

Maladie thrombo-embolique veineuse associée à la grossesse

Dr méd. Sabine Ruosch-Girsberger^a, Dr méd. Marc Blondon^b, Prof. Dr méd. Daniel Surbek^c

^a Abteilung für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^b Service d'angiologie et d'hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève et Faculté de Médecine, Genève; ^c Universitäts-Frauenklinik, Inselspital Bern, Universität Bern

Vous trouverez l'éditorial relatif à cette série d'articles dans le numéro 33-34/2021 du Forum Médical Suisse aux pages 563-5.

Introduction

La grossesse est associée à un risque accru de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). Le risque s'élève à environ 1-2 pour 1000 grossesses. Bien que l'incidence ait diminué au cours des dernières décennies, la MTEV reste une cause majeure de morbidité et mortalité maternelles dans les pays occidentaux. La prévention, le diagnostic et le traitement des événements thromboemboliques représentent un défi particulier dans le contexte de la grossesse, car il faut veiller non seulement au bien-être de la mère, mais aussi à celui de l'enfant à naître. Les recommandations générales relatives à la MTEV doivent dès lors être adaptées pour la population des femmes enceintes.

Les lignes directrices du «American College of Chest Physicians» (ACCP) de 2012 relatives à la MTEV durant la grossesse [1] ont été actualisées par les nouvelles «American Society of Hematology (ASH) 2018 Guidelines» [2]. Cet article a pour objectif de résumer les points les plus importants du chapitre «Venous thromboembolism in the context of pregnancy» des lignes directrices de l'ASH, d'y apporter un regard critique dans le contexte de la Suisse et de les compléter par des informations supplémentaires pertinentes pour la pratique quotidienne.

Résumé des principales recommandations

Diagnostic de la MTEV

1. Chez les femmes enceintes avec suspicion d'embolie pulmonaire (EP), il est suggéré de privilégier la réalisation d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion (V/P) par rapport à un angio-scanner pulmonaire (angio-CT) (*recommandation faible, niveau de preuve faible*).
2. Chez les femmes enceintes avec suspicion de thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs, des examens complémentaires par échographie sériée de compression ou veinographie par résonance magnétique en série sont suggérés si l'échographie de compression initiale avec visuali-



Sabine Ruosch-Girsberger

sation des veines iliaques est sans particularités (*recommandation faible, niveau de preuve faible*).

Traitement des MTEV aigus et des thromboses veineuses superficielles

1. Un traitement antithrombotique de la MTEV aiguë survenant durant la grossesse est nécessaire (*recommandation forte, niveau de preuve élevé*). Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) représentent les médicaments de premier choix à cet effet et elles sont privilégiées par rapport aux autres anticoagulants en raison de leur profil de sécurité (*recommandation forte, niveau de preuve modéré*).
2. Sous traitement par HBPM, à la fois le schéma d'administration une fois par jour et le schéma d'administration deux fois par jour constituent une option (*recommandation faible, niveau de preuve très faible*). Il est recommandé de ne pas procéder à une détermination routinière de l'activité anti-Xa (*recommandation faible, niveau de preuve faible*).
3. En cas de thrombose veineuse superficielle objectivée à l'échographie, un traitement par HBPM est suggéré. A la fois une dose prophylactique et une dose intermédiaire sont mentionnées comme options (*recommandation faible, niveau de preuve faible*).
4. Durant l'allaitement, les héparines (HBPM et héparine non fractionnée [HNF]), le fondaparinux, les antagonistes de la vitamine K (AVK) acénocoumarol et warfarine ainsi que le danaparoiide sont tous recommandés en tant qu'options thérapeutiques sûres (*recommandation forte, niveau de preuve faible*). L'utilisation d'anticoagulants oraux directs (AOD) est en revanche déconseillée (*recommandation forte, niveau de preuve très faible*).

Gestion de l'anticoagulation en péripartum

1. Sous anticoagulation *thérapeutique*, mais pas sous anticoagulation *prophylactique*, un accouchement programmé (déclenchement du travail ou césarienne) avec interruption préalable de l'HBPM est suggéré (*recommandation faible, niveau de preuve très faible*).

Prophylaxie de la MTEV

1. Dès lors qu'une anticoagulation à long terme n'est pas déjà établie, une prophylaxie des thromboembolies *en antépartum* est nécessaire en cas d'antécédents de MTEV non provoquée ou favorisée par un facteur de risque hormonal (*recommandation forte, niveau de preuve faible*). En cas d'antécédents de MTEV provoquée (facteur de provocation passager non hormonal) et en l'absence d'autres facteurs de risque, une prophylaxie en antépartum n'est en revanche pas suggérée (*recommandation faible, niveau de preuve faible*).
2. En cas d'antécédents de MTEV, une prophylaxie de la MTEV en postpartum est dans tous les cas nécessaire (*recommandation forte, niveau de preuve faible*).
3. Chez les femmes avec thrombophilie de type mutation hétérozygote du facteur V Leiden, mutation hétérozygote du gène de la prothrombine, déficit en protéine C ou déficit en protéine S mais sans antécédents personnels de TEV, une prophylaxie des TEV en antépartum n'est pas recommandée (*recommandation faible, niveau de preuve très faible*).
4. En présence d'au maximum un facteur de risque clinique, à l'exception d'une thrombophilie connue ou d'antécédents de TEV, une prophylaxie de la MTEV en antépartum ou en postpartum n'est pas recommandée (*recommandation faible, niveau de preuve faible*).

Changements par rapport aux lignes directrices de l'ACCP préalables et évaluation du point de vue suisse:

Les recommandations des lignes directrices actuelles de l'ASH ne divergent pas fondamentalement de celles de la 9^e édition des lignes directrices de l'ACCP. Quelques recommandations et changements majeurs seront brièvement discutés dans les lignes qui suivent, avec en complément une évaluation du point de vue suisse.

Diagnostic de la MTEV

Pour le diagnostic d'une EP, l'angio-CT et la scintigraphie pulmonaire V/P sont des examens équivalents en termes de performance diagnostique et de profil de sécurité pour le fœtus. L'avantage théorique de la scintigraphie pulmonaire V/P réside dans la plus faible exposition aux radiations du tissu mammaire de la mère. Les lignes directrices de l'ASH suggèrent de privilégier la scintigraphie par rapport à l'angio-CT pulmonaire. Les progrès techniques accomplis au cours des dernières années ont néanmoins conduit à une réduction de la dose d'irradiation délivrée lors de l'angio-CT.

Depuis la publication des lignes directrices de l'ASH, la sécurité et le bénéfice de l'angio-CT pulmonaire chez les femmes enceintes avec suspicion d'EP ont pu être démontrés dans deux grandes cohortes diagnostiques [3, 4]. En raison de ces nouvelles données et de la disponibilité limitée de la scintigraphie V/P dans les hôpitaux suisses, nous ne pouvons pas soutenir la recommandation ci-dessus des lignes directrices de l'ASH. Selon nous, l'angio-CT pulmonaire représente une option diagnostique de premier choix équivalente. Des protocoles adaptés à la grossesse, avec une dose d'irradiation la plus faible possible, doivent néanmoins être utilisés.

Les lignes directrices de l'ASH n'évoquent pas le rôle des D-dimères dans l'algorithme diagnostique de la MTEV. Sur la base de la cohorte genevoise portant sur la prise en charge diagnostique des EP durant la grossesse, une valeur de D-dimères de <500 ng/ml en association avec une probabilité pré-test non élevée d'EP exclut une EP sans examen d'imagerie supplémentaire [3].

Concernant la démarche diagnostique en cas de suspicion de TVP des membres inférieurs, nos recommandations divergent également de celles des lignes directrices de l'ASH. Ces dernières suggèrent des examens complémentaires par échographie de compression ou veinographie par résonance magnétique en série si l'échographie de compression initiale avec visualisation des veines iliaques est sans particularités. A la fois une étude observationnelle rétrospective [5] et une étude prospective sur la prise en charge diagnostique [6] ont montré la fiabilité d'une échographie de compression unique mais complète dans ce contexte. Un examen complet inclut la visualisation des veines proximales et distales des membres inférieurs, y compris de l'axe iliaque. Selon nous, une seule échographie de compression complète et négative suffit donc dans la plupart des cas pour exclure le diagnostic de TVP des membres inférieurs.

Traitement de la MTEV associée à la grossesse

Héparines de bas poids moléculaire

De façon inchangée, les HBPM représentent le traitement de premier choix de la MTEV durant la grossesse. D'après les lignes directrices de l'ASH, à la fois le schéma d'administration une fois par jour et le schéma d'administration deux fois par jour peuvent être utilisés. En principe, nous privilégions l'administration deux fois par jour, notamment au début du traitement. Après la phase d'anticoagulation initiale de 4-6 semaines, un passage à un schéma d'administration une fois par jour dans le but d'améliorer l'adhérence théra-

peutique peut être recommandé. La daltéparine ou l'énoxaparine devraient être utilisées durant la grossesse et l'allaitement, car ce sont ces substances qui ont le mieux été étudiées.

Un contrôle de laboratoire routinier du traitement par HBPM via détermination de l'activité anti-Xa n'est pas recommandé. Nous souhaitons toutefois signaler que la détermination de l'activité anti-Xa (pic de concentration 2–5 heures après l'administration) peut être tout à fait judicieuse dans des situations spécifiques, comme par exemple en cas de poids extrême, d'insuffisance rénale sévère, de complications hémorragiques ou de récurrence de MTEV sous traitement par HBPM. Il est ainsi possible de s'assurer d'un effet anticoagulant adéquat.

Les nouvelles lignes directrices n'abordent plus la question de la durée et de l'intensité du traitement. La 9^e édition des lignes directrices de l'ACCP recommande de poursuivre le traitement durant toute la grossesse et jusqu'à 6 semaines après l'accouchement, avec une

durée totale minimale de 3 mois. Cette recommandation devrait être suivie de façon inchangée.

L'intensité du traitement requise reste en revanche indéterminée. Comparativement, les thromboses associées au cancer présentent un risque de récurrence nettement plus élevé. Dans ce contexte, une réduction de la dose d'HBPM à 75% de la dose thérapeutique complète (c.-à-d. passage de 200 UI/kg de poids corporel [PC] à 150 UI/kg de PC) après 4 semaines de traitement a été mise en œuvre avec succès, la raison principale étant que le risque hémorragique est nettement accru dans cette population. Les lignes directrices de l'ACCP évoquaient la réduction de la dose dans le cadre de la MTEV durant la grossesse en tant qu'option en cas de risque accru d'hémorragie ou d'ostéoporose. Une revue systématique publiée plus tard, qui a porté sur 152 femmes enceintes avec MTEV aiguë chez lesquelles la dose d'HBPM a été baissée à une dose intermédiaire en l'espace de six semaines après le diagnostic de MTEV, a montré un très faible risque de récurrence (1/152) [7]. Ainsi, une réduction de la dose à par exemple 75% de la dose thérapeutique complète à l'issue des 4–6 premières semaines de traitement à dose complète nous semble être une option pour des situations spécifiques. Une réduction de la dose peut par exemple être discutée chez les patientes avec MTEV à faible risque, telle qu'une TVP distale ou une MTEV suite à une immobilisation passagère, ou en cas de risque hémorragique accru. Nous renoncerions cependant à une réduction de dose en cas d'évènement thromboembolique grave.

Anticoagulants oraux directs

Les AOD sont des molécules relativement petites, qui peuvent traverser le placenta. Dans des modèles animaux, le rivaroxaban et le dabigatran ont montré des effets embryotoxiques [8]. Une revue de cas ayant porté sur 233 femmes enceintes ayant été exposées aux AOD n'a pas montré de risque élevé d'embryopathie [9]. D'autres données cliniques portant sur la toxicité pour la reproduction chez l'être humain font toutefois largement défaut. En concordance avec les recommandations de la «International Society on Thrombosis and Haemostasis» (ISTH) publiées en 2016 [8], nous considérons que l'utilisation des AOD chez les femmes enceintes est toujours clairement contre-indiquée.

Anticoagulation durant l'allaitement

Hormis une petite adaptation pour le fondaparinux, les recommandations relatives à l'utilisation des différents anticoagulants durant l'allaitement restent inchangées. Dans les nouvelles lignes directrices, le fondaparinux est désormais considéré comme une option thérapeutique sûre.

Tableau 1: Recommandations pour le traitement médicamenteux de la maladie thrombo-embolique veineuse durant la grossesse et l'allaitement, en référence aux lignes directrices de l'«American Society of Hematology» (ASH) de 2018 [2].

Classe de substances	Recommandation	
	Grossesse	Allaitement
HBPM	Traitement de 1 ^{er} choix, à dose complète (adaptée au poids) ^a ; administration soit 1x/jour (par ex. daltéparine 1x 200 UI/kg de PC) soit 2x/jour (par ex. daltéparine 2x 100 UI/kg de PC ou énoxaparine 2x 1 mg/kg de PC)	Option thérapeutique sûre; avec les AVK, traitement de premier choix.
HNF	Option de réserve (en cas d'insuffisance rénale sévère ou de risque hémorragique très élevé) ^b	Option thérapeutique sûre; réservée aux situations exceptionnelles.
Danaparoïde	Dans des situations exceptionnelles, si les héparines sont contre-indiquées (TIH ou réactions allergiques cutanées sévères) ^c	Option thérapeutique sûre; réservée aux situations exceptionnelles.
Fondaparinux	Dans des situations exceptionnelles, si les héparines sont contre-indiquées et le danaparoïde n'est pas disponible ^d	Option thérapeutique sûre, si les héparines sont impossibles.
AVK	Non recommandés ^e	Option thérapeutique sûre; avec les HBPM, traitement de premier choix. Sous phénprocoumone, administrer 2 mg de Konaktion [®] MM 1x/semaine au nourrisson.
AOD	Contre-indiqués ^f	Contre-indiqués ^f

a) Eventuellement, en cas de situation à faible risque ou de risque hémorragique accru, envisager une réduction de la dose à 75% après 4–6 semaines.

b) Par rapport aux HBPM, risque accru d'ostéoporose et de TIH, plus courte demi-vie, totalement antagonisables.

c) Ne traverse pas le placenta; en Suisse, uniquement autorisé pour le traitement de la TIH.

d) Traverse le placenta en faibles quantités; peu de données concernant l'utilisation durant la grossesse.

e) Potentiel tératogène; risque accru d'avortements spontanés, d'hémorragies fœtales et d'anomalies du développement.

f) Traversent le placenta; effets sur la reproduction chez l'être humain non connus; probablement aussi excrétion dans le lait maternel.

HBPM: héparine de bas poids moléculaire (daltéparine, énoxaparine); HNF: héparine non fractionnée; AVK: antagoniste de la vitamine K (acénocoumarol, phénprocoumone, warfarine); AOD: anticoagulant oral direct (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban); TIH: thrombopénie induite par l'héparine.

Tableau 2: Intervalles de temps pour l'anesthésie neuraxiale chez les patientes sous anticoagulation par héparines [11].

Substance	Demi-vie	Intervalle avant la ponction
HNF, dose thérapeutique, i.v.	2–3 h	4–6 h
HBPM, dose thérapeutique, s.c.	4–6 h	24 h
HBPM, dose prophylactique, s.c.		12 h
Fondaparinux*, dose thérapeutique, 15–20 h s.c.		L'anesthésie neuraxiale devrait être évitée (longue demi-vie)

* Uniquement utilisé dans des situations exceptionnelles (héparines contre-indiquées, danaparoiide non disponible).

Remarque: La demi-vie peut être nettement allongée en cas d'insuffisance rénale sévère. Si les intervalles mentionnés ne peuvent pas être respectés, la détermination de l'activité anti-Xa représente une option utile. Si elle est <0,1 U/ml, la ponction neuraxiale peut être réalisée et il n'y a pas lieu de s'attendre à un risque hémorragique accru associé à l'héparine.

HNF: héparine non fractionnée; HBPM: héparine de bas poids moléculaire.

Contrairement aux AVK de courte durée d'action acénocoumarol et warfarine qui ne sont pas excrétés dans le lait maternel, la phénprocoumone, qui est plus lipophile, y est excrétée dans des quantités extrêmement faibles. De ce fait, les lignes directrices de l'ASH mentionnent la phénprocoumone uniquement en tant qu'option de réserve en cas d'INR instable sous acénocoumarol ou lorsque la warfarine n'est pas disponible. Toutefois, étant donné que les concentrations de médicament mises en évidence chez les nourrissons étaient très faibles dans les études [2], nous considérons que les deux AVK usuels en Suisse acénocoumarol et phénprocoumone sont des options thérapeutiques équivalentes et sûres. En cas d'anticoagulation par phénprocoumone, une substitution de la vitamine K par voie orale est par mesure de sécurité recommandée chez le nourrisson (2 mg de Konakion® MM paediatric p.o. 1x/semaine).

Le tableau 1 résume nos recommandations adaptées des lignes directrices de l'ASH de 2018 relatives au trai-

Tableau 3: Facteurs de risque cliniques de maladie thromboembolique veineuses durant la grossesse et le postpartum (adapté d'après [10]).

Immobilisation (en particulier en cas d'IMC >25 kg/m ²)
Tabagisme
Comorbidités (entre autres LES, maladie cardiaque, drépanocytose)
Obésité (IMC >30 kg/m ²)
Traitement de reproduction assistée
Grossesse multiple
Prééclampsie
Retard de croissance fœtal
Prématurité
Complications en postpartum: hémorragie, infection
Césarienne

Remarque: La plupart des facteurs de risque ont uniquement un effet modéré sur le risque de MTEV; l'effet en cas de combinaison de différents facteurs de risque est largement indéterminé. L'ordre du tableau n'est pas en relation avec la force du facteur de risque.

IMC: indice de masse corporelle; LES: lupus érythémateux systémique.

tement médicamenteux de la MTEV durant la grossesse/l'allaitement.

Gestion de l'anticoagulation en péripartum

Chez les patientes sous anticoagulation thérapeutique, un accouchement programmé (déclenchement du travail ou, si indiquée, césarienne électorale) est recommandé d'après les lignes directrices de l'ASH. Cette approche, qui permet d'interrompre à temps les HBPM, a pour objectif de minimiser la perte de sang en postpartum et de permettre la réalisation d'une anesthésie neuraxiale. Les données disponibles sur lesquelles s'appuie cette recommandation sont cependant très maigres. Si un accouchement par voie basse est visé, l'attente de l'entrée en travail spontanée constitue d'après nous une approche acceptable. Toutefois, il se peut qu'une anesthésie neuraxiale ne soit pas possible en cas d'accouchement spontané. Le tableau 2 résume les intervalles de temps à respecter entre l'administration d'HBPM et l'anesthésie neuraxiale.

Les deux variantes, avec leurs avantages et inconvénients respectifs, doivent être expliquées à la patiente, l'objectif étant d'aboutir à une prise de décision commune («shared decision»). Dans tous les cas, il convient d'expliquer à la patiente que l'HBPM ne doit plus être prise en cas d'entrée en travail ou de rupture de la poche des eaux. En cas de schéma d'administration une fois par jour, il convient de passer à un schéma d'administration deux fois par jour durant le péripartum.

Dans les situations où le risque de récurrence de MTEV est nettement augmenté, notamment en cas de MTEV <4 semaines avant le terme, nous recommandons par contre un accouchement programmé. Le passage à une HNF en péripartum devrait en outre être discuté. En cas de passage éventuel à une HNF, celle-ci devrait être interrompue 4–6 heures avant le moment prévu de l'accouchement, puis être reprise environ six heures après l'accouchement.

Nous souhaitons ajouter que l'anticoagulation en soi ne constitue pas une indication de césarienne et que le mode d'accouchement doit en premier lieu se fonder sur des critères obstétricaux.

Prophylaxie de la MTEV associées à la grossesse

Prophylaxie – pas d'anticoagulation préexistante

Il est incontesté qu'une prophylaxie de la MTEV par HBPM en antepartum et en postpartum est nécessaire en cas d'antécédents de MTEV non provoquée ou favorisée par un facteur de risque hormonal.

En cas d'antécédents de MTEV provoquée avec un facteur de provocation non hormonal fort, comme par ex.

une opération préalable, seule une prophylaxie en postpartum est en revanche recommandée. Dans certains cas, en tenant compte de facteurs de risque supplémentaires (cf. tab. 3), nous considérons qu'une prophylaxie est également indiquée dans cette situation.

S'agissant de la prophylaxie primaire chez les femmes sans MTEV préalable, les recommandations se basent sur la présence/sévérité d'une éventuelle thrombophilie, sur les facteurs de risque cliniques de MTEV, ainsi que sur les antécédents familiaux de MTEV. Les lignes directrices de l'ASH ont utilisé un seuil de risque de MTEV de ~2% pour la recommandation d'une prophylaxie en antépartum et de ~1% pour la recommandation d'une prophylaxie en postpartum. Les lignes directrices de l'ASH ne divergent que faiblement des recommandations de l'ACCP de 2012. Les nouveautés sont:

- Chez toutes les femmes asymptomatiques avec mutation *homozygote* du facteur V Leiden ou thrombophilies combinées, une prophylaxie en antépartum est à présent aussi recommandée en plus de la prophylaxie en postpartum.
- Chez les femmes asymptomatiques avec déficit en antithrombine et antécédents familiaux positifs, une prophylaxie en antépartum est à présent aussi recommandée en plus de la prophylaxie en postpartum.
- La recommandation d'une prophylaxie en postpartum chez les femmes asymptomatiques avec muta-

tion hétérozygote du facteur V Leiden ou du gène de la prothrombine et antécédents familiaux positifs n'est par contre plus maintenue.

A cet égard, il convient néanmoins de signaler que faute de preuves solides, des incertitudes considérables subsistent quant aux stratégies de prophylaxie optimales. En conséquence, il existe des divergences entre les recommandations des principales organisations (entre autres «Royal College of Obstetricians and Gynecologists», «American College of Obstetricians and Gynecologists», «Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada», «American College of Chest Physicians») [10]. Etant donné que le risque d'effets indésirables associé à la prophylaxie est en outre jugé faible [2], nous adhérons à une indication plus large que les lignes directrices de l'ASH pour la prophylaxie primaire. Une comparaison synthétique des recommandations est fournie dans le tableau 4.

Nous estimons néanmoins qu'une approche individualisée est extrêmement importante. Ce faisant, il convient en plus de tenir compte des facteurs de risque cliniques (tab. 3), ainsi que du souhait de la patiente après discussion du bénéfice potentiel (réduction du risque de MTEV) et du risque potentiel de la prophylaxie (risque d'hémorragie, réactions cutanées localisées, injections quotidiennes). Les lignes directrices de l'ASH ne discutent pas en détails de l'indication d'une prophylaxie des MTEV en antépartum et en postpar-

Tableau 4: Recommandations pour la prophylaxie de la MTEV associée à la grossesse chez les femmes asymptomatiques avec thrombophilie, en référence aux lignes directrices de l'«American Society of Hematology» (ASH) de 2018 [2].

Thrombophilie	Prophylaxie de la MTEV en fonction du profil de risque				
	Antécédents familiaux de TEV*	Lignes directrices de l'ASH		Nos suggestions	
		Prophylaxie en postpartum	Prophylaxie en antépartum	Prophylaxie en postpartum	Prophylaxie en antépartum
Mutation hétérozygote du facteur V Leiden	+	-	-	-	✓
	-	-	-	-	(✓)
Mutation homozygote du facteur V Leiden	+	✓	✓	✓	✓
	-	✓	✓	✓	✓
Mutation hétérozygote du gène de la prothrombine	+	-	-	-	✓
	-	-	-	-	(✓)
Mutation homozygote du gène de la prothrombine	+	N/A	✓	✓	✓
	-	-	✓	✓	✓
Thrombophilie combinée (hétérozygotie composite)	+	✓	✓	✓	✓
	-	✓	✓	✓	✓
Déficit en protéine C	+	-	✓	(✓)	✓
	-	-	-	(✓)	✓
Déficit en protéine S	+	-	✓	(✓)	✓
	-	-	-	(✓)	✓
Déficit en antithrombine	+	✓	✓	✓	✓
	-	-	-	(✓)	✓

* Antécédents familiaux positifs: MTEV chez des apparentés au premier degré.

MTEV: maladie thrombo-embolique veineuse; -: pas de prophylaxie suggérée; ✓: prophylaxie suggérée; (✓): prophylaxie suggérée uniquement en présence de facteurs de risque supplémentaires (cf. également tableau 3); N/A: le comité n'a pas été en mesure d'émettre une recommandation basée sur l'évidence.

tum sur la base des facteurs de risque cliniques. A ce sujet, nous renvoyons aux lignes directrices du «Royal College of Obstetricians and Gynecologists» (RCOG) de 2015 [11], qui emploient une approche globale avec une combinaison des différents facteurs de risque pour définir l'indication d'une prophylaxie des MTEV.

Chez les femmes avec thrombophilie sévère, telle que déficit en inhibiteurs, mutation homozygote ou thrombophilie combinée, nous estimons qu'une consultation d'hémostase préconceptionnelle est indiquée.

Le moment de l'initiation de la prophylaxie en antépartum n'est pas abordé dans les lignes directrices. En accord avec le «Guidance Paper» de Bates et al. publié en 2016 [10], nous recommandons de l'initier précocement, à savoir durant le 1^{er} trimestre, et de la poursuivre jusqu'à 6 semaines après l'accouchement.

Les lignes directrices de l'ASH recommandent une dose standard d'HBPM (par ex. daltéparine 5000 UI s.c. 1×/jour, énoxaparine 40 mg s.c. 1×/jour) en antépartum et considèrent que la dose standard d'HBPM représente une option équivalente à la dose intermédiaire (daltéparine 100 UI/kg de PC s.c. 1×/jour ou énoxaparine 1 mg/kg de PC s.c. 1×/jour) en postpartum. Selon nous, il n'y a généralement pas lieu d'opter pour une dose en postpartum plus élevée que la dose prophylactique usuelle en antépartum.

Prophylaxie des récurrences – anticoagulation préexistante

Les lignes directrices de l'ASH n'abordent pas la prophylaxie des récurrences chez les patientes sous anticoagulation préexistante. Etant donné que la majorité des patientes sont traitées par anticoagulation à long terme par AOD mais que les AOD sont contre-indiqués durant la grossesse (cf. section «Traitement de la MTEV associée à la grossesse»), nous souhaitons expliquer brièvement la mise en œuvre du traitement. D'après un «Guidance Paper» de l'ISTH relatif à la gestion des AOD chez les femmes en âge de procréer [8], un changement de traitement *préconceptionnel* avec un passage à une HBPM ou à un AVK est recommandé. Compte tenu du potentiel d'effets indésirables bien documenté des AVK (tératogénicité, risque accru d'avortement spontané), nous sommes très critiques vis-à-vis d'un passage *préconceptionnel* à un AVK, en particulier à la phénprocoumone qui a une longue demi-vie. Nous recommandons de discuter en premier lieu d'un passage *préconceptionnel* à une HBPM avec la patiente. Il peut néanmoins en résulter une phase prolongée d'injections sous-cutanées. Etant donné qu'il n'y a pas lieu de s'attendre à un risque élevé d'embryopathie sous AOD d'après les données actuelles et que les AOD présentent en outre une courte

demi-vie, nous estimons qu'un changement immédiat de traitement dès qu'il y a un test de grossesse positif représente une alternative acceptable. Cette approche présuppose néanmoins la réalisation précoce d'un test de grossesse par la patiente. La survenue d'une grossesse non planifiée sous traitement par AOD ne justifie pas en soi une interruption de grossesse. L'AOD devrait être interrompu immédiatement et être remplacé par une HBPM. En parallèle, une consultation médicale prénatale approfondie est indiquée [8].

Disclosure statement

Les commentaires des experts suisses ont bénéficié du soutien de Bayer (Suisse) SA, Pfizer et Sanofi-Aventis (Suisse) SA sous la forme d'une subvention à caractère éducatif sans restriction («unrestricted educational grant»).

Références

- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S.
- Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv. 2018;2(22):3317–59.
- Righini M, Rober-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism During Pregnancy: A Multicenter Prospective Management Outcome Study. Ann Intern Med. 2018;169(11):766–73.
- Van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IS, Ni Ainle F, van Bommel T, Berettoletti L, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2019;380(12):1139–49.
- Le Gal G, Prins AM, Righini M, Bohec C, Lacut K, Germain P, et al. Diagnostic value of a negative single complete compression ultrasound of the lower limbs to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis in pregnant or postpartum women: a retrospective hospital-based study. Thromb Res. 2006;118(6):691–7.
- Le Gal G, Kercret G, Yahmed KB, Bressollette L, Robert-Ebadi H, Riberdy L, et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study. BMJ. 2012;344:e2635.
- Gándara E, Carrier M, Rodger MA. Intermediate doses of low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of pregnancy thromboembolism. A systematic review. Thromb Haemost. 2014;111(3):559–61.
- Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016;14:1673–6.
- Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittel L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul Kadir R, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants – and the challenge of event reporting. Thromb Haemost. 2016;116(4):651–8.
- Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016;41:92–128.
- Linnemann B, Seelbaach-Goebel B, Heimerl S, Hart C. How Do We Treat Pregnancy-Related Venous Thromboembolism. Haemostaseologie. 2020;40(1):54–63.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2015) Green-top Guideline No. 37a. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>. Accessed 29 April 2020.

Correspondance:

Dr méd.
Sabine Ruosch-Girsberger
Abteilung für Hämatologie
und Hämatologisches
Zentrallabor
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern 16
sabine.ruosch[at]luks.ch