



STRATÉGIE DE PRÉVENTION CHEZ LA FEMME
ENCEINTE ET À RISQUE :
UN SCORE ? RÉSULTAT DE L'ÉTUDE
«STRATHEGE»

Pr Céline CHAULEUR, Pr P MISMETTI
CHU de Saint Etienne Université Jean Monnet
EA 3065 Groupe de Recherche sur la
Thrombose

CARO
24 mai 2013

QUELQUES MOTS D'INTRODUCTION

- ➔ MVTE: 1 ère cause de mortalité aux USA, UK, Suède
- ➔ HPP, embolie amniotique puis MVTE en France dont 1/3 évitable

Tableau 6 « Évitable » de la mortalité maternelle selon les causes principales des décès, France, 2001-2006 / *Table 6 Avoidable maternal deaths by main obstetric cause, France, 2001-2006*

	Nombre de cas	Évitabilité				% d'évitabilité*
		Non établie	Non évitable	Certainement évitable	Peut-être évitable	
Causes obstétricales directes	201	50	63	59	29	58,3
Hémorragies	68	15	5	34	14	90,6
Embolies amniotiques	13	6	3	1	2	8,1
Thrombo-embolismes	27	9	12	4	2	33,3
Complications HTA	26	10	6	4	6	62,5
Infections	15	3	2	7	3	83,3
Complications anesthésie	5	0	0	5	0	100,0
Autres causes directes	17	7	4	4	2	60,0
Causes obstétricales indirectes	112	20	68	10	14	26,1
Toutes causes	313	70	131	69	43	46,1

* décès évitables et peut-être évitables divisés par le nombre de cas expertisés moins les cas non conclus (exemple hémorragies : [(34+14)/(68-15)] *100=90,6%)
Source : Inserm Unité 953

- ➔ Le risque reste faible 0,76 à 1,72/1000 grossesses
- ➔ 6 à 10 fois par rapport à une femme de même âge
- ➔ Risque de récurrence connu d'environ 11% contre 3.7% en dehors de la grossesse

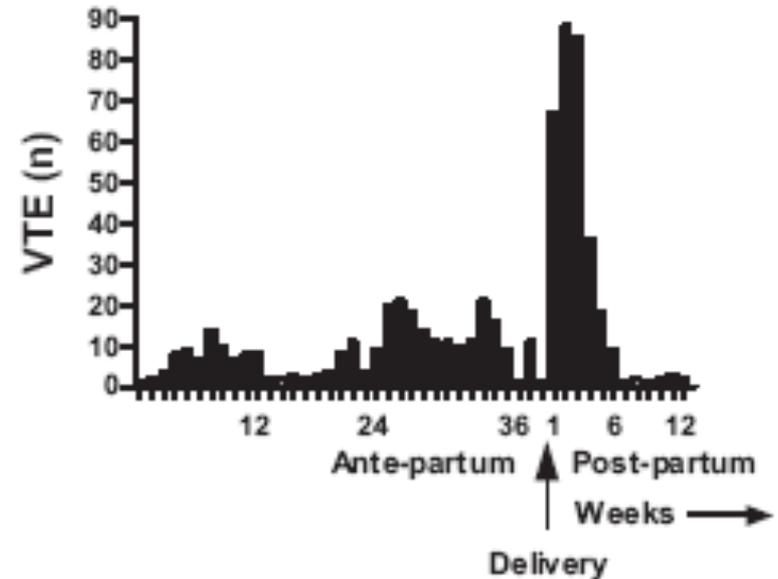
EPIDÉMIOLOGIE

- ➔ 3 TVP/ 1EP
- ➔ Risque > en post partum
- ➔ Gauche > droite
- ➔ Séquelles

multifactorielle:

- 75 % des cas FDR retrouvés
- interaction FDR cliniques et biologiques

FIGURE 2
Distribution of VTE in pregnancy and puerperium



Number of VTEs per week.

Jacobsen. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium. Am J Obstet Gynecol 2008.



Facteurs de risque cliniques	OR	Intervalle de confiance	Nature du risque
Age >35 ans	2	[1,1-2,3]	Anténatal
Obésité IMC >30	5	[2,1-13,5]	Postnatal
Tabac	2	[1,3-5,5]	Anté/postnatal
Multiparité >2	1,5	[1,2-3]	postnatal
Immobilisation	7,7	[3,2-19]	Anté/postnatal
Procréation médicale assistée	4	[2-9,4]	Anténatal
Prééclampsie, RCIU, HRP	2,5 à 5,8		Postnatal
Grossesses multiples	2	[1,2-4,5]	Anténatal
Hémorragie du postpartum	?		?
Race noire	1,4	[1,2-1,6]	Anté/postnatal
Race Asiatique	0,7	[0,5-0,9]	Anté/postnatal
Groupes A et AB	2	[1,3-4,3]	Anté/postnatal
Césarienne urgente	4	[3-5,3]	postnatal
Diabète	3	[1,4-8,9]	anténatal
Lupus	8,7	[5,8-1 3]	Anté/postnatal
Maladies inflammatoires	6,7	[4,4-10]	Anté/postnatal

Antécédent perso de MVTE unique

OR 25

Antécédents familiaux

OR 7,6

Table 2. Prevalence of the most common inherited thrombophilias^{1,7-9}

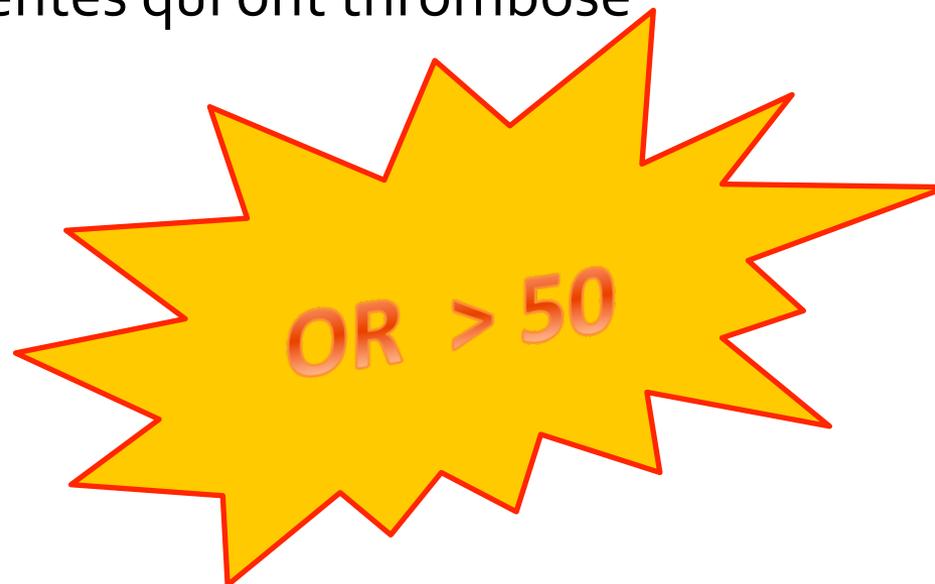
Thrombophilia	Prevalence (% range)	
	General population	Patients with thrombosis
Antithrombin deficiency	0.02-0.2	1-3
Protein C deficiency	0.2-0.4	3-5
Protein S deficiency	0.03-0.1	1-5
Factor V Leiden	0.6-7	10-50
Prothrombin G20210A	0.2-3	6-18
Hyperhomocysteinemia (MTHFR C677T)	5	10
Elevated factor VIII levels	11	25

FACTEURS DE RISQUE BIOLOGIQUES

→ Thrombophilie

- particularités constitutionnelles héréditaires
- particularités acquises

→ 50 % des patientes qui ont thrombosé



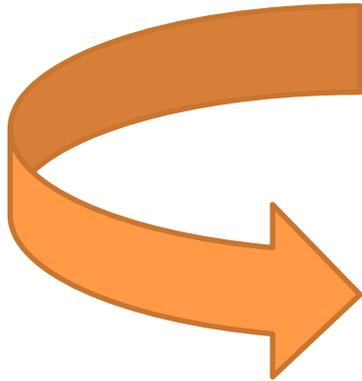
James AH *et al* Am J Obstet Gynecol 2006.

Greer IA. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003.

Facteurs de risque biologiques	OR	Intervalle de confiance
Déficit en antithrombine	5	[1,3-17]
Déficit en protéine C	5	[2,2-10,6]
Déficit en protéine S	3	[1,5-7]
polymorphisme hétérozygote du facteur V Leiden	3 à 9	[5,4-12,7]
Polymorphisme homozygote du facteur V Leiden	34 à 80	[9-120]
Polymorphisme du gène du facteur II 20210A hétérozygote	1,2 à 10,8	[2,5-18,8]
Polymorphisme du gène du facteur II 20210A homozygote	26	[1,2-559]
Polymorphisme MTHFR homozygote C667T	0 à 5	?
Déficit combiné Facteur V et II	25 à 107	

THROMBOPHILIES ACQUISES

- ***Le syndrome des anticorps antiphospholipides***
- ***Anticorps anticardiolipides***
- ***Anticorps anti- β 2GP1***
- ***Anticoagulants lupiques***



Beaucoup moins étudiées



PARTICULARITÉS ACQUISES

1. SAPL: un critère bio + un critère clinique

- anticardiolipides de type IgG et/ou IgM
- anticorps anti-b2GP1 de type IgG ou IgM
- anticoagulant lupique.



- ATCD perso veineux ou artériel
- ATCD de PVP:
 - MFIU
 - FSC >2
 - naissance <34 SA pour prééclampsie, ou RCIU

**Thrombose: Prévalence
5 à 25%**
**FSC: prévalence 10 à
40%**

2. Ces anticorps: extrapolations d'études réalisées en dehors de la grossesse

- à titre faible sont fréquents dans la population générale
- isolés ils augmentent le risque de MVTE
- anticoagulants lupiques MVTE +++
- anticardiolipides : artériel+

Miyakis S *et al.* JThromb Haemost 2006.

Lim W *et al.* JAMA 2006.



PRISE EN CHARGE DE CES PATIENTES

SFAR 2005

Catégories de risque de MTEV maternelle au cours de la grossesse et du post partum, et après césarienne (modifié à partir de la conférence de consensus « Thrombophilie et grossesse 2003 »)

Risque majeur

- Antécédent de MTEV multiples
- Malades traitées au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie

Risque élevé

- Antécédent de MTEV, sans facteur de risque retrouvé
- Antécédent de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants :
 - déficit en AT*, SAPL*
 - mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden
 - anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote)
- Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement œstrogénique

Risque modéré

- Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur
- Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autre que ceux cités ci-dessus)
- Présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si :
 - déficit en AT*, SAPL*
 - mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden
 - anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote)
- Césarienne en urgence
- Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée
- Présence de ≥ 3 facteurs de risque faible

Risque faible

- Aucun facteur de risque
- ou présence de < 3 facteurs suivants :
 - âge > 35 ans, obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA
 - facteurs obstétricaux : césarienne, multiparité > 4 , pré-éclampsie, allègement strict prolongé, hémorragie du post-partum, etc.)
 - maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI en poussée, infection intercurrente systémique, etc.)

Pendant la grossesse

Traitement curatif par HNF au 1^{er} trimestre, puis par HBPM (ajusté sur le poids ou à l'anti-Xa) aux deuxième et troisième trimestres
BAT

Traitement préventif à forte dose (enoxaparine 4 000 UI/jour ou dalteparine 5 000 UI/jour) ou à dose intermédiaire (enoxaparine 4 000 UI \times 2/jour ou dalteparine 5 000 UI \times 2/jour) au troisième trimestre voire tout au long de la grossesse #
BAT

Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse
BAT

Pas de traitement anticoagulant pendant la grossesse

Post-partum et après césarienne

AVK durant 3 mois au minimum
BAT

Traitement préventif à forte dose (enoxaparine 4000 UI/jour ou dalteparine 5000 UI/jour) pendant 6 à 8 semaines après l'accouchement
BAT

Traitement préventif par HBPM à dose forte (enoxaparine 4000 UI/jour ou dalteparine 5000 UI/jour) pendant 6 à 8 semaines. La dose peut être réduite et la durée peut être plus courte lorsque le risque est moins important (ex : césarienne en urgence sans autre facteur de risque associé : enoxaparine 20 mg ou dalteparine 2500 U pendant 7 - 14 jours)
BAT

Pas de traitement anticoagulant systématique en post-partum
BAT

CHEST[®]

Official publication of the American College of Chest Physicians

VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Shannon M. Bates, Ian A. Greer, Saskia Middeldorp, David L. Veenstra, Anne-Marie Prabalos and Per Olav Vandvik

Chest 2012;141:e691S-e736S
DOI 10.1378/chest.11-2300

The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at:
http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2_suppl/e691S.full.html

Supplemental material related to this article is available at:
http://chestjournal.chestpubs.org/content/suppl/2012/02/03/141.2_suppl.e691S.DC1.html

Chest is the official journal of the American College of Chest Physicians. It has been published monthly since 1935.
Copyright 2012 by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Road, Northbrook, IL 60062. All rights reserved. No part of this article or PDF may be reproduced or distributed without the prior written permission of the copyright holder.
(<http://chestjournal.chestpubs.org/site/misc/reprints.xhtml>)
ISSN:0012-3692



CHEST 2012 THÉRAPEUTIQUES

- ~~HNF~~ → HBPM Pour prévention et traitement

2.2.1. For pregnant patients, we recommend LMWH for the prevention and treatment of VTE, instead of UFH (Grade 1B).

- Fondaparinux ou inhibiteurs directs de la thrombine uniquement si allergie sévère aux héparines
- Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) interdits
- Pour l'allaitement, HBPM, AVK, HNF, danaparoid, hirudine autorisés



		SFAR 2005	CHEST 2012
Patientes sous traitement par anticoagulants	G	Traitement curatif par HNF au 1 ^{er} trimestre puis HBPM le reste de la grossesse	- HBPM toute la grossesse - ou 75% de la dose adaptée au poids
	PP	AVK 3 mois	Reprise anticoagulant
ATCD unique de MVTE + facteur déclenchant transitoire	G	Pas de traitement anticoagulant systématique	Surveillance
	PP	HBPM prophylactique 6 à 8 semaines	AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines
ATCD unique + facteur déclenchant (grossesse ou œstrogènes)	G	?	- HBPM prophylactique - ou HBPM intermédiaire
	PP	HBPM prophylactique 6 à 8 semaines	AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines
ATCD unique idiopathique	G	- HBPM prophylactique 3 ^{ème} T - début avant si facteurs surajoutés ou 4 à 6 semaines avant le moment de la survenue de l'événement	- HBPM prophylactique - ou HBPM intermédiaire
	PP	HBPM prophylactique 6 à 8 semaines	AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines
ATCD unique + thrombophilie	G	- HBPM prophylactique 3 ^{ème} T - début avant si facteurs surajoutés ou 4 à 6 semaines avant le moment de la survenue de l'événement	- HBPM prophylactique - ou HBPM intermédiaire
	PP	HBPM prophylactique 6 à 8 semaines	AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines
ATCD Familiaux + thrombophilie à haut risque (déficit combiné ou homozygote V, II)	G	Traitement curatif par HNF au 1 ^{er} T puis HBPM le reste de la grossesse pour AT et SAPL	- HBPM prophylactique - ou HBPM intermédiaire
	PP	AVK 3 mois	AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines
ATCD Familiaux+ autres thrombophilies	G	Variable en fonction de l'anomalie biologique	- surveillance
	PP		AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines
Thrombophilie sans ATCD perso ou familiaux	G	?	-surveillance
	PP		-Surveillance -AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines Si déficits combinés ou homozygotes

QUEL OUTIL POUR L'ESTIMATION DU RISQUE ET LA PRÉVENTION?

- En 2008 l'ACCP suggérait pour toutes ces situations difficiles d'utiliser un score en 2012 ???
- Mais en 2012 de nombreux articles recommandent l'utilisation de score
- Nombreux scores existent:

1, Lindqvist PG, Kublikas M, Dahlbäck B. Individual risk assessment of thrombosis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:412-416

2, Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98:1237-1245.

3, Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev* 2009.

4, Chauleur C, Quenet S, Varlet MN, et al. Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in pregnant women: a prospective cohort of 2736 women. *Thromb Res* 2008; 122:478-484.

5, Weiss N, Bernstein PS. Risk factor scoring for predicting venous thromboembolism in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1073-1075.

6, Lindqvist PG, Happach C. Risk and risk estimation of placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126:160-164.

7, Dargaud Y, Rugeri L, Ninet J, et al. Management of pregnant women with increased risk of venous thrombosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90:203-207.

8, Schoenbeck D, Nicolle A, Newbegin K, Hanley J, Loughney AD. The use of a scoring system to guide thromboprophylaxis in a high-risk pregnant population. *Thrombosis*. 2011



TOUS CRITIQUABLES

- Méthodologies ???
- Parfois que stratification sans thérapeutique
- données rétrospectives pas de validation prospective
- Pas de prise en compte des PVP
- Pas toujours un respect des recommandations

- Attitude consensuelle au sein des services possible
- Aide à la prise en charge de ces patientes pour les non-spécialistes
- Orientation plus adaptée des patientes vers les spécialistes
- Plusieurs scores disponibles tous discutables sur la méthodologie abstraite de construction, sur la validation

Celine Chauleur^{a,b,*}, Jean Christophe Gris^c, Sylvie Laporte^b, Florence Rancon^b, Marie-Noëlle Varlet^a,
Herve Decousus^b, Patrick Mismetti^b
and STRATHEGE Group

PANEL D'EXPERTS NATIONAUX

Méthode DELPHI: 19 experts français

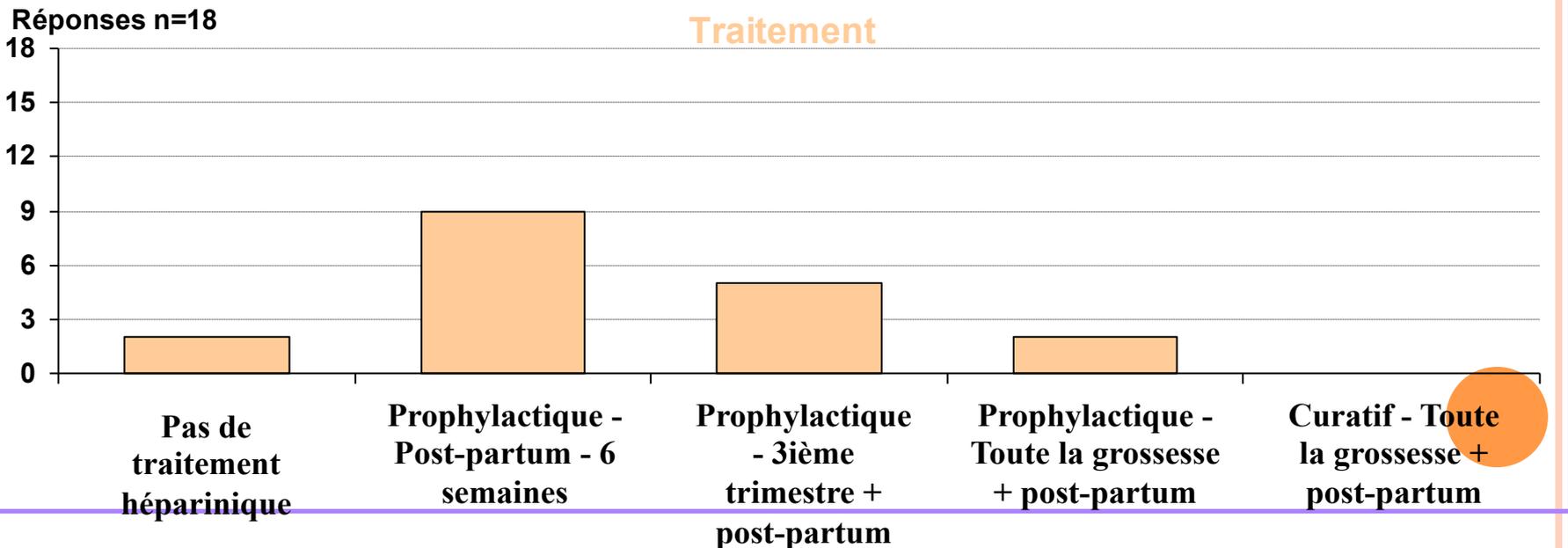
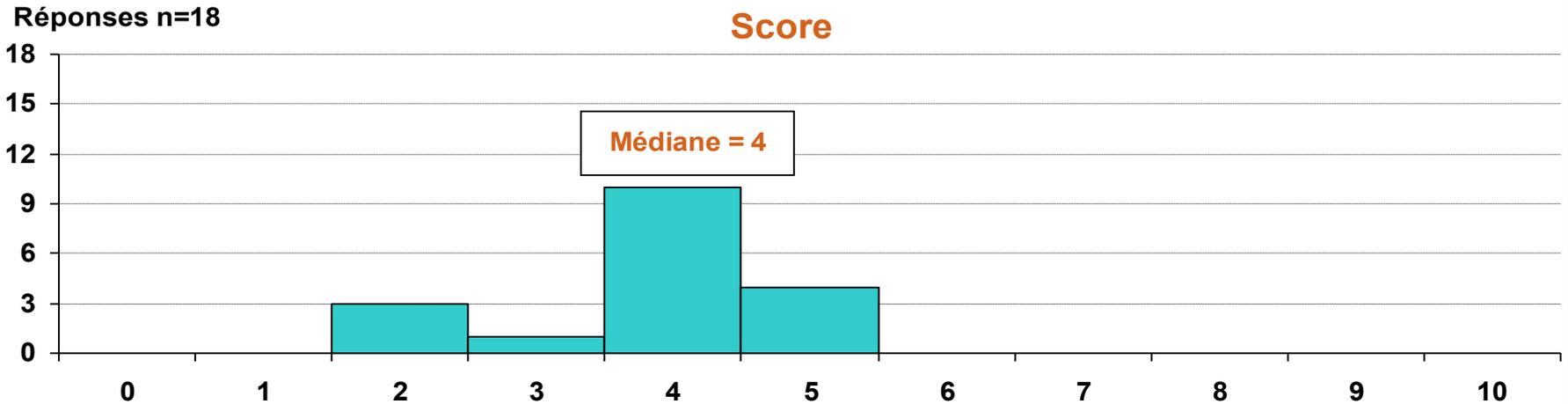
Experts agreed to participate in this risk assessment

Name	Location	Speciality
Pr D. BENHAMOU	Paris le Kremlin-Bicêtre	Anesthesiology
Dr C. BIRON-ANDREANI	Montpellier	Haematology
Pr JY.BORG	Rouen	Haematology
Dr C.CHAULEUR	Saint-Etienne	Obstetrics and Gynaecology
Pr J. CONARD	Paris	Haematology
Pr L. DROUET	Lariboisière, Paris	Haematology
Dr E. DEMAISTRE	Dijon	Haematology
Dr P. EDELMAN	Paris	Obstetrics and Gynaecology
Pr J EMMERICH	Paris	Vascular medicine
Pr P. GAUCHERAND	Lyon	Obstetrics and Gynaecology
Pr J.C. GRIS	Nîmes	Haematology
Pr Y GRUEL	Tours	Haematology
Pr B JUDE	Lille	Haematology
Pr J.L. LORENZINI	Dijon	Haematology
Pr P MISMETTI	Saint-Etienne	Pharmacology and Vascular Medicine
Dr E. PASQUIER	Brest	Vascular Medicine
Dr G. PERNOD	Grenoble	Vascular Medicine
Dr B TARDY	Saint-Etienne	Haematology
Dr N. TRILLOT	Lille	Haematology

- **Sélection des facteurs de risques dans la littérature**
- **Regroupement de ces facteurs / niveau de risque**
- **Pondération de ces facteurs**
- **Attitude thérapeutique correspondant au niveau de pondération**

SYNTHESE

Pondération de 0 à 10 de chaque FDR / rubrique



EXPERTISE DE CAS CLINIQUES

2 réunions Mars puis Mai 2007, vote périclès pour
61 cas cliniques

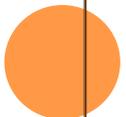
Hep

1. Pas de traitement
2. Prophylaxie post-partum pendant 6 semaines
3. Prophylaxie 3ième trimestre + post-partum
4. Prophylaxie 2ième + 3ième trimestres + post-partum
5. Prophylaxie toute la grossesse + post-partum
6. Traitement curatif toute la grossesse + post-partum

ASA

1. Oui
2. Non

**Traitement retenu si > 60% des votes
sinon discussion collégiale et nouveau vote**



Past history of venous thromboembolic events	Score
Multiple personal VTE events (including one proximal DVT or PE) or long-term anticoagulants	12
Unique personal VTE event (*)	5
- PE or proximal DVT	5
- distal DVT	2
(*) with a triggering factor	-2
(*) during pregnancy, post partum or OC intake	+1
1 st degree relative, proximal VTE: idiopathic or multiple or severe	2
Family history: non-severe VTE (distal DVT or triggering factor or >60 years)	0
Past history of arterial thromboembolic events	Score
Stroke, vasculitis, arterial embolism, symptomatic atherothrombosis	0/A

Thrombophilia	Score
Antithrombin deficiency	10
Proteins C, protein S deficiency	4
Factor V Leiden, Factor II 20210 A polymorphism	
- heterozygosity	3
- homozygosity	5
- compound heterozygosity	4
High factor VIII concentrations,	0
hyperhomocysteinaemia	0/B
LA / aPL antibodies +/- placental vascular complications	9/A
LA / aPL + arterial and / or venous thrombosis	12

Placental vascular complications	Score
IUFD	+2/A
Recurrent miscarriages (≥ 3) or one loss ≥ 9 weeks	0/A
Preeclampsia or HELLP syndrome or Placental Abruptio	+1/A
IUGR	+2/A

Other risk factors	Score
Multiparity > 3, Varicose veins, Age > 35 years, Obesity, Post-phlebitis sequels, Systemic lupus erythematosus without LA	0

Treatments:

Antepartum and postpartum graduated elastic compression stockings: all women with at least one positive VTE risk factor

1 to 3: Postpartum prophylactic LMWH, 6 weeks

4: Third trimester and postpartum prophylactic LMWH

5 to 11: Antepartum and postpartum prophylactic LMWH

≥ 12 : adjusted-dose LMWH

A: low-dose aspirin (if no adjusted-dose LMWH)

B: folic acid

LE SCORE

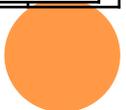
TVP distale

2

Antécédents familiaux 1^{er} degré :

**idiopathiques ou multiples ou graves
(menaçant le pronostic vital)**

2



**Mutation facteur V Leiden ou mutation
20210 A du facteur II :**

Hétérozygote :

3



Score total

|_|_7_|



Contention veineuse pour toutes les patientes

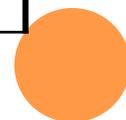
SCORE = 7

5 à 11

Prophylactique – Toute la grossesse + PP 6 semaines

5
st

il

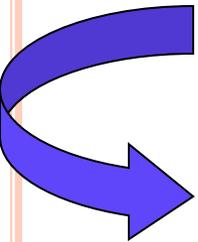


VALIDATION PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE

ETUDE STRATHEGE

- propriétés **discriminantes**
- étude de l'**utilité** (rapport bénéfice risque)
- étude de l'**applicabilité** (simplicité et faisabilité)

2000 patientes



Phase avant :

Avant la mise en place
du score

Survenue de PVP ou
MVTE et les stratégies
thérapeutiques chez des
femmes enceintes
consécutives

intervention :

Mise en place du score
Formation des différents
investigateurs à
l'utilisation du score

Phase après :

après la mise en place
du score

Survenue de PVP ou
MVTE et les stratégies
thérapeutiques chez des
femmes enceintes
consécutives

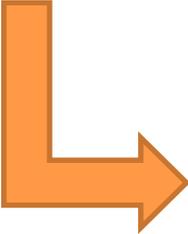
PHASE AVANT

- Début des inclusions en 2007
- Inclusions phase après finies en septembre 2012
- derniers accouchements mars 2013!

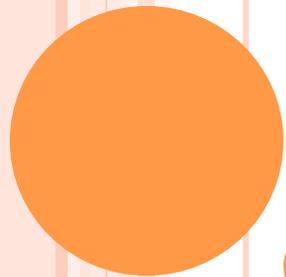
Centre	Phase Avant
Nombre de patientes incluses	989
Saint-Étienne	200 (20.2%)
Grenoble	164 (16.6%)
Hôpital Femme Mère Enfant Lyon	120 (12.1%)
Centre Hospitalier Lyon Sud	94 (9.5%)
Clermont Hôtel Dieu	50 (5.1%)
Nîmes	45 (4.6%)
Hôtel Dieu Lyon	44 (4.4%)
Montbrison	42 (4.2%)
Vichy	36 (3.6%)
Croix Rousse	35 (3.5%)
Albertville	31 (3.1%)
Roanne	30 (3.0%)
Montélimar	23 (2.3%)
Montluçon	19 (1.9%)
Clermont polyclinique	11 (1.1%)
Saint-Chamond	11 (1.1%)
Sète	11 (1.1%)
Villefranche-Sur-Saône	8 (0.8%)
Firminy	7 (0.7%)
Saint Foy-Lès-Lyon	5 (0.5%)
Montpellier	3 (0.3%)

PHASE APRÈS DERNIERS ACCOUCHEMENTS MARS 2013!

<u>phase après</u>		
Nb d'inclusions déclarées dans l'eCRF	1266	
Nb d'inclusions validées	1114	
Nb de visites de fin de grossesse réalisées	1002	
Nb de visites de fin d'étude réalisées suivi à 2 mois minimum	739	(patientes dont le suivi est complet, V3 validée)



EVENEMENTS	AVANT	APRES
Nb de patientes avec au moins une PVP	189	52
Nb de patientes avec au moins une MVTE	34	20
Nb de patientes avec au moins une HDD	13 (1 hystérectomie)	35
Nb de patientes avec un événement lié au ttt anticoagulant	5	3
Décès	0	0



27

DESOLEE C'EST A SUIVRE ...

MERCI POUR VOTRE ATTENTION