

# Maladie thromboembolique veineuse et grossesse: diagnostic, traitement et suivi

Dr MATTEO VECCHIO<sup>a</sup>, Dre CÉCILE GUENOT<sup>b</sup>, Dr SAMUEL STAUBLI<sup>a</sup>, Dre MATHILDE GAVILLET<sup>c</sup>,  
Pr LORENZO ALBERIO<sup>c</sup>, Pre LUCIA MAZZOLAI<sup>a</sup> et Dr ADRIANO ALATRI<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 2135-8

La maladie thromboembolique veineuse est l'une des principales causes de morbidité et mortalité maternelles avec une incidence globale de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses. Le but de cet article est de résumer les recommandations les plus récentes concernant la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse et dans le post-partum.

## Venous thromboembolic disease during pregnancy: diagnosis, treatment and follow-up

*Venous thromboembolism is a leading cause of maternal morbidity and mortality with an overall incidence of 1-2 cases per 1000 pregnancies. The purpose of this article is to summarize more recent recommendations for the management of venous thromboembolism during pregnancy and post-partum period.*

## GÉNÉRALITÉS

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), qui comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est l'une des principales causes de morbidité et mortalité maternelles avec une incidence globale de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses, et un décès chaque 100 000.<sup>1,2</sup> Le risque est environ 4 à 5 fois plus élevé par rapport aux femmes non enceintes et il est dû à la stase veineuse et aux modifications procoagulantes de la coagulation et de la fibrinolyse pendant la grossesse. Le risque est encore plus élevé dans les 6 semaines post-partum (puerperium), probablement en raison des lésions endothéliales des vaisseaux pelviens qui se produisent pendant l'accouchement. 80% des complications thromboemboliques post-partum ont lieu dans les 3 premières semaines.<sup>1,2</sup> De plus, le risque thrombotique augmente avec l'âge, le mode d'accouchement et la présence de comorbidités (tableau 1).<sup>3</sup>

La TVP chez la femme enceinte se produit plus fréquemment dans la jambe gauche (85 vs 55% par rapport à la femme non enceinte) et est plus souvent proximale (notamment ilio-fémorale, 72 vs 9%), avec un risque plus élevé de complications emboliques et de syndrome post-thrombotique. Près

de la moitié des femmes atteintes d'une TVP pendant la grossesse développe un syndrome post-thrombotique (dont 7% en forme sévère) avec une baisse de la qualité de vie.<sup>4</sup> Enfin, environ deux tiers des TVP des membres inférieurs surviennent avant l'accouchement, avec une répartition à peu près égale entre les trimestres, alors que la majorité des épisodes d'EP se produisent dans la période post-partum.<sup>1,2</sup>

Le but de cet article est de résumer les recommandations les plus récentes concernant la prise en charge de la MTEV chez la femme enceinte. À noter que les données provenant des essais cliniques randomisés sont très limitées et la plupart des indications et recommandations sont extrapolées depuis des études sur une population non enceinte ou des études observationnelles.

## DIAGNOSTIC DE MTEV CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Comme dans la population non enceinte, un diagnostic clinique de MTEV n'est pas fiable étant donné que signes et symptômes de MTEV tels qu'œdème des jambes, douleur au bas-ventre, tachycardie et dyspnée sont non spécifiques et peuvent également être provoqués par les changements physiologiques de la grossesse.

TABLEAU 1	Facteurs de risque pour une MTEV pendant grossesse
-----------	--

MTEV: maladie thromboembolique veineuse.

### Conditions préexistantes

- Antécédents de MTEV
- Thrombophilie sévère (déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S; mutation homozygote des facteurs II ou V ou double mutation hétérozygote des facteurs II et V; syndrome des anticorps antiphospholipides)
- Varices
- Tabagisme
- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>
- Lupus érythémateux systémique

### Facteurs de risque obstétricaux

- Hyperémèse
- Techniques de procréation assistée
- Prééclampsie
- Accouchement prématuré
- Césarienne (notamment en cas d'urgence)

### Autres facteurs de risque

- Infection ou hémorragie post-partum
- Transfusion
- Immobilisation

(Adapté de réf. 3).

<sup>a</sup>Service d'angiologie, Département cœur-vasseaux, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Service d'obstétrique, Département femme-mère-enfant, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Service et Laboratoire central d'hématologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne  
matteo.vecchio@chuv.ch | cecile.guenot@chuv.ch | samuel.staubli@chuv.ch  
mathilde.gavillet@chuv.ch | lorenzo.alberio@chuv.ch  
lucia.mazzolai@chuv.ch | adriano.alatri@chuv.ch

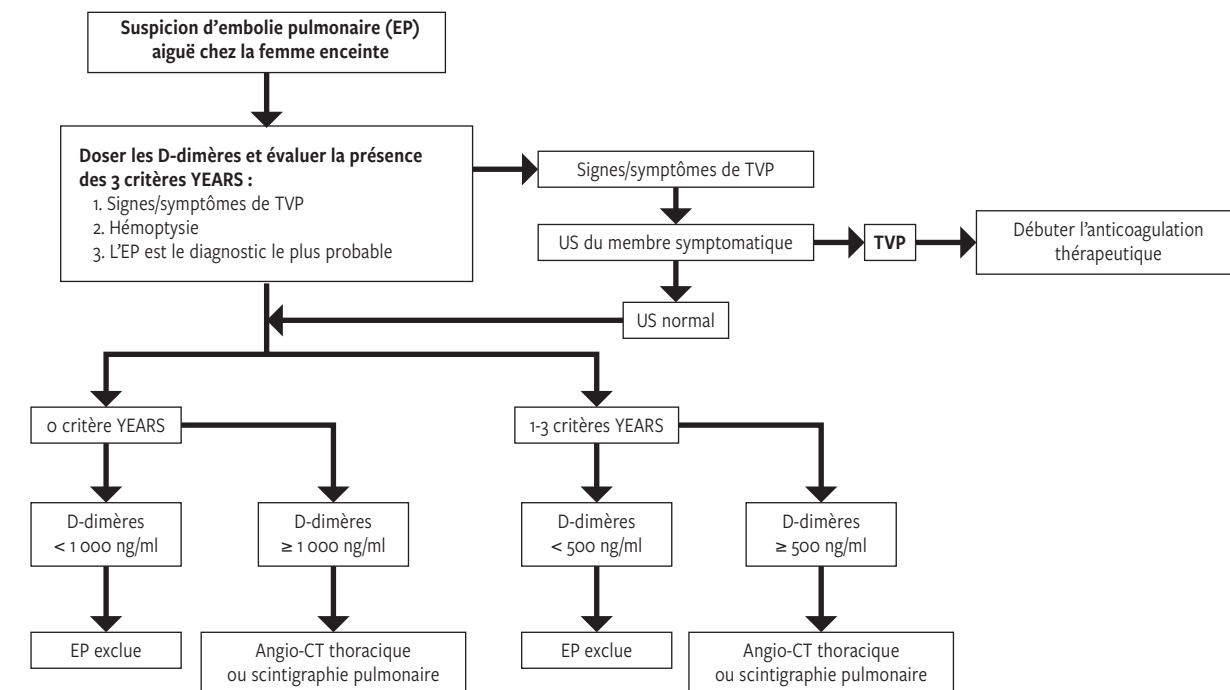
En ce qui concerne la TVP, le score clinique de Wells n'a pas encore été validé pendant la grossesse. Un score clinique spécifique pour la femme enceinte, le score LEFt (L pour Left: symptômes dans le membre gauche; E pour Edema: différence > 2 cm entre les périmètres de deux mollets et Ft pour = First Trimester: présentation durant le premier trimestre), a été proposé mais n'a pas encore été validé de manière prospective ni intégré dans un algorithme diagnostique.<sup>5</sup> Une étude clinique qui intègre ce score avec le dosage des D-dimères (DD) et l'ultrason (US) veineux est en cours (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01708239). Bien que les DD augmentent pendant la grossesse, des valeurs normales excluent la MTEV avec une probabilité similaire à celle des femmes non enceintes.<sup>6</sup> L'US veineux est l'imagerie de choix en cas de suspicion de TVP.<sup>3,7</sup> Les critères diagnostiques sont la non-compressibilité de la veine en coupe transversale, l'imagerie directe du thrombus avec dilatation de la veine et (pour la veine cave inférieure et les veines iliaques) l'absence complète de flux spontané ou lors des manœuvres de compression distale.<sup>3</sup> L'US devrait évaluer le membre dans sa totalité, pas seulement les veines fémorales et poplitées mais également la veine cave inférieure, les veines iliaques et jambières.<sup>3,7</sup> Si l'US veineux est négatif mais que la suspicion clinique reste élevée, le test devrait être répété après 3 et 7 jours.<sup>8</sup> L'examen doit être effectué sur le membre symptomatique, mais il est conseillé d'évaluer aussi le membre controlatéral.<sup>3</sup>

En ce qui concerne l'EP, l'imagerie de confirmation (angio-CT ou scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion) expose à la fois la femme et son fœtus aux radiations. Toutefois, avec les techniques d'imagerie modernes ce risque est faible et ne devrait pas empêcher le clinicien de demander cet examen.<sup>9</sup>

Les doses de radiation fœtale avec l'angio-CT et la scintigraphie sont bien en dessous du seuil associé aux risques de complications fœtales. L'angio-CT modernes permettent une exposition du tissu mammaire avec des doses très faibles et donc un risque négligeable de cancer maternel.<sup>9</sup> Les recommandations de la Société européenne de cardiologie privilégient l'utilisation de l'angio-CT plutôt que la scintigraphie.<sup>9</sup> L'utilisation de cette dernière est limitée à une population sélectionnée. Enfin, la scintigraphie n'est pas disponible dans tous les hôpitaux.<sup>7,9</sup>

Deux différents algorithmes diagnostiques, visant à diminuer le nombre d'imageries (et donc à réduire la nécessité d'une irradiation materno-fœtale), ont été récemment validés.<sup>10,11</sup> Dans le premier, validé sur 395 femmes enceintes, le diagnostic d'EP était exclu sans besoin d'imagerie en présence d'une probabilité prétest faible-intermédiaire au score de Genève révisé et des DD < 500 ng/ml.<sup>10</sup> Si la probabilité était élevée ou la valeur des DD était ≥ 500 ng/ml, un US veineux des deux membres inférieurs était réalisé. Si positif, on retenait le diagnostic clinique d'EP sans besoin d'imagerie complémentaire; le cas échéant, un angio-CT était réalisé.<sup>10</sup> Cette approche s'est révélée sûre, avec une incidence de MTEV symptomatique à 3 mois de 0%. De plus, un quart des diagnostics de MTEV avaient été posés par l'US sans besoin d'irradier la patiente.<sup>10</sup> Un deuxième algorithme, l'algorithme YEARS, dans une version adaptée pour la grossesse, a été récemment proposé. Validé sur 498 femmes enceintes, il intègre 3 paramètres (signes/symptômes de TVP, hémoptysie et EP comme diagnostic plus probable) avec 2 seuils différents des DD (< 500 et < 1000 ng/ml) (**figure 1**).<sup>11</sup> Si la patiente avec suspicion clinique d'EP présentait des signes ou symptômes évocateurs d'une TVP, un US veineux du membre inférieur

**FIG 1** Algorithme diagnostique YEARS



(Adaptée de réf. 11).

symptomatique était réalisé. Si positif, le diagnostic clinique d'EP était retenu sans besoin d'imagerie.<sup>11</sup> Si l'US était négatif, on poursuivait avec l'algorithme diagnostique sur la base de la présence ou pas des 3 critères YEARS et des 2 différents seuils (figure 1). Les patientes avec absence de critères YEARS mais des DD  $\geq 1000$  ng/ml ou avec un ou plusieurs critères YEARS et des DD  $\geq 500$  ng/ml bénéficiaient d'une imagerie complémentaire (angio-CT ou scintigraphie pulmonaire). La proportion de femmes qui ont été prises en charge sans nécessiter d'imagerie était de 65% au cours du premier trimestre, 46% pendant le deuxième et 32% lors du troisième.<sup>11</sup>

## TRAITEMENT

### Phase aiguë

Le traitement ne diffère pas entre TVP et EP. L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est le médicament de choix chez les femmes enceintes car elle ne traverse pas le placenta et n'a pas d'effets tératogènes.<sup>3,7,9,12</sup> Le poids corporel au moment du diagnostic devrait être utilisé pour déterminer la dose appropriée d'HBPM. Il n'y a pas de données qui montrent qu'une administration 2 fois par jour serait meilleure qu'une seule.<sup>7,12</sup> Un suivi de l'anticoagulation par le monitoring de l'activité anti-Xa n'est pas indiqué de routine mais il doit être considéré lors de cas particuliers tels qu'une augmentation significative du poids ou des poids extrêmes ( $< 50$  kg ou  $> 100$  kg), une insuffisance rénale ou une histoire de MTEV récidivante.<sup>7,8</sup> Les antivitaminamines K (AVK) sont contre-indiqués pendant la grossesse car ils traversent le placenta et peuvent provoquer des embryopathies (pendant le premier trimestre), des hémorragies fœtales et néonatales, des problèmes de développement neurologique ainsi qu'un décollement du placenta.<sup>7-9</sup> Les nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) sont également contre-indiqués vu le manque de données concernant leur efficacité et leur sécurité pendant la grossesse.<sup>3,7-9</sup>

La thrombolyse systémique doit être envisagée uniquement lors d'EP hémodynamiquement instable, car cette affection est associée à une mortalité maternelle et fœtale élevée.<sup>7-9</sup>

Comme dans la population non enceinte ou lors d'accouchement imminent, en cas de contre-indication absolue à l'anticoagulation, la pose d'un filtre cave est à considérer. À noter, toutefois, que l'expérience de leur utilisation pendant la grossesse est limitée et le risque associé à la procédure pourrait être accru.<sup>9</sup> Dans la prise en charge de la TVP, le port de bas de compression est indiqué afin de réduire les symptômes aigus ainsi que diminuer le risque d'un syndrome post-thrombotique.<sup>3</sup>

### Gestion de l'accouchement chez la femme avec MTEV

La gestion de l'accouchement nécessite une approche multidisciplinaire. En accord avec les recommandations de la Société américaine d'hématologie<sup>12</sup> et du Royal College of Obstetricians and Gynaecologists,<sup>8</sup> l'accouchement doit être planifié dans la mesure du possible (soit par induction du travail, soit par césarienne élective) pour adapter le traitement anticoagulant avant l'accouchement.<sup>8,12</sup> En ce qui concerne la possibilité d'une anesthésie péridurale, un intervalle de

12 heures dès la dernière injection d'HBPM à dose prophylactique et de 24 heures pour les doses thérapeutiques est strictement recommandé.<sup>13</sup>

Pour minimiser la période sans traitement chez les patientes sous anticoagulation thérapeutique, un relais par héparine non fractionnée intraveineuse est envisageable, avec un arrêt du traitement 4 heures avant le moment prévu pour l'accouchement ou le recours à l'anesthésie péridurale.<sup>7,8</sup>

### Anticoagulation en post-partum et durée de l'anticoagulation

L'anticoagulation doit être reprise après l'accouchement dès que possible, selon les pertes hématiques péripartum et le risque hémorragique de la patiente. En général, il est possible de reprendre l'anticoagulation thérapeutique 12 à 24 heures après l'accouchement, mais cette période doit être plus longue si l'hémostase n'est pas adéquate.<sup>7,8</sup>

En post-partum, l'anticoagulation peut être continuée avec la HBPM seule ou avec un relais par AVK (arrêt de l'HBPM dès que 2 valeurs consécutives d'INR sont  $> 2,0$ ). Il est important de préciser à la patiente que HBPM et AVK sont compatibles avec l'allaitement. Si la patiente ne prévoit pas d'allaiter, un traitement par les AOD est également possible.<sup>7,8</sup>

L'anticoagulation thérapeutique doit être poursuivie pendant toute la durée de la grossesse et pendant au moins 6 semaines après l'accouchement; elle doit être administrée au minimum 3 mois en tout. Avant d'interrompre le traitement, une évaluation de la persistance du risque thrombotique doit être effectuée.<sup>3,7,8,12</sup> En cas d'EP, la persistance d'une dyspnée nécessite la réalisation d'une échocardiographie pour rechercher une hypertension artérielle pulmonaire qui représenterait une indication à poursuivre l'anticoagulation thérapeutique.<sup>9</sup>

### PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE DE LA MTEV LORS D'UNE NOUVELLE GROSSESSE

Après un épisode de MTEV liée à la grossesse, le risque de récurrence lors d'une nouvelle grossesse est de 6 à 10% si aucune prophylaxie n'est utilisée. En cas de nouvelle grossesse, une anticoagulation prophylactique doit être utilisée pendant toute la période antépartum et les 6 semaines post-partum. La dose optimale d'HBPM pour la prévention de la récurrence de MTEV liée à la grossesse fait l'objet de discussion. Une étude prospective qui compare doses prophylactiques vs intermédiaires est en cours (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01828697).

Une anticoagulation prophylactique antépartum et post-partum est également recommandée en cas de grossesse chez une femme avec antécédent de MTEV non provoquée ou liée à un traitement œstrogénique.

Enfin, la fécondation in vitro (FIV) est marquée par une incidence de MTEV pendant la grossesse 8 fois plus élevée que celle d'une fécondation naturelle.<sup>14</sup> Cependant, les évidences scientifiques relatives à une anticoagulation prophylactique ne sont pas conclusives. Les guidelines conseillent une

prophylaxie pendant la grossesse sur FIV seulement en cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère.<sup>12</sup>

## CONCLUSION

La MTEV est une pathologie fréquente et potentiellement létale chez la femme enceinte, dont le diagnostic est souvent complexe, surtout en cas de suspicion d'EP. Des algorithmes diagnostiques ont été proposés afin de réduire la nécessité d'une irradiation materno-fœtale. L'HBPM est le médicament de choix pour le traitement de la MTEV pendant la grossesse, alors que HBPM et AVK sont utilisables dans le post-partum. Le traitement anticoagulant doit être poursuivi pendant au moins 6 semaines après l'accouchement et, en tout cas, au moins 3 mois en tout. Avant d'arrêter l'anticoagulation, une évaluation de la persistance du risque thrombotique doit être effectuée. En cas de nouvelle grossesse, une anticoagulation prophylactique doit être utilisée pendant toute la période antépartum et les 6 semaines post-partum.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Pendant la grossesse, l'algorithme diagnostique de la thrombose veineuse profonde est similaire à celui chez la femme non enceinte, alors que les algorithmes pour l'embolie pulmonaire sont adaptés pour réduire le nombre d'imageries (et donc réduire la nécessité d'une irradiation materno-fœtale)
- Le traitement anticoagulant doit être poursuivi pendant au moins 6 semaines après l'accouchement et, en tout cas, au moins 3 mois
- L'HBPM (héparine de bas poids moléculaire) est le médicament de choix pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse
- Dans le post-partum, un traitement par HBPM ou antivitamines K est possible. Un traitement par les anticoagulants oraux directs est également possible, si la patiente ne prévoit pas d'allaiter
- En cas de nouvelle grossesse, une anticoagulation prophylactique doit être utilisée pendant toute la période antépartum et les 6 semaines post-partum

1 Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Ann Intern Med* 2005;143: 697-706.

2 James AH, Jamison MG, Brancizio LR, Myers ER. Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Postpartum Period: Incidence, Risk Factors, and Mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311-5.

3 Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second Consensus Document on Diagnosis and Management of Acute Deep Vein Thrombosis: Updated Document Elaborated by the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. *Eur J Prev Cardiol* 2021;zwab088.

4 Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L,

Sandset PM. Prevalence and Predictors for Post-Thrombotic Syndrome 3 to 16 Years after Pregnancy-Related Venous Thrombosis: A Population-Based, Cross-Sectional, Case-Control Study. *J Thromb Haemost* 2012;10:840-7.

5 Le Moigne E, Genty C, Meunier J, et al. Validation of the LEFT Score, a Newly Proposed Diagnostic Tool for Deep Vein Thrombosis in Pregnant Women. *Thromb Res* 2014;134:664-7.

6 Bellesini M, Robert-Ebadi H, Combescure C, et al. D-Dimer to Rule out Venous Thromboembolism during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thromb Haemost* 2021;19:2454-67.

7 \*\*Middeldorp S, Ganzevoort W. How I treat Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Blood* 2020;136:2133-42.

8 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute

Management. Green-Top Guideline 2015;37b.

9 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;54:1901647.

10 \*Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism during Pregnancy: A Multicenter Prospective Management Outcome Study. *Ann Intern Med* 2018;169:766-73.

11 \*Van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2019;380:1139-49.

12 Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Venous Thromboembolism in the Context of Pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317-59.

13 Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional Anaesthesia and Antithrombotic Agents: Recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015.

14 Olausson N, Discacciati A, Nyman AI, et al. Incidence of Pulmonary and Venous Thromboembolism in Pregnancies after In Vitro Fertilization with Fresh Respectively Frozen-Thawed Embryo Transfer: Nationwide Cohort Study. *J Thromb Haemost* 2020;18:1965-73.

\* à lire

\*\* à lire absolument