



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Quelles sont les particularités thérapeutiques de la maladie veineuse thrombo-embolique au cours de la grossesse et du post-partum ?

What are the special features of the treatment of venous thrombo-embolic disease in the course of pregnancy and post-partum?

I. Mahé^{a,b,c}, F. Parent^{d,e}, O. Sanchez^{a,f,*}, pour le groupe de travail Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MVTE

^a F-CRIN INNOVTE, 42055 St-Étienne cedex 2, France

^b Service de médecine interne—hôpital Louis-Mourier, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, université Paris 7, 92700 Colombes, France

^c Inserm UMR S1140, 75006 Paris, France

^d Service de pneumologie, centre de référence de l'hypertension pulmonaire, hôpital Bicêtre, AP-HP, université Paris-Sud, faculté de médecine, université Paris-Saclay, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France

^e Inserm UMR S 999, hôpital Marie-Lannelongue, 92350 Le Plessis Robinson, France

^f Inserm UMRS 1140, service de pneumologie et de soins intensifs, hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, université Paris Descartes, Sorbonne Paris cité, 75015 Paris, France

L'embolie pulmonaire (EP) est la 2^e cause de mortalité maternelle en France, responsable d'environ 10 % des morts maternelles. Le Comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM) de l'institut de veille sanitaire, dans son rapport de 2006, a jugé 40 % de ces décès en rapport

avec la thrombose comme étant évitables [1]. On retient deux éléments explicatifs importants : d'une part, il existe souvent, chez la femme enceinte, un retard diagnostique, probablement lié, au moins en partie, à la crainte non fondée des cliniciens à réaliser les examens nécessaires pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'EP pendant la grossesse ; d'autre part, les traitements anticoagulants utilisés sont parfois mal adaptés, avec en particulier l'utilisation de doses d'anticoagulants infrathérapeutiques, du fait de la crainte d'un risque également non fondé pour la mère et le fœtus.

* Auteur correspondant. Service de pneumologie et soins intensifs, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.

Adresse e-mail : olivier.sanchez@aphp.fr (O. Sanchez).

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.05.012>

0761-8425/© 2019 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Il n'y a pas d'études d'efficacité du traitement anticoagulant menées spécifiquement pendant la grossesse, comme le confirme l'analyse de la base Cochrane [2]. Les recommandations de traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) pendant la grossesse et le post-partum sont donc principalement issues de l'extrapolation à partir des études réalisées en dehors de la grossesse en ce qui concerne l'efficacité, et de registres de cas de femmes enceintes traitées par anticoagulants en ce qui concerne la tolérance. De ce fait, les recommandations de traitement pendant la grossesse seront de faible grade, mais les recommandations des différentes sociétés savantes sont en général cohérentes entre elles [3–6].

Quels anticoagulants sont utilisables ? Quels sont les risques potentiels pour le fœtus, pour la mère ?

Les antivitamine K (AVK)

Les antivitamines K (AVK) passent la barrière placentaire et peuvent être responsables de tératogénicité et d'embryopathie, surtout lors d'exposition entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (SA), à type de microcéphalie, retard mental, hypoplasie nasale, épiphyse ponctuée, avortement spontané et retard de croissance intra-utérine, scoliose, segments proximaux des membres courts et phalanges courtes. Les AVK entraînent des anomalies du système nerveux central dans 1 % à 2 % des cas lors d'expositions à partir de 9 SA, en particulier si elles sont poursuivies au cours des 2^e et 3^e trimestres [7]. Ils peuvent également, à n'importe quelle date de leur utilisation, entraîner des hémorragies, fœtales ou néonatales [8]. Il n'y aurait pas de risque d'embryopathie fœtale lors d'une exposition jusqu'à 6 SA [7,9].

Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont de petites molécules qui potentiellement traversent la barrière placentaire et passent dans le lait maternel [10,11], entraînant un risque de saignement fœtal notamment intracrânien et une augmentation du risque de saignement placentaire. Le risque tératogène est très probable mais mal évalué [12–15].

Beyer-Westendorf et al. ont colligé 233 cas de grossesses survenues sous AOD, à partir de la littérature et des données de pharmacovigilance. Les données sur toute la grossesse et les données néonatales étaient disponibles pour 137 cas (58,8 % des cas) avec 67 nouveau-nés vivants (48,9 %) dont 3 ayant des anomalies morphologiques considérées comme possiblement en rapport avec l'exposition médicamenteuse, 31 avortements spontanés (22,6 %) et 39 interruptions thérapeutiques de grossesse (28,5 %) [13]. L'utilisation des AOD n'est donc pas recommandée pendant la grossesse pour le traitement de la MVTE [6].

Fondaparinux

Lors de l'utilisation du fondaparinux à dose préventive chez la femme enceinte, il a été rapporté un passage

placentaire de l'ordre du dixième de la dose administrée [16]. En 2016, De Carolis a publié une revue de la littérature portant sur 65 parturientes traitées par fondaparinux, dont 10 à dose thérapeutique. Aucun saignement majeur n'a été rapporté, mais 27,5 % de complications obstétricales, dont 20 % d'avortements spontanés [17]. Certains auteurs suggèrent son utilisation pendant la grossesse en cas de TIH confirmée [6,18].

L'héparine non fractionnée et les HBPM

L'héparine non fractionnée (HNF) ne passe pas la barrière placentaire : elle est donc sans risque pour le fœtus. Une série rétrospective de femmes enceintes traitées par HNF pendant la grossesse a rapporté un taux d'hémorragies majeures pendant la grossesse et le post-partum de 2 %, ce qui avait été jugé comparable à ce qui était attendu dans ce type de grossesse à risque [8]. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont également sans risque pour le fœtus : elles ne traversent pas la barrière placentaire, n'ont pas d'effet malformatif ou fœtotoxique chez l'animal. Plusieurs séries de patientes enceintes, traitées par HBPM, ont été publiées, confirmant leur sécurité pendant la grossesse [19–22]. L'utilisation des HBPM pendant la grossesse ne semble pas associée à une augmentation du risque d'hémorragie sévère du post-partum, définie comme une perte sanguine d'au moins 1000 mL [23]. Dans une série rétrospective, le taux d'hémorragie majeure du post-partum (> 1500 mL) était de 1,1 % [22], comparable au taux de 0,7 % rapporté dans une série prospective d'accouchements de femmes sans anticoagulants [24]. Au vu de ces données, et du fait de leur bien meilleure maniabilité et du meilleur rapport efficacité–tolérance démontré en dehors de la grossesse, les HBPM sont le traitement anticoagulant de choix pour la MVTE pendant la grossesse, bien qu'il n'y ait pas d'étude spécifique d'efficacité dans cette population [3,4,6,25,26]. Il n'y a cependant pas d'argument pour penser qu'un traitement efficace hors grossesse ne le soit pas pendant la grossesse.

L'HNF n'est plus utilisée pendant la grossesse en dehors de cas particuliers, comme des périodes où une héparine de demi-vie courte est nécessaire (MVTE survenant au moment du terme) [6], ou chez des patientes ayant une insuffisance rénale sévère, contre-indiquant l'utilisation des HBPM.

Il existe un risque potentiel d'ostéoporose chez les femmes traitées par héparine pendant plusieurs mois, moindre sous HBPM que sous HNF. Sous HBPM, le risque de complication ostéoporotique symptomatique est faible, évalué à 0,04 % dans la série de Greer et al. [21]. Dans une étude française, aucun cas de complication ostéoporotique symptomatique n'est apparu lors de 87 grossesses sous tinzaparine, à dose thérapeutique, pendant une durée moyenne de traitement ante-partum de 22 ± 10 semaines, et une durée totale d'exposition de 13320 patiente-jours [27]. Une étude ancillaire d'une étude randomisée sur l'intérêt d'une prévention par daltéparine pendant la grossesse n'a pas montré de différence de densité osseuse entre les femmes traitées (n = 33) par HBPM et les femmes non traitées (n = 29) [28].

Danaparoïde

Une étude a rapporté l'expérience de 51 femmes traitées par danaparoïde pendant la grossesse, sans passage placentaire retrouvé, ni effets secondaires spécifiques [29]. Il peut être utilisé en cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) confirmée [25].

Utilisation des HBPM pendant la grossesse

Quelle dose utiliser ? Faut-il surveiller l'activité anti-Xa ?

En dehors de la grossesse, des schémas d'utilisation ont été validés pour le traitement de la MVTE pour chaque HBPM (nombre d'injections par jour et doses). Pendant la grossesse, du fait d'une modification du volume de distribution et d'une augmentation de la filtration glomérulaire à partir du 2^e trimestre, certains auteurs ont initialement préféré proposer d'utiliser une HBPM dont l'efficacité avait été validée en dehors de la grossesse en 2 injections par jour plutôt qu'en une seule [30,31] d'autant plus qu'il y avait alors peu de données cliniques sur l'utilisation des HBPM en 1 injection par jour pendant la grossesse. Depuis, l'étude internationale rétrospective portant sur 1267 grossesses sous tinzaparine, dont 254 grossesses à dose thérapeutique, en 1 injection par jour dans 94 % des cas, a rapporté en 2011 des résultats très rassurants [22]. Les résultats pour les 254 grossesses à dose thérapeutique (durée moyenne 72 jours) ont montré : une perte sanguine post-partum inférieure à 500 mL dans 85,2 % des cas, une viabilité fœtale de 98,9 %, l'absence d'avortements spontanés, 2 morts fœtales in utero ; 5 événements thromboemboliques veineux (ETE) sont survenus (1 thrombose veineuse profonde et 4 EP), dont 2 alors que la tinzaparine avait été stoppée [22]. Il n'y a donc pas de données suffisantes pour recommander un schéma plutôt qu'un autre [3,6].

Les premières études de pharmacocinétique avaient montré une activité anti-Xa au pic à H3 satisfaisante chez 36 parturientes traitées par énoxaparine (dose adaptée au poids) [32] et une légère diminution de l'activité anti-Xa au pic à H4 entre le 1^{er} et le 3^e trimestre sous tinzaparine (dose adaptée au poids), [33]. A contrario, d'autres études plus récentes ont montré qu'il existait, au fur et à mesure de la progression de la grossesse, une majoration du taux résiduel de l'activité anti-Xa à H24 [34] et de l'AUC [35], en particulier lorsque les HBPM étaient utilisés en 2 injections par jour plutôt qu'en 1 seule injection par jour, sans qu'il n'y ait de complications cliniques. Ces résultats biologiques sont considérés par la plupart des experts comme n'ayant pas d'implication clinique. De plus, plusieurs études récentes ont montré des résultats cliniques rassurants lorsqu'un traitement par HBPM était prescrit sans adaptation à l'activité anti-Xa pendant la grossesse : c'est le cas d'une étude cas-témoin danoise chez 179 femmes traitées par HBPM, dont 13 à dose thérapeutique [36], et d'une étude rétrospective de Nelson-Percy chez les 254 patientes à dose thérapeutique (617). Au vu des données disponibles pendant la grossesse, et de l'absence d'étude permettant d'établir qu'une adaptation des doses d'HBPM à l'activité anti-Xa permettrait un meilleur ratio bénéfice–risque, la plupart des auteurs

recommandent de ne pas surveiller l'activité anti-Xa chez une femme enceinte traitée par HBPM, comme cela n'est pas non plus recommandé en dehors de la grossesse [3,6,37]. Certains suggèrent cependant la possibilité de l'utiliser chez des femmes ayant des poids extrêmes (< 50 kg ou > 90 kg) [6].

Dans les différentes études rapportant l'utilisation des HBPM à dose curative pendant la grossesse, il n'est pas clairement explicité quel est le poids de la femme considéré pour le calcul de la dose d'HBPM ; il s'agit en général du poids au moment de l'ETE ou du poids de début de grossesse, comme précisé dans les recommandations anglaises [6]. Dans ces mêmes recommandations, il est suggéré que, dans les institutions prenant en charge des femmes enceintes, soient établies des recommandations locales de traitement de la MVTE pendant la grossesse et le post-partum.

Il est donc recommandé de prescrire le traitement curatif par HBPM pendant la grossesse comme en dehors de la grossesse, c'est-à-dire en une ou deux injections par jour, selon le schéma d'utilisation validé hors grossesse, en fonction de l'HBPM utilisée, la dose étant fixe, adaptée au poids du début de grossesse ou lors de l'ETE, sans surveillance de l'activité anti-Xa.

L'utilisation d'une HBPM dont le schéma d'utilisation a été validé en 1 injection sous-cutanée par jour est particulièrement intéressante chez ces femmes qui vont souvent être traitées pendant plusieurs mois.

Rappelons qu'en France, l'utilisation d'une HBPM à dose thérapeutique (et d'une HBPM à dose prophylactique pendant le 1^{er} trimestre de grossesse) reste « déconseillée » par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, bien que ce soit l'anticoagulant de choix pour le traitement de la MVTE pendant la grossesse, recommandé par toutes les sociétés savantes, que ce soit en France, en Europe ou en Amérique du Nord. Lors de la prescription de l'HBPM, il est nécessaire d'expliquer à la patiente que, bien que l'ANSM ne reconnaisse pas l'utilisation des HBPM chez la femme enceinte (absence d'études dédiées), son utilisation est recommandée par toutes les sociétés savantes.

Surveillance des plaquettes

Le risque de thrombopénie induite sous HBPM pendant la grossesse est extrêmement rare, nul dans toutes les séries rapportées [21,22]. Un seul cas a été rapporté dans la littérature [38].

De ce fait, il faut appliquer les recommandations faites hors grossesse, c'est-à-dire l'absence de surveillance systématique de la numération plaquettaire, dans ce contexte non chirurgical, chez les patientes sous HBPM.

MVTE du post-partum

Le post-partum est la période la plus à risque de MVTE, en particulier pendant les 6 premières semaines après l'accouchement, risque jusqu'à 20 fois plus important que pendant la grossesse [39]. À cette période, le traitement anticoagulant repose sur les HBPM, à dose thérapeutique habituelle, avec en général un relais par AVK, selon les mêmes modalités qu'en dehors de la grossesse. Si un relais par AVK est décidé, la date du début de ce relais

Pour le traitement de la MVTE pendant la grossesse

- R17.1 - Il est recommandé de ne pas utiliser les AVK, ni le fondaparinux, ni les AOD (Grade 1-).
- R17.2 - Il est recommandé d'utiliser les HBPM, selon les schémas validés en dehors de la grossesse (Grade 1+). Il est suggéré d'utiliser une dose fixe d'HBPM adaptée au poids de la patiente au moment de l'ETEV ou du début de sa grossesse sans modification ultérieure (Grade 2+).
- R17.3 - Il est suggéré de ne pas surveiller les plaquettes lors d'un traitement par HBPM pendant la grossesse, en dehors de la notion d'antécédent de TIH (Grade 2-).
- R17.4 - Par analogie à la population générale, il est suggéré de ne pas surveiller l'activité anti-Xa lors d'un traitement par HBPM pendant la grossesse, ni d'adapter les doses d'HBPM à ce dosage (Grade 2-).
- R17.5 - Il est suggéré que dans les institutions prenant en charge des femmes enceintes, il y ait des recommandations locales de traitement de la MVTE pendant la grossesse et le post-partum (Grade 2+).

reste discutée. Dans une étude de 47 parturientes traitées par anticoagulant pour des valves cardiaques, un taux d'hémorragies du post-partum de 12,7 % a été rapporté avec une reprise des AVK dès le 1^{er} jour en cas d'accouchement par voie basse, et au 2^e ou 3^{ème} jour en cas de césarienne [5]. Du fait de ce risque potentiel d'hémorragie vaginale ou de complications hémorragiques en cas de césarienne, il est suggéré de ne pas débiter trop rapidement le relais par AVK. Il est le plus souvent initié à partir du 2^e ou 3^e jour post-partum, selon le risque hémorragique évalué par l'équipe médicale, voire à J5 post-partum, comme le suggèrent les recommandations anglaises du RCOG [5,6,40]. Les AOD ne sont pas évalués dans la situation du post-partum et, passent dans le lait maternel. Ils sont donc contre-indiqués en cas d'allaitement. En l'absence d'allaitement maternel, il est suggéré de ne pas les utiliser pendant la période initiale du post-partum, du fait de l'absence de données dans ce contexte.

En cas d'allaitement, HNF et HBPM peuvent être utilisées. Il y a quelques données rapportant la présence de petites quantités d'HBPM dans le lait maternel (chez 11 femmes sur 15) ; cependant, les héparines n'ayant pas d'activité par voie orale, elles ne sont pas contre-indiquées en cas d'allaitement [7,41,42].

La warfarine [43–45] est autorisée, n'étant pas excrétée dans le lait maternel [7]. Pour l'acénocoumarol, une très faible concentration a été détectée dans le lait maternel, sans activité anticoagulante [46,47]. En revanche, la fluindione ne doit pas être utilisée, du fait de l'absence de données et d'un passage très probable dans le lait maternel pour une molécule de la même famille, la phénindione [7].

Embolie pulmonaire à haut risque

En cas d'EP à haut risque, la prise en charge doit être identique à celle réalisée en dehors de la grossesse. Cette prise

Pour le traitement de la MVTE pendant le post-partum

- R17.6 - Il est recommandé un traitement par HBPM, avec relais par un traitement anticoagulant oral (Grade 1+).
- R17.7 - En cas d'allaitement, il est recommandé de ne pas utiliser la fluindione et les AOD (Grade 1-) et il est suggéré de préférer la warfarine à l'acénocoumarol (Grade 2+).
- R17.8 - Du fait du risque potentiel d'hémorragie vaginale ou de complications hémorragiques en cas de césarienne, il est suggéré de ne pas débiter trop rapidement. Le relais par AVK est en général débiter entre le 2^e et le 5^e jour post-partum, selon le risque hémorragique évalué par l'équipe médicale (Grade 2-).

en charge doit être au mieux faite par des équipes expérimentées, en association avec l'obstétricien.

Les grands principes de cette prise en charge en extrême urgence sont le traitement symptomatique de l'état de choc et la thrombolyse. L'embolectomie chirurgicale ne se discute que dans les rares cas d'état de choc incontrôlé, parfois associée à une césarienne en urgence de sauvetage de l'enfant, selon la date du terme. Comme en dehors de la grossesse, dans certains cas exceptionnels, l'ECMO peut être proposée comme solution de sauvetage et d'attente. Le traitement anticoagulant recommandé, après la thrombolyse est l'HNF, comme en dehors de la grossesse.

Il y a maintenant de nombreux cas et de séries rapportés de thrombolyse pendant la grossesse [48–51], que ce soit avec la streptokinase [51], l'urokinase [52], le rtPA (altéplase) [49,53,54] et le ténecteplase [55].

Une revue de la littérature a été publiée en 2017, à propos de 127 cas d'EP dites sévères, dont au moins 83 % à haut risque, survenues pendant la grossesse (69 %) ou le post-partum [56]. Cette revue confirme les recommandations en faveur de la thrombolyse pour les EP à haut risque pendant la grossesse, avec, en cas d'EP anténatale thrombolysée, un taux de survie maternelle de 95,7 % (45/47 ; IC_{95%} 89–100), d'hémorragie grave maternelle de 17,5 % (10/57 ; IC_{95%} 9–30). Le risque estimé de mort fœtale, imputable à la thrombolyse était, dans cette revue de la littérature, de 12 % (6/50 ; IC_{95%} 5–24). Pour les EP à risque élevé survenues dans les 6 semaines après l'accouchement, la survie maternelle était de 84,2 % (16/19 ; IC_{95%} 60–97), avec un taux d'hémorragie grave maternelle plus élevé, de 58,3 % (14/24 ; IC_{95%} 27–78), la plupart du temps en cas de césarienne [56]. Dans 59 % des cas, le thrombolytique utilisé était le rtPA (altéplase) [56].

Les résultats sont moins favorables dans les cas rapportés d'embolectomie, mais avec un très probable biais puisqu'il s'agit en général des EP le plus graves [56].

Le rtPA (altéplase), ne passe pas la barrière placentaire, contrairement à la streptokinase (passage faible), et à l'urokinase [48,50,51]. Le rtPA (altéplase) est donc le thrombolytique recommandé à l'heure actuelle.

En cas d'EP à haut risque pendant la grossesse et le post-partum

- R17.9 - Il est recommandé une prise en charge comparable à celle réalisée en dehors de la grossesse. (Grade 1+).
- R17.10 - Il est suggéré que cette prise en charge soit faite si possible par des équipes expérimentées, en association avec l'obstétricien (Grade 2+).
- R17.11 - Si la thrombolyse est prescrite, il est recommandé d'utiliser le rtPA (altéplase) (Grade 1+).

Durée du traitement

Pendant toute la grossesse

Le risque de survenue d'un ETEV au cours de la grossesse est environ 5 fois supérieur à celui de femmes non enceintes et du même âge [57]. On sait que ce risque existe dès le début de la grossesse et persiste pendant toute sa durée, certains estimant que 50% des événements surviennent dans les 20 premières semaines de grossesse [58] et d'autres que le risque est maximal au cours du troisième trimestre [59].

Le rationnel pour maintenir une anticoagulation à dose efficace pendant au moins toute la grossesse, quel que soit le moment de la survenue de l'ETEV, repose sur le fait qu'on considère que le risque de récurrence persiste pendant toute la durée de la grossesse [6] : modifications du système de coagulation liées à la grossesse, réduction du retour veineux, incidence accrue de thrombose veineuse profonde iliaque isolée pendant la grossesse.

Post-partum

Il est bien établi que le risque de survenue d'un ETEV est élevé (multiplié par 20) pendant la période du post-partum classiquement définie comme 6 semaines après l'accouchement. Une revue de la littérature a permis d'établir que l'incidence d'ETEV était la plus élevée juste après l'accouchement, par rapport à des femmes non enceintes ni en post-partum (*standardized incidence ratio* pour la TVP 115,1 ; IC_{95%} [96,4–137,0], et pour l'EP 80,7 ; IC_{95%} [53,9–117,9]). Le risque de MVTE décline ensuite mais reste environ 5 à 7 fois plus élevé que celui de femmes non enceintes ni en post-partum [60]. Il a été récemment mis en évidence que ce risque reste élevé jusqu'à 3 mois en post-partum. Dans une étude rétrospective de cohorte en *cross over* (où chaque patient est son propre témoin), des données administratives de sortie des urgences et d'hospitalisation en Californie, ayant inclus les patientes accouchant pour la première fois, le risque de MVTE était significativement plus élevé dans les 6 semaines suivant l'accouchement que 12 mois plus tard (OR 10,8 ; IC_{95%} 7,8–15,1) [61]. Pendant la période allant de 7 à 12 semaines après l'accouchement, le risque de survenue d'un ETEV était encore significativement accru (OR 2,2 ; IC_{95%} 1,5–3,1), pour ne plus être élevé après cette période.

On considère qu'un ETEV survenant pendant la grossesse ou le post-partum est provoqué. Le traitement

anticoagulant doit donc être prescrit pendant 3 mois, et tant que le facteur de risque persiste. Ainsi, si l'ETEV survient pendant la grossesse, le traitement devra être prescrit pendant toute la grossesse et pendant au moins 6 semaines en post-partum.

Durée du traitement

- R17.12 - Si la thrombose est survenue pendant la grossesse, il est recommandé de traiter pendant toute la grossesse et les 6 premières semaines du post-partum (avec une durée minimale de trois mois) (Grade 1+).
- R17.13 - Si la thrombose est survenue pendant le post-partum, il est recommandé de traiter pendant trois mois (Grade 1+).

Gestion du péripartum et de l'accouchement

La gestion de l'accouchement chez une femme enceinte sous anticoagulant à dose thérapeutique est une phase délicate nécessitant une prise en charge multidisciplinaire afin d'anticiper les modalités de l'accouchement et du traitement anticoagulant. Il est recommandé que tous les cas de patientes sous anticoagulant soient discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire associant obstétricien, anesthésiste-réanimateur, sage-femme, spécialiste suivant la MVTE, afin de décider du type d'accouchement et de la possibilité de suspendre de façon brève l'anticoagulation pour permettre une anesthésie régionale périmédullaire. Il n'y a, sur ce point, aucune étude spécifique, mais des recommandations d'experts.

Pour permettre une analgésie périmédullaire, l'HBPM doit être arrêtée 24h avant la pose du cathéter de péridurale et ne peut être reprise que 4h après l'ablation de celui-ci [6,57,62].

Dans la plupart des cas, un accouchement programmé en conditions favorables est décidé, en concertation avec la mère, afin de permettre une analgésie périmédullaire, avec un arrêt de l'HBPM 24h avant le déclenchement du travail ou la césarienne [6,57,62]. Dans cette éventualité, les femmes doivent être prévenues de ne pas faire leur injection d'HBPM si le travail débute. Elles doivent également savoir, qu'en cas de déclenchement du travail quelques heures après l'injection d'anticoagulant, les complications hémorragiques sont très rares (mais bien sûr une anesthésie périmédullaire ne pourra pas être réalisée) [6].

Dans certains cas, arrêter temporairement les anticoagulants afin de planifier l'accouchement avec analgésie périmédullaire n'est pas possible. C'est le cas lorsque la MVTE survient très proche du terme ; en effet une étude avait suggéré que le risque de récurrence de MVTE était plus élevé dans les 15 premiers jours de traitement anticoagulant [63]. Dans ces situations, certains ont proposé un relais de l'HBPM par HNF intraveineuse continue, afin de permettre de raccourcir la durée de la fenêtre thérapeutique, du fait de la demi-vie courte de l'HNF [5,6,57]. Dans ce cas, un

arrêt de l'HNF intraveineuse est recommandé 6 heures avant l'analgésie périmédullaire [62].

Peu de données existent à propos de l'interruption de la veine cave inférieure (IVCI) pendant la grossesse ou l'accouchement. Récemment, Harris et al. ont rapporté une revue de la littérature sur 124 insertions chez la femme enceinte ou en péripartum, compliquées dans 11,4 % des cas (incluant 14 cas de déclenchement du travail). Le taux d'échec d'ablation, en cas de filtre temporaire, était de 11,25 %. Certains discutent une mise en place de filtre-cave en péripartum, afin d'autoriser une fenêtre d'anticoagulant pour l'accouchement, mais il n'y a aucun argument, ni aucune étude justifiant cette indication, même avec un filtre cave temporaire. Les indications de l'IVCI sont les indications reconnues habituelles, comme dans la population générale.

Gestion du péripartum et de l'accouchement

R17.14 - Il est suggéré que tous les cas de patientes enceintes sous anticoagulant soient discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire associant obstétricien, anesthésiste-réanimateur, sage-femme, spécialiste suivant la MVTE, afin de décider le type d'accouchement et la possibilité de suspendre de façon brève l'anticoagulant pour permettre une anesthésie régionale périmédullaire (Grade 2+).

R17.15 - En dehors des cas où le risque de récurrence est jugé très élevé, et notamment lorsque la MVTE survient proche du terme (< 15 jours), il est suggéré un accouchement programmé en conditions favorables, en concertation avec la mère, afin de permettre une analgésie périmédullaire, avec un arrêt de l'HBPM 24 h avant le déclenchement du travail ou la césarienne (Grade 2+).

R17.16 - En cas de risque de récurrence très élevé, et notamment lorsque la MVTE survient proche du terme (< 15 jours), il est suggéré de remplacer l'HBPM par de l'HNF avec un arrêt 6 heures avant le déclenchement du travail ou de la césarienne (Grade 2+).

R17.17 - Il est recommandé de ne pas réaliser d'analgésie périmédullaire si le délai depuis la dernière injection d'HBPM à dose thérapeutique est inférieur à 24 h (Grade 1-).

R17.18 - Il est recommandé de ne pas poser filtre cave pendant la grossesse et le post-partum, en dehors d'une contre-indication absolue et durable aux anticoagulants (Grade 1-).

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, Isabelle Mahé a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, /participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires : Léo Pharma, Bayer, BMS-Pfizer, Stago. Au cours des 5 dernières années, Isabelle Mahé a été investigateur principal/les laboratoires/entreprises BMS-Pfizer.

Au cours des 5 dernières années, Florence Parent a perçu des honoraires ou financements pour participation à des

congrès, communications, actions de formation, participation à des groupes d'experts, de la part des laboratoires Léo, Bayer. Au cours des 5 dernières années, Florence Parent a été investigateur coordonnateur d'études cliniques promues par les laboratoires Léo, Bayer.

Au cours des 5 dernières années, Olivier Sanchez a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, /actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires Bayer ; BMS-Pfizer ; MSD ; Léo Pharma ; Sanofi Aventis. Au cours des 5 dernières années, Olivier Sanchez a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les laboratoires Bayer ; MSD.

Références

- [1] CNEMM. Rapport du Comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM) 2001–2006. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2010 [Disponible sur : <http://www.invsante.fr>].
- [2] Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, et al. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007801.
- [3] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. 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:e691S–736S.
- [4] Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3145–6.
- [5] McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2012;52:14–22.
- [6] Thomson AJ, Greer IA. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, the Acute Management. RCOG Green-top Guideline No 37b; 2015 [Review 2018; <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37b/>].
- [7] CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. at <https://www.lecrat.fr>.
- [8] Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, et al. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61:197–203.
- [9] Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006;95:949–57.
- [10] Bapat P, Kedar R, Lubetsky A, et al. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol* 2014;123:1256–61.
- [11] Bapat P, Pinto LS, Lubetsky A, et al. Rivaroxaban transfer across the dually perfused isolated human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213, 710 e1-6.
- [12] Tang AW, Greer I. A systematic review on the use of new anticoagulants in pregnancy. *Obstet Med* 2013;6:64–71.
- [13] Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016;116:651–8.
- [14] Cohen H, Arachchilage DR, Beyer-Westendorf J, et al. Direct oral anticoagulants and women. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:789–97.

- [15] Myers B, Neal R, Myers O, et al. Unplanned pregnancy on a direct oral anticoagulant (Rivaroxaban): a warning. *Obstet Med* 2016;9:40–2.
- [16] Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004;350:1914–5.
- [17] De Carolis S, di Pasquo E, Rossi E, et al. Fondaparinux in pregnancy: could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res* 2015;135:1049–51.
- [18] Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197, 457 e1–21.
- [19] Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668–72.
- [20] Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;108:1134–40.
- [21] Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401–7.
- [22] Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:293–9.
- [23] Knol HM, Schultinge L, Veeger NJ, et al. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res* 2012;130:334–8.
- [24] Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ* 2001;322, 1089–93; discussion 93–4.
- [25] Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:92–128.
- [26] Greer IA. Clinical practice. Pregnancy complicated by venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;373:540–7.
- [27] Parent F, Deruelle P, Sanchez O, et al. Safety of therapeutic doses of tinzaparin during pregnancy. *Gynecol Obstet Investig* 2015;79:256–62.
- [28] Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:1600–6.
- [29] Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005;93:63–9.
- [30] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S–865S.
- [31] Greer IA, Thomson AJ. The acute management of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperum. RCOG Green-Top Guideline No 37b; 2015 [reviewed 2018; <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37b/>].
- [32] Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002;109(9):1020–4.
- [33] Smith MP, Norris LA, Steer PJ, et al. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:495–501.
- [34] Berresheim M, Wilkie J, Nerenberg KA, et al. A case series of LMWH use in pregnancy: should trough anti-Xa levels guide dosing? *Thrombosis research* 2014;134:1234–40.
- [35] Patel JP, Green B, Patel RK, et al. Population pharmacokinetics of enoxaparin during the antenatal period. *Circulation* 2013;128:1462–9.
- [36] Andersen AS, Berthelsen JG, Bergholt T. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:15–21.
- [37] McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2012;52:3–13.
- [38] Hajj-Chahine J, Jayle C, Tomasi J, et al. Successful surgical management of massive pulmonary embolism during the second trimester in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia. *Interac Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:679–81.
- [39] 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, 233 e1–7.
- [40] Walfish M, Neuman A, Wlody D. Maternal haemorrhage. *Br J Anaesth* 2009;103, i47–56.
- [41] Richter C, Sitzmann J, Lang P, et al. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:708–10.
- [42] Bates SM. Pregnancy-associated venous thromboembolism: prevention and treatment. *Semin Hematol* 2011;48:271–84.
- [43] Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1977;1:1564–5.
- [44] McKenna R, Cole ER, Vasan U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983;103:325–7.
- [45] Clark SL, Porter TF, West FG. Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000;95:938–40.
- [46] Houwert-de Jong M, Gerards LJ, Tetteroo-Tempelman CA, et al. May mothers taking acenocoumarol breast feed their infants? *Eur J Clin Pharmacol* 1981;21:61–4.
- [47] Fondevila CG, Meschengieser S, Blanco A, et al. Effect of acenocoumarin on the breast-fed infant. *Thromb Res* 1989;56:29–36.
- [48] Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534–41.
- [49] Ahearn GS, Hadjiliadis D, Govert JA, et al. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 2002;162:1221–7.
- [50] Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:271–6.
- [51] te Raa GD, Ribbert LS, Snijder RJ, et al. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy; a case-report and review of literature. *Thromb Res* 2009;124:1–5.
- [52] Kramer WB, Belfort M, Saade GR, et al. Successful urokinase treatment of massive pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:660–2.
- [53] Lonjaret L, Lairez O, Galinier M, et al. Thrombolysis by recombinant tissue plasminogen activator during pregnancy: a case of massive pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2011;29, 694 e1–e2.
- [54] Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, et al. Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy: a case report. *Am J Emerg Med* 2011;29, 698 e1–e4.
- [55] dos Santos LF, Andrade C, Rodrigues B, et al. Pregnancy and acute pulmonary embolism: a case report. *Rev Port Cardiol* 2012;31:389–94.

- [56] Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, et al. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2017;15:1942–50.
- [57] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. Comment on the 2012 ACCP guidelines: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2013;11:1782–4.
- [58] Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, et al. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:730–4.
- [59] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632–7.
- [60] Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2011;117:691–703.
- [61] Kamel H, Navi BB, Sriram N, et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370:1307–15.
- [62] 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.
- [63] Buller HR, Gent M, Gallus AS, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657–62.