neuroprotecteur. De plus, Le taux d'hémorragie de la délivrance chez les patientes traitées par le MgSO₄ est nettement inférieur à celui des pré-éclampsies non traitées par le MgSO₄.

Le schéma thérapeutique initial comporte un bolus de 4g de MgSO₄ puis une perfusion continue de 1g/h. La surveillance du traitement doit reposer sur une évaluation répétée de la conscience (Glasgow = 15), de la présence des réflexes ostéotendineux, de la fréquence respiratoire (>12/min) et de la diurèse (> 30ml/h). En cas de manifestation clinique de surdosage, la perfusion doit être arrêtée et l'injection de gluconate de calcium envisagée. Le dosage de la magnésémie est indiqué en cas de signes cliniques de surdosage (troubles de la conduction, arrêt respiratoire, abolition des réflexes ostéotendineux), d'une créatinémie supérieure à 150 µmol/L ou d'une oligurie < 500mL/24h. Les effets indésirables potentiels sont l'apparition d'un flush, des nausées, des vomissements, une faiblesse musculaire, une hypotension artérielle, des étourdissements, une somnolence, un syndrome confusionnel, des céphalées et des douleurs et réactions au point d'injection (surtout en cas d'utilisation par voie intramusculaire plutôt qu'intraveineuse). Ces effets sont dépendants de la dose. De plus, on peut noter que l'oligurie fréquente en cas de PE peut élever le risque de surdosage, ceci n'est cependant pas une contre-indication à l'utilisation du sulfate de magnésium mais doit inciter à adapter la posologie et renforcer la surveillance. (22) (33) (34)

L'arrêt de la grossesse est la seule mesure qui mette fin aux manifestations hypertensives et protéinuriques maternelles. L'accouchement est tout d'abord décidé en fonction de l'âge gestationnel ainsi :

- Une PE modérée apparaissant après 36 SA doit faire envisager l'arrêt de la grossesse : à cet âge gestationnel, la maturation pulmonaire est terminée.
- Une PE sévère au-delà de 34 SA est une indication à l'arrêt de la grossesse.
- En cas de PE sévère avant 24 SA, une interruption médicale de grossesse doit être clairement discutée avec les parents.
- Entre 24 et 34 SA, les indications d'accouchement dans les PE sévères sont :
 - ➔ Soit maternelles :
 - hypertension artérielle non contrôlée, crise d'éclampsie, œdème pulmonaire, hématome rétroplacentaire, thrombopénie inférieure à 50 g/l, hématome sous capsulaire du foie
 - ou après corticothérapie et un délai de 48 h pour maturation pulmonaire fœtale (2 doses de 12 mg de bétaméthasone, administrées à 24 h d'écart): insuffisance rénale d'aggravation rapide et/ou oligurie (< 100 ml/4 h), anomalies neurologiques persistantes signant l'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels), douleur épigastrique persistante, HELLP syndrome évolutif.

- Soit fœtales : décélérations répétées du rythme cardiaque, variabilité à court terme < 3 ms, retard de croissance sévère au-delà de 32 SA, altérations prolongées ou évolutives au doppler (diastole ombilicale artérielle inversée, au-delà de 32 SA). (16) (22) (33)

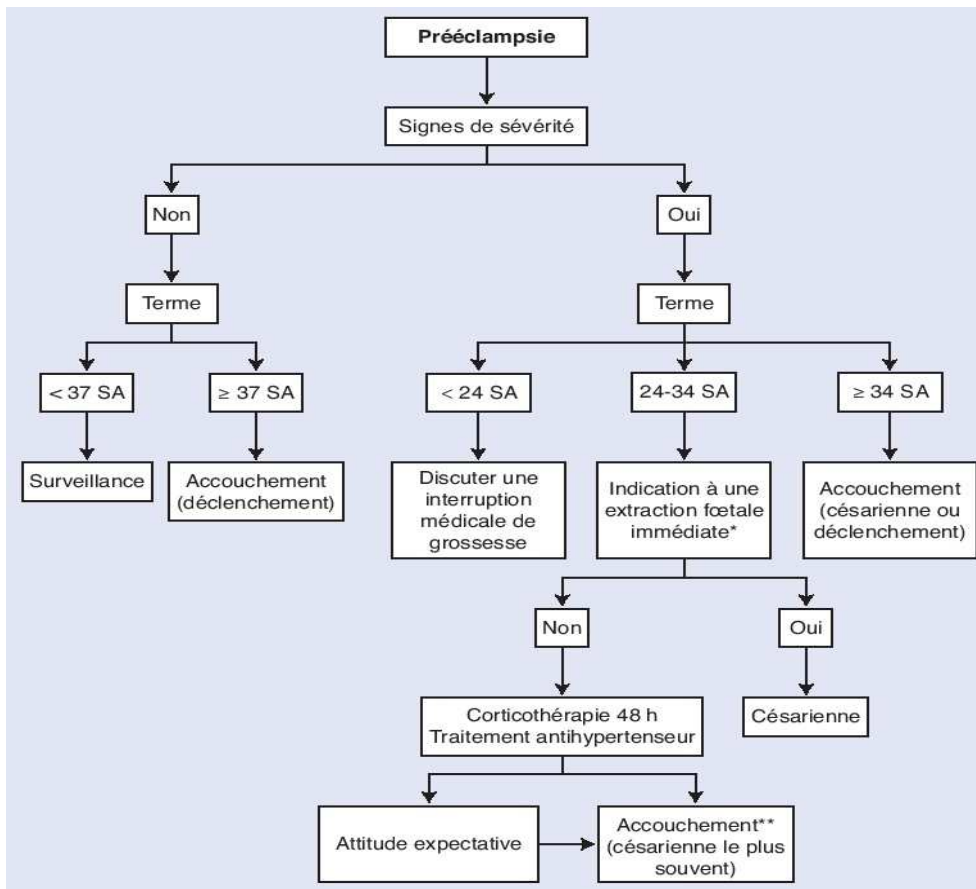


Figure 21 : Arbre décisionnel. Critère d'arrêt de la grossesse en fonction de l'âge gestationnel.

Pour autoriser une voie basse, il est nécessaire de tenir compte des critères maternels, fœtaux et des modalités de l'accouchement. Toutes les situations où l'état maternel est d'une grande instabilité, telles que hémorragies, détresse respiratoire nécessitant l'intubation et la ventilation, éclampsie, présence des signes neurologiques, existence d'un hématome sous capsulaire du foie, contre-indiquent ce mode d'accouchement. Pour le fœtus, une première condition pour autoriser la voie basse est l'absence de signes d'hypoxie. De plus, le rythme cardiaque et/ou le score biophysique (score de Manning : mouvements globaux du corps fœtal, mouvements respiratoires, tonus fœtal, rythme cardiaque fœtal, quantité de liquide amniotique) doivent être satisfaisants.

Si le travail se déclenche spontanément, avec une présentation céphalique et de bonnes conditions locales, la voie basse peut être acceptée sous réserve d'une surveillance très active, avec monitoring continu du rythme cardiaque fœtal et éventuellement surveillance de l'équilibre acido-basique fœtal.

Si le travail ne se déclenche pas, la voie basse est d'autant plus facilement envisageable que les conditions locales (« col mûr » ou des conditions locales cervicales segmentaires autorisant la mise en route du travail) sont bonnes et que la grossesse est plus avancée en âge. (21)

Gestion des complications de la pré-éclampsie

En cas de crise d'éclampsie l'utilisation du sulfate de magnésium est recommandée sous forme d'un bolus de 4g IV en 20 minutes puis sous forme de perfusion intraveineuse continue de 1g/h pendant 24 heures. Il est recommandé d'ajouter de l'oxygène au masque et de contrôler la pression artérielle. En cas de troubles visuels persistants, il est recommandé de faire un fond d'œil et une IRM ou à défaut un TDM. Si des troubles de la conscience ou une dépression respiratoire apparaissent, il est nécessaire d'effectuer une intubation oro-trachéale et de placer la patiente sous assistance respiratoire. En cas de récurrence de la crise une dose additionnelle de 1,5 à 2g IV de MgSO₄ est possible (bolus de 10 minutes). Après la dernière crise il est recommandé de maintenir une perfusion de MgSO₄ pendant une durée de 24 heures.

En cas d'hématome rétroplacentaire, si l'enfant est vivant une césarienne en urgence est pratiquée sans attendre les résultats du bilan biologique. Si l'enfant est mort, l'accouchement par voie basse est à privilégier.

Le traitement du HELLP syndrome est l'interruption de la grossesse par césarienne ou par voie basse selon les cas. Un traitement par corticothérapie a été proposé, mais il a été démontré que cela n'améliorait pas le pronostic maternel, il est toutefois indiqué pour la maturation pulmonaire fœtale 48h avant l'extraction. L'utilisation de plasmaphères ne permet pas de réduire la morbi-mortalité maternelle. La prolongation de la grossesse paraît légitime dans les formes incomplètes et modérées du syndrome. Le bénéfice est souvent temporaire, le moment de l'interruption de la grossesse par rapport à l'amélioration doit être discuté. (18) (22) (33)

C Surveillance du post-partum et les conséquences maternelles et fœtales de la PE et de ses complications

Suivi du post-partum immédiat :

Après l'accouchement, le risque maternel persiste et est maximal jusqu'à trois jours post-partum mais ce risque peut durer jusqu'à 10 jours. De plus, les complications telles que le HELLP syndrome ou un œdème des poumons surviennent jusqu'à 30% en post-partum et les crises d'éclampsie jusqu'à 70% en post-partum.

Une surveillance stricte clinique s'impose pendant les 48 premières heures. Elle est basée sur l'évaluation des apports hydriques, du poids et de la diurèse, et sur la surveillance tensionnelle et neurologique (19). Elle s'accompagne de la réalisation de contrôles biologiques au moins une fois par jour (NFS, plaquettes, hémostase, transaminases, ionogrammes, urée, créatinémie, protéinurie). Selon la clinique, on décidera d'utiliser ou non les techniques d'imagerie.

On poursuivra également le traitement antihypertenseur mis en place que l'on relaira par un traitement par voie orale dès que possible (LOXEN LP 50mg 2cp/j ou TRANDATE 2cp/j).

Une restriction hydro-sodée est recommandée associée ou non au furosémide s'il n'y a pas de reprise de la diurèse : 20 à 40 mg par jour en intraveineuse pendant 24 à 48 heures.

S'il existe un risque thrombotique, le port d'une contention veineuse est recommandé ainsi que l'administration d'un anticoagulant par voie sous-cutanée tel que le LOVENOX 40mg une fois par jour dès que les plaquettes sont supérieures à 100 000/mm³ . La durée recommandée sera fonction des risques associés (jusque 6 à 8 semaines). (22)

Conséquences maternelles :

La pré-éclampsie n'est pas uniquement une maladie gravidique et les patientes atteintes sont à risque de voir apparaître ultérieurement des complications cardiovasculaires et rénales, d'autant plus que la pré-éclampsie a été sévère et précoce.

Sur le plan cardiovasculaire, on observe un doublement du risque d'être atteint d'une pathologie cardiaque à long terme chez les patientes. Ces pathologies peuvent être une cardiopathie ischémique, une coronaropathie, un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive ou un décès lié à l'une des pathologies précitées. Il a été mis en évidence une relation significative entre la sévérité de la pré-éclampsie et l'augmentation du risque de complications cardiaques. Par ailleurs, le risque d'être atteint d'une pathologie cérébrovasculaire ou d'une pathologie artérielle périphérique est également majoré. Les femmes pré-éclamptiques développent également plus souvent de l'hypertension artérielle par la suite. Le risque est multiplié par 4 par rapport à la population générale.

Les femmes développant une pré-éclampsie présentent aussi plus fréquemment les caractéristiques d'un syndrome métabolique, à savoir, une dyslipidémie, une hypertension, une obésité et une augmentation de la résistance à l'insuline que les femmes ayant eu une grossesse normale. Il a été également mis en évidence une augmentation du risque de développement d'un diabète chez les femmes pré-éclamptiques (multiplié par deux par rapport à la population générale) et ce d'autant plus si la patiente a développé un diabète gestationnel (risque multiplié par 16 voire 18).

Sur le plan rénal, on a retrouvé une augmentation du risque de microalbuminurie (multiplié par quatre en cas de pré-éclampsie modérée et par huit en cas de pré-éclampsie sévère) plusieurs années après la pré-éclampsie. Une étude norvégienne, a retrouvé une association entre la pré-éclampsie et le risque de développer une insuffisance rénale chronique terminale. Ce risque augmente si la pré-éclampsie est survenue au cours d'une deuxième grossesse, si elle est récidivante ou si elle a donné lieu à un accouchement prématuré ou à un enfant de faible poids de naissance. (23)
(35)

Conséquences foétales :

La morbidité et la mortalité pour le fœtus semblent essentiellement corrélées à l'âge gestationnel et au retard de croissance intra-utérin. Ainsi, les conséquences peuvent être très variables : mort à court terme, retard de croissance, petit poids à la naissance, développement de pathologies respiratoires chroniques, rétinopathie, dysfonction cérébrale, risque cardiovasculaire plus élevé.

Les enfants nés après une souffrance foetale chronique apparaissent prédisposés à l'hypertension, au diabète de type II, et aux accidents cardiovasculaires dans leur vie adulte. À ces constatations épidémiologiques se sont ajoutées de nombreuses données expérimentales. Chez l'animal, une ischémie placentaire en fin de gestation (clip aortique) donne naissance à des petits de poids réduit, qui développent rapidement une hypertension. Il en est de même si la mère est soumise à une restriction protidique sévère.

Une hypertension précoce des enfants de petit poids pourrait être en partie reliée à une restriction de la néphrogenèse, conduisant à la naissance avec un nombre réduit de glomérules, qui sont par ailleurs hyperfiltrants et en hypertrophie compensatrice. Un tel mécanisme a été trouvé aussi bien chez l'animal que chez l'homme. La situation pourrait être encore aggravée par la croissance « de rattrapage » qui survient dans les premières semaines ou mois après la naissance, générant un hyperinsulinisme. (23)

Un abaissement tensionnel nocturne (dipping) a été mis en évidence chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. La perturbation du rythme circadien de la pression artérielle augmente le risque cardiovasculaire et elle serait un indicateur précoce d'une anomalie de la régulation cardiovasculaire chez ces enfants. (35)

Suivi à plus long terme :

Une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires, rénaux et métaboliques doit être effectuée précocement chez les femmes ayant présenté une prééclampsie. Un bilan est nécessaire 3 mois après l'accouchement. Ce bilan a notamment pour objectif de s'assurer de la disparition de l'hypertension artérielle et de la protéinurie significative, et de rechercher des facteurs de risque de la pré-éclampsie afin de mieux prendre en charge une nouvelle grossesse.

En cas de persistance d'une hypertension artérielle et/ou d'une protéinurie significative (et a fortiori d'une insuffisance rénale), la patiente doit bénéficier d'examens complémentaires à la recherche d'une pathologie sous-jacente, en particulier rénale. (16)

Il est également recommandé de rechercher des anticorps anti-phospholipides après une PE sévère et précoce, ainsi que de pratiquer un bilan de thrombophilie héréditaire dans l'un des cas suivants :

- ➔ antécédents personnels ou familiaux de maladie thromboembolique veineuse
- ➔ PE précoce
- ➔ Association à un retard de croissance intra-utérin sévère, à un hématome rétro-placentaire ou à une mort fœtale in utero.

L'identification d'une thrombophilie justifiera la mise en œuvre d'un traitement anticoagulant à dose préventive voire curative. (33)

En outre, Le risque de récurrence au cours d'une grossesse ultérieure est de 10 à 25% des cas suivant le contexte. Par exemple en cas de PE modérée le risque de récurrence n'est que de 5 à 7% alors que dans le cas d'une PE sévère ou précoce le risque de récurrence est de 25%. Un suivi spécialisé précoce (avant 14 semaines d'aménorrhée) est donc recommandé pour les grossesses ultérieures chez toutes femmes aux antécédents de PE précoce. (16)

CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons donc mis en parallèle deux pathologies graves qui peuvent compliquer une grossesse afin de mieux les connaître. En effet, elles sont encore aujourd'hui responsables de morts maternelles et fœtales dans le monde ainsi que de complications à long terme chez les mères et leurs enfants.

Le mécanisme de la maladie thromboembolique veineuse est aujourd'hui bien connu et l'utilisation de score, afin de déterminer le plus précocement possible dans quelle catégorie de risque se trouve la parturiente, associé à d'autres outils diagnostics devrait permettre une meilleure prise en charge de ces grossesses à risque.

Contrairement à la maladie thromboembolique veineuse, on ne connaît toujours pas les tenants et aboutissants de la pathogénèse de la pré-éclampsie. Son diagnostic est donc très complexe et l'évolution rapide et imprévisible de la pathologie en fait toute la gravité. Cependant, de nombreuses études sont actuellement menées afin de trouver des marqueurs biologiques très sensibles et spécifiques à forte valeur prédictive positive ou négative que l'on pourra utiliser, seuls ou de préférence en association, de manière systématique pour le dépistage précoce de la pré-éclampsie.

Le pharmacien n'est pas forcément le premier intervenant vers lequel se tourne les femmes enceintes lorsqu'elles ont des questions. Or en connaissant mieux ces pathologies, leurs signes, leur formation et leur prise en charge, le pharmacien pourra être de plus en plus présent pour les écouter, les conseiller, leur expliquer ces pathologies et les rassurer tout au long de la grossesse.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. A. Gaudineau, A. Gorse, N. Sananes, A.-S. Korganow, B. Langer. Accidents thromboemboliques veineux et grossesse. EMC - Obstétrique 2014; 9(4):1-15
2. M.-H. Horellou, G. Plu-Bureau, J. Lepercq. Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse. La revue de médecine interne. Volume 36, numéro 3, pages 219-224 (mars 2015).
3. SSPF société scientifique des pharmaciens francophones. Maladie thromboembolique veineuse et thrombose veineuse superficielle. 2009. Bruxelles. <http://sspf.claroline.com/claroline/backends/download.php?url=L3N5bGxhYnVzX01vdHRlX2NvbmYxLnBkZg%3D%3D&cidReset=true&cidReq=PHARM2009SPE>
4. Haute autorité de santé. Thrombophilie et grossesse : prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. 14 mars 2003 - Institut Pasteur – Paris. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Thrombophilie_grossesse_%20long.pdf
5. C. Boyer-Neumann. Hémostase et grossesse. EMC - Hématologie 2010:1-9 [Article 13-040-A-10].
6. A. Abbara. Le risque thrombo-embolique en gynécologie obstétrique : prévention et traitement. Novembre 2013. http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/risque_MTEV.html
7. Wee-Shian Chan, MD, Vancouver (C.-B.) Evelyne Rey, MD, Montréal (Québec) Nancy E. Kent, MD, Vancouver (C.-B.) Directive clinique de la SOGC Thromboembolie veineuse et traitement antithrombotique pendant la grossesse n°308, juin 2014. <http://sogc.org/wp-content/uploads/2014/06/gui308CPG1406F.pdf>
8. Collège français des pathologistes. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires. 2011-2012. http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/cours.pdf
9. B. Jude. Hémostase et grossesse. Nîmes. 2010. <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=1611633>
10. Laurence ANNE, Ulrike METZGER. Communauté Périnatale de l'Agglomération Versaillaise. Grossesse et maladie thromboembolique veineuse (MTEV), juin 2005. http://www.medical78.com/nat_protocole_mtev.pdf
11. Université Médicale Virtuelle Francophone. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse péri-opératoire et obstétricale. 2008-2009. <http://campus.cerimes.fr/chirurgie-generale/enseignement/thromboses/site/html/cours.pdf>
12. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation : Prévention de la maladie thromboembolique veineuse péri-opératoire et obstétricale : recommandations pour la pratique clinique (RPC) 2005. Page 30-33 http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/2_AFAR_Prevention-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-perioperatoire-et-obstetricale.pdf

13. H. Desmurs, C. Fleury, P. Amaranto, L. Rugeri, M.C. Trzeciak, J. Ninet, Y. Dargaud. Évaluation prospective sur 10 ans du score de Lyon dans la prévention de la maladie thromboembolique chez la femme enceinte. Résultats sur 445 patientes à risque. La revue de médecine interne volume 36, supplément 1, juin 2015, page A61-A62.
14. Haute autorité de santé. La compression médicale dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Décembre 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_le_traitement_de_la_maladie_thromboembolique_veineuse.pdf
15. Elalamy. Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. EMC - Hématologie 2010:1-12 [Article 13-022-D-10].
16. G. Dubar, T. Rackelboom, V. Tsatsaris, A. Mignon. Prééclampsie. Éclampsie. EMC - Anesthésie-Réanimation 2012;9 (2):1-18 [Article 36-980-A-10].
17. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Principales complications de la grossesse : pré-éclampsie et syndrome pré-éclamptique. 2010-2011. http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item17_5/site/html/cours.pdf
18. C.Samier. DESC réanimation médicale. HELLP syndrome : diagnostic et prise en charge. Toulouse. Juin 2009. http://www.medecine.unilim.fr/formini/descreso/toulouse_juin_2009/HELLP_syndrome.pdf
19. V.Pigou, S.Magueur, D.Edouard. Prise en charge du HELLP syndrome. <http://staff.afisar.fr/Congres/topos%202009/hellp%20syndrome%20.pdf>
20. La Revue Médicale suisse. Données récentes sur la physiopathologie de la pré-éclampsie et recommandations pour la prise en charge. 2005. <http://www.revmed.ch/rms/2005/RMS-4/30112>
21. SFAR. Société Française d'anesthésie et de Réanimation. Réanimation des formes graves de prééclampsie. 2000 réactualisé en 2009. <http://sfar.org/reanimation-des-formes-graves-de-preeclampsie/>
22. Réseau « sécurité naissance- naître ensemble » des pays de la Loire. Commissions des anesthésistes-commission obstétricales. Prise en charge de la pré-éclampsie sévère. Avril 2009. <http://www.reseau-naissance.fr/data/mediashare/pr/xuehb7i815ifpdunqsom7souwxdwv6-org.pdf>
23. M. Beaufils, B. Haddad, F. Bavoux. Hypertension artérielle pendant la grossesse : aspects physiopathologiques et pronostic à long terme. EMC - Obstétrique 2006:1-13 [Article 5-036-A-10].
24. M. Beaufils. Hypertensions de la grossesse. EMC - Néphrologie 2008:1-14 [Article 18-046-D-10].
25. V. Tsatsaris, T. Fournier, N. Winer. Physiopathologie de la grossesse. EMC. 2008.
26. S.A.Karumanchi et C.Lam. Mécanismes impliqués dans la pré-éclampsie : progrès récent. 2004. http://www.chu-rouen.fr/page/DOC_113576

- 27.** D. Gallot, V. Sapin. Marqueurs biologiques de la prééclampsie. EMC - Biologie médicale 2012; 7 (3):1-7 [Article 90-10-0637-A].
- 28.** F.Tosetti. Dépistage précoce de la pré-éclampsie- marqueurs biologiques. Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Périnatal. Mars 2014. http://cpdpn.chu-grenoble.fr/sites/cpdpn.chu-grenoble.fr/files/public/depistage-precoce-preeclampsie_f-tosetti_cpdpn-2014_0.pdf
- 29.** Biomnis focus 50. Dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre de la grossesse. Septembre 2014. http://www.biomnis.com/index.php?searchword=focus+50&option=com_search&Itemid=
- 30.** Revue Francophone des Laboratoires n°421. Chloé Trably, René-Charles Rudigoz, Gil Dubernard, Cyril Huissoud. Les troubles biologiques au cours des états pré-éclamptiques : aspects physiopathologiques et cliniques. Avril 2010.
- 31.** S. Ihamouine, A. Winer, O. Kerkeni, P.Y. Robillard, M. Boukerrou, Service de gynécologie, centre de St Pierre. ScienceDirect. Intérêt du Brain Natriuretic Peptid avant l'accouchement chez des parturientes pré-éclamptiques. Septembre 2014. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation Volume 33, Supplement 2, September 2014, Pages A324–A325.
- 32.** Société VIDAL. Evidal: Société VIDAL. <http://www.evidal.fr>
- 33.** Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de pré-éclampsie. Janvier 2009. http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_preeclampsie_fr_BM2.pdf
- 34.** A. Naeimi, M. Rieu, F. Le Guen, L. Marpeau. Sulfate de magnésium en prévention de l'éclampsie : à propos de 105 cas. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 42, numéro 5, pages 322-324 (mai 2014) EMC
- 35.** M.-L. Dayer, A. Vocat, A. Ditisheim, A. Pechère-Bertschi. Pronostic rénovasculaire de la prééclampsie chez la mère et l'enfant. Revue médicale suisse. Septembre 2013. <http://www.revmed.ch/rms/2013/RMS-N-397/Pronostic-reno-vasculaire-de-la-preeclampsie-chez-la-mere-et-l-enfant>

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Algorithme décisionnel de prise en charge d'une thrombophlébite au cours de la grossesse. A. Gaudineau, A. Gorse, N. Sananes, A.-S. Korganow, B. Langer. Accidents thromboemboliques veineux et grossesse. EMC - Obstétrique 2014; 9(4):1-15

Figure 2 : Algorithme décisionnel de prise en charge d'une embolie pulmonaire au cours de la grossesse. A. Gaudineau, A. Gorse, N. Sananes, A.-S. Korganow, B. Langer. Accidents thromboemboliques veineux et grossesse. EMC - Obstétrique 2014; 9(4):1-15

Figure 3 : Schéma de la formation d'une thrombose. <http://www.docteurclic.com/maladie/thrombose-veineuse.aspx>

Figure 4 : Risque de maladie thrombo-embolique veineuse associé aux différentes thrombophilies biologiques pendant la grossesse. . Horellou M-H, et al. Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse. Rev Med Interne (2014).

Figure 5 : Score de prédiction du risque de maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse. . M.-H. Horellou, G. Plu-Bureau, J. Lepercq. Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse. La revue de médecine interne. Volume 36, numéro 3. pages 219-224 (mars 2015).

Figure 6 : Score STRATHEGE de prédiction du risque de maladie thromboembolique veineuse au cours de la grossesse. J.Yver. Prévention de la MTEV et grossesse. GRANTED Réseau Ville Hôpital des Pathologies Vasculaires de Grenoble. Septembre 2011.

Figure 7 : Catégories de risque de maladie thromboembolique veineuse au cours de la grossesse. M.-H. Horellou, G. Plu-Bureau, J. Lepercq. Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse. La revue de médecine interne. Volume 36, numéro 3. pages 219-224 (mars 2015).

Figure 8 : Indication de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse en fonction des catégories de risque. M.-H. Horellou, G. Plu-Bureau, J. Lepercq. Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse. La revue de médecine interne. Volume 36, numéro 3. pages 219-224 (mars 2015).

Figure 9 : Recommandation du port de la contention en fonction de la pathologie thrombotique. Haute autorité de santé. La compression médicale dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Décembre 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_le_traitement_de_la_maladie_thrombo-embolique_veineuse.pdf

Figure 10 : Recommandation des doses d'héparines à administrer. Wee-Shian Chan, MD, Vancouver (C.-B.) Evelyne Rey, MD, Montréal (Québec) Nancy E. Kent, MD, Vancouver (C.-B.) Directive clinique de la SOGC Thromboembolie veineuse et traitement antithrombotique pendant la grossesse n°308, juin 2014

Figure 11 : Algorithme décisionnel de prise en charge de la maladie thromboembolique pendant la grossesse. C. Boyer-Neumann. Hémostase et grossesse. EMC -

Hématologie 2010:1-9 [Article 13-040-A-10].

Figure 12 : Schéma du mode d'action des héparines. Elalamy. Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. EMC - Hématologie 2010:1-12 [Article 13-022-D-10]

Figure 13 : Tableau récapitulatif des différences pharmacocinétiques des héparines. Perrine Ducrocq 2016

Figure 14 : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la pré-éclampsie. M. Beaufils, B. Haddad, F. Bavoux. Hypertension artérielle pendant la grossesse : aspects physiopathologiques et pronostic à long terme. EMC - Obstétrique 2006:1-13 [Article 5-036-A-10].

Figure 15 : étape initiale de l'interaction foetomaternelle est la liaison entre les antigènes HLA trophoblastiques et les cellules NK maternelles.

Figure 16 : Les deux phases du processus conduisant au phénotype pré-éclampsie. M. Beaufils. Hypertensions de la grossesse. EMC - Néphrologie 2008:1-14 [Article 18-046-D-10]

Figure 17 : Schéma des mécanismes possibles d'apparition d'une pré-éclampsie. M. Beaufils, B. Haddad, F. Bavoux. Hypertension artérielle pendant la grossesse : aspects physiopathologiques et pronostic à long terme. EMC - Obstétrique 2006:1-13 [Article 5-036-A-10].

Figure 18 : Taux de PIGF et de sFlt-1 pendant la grossesse et au cours de la pré-éclampsie. D. Gallot, V. Sapin. Marqueurs biologiques de la prééclampsie. EMC - Biologie médicale 2012;7(3):1-7 [Article 90-10-0637-A].

Figure 19 : Variation physiologique de la PAPP-A pendant la grossesse. D. Gallot, V. Sapin. Marqueurs biologiques de la prééclampsie. EMC - Biologie médicale 2012;7(3):1-7 [Article 90-10-0637-A].

Figure 20 : Algorithme décisionnel de prise en charge de la pré-éclampsie au cours de la grossesse. G. Dubar, T. Rackelboom, V. Tsatsaris, A. Mignon. Prééclampsie. Éclampsie. EMC - Anesthésie-Réanimation 2012;9(2):1-18 [Article 36-980-A-10].

Figure 21 : Arbre décisionnel. Critère d'arrêt de la grossesse en fonction de l'âge gestationnel. G. Dubar, T. Rackelboom, V. Tsatsaris, A. Mignon. Prééclampsie. Éclampsie. EMC - Anesthésie-Réanimation 2012;9(2):1-18 [Article 36-980-A-10].

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2016/2017

Nom : DUCROCQ

Prénom : Perrine

Titre de la thèse : Les troubles thromboemboliques et la pré-éclampsie pendant la grossesse

Mots-clés : Maladie thromboembolique veineuse, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombophilie, thrombus, hypercoagulabilité, héparine, pré-éclampsie, éclampsie, HELLP syndrome, hypertension artérielle, placentation, antihypertenseurs, aspirine, sulfate de magnésium

Résumé : Dans ce travail, nous mettons en parallèle deux pathologies graves qui peuvent compliquer une grossesse. En effet, la maladie thromboembolique veineuse et la pré-éclampsie sont encore aujourd'hui responsables de morts maternelles et fœtales dans le monde ainsi que de complications à long terme chez les mères et leurs enfants. Pour mieux les comprendre, nous décrivons tout d'abord quels sont les différents symptômes et complications de ces pathologies et quels sont les moyens diagnostics et examens utilisés pour le dépistage de celles-ci. Nous étudions ensuite comment elles se forment et quels sont les facteurs de risque prédisposant au développement de ces troubles. Nous abordons enfin la prise en charge de ces maladies tant par les moyens préventifs que curatifs. Cette démarche nous permet ainsi de mieux connaître ces pathologies afin de pouvoir conseiller davantage les femmes enceintes.

Membres du jury :

Président : Michel Luyckx, professeur de pharmacie clinique, université Lille2

Assesseur(s) : Nicolas Kambia, maître de conférences en pharmacologie
Université Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Angela Rio, Docteur en pharmacie, Hénin-Beaumont