

MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE PENDANT LA GROSSESSE ET LE POST-PARTUM, FRANCE, 2009-2014

// VENOUS THROMBOEMBOLISM DURING PREGNANCY AND POSTPARTUM, FRANCE, 2009-2014

Valérie Olié¹ (v.olie@invs.sante.fr), Élodie Moutengou¹, Yaya Barry¹, Catherine Deneux-Tharoux^{2,3}, Fabienne Pessione⁴, Geneviève Plu-Bureau^{3,5}

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

² Inserm U1153, Épidémiologie obstétricale périnatale et pédiatrique, Centre de recherche en épidémiologie et statistique de Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France

³ Université Paris-Descartes, Paris, France

⁴ Agence de la biomédecine, Saint-Denis, France

⁵ Hôpital Cochin, hôpitaux universitaires Paris Centre, Service de gynécologie médicale, AP-HP, Paris, France

Soumis le 15.10.2015 // Date of submission: 10.15.2015

Résumé // Abstract

Introduction – La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est l'une des principales complications de la grossesse et la deuxième cause directe de mortalité maternelle. Cependant, il n'existe aucune donnée d'incidence périnatale récente pour la France. L'objectif principal de cette étude était d'estimer l'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire (EP) et de la MVTE hospitalisée pendant la grossesse et dans les 18 semaines suivant l'accouchement.

Méthodes – L'incidence de la MVTE hospitalisée a été estimée à partir des données du PMSI-MCO chaînées avec les données individuelles du Sniiram. Cette incidence a été estimée annuellement, d'une part pour l'EP et d'autre part pour l'ensemble de la MVTE. Une régression de Poisson a été utilisée pour étudier les facteurs de risque d'EP ou de MVTE pendant la grossesse ou le *post-partum* et les évolutions entre 2009 et 2014.

Résultats – En 2013, l'incidence de l'EP et de la MVTE hospitalisée en France était, respectivement, de 0,49 et 1,51 pour 1 000 femmes/année pendant la grossesse et de 1,06 et 2,65 pour 1 000 femmes/année pendant le *post-partum*. L'incidence de l'EP et de la MVTE augmentait régulièrement au cours des trois trimestres de la grossesse, atteignant un maximum dans la semaine suivant l'accouchement. Un sur-risque thromboembolique persistait au moins jusqu'à 10 semaines après l'accouchement. L'incidence de l'EP et, plus globalement, de la MVTE au cours de la grossesse et du *post-partum* a augmenté significativement entre 2009 et 2014. Un âge supérieur à 35 ans, des grossesses multiples, des antécédents de MVTE, un accouchement par césarienne, une forte prématurité et la mort fœtale *in utero* étaient les principaux facteurs de risque thromboembolique pendant la grossesse et le *post-partum*.

Conclusion – La MVTE est une pathologie potentiellement évitable. La mise en place d'une prévention adaptée nécessite une identification minutieuse et individuelle des facteurs de risque chez la femme enceinte. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la durée de la période à risque pendant le *post-partum*, qui semble persister au-delà des six semaines classiquement considérées comme à risque.

Introduction – Venous thromboembolism (VTE) is one of the main complications of pregnancy and the second direct cause of maternal mortality. However, there is no recent estimation of the incidence of perinatal VTE in France. The main objective of this study was to estimate the annual incidence of hospitalized pulmonary embolism (PE) and VTE during pregnancy and 18 weeks after delivery.

Methods – The incidence of hospitalized VTE between 2009 and 2013 was estimated from the PMSI-MCO data chained with individual consumption data of the SNIIRAM database. The incidence is estimated annually for PE and VTE globally. The ratio between crude incidence rate of two exposure groups was calculated to allow a comparison. Poisson regression was used to estimate risk-adjusted PE or VTE during pregnancy or postpartum between 2009 and 2014.

Results – The incidence of hospitalized PE and VTE in France was respectively 0.49 and 1.51 per 1,000 women/year during pregnancy, and of 1.06 and 2.65 per 1,000 women/year during the postpartum. The incidence of PE and VTE increased steadily over the three quarters of pregnancy, reaching a maximum in the week following the birth. An excess of thromboembolic risk persisted beyond 10 weeks after delivery. The impact of the EP and more generally of VTE during pregnancy and postpartum increased significantly between 2009 and 2014. An age over 35, multiple pregnancies, history of VTE, delivery by cesarean, high prematurity or fetal death *in utero* were the main risk factors for thromboembolism during pregnancy and the postpartum period.

Conclusion – The establishment of an appropriate prevention requires careful and individual identification of the risk of VTE, a potentially preventable disease, in order to oppose the increase in the incidence of hospitalized VTE. Further studies are needed to assess the duration of the period at risk for postpartum, which seems to persist beyond the six weeks commonly considered.

Mots-clés : Maladie veineuse thromboembolique, Embolie pulmonaire, Incidence, Grossesse, Post-partum, France
// **Keywords:** Venous thromboembolism, Pulmonary embolism, Incidence, Pregnancy, Postpartum, France

Introduction

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est l'une des principales pathologies de la grossesse et du *post-partum*¹. Composée de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de sa complication principale, l'embolie pulmonaire (EP), la MVTE représente en France la deuxième cause directe de mortalité maternelle, derrière les hémorragies, et la seule pour laquelle le nombre de décès n'a pas diminué au cours des dix dernières années (30 décès entre 2007 et 2009)². En plus du risque léthal lié à cette pathologie, la MVTE est plus difficile à diagnostiquer chez la femme enceinte du fait de symptômes non spécifiques pouvant, pour certains, se confondre avec ceux de la grossesse elle-même. Enfin, en raison de l'effet tératogène fœtal du traitement par antivitamines K (AVK), notamment au premier trimestre, la MVTE est également plus complexe à traiter.

L'augmentation du risque de MVTE pendant la grossesse s'explique par un état d'hypercoagulabilité acquise, lié à des modifications majeures de l'hémostase, qui protège les femmes d'hémorragies massives lors de la délivrance³. De plus, la stase veineuse par compression de l'utérus gravide, notamment au dernier trimestre, ainsi que les lésions vasculaires lors de l'accouchement constituent également des facteurs favorisant de complications thromboemboliques¹. D'autres facteurs comme un âge supérieur à 35 ans, l'obésité, les thrombophilies biologiques, les antécédents thromboemboliques veineux, personnels et familiaux, et les grossesses multiples sont également associés à une augmentation du risque de MVTE chez la femme enceinte⁴⁻⁶. Dans le *post-partum*, le mode d'accouchement, notamment les césariennes, les infections et les hémorragies ont également été bien décrits comme facteurs de risque^{7,8}.

Bien que le poids de cette pathologie chez la femme enceinte soit important, la MVTE obstétricale et, plus encore, l'EP restent des événements relativement rares et de ce fait difficiles à mesurer⁶. Une méta-analyse des données récentes a estimé l'incidence de la MVTE à 1,2/1 000 cas pendant la grossesse et 4,2/1 000 cas pendant le *post-partum*⁹. Concernant l'EP, l'incidence a été estimée entre 0,06 et 0,11/1 000 cas pendant la grossesse et entre 0,45 et 1,6/1 000 cas pendant le *post-partum*^{7,10}. Dans le cadre d'une grossesse spontanée, l'incidence de la MVTE semblait augmenter au cours des trois trimestres, pour atteindre un maximum au moment de l'accouchement et dans les quelques jours suivants^{9,11,12}. Cependant, ces résultats restent controversés. Certaines études n'ont pas mis en évidence de différence d'incidence au cours des trois trimestres, d'autres un risque plus élevé durant le premier trimestre¹. Dans le *post-partum*, le risque de MVTE atteignait un maximum dans les deux semaines suivant l'accouchement, puis diminuait progressivement pendant les quatre semaines suivantes^{7,13}. Deux études ont récemment mis en évidence une augmentation du risque thromboembolique au-delà des six semaines

de *post-partum* et jusqu'à 12 semaines^{13,14}. En France, aucune donnée d'incidence récente de la MVTE dans le *post-partum* n'a été rapportée.

Dans ce contexte, l'objectif principal de notre étude était d'estimer l'incidence annuelle de l'EP et, plus largement, de la MVTE hospitalisée en France en 2013, pendant la grossesse et les 18 semaines suivant l'accouchement. Les objectifs secondaires étaient d'en étudier les évolutions récentes et de décrire, durant cette période, les principaux facteurs de risque associés à la survenue de cette pathologie.

Méthodes

Population d'étude et mesure de l'exposition

Les femmes domiciliées en France métropolitaine et dans les DOM, à l'exception de Mayotte, ayant été hospitalisées pour un accouchement (naissance vivante ou interruption médicale de grossesse - IMG - de plus de 22 semaines) ou pour un soin post-accouchement, entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 août 2014, ont été incluses dans une cohorte. Elles ont été considérées comme exposées pendant toute la durée de la grossesse et pendant les 18 semaines suivant la date de l'accouchement.

Sources de données

Les événements d'intérêt (hospitalisation pour une thrombose veineuse ou une EP) étaient repérés à partir des données nationales d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (PMSI-MCO).

Cette base fournit des informations (diagnostics, actes...) relatifs aux séjours de tous les patients hospitalisés en France. Les séjours hospitaliers pour une même patiente ont été chaînés entre eux. Certaines données individuelles de notre étude sont issues des données du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (Sniiram). Le Sniiram contient des données individualisées et anonymes relatives aux remboursements des soins de plus de 99% des résidents en France et chaînés avec les données d'hospitalisation.

Données recueillies

Différents types de données ont été recueillies à partir des bases du PMSI et du Sniiram :

- des données démographiques : âge maternel, région de domicile, couverture sociale par la Couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) ;
- les caractéristiques de la grossesse : grossesses multiples, parité (uniquement disponible pour les accouchements par voie basse et sans précision du niveau de multiparité) ;
- les caractéristiques de l'accouchement : âge gestationnel, actes thérapeutiques renseignant notamment sur le mode d'accouchement ;

- les antécédents d'hospitalisation avec un diagnostic principal (DP), associé (DA) ou relié (DR) de MVTE depuis 2006, codés au moyen de la 10^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10).

Identification des grossesses

Les grossesses ont été identifiées par la présence d'un séjour hospitalier (PMSI) associé à une fin de grossesse de plus de 22 semaines (naissance vivante ou IMG). Les séjours devaient avoir un DP, DA ou DR codé en Z37 « Résultat de l'accouchement » ou Z39 « Soins et examens en *post-partum* ».

La date précise de l'accouchement a été calculée en ajoutant, à la date d'entrée du séjour d'accouchement, le délai (en jours) entre la date d'entrée du séjour et l'acte d'accouchement. Le calcul de la date précise de l'accouchement permettait une distinction nette des deux périodes : grossesse et *post-partum*. La date présumée de début de grossesse a été calculée en retranchant, à la date d'accouchement, l'âge gestationnel de la femme plus 14 jours. Pour les femmes dont l'âge gestationnel était manquant (0,4% des femmes), un âge gestationnel de 40 semaines a été imputé.

Identification des hospitalisations pour EP et MVTE

Les événements d'intérêt ont été identifiés grâce aux données d'hospitalisation du PMSI. L'événement d'intérêt principal retenu était l'EP. L'EP pouvait être associée ou non à une TVP. Elle a été identifiée par un DP, DA ou DR codé en O88.2 (embolie obstétricale par caillot sanguin) ou I26 (embolie pulmonaire).

La MVTE, l'événement d'intérêt secondaire, regroupait les EP associées ou non à une TVP et les TVP seules. Elle a été identifiée par un DP, DA ou DR d'EP ou de TVP, codés en O22.3 (phlébothrombose profonde au cours de la grossesse), O87.1 (phlébothrombose profonde au cours de la puerpéralité), I80.1 (phlébite et thrombophlébite de la veine fémorale), I80.2 (phlébite et thrombophlébite d'autres vaisseaux profonds des membres inférieurs), I80.3 (phlébite et thrombophlébite des membres inférieurs, sans précision), I80.8 (phlébite et thrombophlébite d'autres localisations). Les thromboses veineuses cérébrales n'ont pas été incluses dans cette analyse.

Analyses statistiques

Les taux bruts d'incidence de l'EP et de la MVTE ont été calculés en rapportant le nombre de cas au nombre de personnes-temps (femmes/année) exposées au cours des deux périodes de suivi de l'étude : la grossesse et les 18 semaines suivant l'accouchement. Un taux d'incidence et son intervalle de confiance ont été calculés globalement (grossesse + *post-partum*) pour chaque année, entre 2009 et 2014. L'évolution annuelle moyenne de l'incidence de la MVTE et de l'EP sur cette période a été estimée par une régression de Poisson avec le logarithme des personnes-temps exposées en variable *offset*.

Pour l'année 2013, l'incidence a été estimée séparément pour la grossesse et le *post-partum*. L'incidence de l'EP et de la MVTE a ensuite été calculée en fonction des caractéristiques maternelles, des caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement pendant la grossesse et le *post-partum*.

Les facteurs de risque potentiels de chacune des deux périodes ont été identifiés par une analyse univariée basée sur le calcul du rapport d'incidence (*incidence rate ratio* : IRR) et de son intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les facteurs de risque significatifs au risque de 5% identifiés par cette analyse ont été introduits dans une analyse multivariée. Ainsi, le modèle a été ajusté sur l'âge maternel, la CMU-C, les antécédents de MVTE et les grossesses multiples pour l'analyse des facteurs de risque de la grossesse, et sur l'âge maternel, la CMU-C, les antécédents de MVTE, les grossesses multiples, l'issue de la grossesse, la prématurité et le mode d'accouchement pour l'analyse des facteurs de risque du *post-partum*. La modélisation utilisée était une régression de Poisson.

Une incidence de la MVTE chez les femmes en âge de procréer (15-44 ans) non enceintes a également été estimée comme référence, en divisant le nombre de femmes non enceintes hospitalisées pour MVTE par le nombre de femmes/année exposées.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS® Entreprise Guide, version 4.3.

Résultats

Patientes hospitalisées pour MVTE pendant la grossesse et le *post-partum* en 2013

En 2013, 788 439 femmes résidant en France ont accouché. Parmi elles, 561 femmes ont été hospitalisées pour une EP (272 pendant la grossesse et 289 pendant le *post-partum*) (tableau 1). Lorsqu'on élargissait les événements aux MVTE, 1 570 femmes hospitalisées étaient comptabilisées en 2013 (848 pendant la grossesse et 722 pendant le *post-partum*). La moyenne d'âge des femmes hospitalisées était de 31,0 ans pour l'EP et de 30,7 ans pour la MVTE.

Incidence annuelle des patientes hospitalisées pour MVTE pendant la grossesse et le *post-partum* en 2013

En 2013, l'incidence annuelle des patientes hospitalisées pendant la grossesse était de 0,49 pour 1 000 femmes/année pour l'EP et de 1,51 pour 1 000 femmes/année pour la MVTE. Pendant le *post-partum*, l'incidence s'élevait à 1,06 et 2,65 pour 1 000 femmes/année pour l'EP et la MVTE, respectivement.

L'incidence de l'EP hospitalisée n'était pas constante au cours de la grossesse et du *post-partum* : une augmentation au cours des trois trimestres était observée, l'incidence atteignant un maximum (3,10 pour 1 000 femmes/année) dans la semaine suivant l'accouchement (figure 1a). Celle-ci diminuait

Tableau 1

Incidence annuelle de l'embolie pulmonaire (EP) et de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) pendant la grossesse et le *post-partum* en fonction des caractéristiques maternelles, de la grossesse et de l'accouchement, France, 2013

	Grossesse										Post-partum									
	EP					MVTE					EP					MVTE				
	N	Incidence*	IRR	IC95%	N	Incidence*	IRR	IC95%	N	Incidence*	IRR	IC95%	N	Incidence*	IRR	IC95%	N	Incidence*	IRR	IC95%
Caractéristiques maternelles	N total																			
Âge maternel																				
<25 ans	129 285	32	0,35	1,00	122	1,32	1,00		37	0,83	1,00		95	2,12	1,00					
25-34 ans	505 436	155	0,43	1,23	507	1,41	1,07	[0,88-1,30]	178	1,02	1,23	[0,86-1,75]	451	2,59	1,22	[0,98-1,52]				
35-44 ans	152 078	85	0,79	2,26	216	2,00	1,52	[1,21-1,89]	74	1,41	1,70	[1,14-2,52]	174	3,30	1,56	[1,21-2,00]				
>44 ans	1 640	0	0	-	3	2,63	1,99	[0,63-6,26]	0	0	-	-	2	3,52	1,66	[0,41-6,74]				
Bénéfice de la CMU-C																				
Non	645 479	213	0,46	1,00	665	1,45	1,00		227	1,02	1,00		569	2,55	1,00					
Oui	134 064	58	0,61	1,33	179	1,89	1,30	[1,11-1,54]	60	1,29	1,26	[0,95-1,68]	145	3,13	1,23	[1,02-1,47]				
Parité																				
Primipare	266 241	53	0,28	1,00	238	1,24	1,00		53	0,58	1,00		175	1,90	1,00					
Multipare	360 198	120	0,47	1,68	319	1,25	0,99	[0,84-1,17]	104	0,83	1,43	[1,03-1,99]	291	2,33	1,23	[1,02-1,48]				
Antécédents d'hospitalisation pour MVTE																				
Non	786 837	249	0,45	1,00	782	1,4	1,00		274	1,01	1,00		687	2,52	1,00					
Oui	1 602	23	20,53	23,15	66	58,92	35,76	[27,82-45,98]	15	27,85	26,78	[15,93-45,04]	35	63,12	25,05	[17,83-35,18]				
Caractéristiques de la grossesse																				
Grossesse																				
Simple	774 506	251	0,46	1,00	797	1,46	1,00		270	1,01	1,00		687	2,56	1,00					
Multiple	13 492	20	2,30	5,00	50	5,76	3,95	[2,96-5,25]	18	3,85	3,81	[2,37-6,14]	33	7,07	2,76	[1,95-3,90]				
Issue de la grossesse																				
Enfant né vivant	781 456	-	-	-	-	-	-	-	277	1,02	1,00		700	2,59	1,00					
Mort fœtale <i>in utero</i>	3 809	-	-	-	-	-	-	-	9	6,83	6,70	[3,45-13,01]	14	10,61	4,10	[2,42-6,94]				
Terme de la grossesse																				
22-27 semaines	5 727	-	-	-	-	-	-	-	10	5,04	5,73	[3,04-10,80]	16	8,07	3,43	[2,09-5,64]				
28-32 semaines	8 195	-	-	-	-	-	-	-	23	8,11	9,22	[5,99-14,18]	28	9,87	4,20	[2,87-6,14]				
33-37 semaines	90 635	-	-	-	-	-	-	-	47	1,50	1,70	[1,24-2,34]	122	3,89	1,66	[1,36-2,01]				
37-42 semaines	683 882	-	-	-	-	-	-	-	209	0,88	1,00		556	2,35	1,00					
Caractéristiques de l'accouchement																				
Mode d'accouchement																				
Voie basse	626 430	-	-	-	-	-	-	-	157	0,72	1,00		466	2,15	1,00					
Césarienne programmée	74 822	-	-	-	-	-	-	-	43	2,26	3,14	[2,24-4,40]	63	3,31	1,54	[1,18-2,00]				
Césarienne au cours du travail	55 009	-	-	-	-	-	-	-	47	1,82	2,53	[1,82-3,50]	104	4,02	1,87	[1,51-2,31]				
Césarienne en urgence	29 079	-	-	-	-	-	-	-	40	3,97	5,51	[3,90-7,80]	85	8,44	3,93	[3,12-4,95]				

IRR : *incidence rate ratio* ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

* Pour 1 000 femmes/année.

ensuite progressivement, pour retrouver un niveau équivalent à celui des femmes non enceintes de cette tranche d'âge entre la 8^e et la 13^e semaine du *post-partum*. Un profil assez semblable était retrouvé pour la MVTE, avec un pic atteignant une incidence de 24,14/1 000 femmes/année dans la 1^{ère} semaine du *post-partum*, et un retour au niveau de la population générale entre la 10^e et la 12^e semaine (figure 1b).

Facteurs de risque d'EP et de MVTE au cours de la grossesse et du *post-partum* en 2013

Pendant la grossesse, un âge supérieur à 35 ans, le bénéfice de la CMU-C, les grossesses multiples, la multiparité et les antécédents d'hospitalisation pour MVTE étaient des facteurs de risque d'hospitalisation pour EP, et plus largement de MVTE, dans l'analyse univariée (tableau 1). Dans l'analyse multivariée,

les risques relatifs (RR) associés à chacun de ces facteurs restaient significatifs en dehors de la multiparité (tableau 2). Les antécédents d'hospitalisation pour MVTE (RR=45,99 ; IC95%:29,98-70,57) et les grossesses multiples (RR=4,28 ; IC95%:2,71-6,75) constituaient les deux plus importants facteurs de risque d'EP. Les résultats étaient semblables pour la MVTE.

Pendant le *post-partum*, un âge supérieur à 35 ans, les grossesses multiples, la multiparité, les césariennes, les antécédents d'hospitalisation pour MVTE mais également la prématurité de l'enfant et les morts fœtales *in utero* augmentaient le risque d'hospitalisations pour une EP et une MVTE (tableau 1). Après ajustement, les antécédents d'hospitalisation pour MVTE (RR=23,31 ; IC95%:13,59-39,98) et les morts fœtales *in utero* (RR=4,34 ; IC95%:2,08-9,05) étaient

Figure 1

Évolution de l'incidence de l'embolie pulmonaire (EP) (1a) et de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) (1b) hospitalisées au cours de la grossesse et dans les 18 semaines suivant l'accouchement, France, 2013

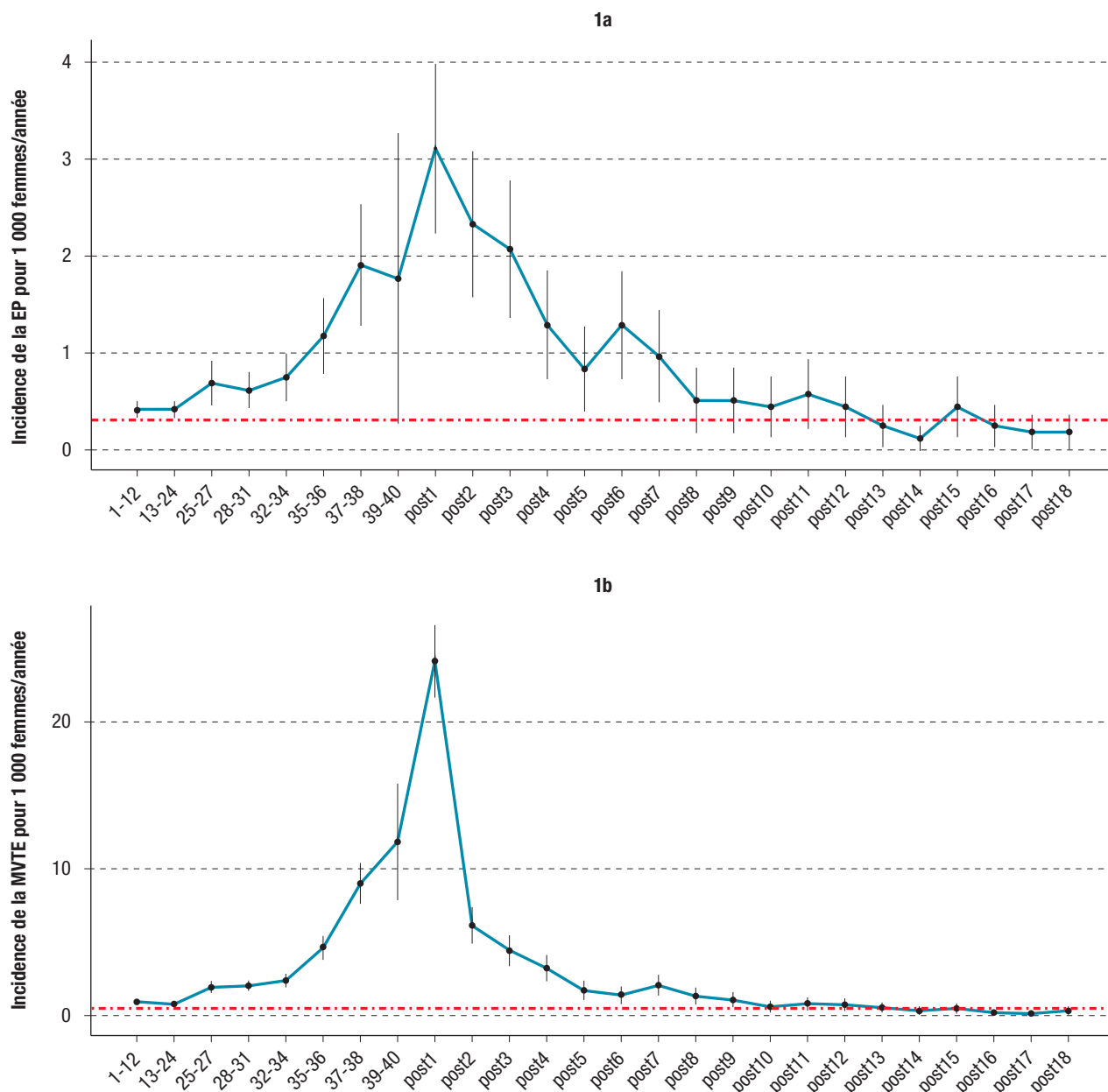


Tableau 2

Facteurs de risque d'embolie pulmonaire (EP) et de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) pendant la grossesse et le *post-partum*, France, 2013

	Grossesse*						Post-partum**					
	EP			MVTE			EP			MVTE		
	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
Caractéristiques maternelles												
Âge >35 ans	1,76	[1,36-2,28]	<0,0001	1,38	[1,18-1,61]	<0,0001	1,28	[0,98-1,67]	0,07	1,24	[1,04-1,47]	0,02
Bénéficiaire de la CMU-C	1,48	[1,10-1,98]	0,009	1,40	[1,18-1,66]	<0,0001	1,26	[0,95-1,69]	0,11	1,25	[1,04-1,51]	0,02
Antécédents de MVTE	45,99	[29,98-70,57]	<0,0001	39,50	[30,42-51,28]	<0,0001	23,31	[13,59-39,98]	<0,0001	21,48	[14,97-30,83]	<0,0001
Multiparité	1,33	[0,94-1,88]	0,11	0,82	[0,68-0,98]	0,03	1,31	[0,92-1,87]	0,14	1,05	[0,86-1,29]	0,6
Caractéristiques de la grossesse												
Grossesse multiple	4,28	[2,71-6,75]	<0,0001	3,39	[2,54-4,53]	<0,0001	2,01	[1,21-3,35]	0,007	1,67	[1,15-2,43]	0,003
Issue de la grossesse												
Mort fœtale <i>in utero</i>	-	-	-	-	-	-	4,34	[2,08-9,05]	<0,0001	3,05	[1,73-5,40]	0,0001
Prématurité												
Faible prématurité [‡]	-	-	-	-	-	-	1,46	[1,08-1,98]	0,02	1,33	[1,09-1,63]	0,005
Grande prématurité [§]	-	-	-	-	-	-	2,21	[0,92-5,25]	0,07	1,46	[0,72-2,97]	0,29
Mode de délivrance												
Césarienne programmée	-	-	-	-	-	-	2,84	[2,01-4,01]	<0,0001	1,41	[1,08-1,84]	0,01
Césarienne au cours du travail	-	-	-	-	-	-	2,32	[1,67-3,25]	<0,0001	1,81	[1,46-2,24]	<0,0001
Césarienne en urgence	-	-	-	-	-	-	4,08	[2,82-5,91]	<0,0001	3,22	[2,52-4,12]	<0,0001

RR : risque relatif ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

* Ajusté sur l'âge maternel, la CMU-C, les antécédents de MVTE, les grossesses multiples.

** Ajusté sur l'âge maternel, la CMU-C, les antécédents de MVTE, les grossesses multiples, l'issue de la grossesse, la prématurité et le mode d'accouchement.

‡ Âge gestationnel inférieur ou égal à 27 semaines.

§ Âge gestationnel compris entre 28 et 37 semaines.

les facteurs de risque majeurs d'EP (tableau 2). Les césariennes étaient également fortement associées à une augmentation du risque d'EP, d'autant plus quand la césarienne était pratiquée en urgence (RR=4,08 ; IC95%:[2,82-5,91]).

Évolution de l'incidence annuelle de l'EP et de la MVTE hospitalisée entre 2009 et 2014

Entre 2009 et 2014, une augmentation régulière et significative de l'incidence de l'EP hospitalisée pendant la grossesse et le *post-partum* a été observée, passant de 0,51/1 000 en 2009 à 0,56/1 000 en 2014 (figure 2). L'évolution annuelle moyenne était de 2,0%/an sur la période d'étude. Des tendances similaires étaient

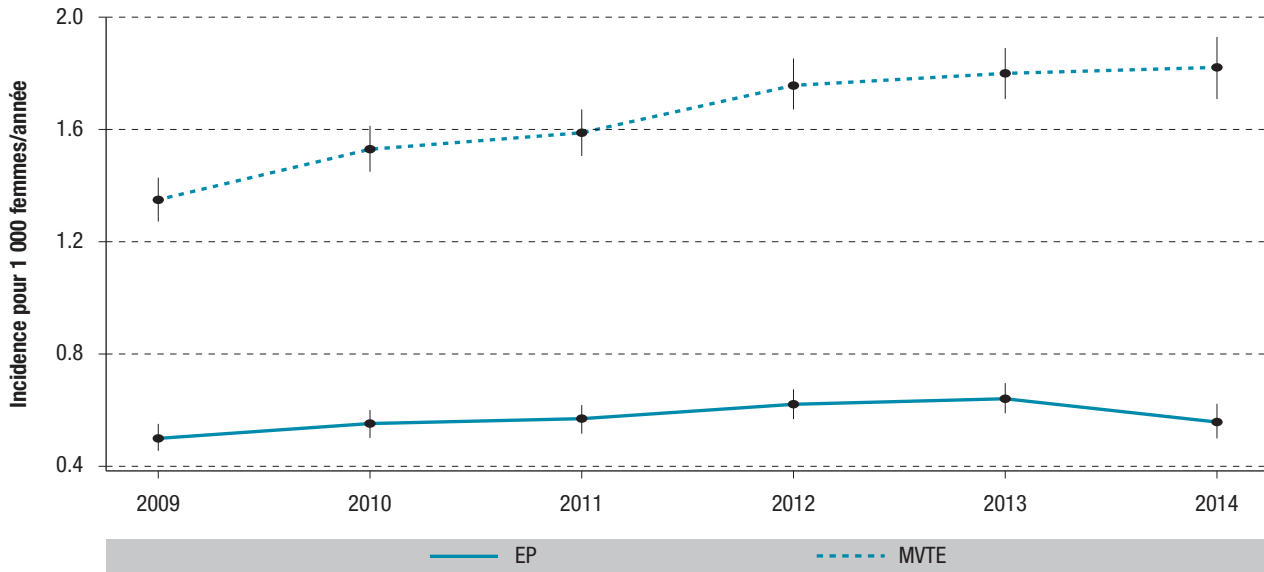
observées lorsque l'on considérait la MVTE hospitalisée avec une augmentation significative de 7,0%/an sur la même période.

Discussion

En 2013, en France, l'incidence de l'EP et de la MVTE hospitalisée était de 0,49 et 1,51 pour 1 000 femmes/année pendant la grossesse et de 1,06 et 2,65 pour 1 000 femmes/année pendant le *post-partum*. L'incidence de l'EP et de la MVTE augmentait régulièrement au cours des trois trimestres de la grossesse, atteignant un maximum dans la semaine suivant l'accouchement. Un sur-risque

Figure 2

Évolution de l'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire (EP) et de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) hospitalisée pendant la grossesse et le *post-partum*, France, 2009-2014



thromboembolique persistait jusqu'à 12 semaines après l'accouchement. L'incidence de l'EP et de la MVTE au cours de la grossesse et du *post-partum* a augmenté significativement entre 2009 et 2014.

Les estimations de l'incidence de la MVTE pendant la grossesse sont très variables d'une étude à l'autre en fonction de l'ancienneté de celles-ci, de la durée considérée de *post-partum* et du niveau de validation des événements, rendant les comparaisons difficiles. Cependant, une méta-analyse de données postérieures à 2005 estimait l'incidence de la MVTE à 1,2 pour 1 000 femmes/année pendant la grossesse et à 4,2 pour 1 000 femmes/année pendant le *post-partum*⁹. Ces résultats sont proches des résultats obtenus dans notre étude. Une étude américaine, réalisée à partir d'une cohorte de patientes ayant eu un premier événement validé de MVTE, n'était pas incluse dans cette méta-analyse. Celle-ci décrivait des taux d'incidence d'EP et de MVTE plus bas que ceux estimés ici pendant la grossesse (0,11 et 0,96 pour 1 000 femmes/année respectivement) mais un taux plus élevé dans le *post-partum* (1,6 et 5,11 pour 1 000 femmes/année respectivement)¹⁰. Enfin, les estimations d'incidence d'une étude norvégienne, réalisée à partir d'un registre, étaient beaucoup plus basses que dans notre étude (0,06 et 0,49/1 000 respectivement pendant la grossesse et 0,22 et 0,51/1 000 dans le *post-partum*)^{11,12}. Dans cette étude, contrairement à la plupart des autres, l'incidence pendant le *post-partum* n'était pas supérieure à celle pendant la grossesse. Cela pourrait s'expliquer, en partie, par un taux de césarienne très bas en Norvège (12,6% en moyenne entre 1990 et 2003) comparativement à la France (20,2% en 2013).

L'augmentation de l'incidence de l'EP et de la MVTE au cours des trois trimestres de la grossesse, mise en évidence dans notre étude, est cohérente avec les résultats de plusieurs études récentes^{12,15,16}.

En revanche, la persistance d'un risque accru d'EP et de MVTE au-delà des 6 semaines classiquement considérées pour le *post-partum*, n'a été que récemment rapportée¹⁴. Dans notre étude, le risque ne redevenait équivalent à celui des femmes de la même tranche d'âge non enceintes qu'autour de la 12^e semaine du *post-partum*.

Ces résultats sont biologiquement plausibles et aujourd'hui bien documentés¹. En effet, les trois mécanismes pouvant concourir à la formation d'un thrombus, décrit dans la triade de Virchow dès 1865, sont réunis pendant cette période : l'hypercoagulabilité, la stase veineuse et les lésions vasculaires. La normalisation des paramètres de l'hémostase en 4 à 6 semaines ne permet toutefois pas d'atteindre un risque thromboembolique équivalent à celui des femmes non enceintes dans notre étude.

Les facteurs de risque associés à une augmentation de l'incidence de l'EP et de la MVTE obstétricale dans notre étude ont été mis en évidence dans plusieurs travaux. Un âge maternel supérieur à 35 ans était associé à une augmentation du risque thromboembolique. Ceci s'explique par une augmentation du risque thromboembolique avec l'âge, indépendante de la grossesse, et par des comorbidités plus nombreuses chez les femmes enceintes après 35 ans^{12,17}. L'accouchement par césarienne était également associé à un risque accru d'EP et de MVTE au cours du *post-partum*, comme tout contexte post-opératoire : la césarienne est associée à des lésions de la paroi vasculaire plus importantes qu'un accouchement par voie basse, d'autant plus si celle-ci est réalisée en urgence⁴. De plus, certaines études ont mis en évidence une moindre mobilité après un accouchement par césarienne par rapport aux accouchements par voie basse, ceci pouvant participer à l'augmentation du risque de MVTE dans le *post-partum*¹⁸. Certaines études n'ont pas mis en évidence de risque thromboembolique

augmenté chez les femmes césariées, possiblement en raison de la prophylaxie indiquée en cas de césarienne programmée⁷. Les antécédents personnels de MVTE sont communément admis comme un facteur majeur de récurrence, ce qui est cohérent avec nos résultats^{19,20}. Les grossesses multiples et la prématurité sont également classiquement rapportées comme des facteurs de risque thrombotique pendant la grossesse et le *post-partum*^{7,8,12,21}. Dans notre étude, la faible prématurité était associée à une augmentation significative du risque d'EP. Il est probable que l'augmentation du risque en cas d'accouchement prématuré soit, en grande partie, liée aux causes maternelles de la prématurité (diabète gestationnel, hypertension artérielle, infections...) ou aux mesures mises en œuvre pour l'éviter. En effet, une immobilisation stricte peut-être recommandée lors d'une menace d'accouchement prématuré et pourrait participer à une augmentation du risque de MVTE.

Les évolutions de l'incidence de la MVTE, depuis le milieu des années 2000, ont été peu étudiées. Aux États-Unis et en Écosse, une augmentation de l'incidence pendant la grossesse et le *post-partum* a été observée lors des périodes 1994-2009 et 1980-2005, respectivement^{4,22,23}. Cette augmentation de l'incidence de l'EP hospitalisée est également observée hors du contexte obstétrical. Elle pourrait résulter d'une augmentation du recours à l'angiographe multispiralé, qui permet la visualisation d'un plus grand nombre d'embolies sous-segmentaires que l'angiographe monobarrette ou la scintigraphie pulmonaire ; ces embolies n'ont cependant pas toujours de réelle signification clinique. Une réelle augmentation de l'incidence de la MVTE hospitalisée chez la femme enceinte n'est toutefois pas à exclure, dans la mesure où le nombre de décès maternels par MVTE est la seule cause de mortalité maternelle directe à ne pas avoir diminué entre 2000 et 2009 en France². Cela pourrait résulter d'un nombre croissant de comorbidités chez la femme enceinte. Cependant, la proportion d'accouchements par césarienne ainsi que l'âge maternel n'ont pas augmenté entre 2009 et 2014 et ne peuvent expliquer cette hausse. En revanche, une hausse du pourcentage d'enfants nés prématurément pourrait être, en partie, impliquée dans cette augmentation. La qualité métrologique du PMSI n'ayant pas subi de modification majeure entre 2009 et 2014, elle ne permet pas d'expliquer la hausse observée.

Forces et limites de l'étude

Notre étude fournit une première estimation nationale de l'incidence de l'EP et de la MVTE hospitalisée au cours de la grossesse et du *post-partum*. L'amélioration de la qualité des bases médico-administratives, notamment d'hospitalisation, dont la couverture populationnelle est quasi-exhaustive, permet de disposer d'un outil suffisamment puissant pour estimer cette incidence dans la population à haut risque vasculaire que constituent les femmes enceintes. Cependant, plusieurs limites méthodologiques méritent d'être relevées. Premièrement, aucune étude complète de validation du codage de l'EP et de la MVTE dans le PMSI n'a été réalisée.

Des premières données, hors contexte obstétrical, suggèrent néanmoins une bonne sensibilité des codes CIM-10 de l'EP (89%)²⁴. Cette sensibilité était en revanche assez basse pour la thrombose veineuse (58%). Une deuxième étude évaluant uniquement la valeur prédictive positive (VPP) de l'EP obstétricale l'estimait à 64%²⁵. Cependant, cette étude étant menée sur un nombre restreint d'établissements, uniquement pour le code O88.2 et sans estimation associée de la sensibilité, ne permet pas de déterminer la qualité métrologique et la validité des codes de la MVTE utilisés dans notre étude. Les fausses couches précoces et certains avortements n'étant pas toujours repérables dans les bases d'hospitalisation, nous avons donc choisi de nous limiter aux grossesses de plus de 22 semaines. Cela a pu conduire à une sous-estimation de l'incidence de la MVTE au cours de la grossesse dans notre approche. Une autre limite est l'absence de nombreuses variables d'ajustement comme l'indice de masse corporelle maternel, le statut tabagique, l'allaitement, les antécédents familiaux ou les thrombophilies biologiques, qui constituent des facteurs de risque connus de MVTE pendant la grossesse. Pour les événements survenant en fin de grossesse, au cours du même séjour que l'accouchement, il n'était pas possible de déterminer si l'événement avait eu lieu avant ou après l'accouchement. Cela a pu conduire à des erreurs de classement pour certains événements entre la grossesse et le *post-partum*. Enfin, les données de remboursement des actes d'imagerie médicale en ville (sans en connaître le résultat) et la délivrance d'anticoagulants de type HBPM (héparines de bas poids moléculaire) n'étant pas suffisantes pour identifier avec certitude des événements non hospitalisés, seules les TVP ou les EP ayant donné lieu à une hospitalisation ont été prises en compte dans cette étude.

Conclusion

La MVTE reste l'une des principales complications potentiellement fatale de la grossesse et du *post-partum*. Son incidence a augmenté significativement entre 2009 et 2014, pour la fraction hospitalisée. Pathologie potentiellement évitable, la mise en place d'une prévention adaptée nécessite une identification minutieuse et individuelle des facteurs de risque de MVTE chez la femme enceinte. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la durée de la période à risque au-delà des 6 semaines de *post-partum* classiquement considérées comme à risque. ■

Références

- [1] Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet*. 2010;375(9713):500-12.
- [2] Saucedo M, Deneux-Tharoux C, Bouvier-Colle MH ; Le Comité national d'experts sur la mortalité maternelle. Maternal mortality in France, 2007-2009. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2013;42(7):613-27.
- [3] Boyer-Neumann C. Hémostasie et grossesse. *EMC-Hematol*. 2005;2(2):132-43.
- [4] James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):326-31.

- [5] Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008;359(19):2025-33.
- [6] Benhamou D, Mignon A, Aya G, Brichant JF, Bonnin M, Chaleur C, *et al*. Prophylaxis of thromboembolic complications in obstetrics and gynaecology. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005;24(8):911-20.
- [7] Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):998-1003.
- [8] Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J, Nielsen AK, Rothman KJ, *et al*. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One*. 2014;9(5):e96495.
- [9] Abdul Sultan A, Tata LJ, Grainge MJ, West J. The incidence of first venous thromboembolism in and around pregnancy using linked primary and secondary care data: a population based cohort study from England and comparative meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(7):e70310.
- [10] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):697-706.
- [11] Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(2):304-9.
- [12] Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium - a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2):233-7.
- [13] Abdul Sultan A, Grainge MJ, West J, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood*. 2014;124(18):2872-80.
- [14] Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1307-15.
- [15] Virkus RA, Løkkegaard EC, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J, Bjerregaard L, Skovlund CW, *et al*. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperal period: a study of 1 210 events. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(10):1135-42.
- [16] Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):366-73.
- [17] Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, *et al*. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*. 2013;121(19):3953-61.
- [18] Sharma R, Atkin H, Mackillop L, Paterson-Brown S. Assessment of the mobility of mothers postpartum to identify those at greatest risk of venous thromboembolism. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(5):461-3.
- [19] De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannuci P, *et al*. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol*. 2006;135(3):386-91.
- [20] Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, *et al*. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):949-54.
- [21] Abdul Sultan A, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ*. 2013;347:f6099.
- [22] Ghaji N, Boulet SL, Tepper N, Hooper WC. Trends in venous thromboembolism among pregnancy-related hospitalizations, United States, 1994-2009. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):433-8.
- [23] Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(2):223-9.
- [24] Casez P, Labarère J, Sevestre MA, Haddouche M, Courtois X, Mercier S, *et al*. ICD-10 hospital discharge diagnosis codes were sensitive for identifying pulmonary embolism but not deep vein thrombosis. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(7):790-7.
- [25] Chantry AA, Deneux-Tharaux C, Cans C, Ego A, Quantin C, Bouvier-Colle MH; GRACE study group. Hospital discharge data can be used for monitoring procedures and intensive care related to severe maternal morbidity. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(9):1014-22.

Citer cet article

Olié V, Moutengou E, Barry Y, Deneux-Tharaux C, Pessione F, Plu-Bureau G. Maladie veineuse thromboembolique pendant la grossesse et le *post-partum*, France, 2009-2014. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(7-8):139-47. http://www.invs.sante.fr/beh/2016/7-8/2016_7-8_6.html