



HAL
open science

**Etude des facteurs de risque cliniques de maladie
veineuse thromboembolique chez les femmes :
implication sur la réduction des risques liées à la
stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire chez les
femmes enceintes**

Cécile Tromeur

► **To cite this version:**

Cécile Tromeur. Etude des facteurs de risque cliniques de maladie veineuse thromboembolique chez les femmes : implication sur la réduction des risques liées à la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire chez les femmes enceintes. Médecine humaine et pathologie. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2018. Français. NNT : 2018BRES0021 . tel-01880772

HAL Id: tel-01880772

<https://theses.hal.science/tel-01880772>

Submitted on 25 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE
DE BRETAGNE OCCIDENTALE
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : *Epidémiologie, Analyse de risque, Recherche clinique*

Par

Cécile TROMEUR

« Etude des facteurs de risque cliniques de maladie veineuse thromboembolique chez les femmes : implication sur la réduction des risques liés à la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire chez les femmes enceintes »

Thèse présentée et soutenue à Brest, le 3 mai 2018

Unité de recherche : EA3878

Rapporteurs avant soutenance : **Composition du Jury :**

Patrick JEGO, Professeur, CHU de Rennes,

Marie-Antoinette SEVESTRE, Professeur, CHU Amiens

Laurent BERTOLETTI, Professeur, CHU St Etienne

Dominique MOTTIER, Professeur, CHRU Brest
Président du Jury

Patrick JEGO, Professeur, CHU de Rennes

Christophe LEROYER, Professeur, CHRU Brest

Olivier SANCHEZ, Professeur, HEGP Paris

Francis COUTURAUD, Professeur, CHRU Brest
Directeur de thèse

Invité(s)

Emmanuelle LEMOIGNE, Dr , CHRU Brest

REMERCIEMENTS

Merci au Pr Francis Couturaud pour ton enthousiasme permanent, ton professionnalisme et aussi pour ton amitié.

Merci au Pr Laurent Bertoletti pour avoir eu la gentillesse de juger cette thèse et ton enthousiasme permanent.

Merci au Pr Menno Huisman, pour votre accueil chaleureux pendant une année dans votre service à Leiden. Merci de m'avoir permis d'approcher votre équipe d'excellence et de grand professionnalisme. Merci pour votre gentillesse et votre amitié.

Merci au Pr Patrick Jego d'avoir eu la gentillesse de juger ce travail.

Merci au Dr Emmanuelle Lemoigne qui a accepté de juger cette thèse. Ton expertise dans le domaine nous permettra je l'espère, une plus grande collaboration. Merci aussi pour ta bienveillance.

Merci au Pr Christophe Leroyer pour votre disponibilité, votre professionnalisme et votre gentillesse. Merci encore d'être le patron que vous êtes.

Merci au Pr Dominique Mottier pour être encore à mes côtés depuis si longtemps et pour l'exemple que tu me donnes depuis tant d'années...

Merci au Pr Marie-Antoinette Sevestre pour avoir gentiment accepté de juger ce travail.

Merci au Pr Olivier Sanchez d'avoir accepté de juger cette thèse, pour ta rigueur, ton professionnalisme, ton amitié et les poires de fins de soirées.

Merci au Dr Erik Klok pour ta rigueur, ta gentillesse, ta disponibilité, ton professionnalisme et ton accueil au cours de cette année 2017 riche en émotions et loin de ma famille. Merci aussi à Charlotte, Yvonne et Sake pour votre gentillesse et votre accueil et pour le nombre de fois où vous avez été obligés de parler anglais à cause de moi...Votre photo est sur mon bureau.

Merci à Liselotte, tout d'abord pour ton aide précieuse au travail surtout pour ton amitié qui je l'espère, est faite pour durer. Grâce à toi, j'ai pu me sentir un peu chez moi en Hollande.

Merci à tous les docteurs de Pneumologie auprès desquels j'ai tout appris.

Merci tout particulier à Norbert grâce à qui j'ai presque réussi à rendre le manuscrit à temps.

Merci à Raphaël pour nos fous rires incontrôlables et ton aide au quotidien.

Merci aussi aux IDE, ASH, cadres, kinés et secrétaires de Pneumologie sans qui ce service ne serait pas ce qu'il est.

Merci aux internes de Pneumologie qui perpétuent la tradition d'une équipe conviviale et disponible pour les patients. Et surtout qui participent à l'ambiance Extra qui règne dans ce service !

Merci au Centre d'investigations Clinique, à Karine, Marie, Aurélia, Aurélie, Céline, Anne, Freddy, Sophie, Ghislaine, Pauline et j'en oublie tant d'autres.... Pour votre amitié et votre professionnalisme.

Merci à mon amie d'enfance, mes greluches, mes grelots, mes greluchons et greluchettes, mes amis de Plougonvelin, Locmaria, Brest, Paris pour tout votre soutien et votre amitié.

Merci à ma famille qui a toujours cru en moi, sans qui rien ne serait possible.

Merci à ma belle-famille pour leur aide précieuse au quotidien.

Merci à Christophe pour me supporter moi et mes nombreux projets...Merci de me combler de bonheur.

Merci aux trois amours de ma vie Cléo, Loéis et Arthus.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	page 1
2. 1^{ère} partie : Etude de l'ajustement des D-dimères à la probabilité clinique afin de réduire le recours aux examens irradiants.....	page 3
2.1. Diagnostic de l'EP dans la population générale.....	page 3
2.1.1.Suspicion clinique et probabilité clinique	page 3
2.1.2.Dosage des D-dimères.....	page 4
2.1.3.Imagerie.....	page 5
2.1.3.1. EDVMI.....	page 5
2.1.3.2. Angioscanner thoracique.....	page 6
2.1.3.3. Scintigraphie pulmonaire de (V/P)	page 6
2.1.3.4. Autres examens d'imagerie.....	page 7
2.1.4.Nouvelles stratégies diagnostiques.....	page 7
2.2. Diagnostic de l'EP chez la femme enceinte.....	page 10
2.2.1.Epidémiologie.....	page 11
2.2.2.Pourquoi les femmes enceintes sont à risque de MVTE	page 11
2.2.3.Pièges diagnostiques au cours de la grossesse	page 12
2.2.3.1. Les signes cliniques sont ils fiables pour diagnostiquer une EP au cours de la grossesse ?	page 12
2.2.3.2. Place du dosage des D-dimères dans le diagnostic de l' EP chez la femme enceinte ?	page 12
2.2.3.2.1. Taux de D-dimères au cours de la grossesse.....	page 12
2.2.3.2.2. Existe-t-il des seuils de D-dimères ajustés au stade de la grossesse pour le diagnostic d'EP ?	page 13
2.2.3.3. Existe-t-il d'autres bio marqueurs utiles au diagnostic d'EP au cours de la grossesse ?	page 15
2.2.3.4. Scores de probabilité clinique.....	page 15
2.2.3.5. Stratégies diagnostiques	page 16
2.2.3.5.1. Que disent les sociétés savantes ?	page 16
2.2.3.5.2. Etudes en cours.....	page 17
2.2.3.6. Imagerie chez la femme enceinte.....	page 19

2.2.3.6.1.	La radiographie thoracique.....	page 19
2.2.3.6.2.	EDVMI.....	page 20
2.2.3.6.3.	Scintigraphie pulmonaire ou angioscanner thoracique?	page 20
2.2.3.7.	Méta-analyse.....	page 22
2.2.3.8.	Autres techniques d'imagerie chez la femme enceinte ?	page 27
2.3.	Conclusion.....	page 28
3.	2^{ème} Partie : Perspective	page 29
3.1.	Les antécédents familiaux de MVTE : facteur de risque potentiel à prendre en compte dans la suspicion clinique ?	page 29
3.2.	FIT Hormone.....	page 32
3.3.	HEMOTHEPP.....	page 33
4.	Conclusion.....	page 35
5.	Bibliographie	page 36

ANNEXES

LISTE DES ABREVIATIONS

MVTE : MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE

EP : EMBOLIE PULMONAIRE

TVP : THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE

EDVMI : ECHODOPPLER VEINEUX DES MEMBRES INFÉRIEURS

V/P : VENTILATION/PERFUSION

NT-PRO-BNP : N-TERMINAL PRO-B-TYPE-NATRIURETIC PEPTID

BNP : B NATRIURETIC PEPTID

VPN : VALEUR PREDICTIVE NÉGATIVE

HPP : HEMORRAGIE DU POST-PARTUM

1. INTRODUCTION

La maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) est une maladie fréquente qui s'exprime sous la forme d'une embolie pulmonaire (EP) ou d'une thrombose veineuse profonde (TVP). L'incidence annuelle de la MVTE est d'environ 1 à 2/1000 personnes par année dans la population générale (1). Le risque de mortalité à 30 jours d'une EP en l'absence de traitement est estimée à 31% (2). Plusieurs facteurs de risque sont connus pour favoriser la survenue de MVTE, parmi lesquels la grossesse, le post-partum et la pilule œstro-progestative représentent des facteurs de risque majeurs transitoires. En effet, l'incidence de survenue d'une EP dans le contexte de grossesse est estimée à 1,2 pour 1000 grossesses et de 1 à 3 pour 10 000 dans le contexte d'une contraception œstro-progestative (3). La gravité potentielle de la MVTE chez la femme enceinte, les implications à moyen et long terme du diagnostic (contraception orale, traitement substitutif hormonal de la ménopause, grossesse ultérieure) et les risques du traitement anticoagulant imposent un diagnostic de certitude. Toutefois, une EP au cours de la grossesse est difficile à diagnostiquer car les symptômes liés aux modifications physiologiques induites par la grossesse (œdèmes des membres inférieurs, dyspnée) peuvent mimer ceux présents au cours d'une EP, retardant ainsi l'initiation des examens nécessaires. Même si la stratégie diagnostique de l'EP chez la femme enceinte devrait reposer avant tout sur l'estimation de la probabilité clinique, aucun score n'a été évalué spécifiquement ; de plus, la performance des D-dimères pour exclure le diagnostic d'EP est incertaine dans ce contexte. Enfin, la démarche pour confirmer ou exclure une EP peut justifier la réalisation d'examens d'imagerie potentiellement irradiants pour la mère et le fœtus (angioscanner thoracique, scintigraphie pulmonaire planaire de ventilation/perfusion (V/P)).

Notre première hypothèse est, qu'à ce jour, il n'existe aucun outil diagnostique fiable et validé chez la femme enceinte, qu'il s'agisse des scores de probabilité clinique, du dosage de biomarqueurs (D-dimères) ou des techniques d'imagerie.

Notre deuxième hypothèse est qu'il n'existe aucune différence de performance diagnostique entre l'angioscanner thoracique et la scintigraphie pulmonaire planaire V/P pour le diagnostic d'EP au cours de la grossesse.

Notre troisième hypothèse est que, dans le cadre du développement d'une stratégie de validation d'un algorithme diagnostique de l'EP chez la femme enceinte, un taux de D-dimères ajustés à un score simplifié de probabilité clinique a le potentiel de réduire le recours aux examens d'imagerie irradiants. En prolongement de cet objectif, nous avons également émis l'hypothèse que

l'intensité et la sévérité d'un antécédent familial de MVTE pourraient être des paramètres permettant aussi de réduire le recours aux examens irradiants.

Ainsi, dans une première partie, nous développerons les pièges diagnostiques auxquels sont confrontés les cliniciens devant le diagnostic d'EP chez la femme enceinte, en nous basant sur une revue de littérature exhaustive publiée dans le journal *Thrombosis Research* en 2017. Puis, devant les dilemmes rencontrés lors du choix de l'imagerie entre angioscanner thoracique et scintigraphie planaire V/P au cours de la grossesse, nous présenterons les résultats d'une méta-analyse écrite au cours de l'année de mobilité à Leiden, en Hollande dans le service d'Hémostase et de Médecine interne du Professeur Menno Huisman, comparant ces deux techniques d'imagerie en termes de performance diagnostique, de nombre d'examens non interprétables et d'exposition aux radiations pour la mère et le fœtus. L'ensemble de ces travaux, en association avec les résultats d'une étude publiée par ce groupe de recherche sur l'impact d'un taux de D-dimères ajusté à la probabilité clinique dans la population générale, a contribué à l'élaboration d'une étude ayant pour objectif de valider un taux de D-dimères ajusté à la probabilité clinique chez les femmes enceintes ayant une suspicion d'EP (étude franco-néerlandaise ARTEMIS).

Dans une seconde partie, en prolongement de l'objectif de réduction du recours aux examens irradiants, nous présenterons l'étude « FIT-hormone », PHRC inter-régional 2016. L'objectif de cette étude est de démontrer, chez les apparentés au 1^{er} degré (sujets de l'étude) de patientes en âge de procréer (propositi) ayant eu un premier épisode MVTE en contexte hormonal, que le risque de MVTE est supérieur à celui des membres de famille au 1^{er} degré de propositi exposés au même contexte hormonal et n'ayant jamais eu de MVTE. Cette étude, par son devis et sa puissance, a le potentiel de caractériser au mieux l'impact des antécédents familiaux de MVTE chez les femmes enceintes sur le risque thrombotique des jeunes femmes. Les résultats de cette étude serviront ainsi de préambule à une étude de validation du rôle des antécédents familiaux de MVTE dans le cadre de la suspicion clinique d'EP dans une cohorte finistérienne de 20 000 femmes enceintes (étude HEMOTEPP).

2. 1^{ère} Partie : Etude de l'ajustement des D-dimères à la probabilité clinique afin de réduire le recours aux examens irradiants

2.1. Diagnostic d'EP dans la population générale

L'embolie pulmonaire (EP) étant une manifestation fréquente potentiellement létale (2), il est donc fondamental de confirmer ou d'exclure une EP de manière certaine. Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont facilité la prise en charge des EP (4-6) (**cf ANNEXE 1 et 2**). Toutefois, les risques hémorragiques liés aux anticoagulants rendent inacceptable la prescription de ces traitements si le diagnostic n'est pas certain. En pratique, le diagnostic repose sur une stratégie dont les étapes ont été évaluées dans de grandes études prospectives. Ces stratégies reposent, en cas de suspicion diagnostique, sur une évaluation de la probabilité clinique, condition *sine qua non* à toute exploration ultérieure. En fonction de cette étape, des examens complémentaires d'imagerie sont réalisés. La mise en place de ces stratégies diagnostiques a permis de limiter le nombre d'examens complémentaires d'imagerie pour réduire leurs effets secondaires potentiels (caractère invasif, irradiation), en commençant par le remplacement de l'angiographie et de la phlébocavographie par l'écho-doppler veineux des membres inférieurs (EDVMI), la scintigraphie pulmonaire planaire V/P et l'angioscanner thoracique. Actuellement, de nouveaux algorithmes permettent de réduire davantage le nombre d'examens complémentaires de façon significative, diminuant le coût des investigations et leurs effets potentiellement délétères.

2.1.1. Suspicion clinique et probabilité clinique

Les symptômes principaux faisant suspecter une EP sont la dyspnée et la douleur thoracique d'apparition aiguë (7). Toutefois, les symptômes et la présentation clinique ne sont pas suffisamment spécifiques pour confirmer ou exclure le diagnostic. L'anamnèse et le contexte doivent alors se concentrer sur les facteurs de risque connus favorisant la MVTE : facteurs de risque majeurs transitoires, facteurs de risques majeurs persistants, facteurs de risque modulateurs (**Tableau 1**). Une fois le diagnostic suspecté, la première étape consiste en l'évaluation de la probabilité clinique, systématiquement couplée à l'interprétation de l'imagerie afin d'éviter un nombre de diagnostics inappropriés (8). Cette probabilité clinique peut être faite de façon empirique (probabilité faible, intermédiaire ou forte) ou à l'aide de scores explicites de prédiction validés. Les scores de Wells et de Genève permettent une évaluation fiable, reproductible et ne nécessitent pas d'expérience particulière du praticien (**Tableau 2**). Ils

contiennent des données cliniques et de facteurs de risques de MVTE. Le nombre total de points attribués à chaque critère permet de classer les patients en deux ou trois catégories (probabilité faible, intermédiaire, ou forte). Les performances de ces deux scores sont équivalentes (9).

Tableau 1 : Facteurs de risque majeurs transitoires, facteurs de risques majeurs persistants, facteurs de risque modulateurs (recommandations SPLF 2018)

	Transitoire	Persistant
Majeurs	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie avec anesthésie générale dans les 3 derniers mois • Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois • Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 dernier mois • Contraception œstro-progestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal de la ménopause 	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer actif • Thrombophilie majeure : déficit en protéine AT, syndrome des anti phospholipides
Mineurs	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie avec anesthésie générale < à 30 minutes dans les 2 derniers mois • Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≤ 3 jours • Immobilisation < à 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois. • Voyage > 6 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombophilie : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII • Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, rectocolite hémorragique

2.1.2. Dosage des D-dimères

L'étape suivante est l'évaluation des D-Dimères qui sont le produit de la dégradation de la fibrine présente dans le thrombus. La sensibilité des D-dimères ELISA est supérieure à 95% dans le cadre d'une probabilité clinique faible ou intermédiaire, permettant une excellente valeur prédictive négative (VPN). Ainsi, un niveau de D-dimères en dessous de 500 ng/ml chez un patient ayant une faible probabilité exclut la présence d'une EP aiguë (10). En revanche, si la probabilité clinique est forte, les D-dimères ne doivent pas être réalisés car la VPN diminue dans ce contexte.

Un nombre important de situations cliniques peut fausser l'interprétation du niveau de D-dimères (grossesse, personnes âgées, syndromes inflammatoires, néoplasies actives), induisant un nombre

plus important d'examens d'imagerie complémentaires inutiles dans ces populations fragiles. Un seuil de D-dimères adapté à l'âge peut être utilisé. En effet, une étude rétrospective a montré qu'après 50 ans, le seuil optimal pour exclure une EP égalait l'âge du patient multiplié par 10 (11). L'utilisation en toute sécurité de ce seuil de D-dimères a été validée dans une étude prospective incluant 1331 patients : l'utilisation du taux de D-dimères ajusté chez les patients âgés de plus de 75 ans permettait de réduire le taux d'examens d'imagerie supplémentaires par cinq dans cette population (12).

Tableau 2 : Score de Wells et score de Genève modifié simplifié

Score modifié simplifié de Genève	Points	Score de Wells	Points
Age > 65 ans	+1	ATCD de EP/TVP	+2
ATCD de EP/TVP	+1	Rythme cardiaque > 100/min	+1,5
Chirurgie ou immobilisation	+1	Chirurgie récente ou immobilisation	+1,5
Hémoptysie	+1	Signes de TVP	+3
Cancer actif	+1	Diagnostic autre moins probable que l'EP	+3
Douleur spontanée au mollet	+1	Hémoptysie	+1
Rythme cardiaque :		Cancer	+1
75-94 /min	+1		
> 95/min	+1		
Signes de TVP (œdème/douleur provoquée)	+1		
Probabilité clinique d'EP :		Probabilité clinique d'EP :	
Faible	0 – 1	Faible	0 – 1
Moyenne	2 – 4	Moyenne	2 – 6
Forte	≥ 5	Forte	≥ 7

2.1.3. Imagerie

2.1.3.1. EDVMI

Il s'agit d'un examen non invasif, facilement réalisable au lit du patient ou en ambulatoire. Un EDVMI a une sensibilité inférieure à 90% et une spécificité de 95% pour le diagnostic de

thrombose veineuse profonde (TVP) proximale (13, 14). Dans 30 à 50% des cas, une TVP est diagnostiquée par EDVMI chez les patients ayant une EP (13-15). Chez les patients ayant une suspicion d'EP et une TVP proximale diagnostiquée, plus de 95% de ces patients ont une EP confirmée par scintigraphie ou angioscanner thoracique. Ainsi, la présence d'une TVP proximale dans un contexte de suspicion d'EP permet de retenir le diagnostic d'EP sans nécessiter de réaliser d'autres examens d'imagerie et d'instaurer un traitement anticoagulant.

2.1.3.2. Angioscanner thoracique

L'angioscanner thoracique est un examen de référence dans le diagnostic de l'EP. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et d'allergie au produit de contraste iodé. Il permet toutefois d'apporter aux cliniciens un diagnostic alternatif. Pour le diagnostic d'EP, cet examen présente une sensibilité de 83% et spécificité de 96% (16). Par ailleurs, son interprétation doit être associée systématiquement à la probabilité clinique. En effet, un angioscanner thoracique négatif a une VPN de 96% associé à une probabilité clinique faible et de 89% associée à une probabilité clinique intermédiaire, alors que la VPN n'est que de 60% en cas de probabilité clinique forte (16). Ainsi, un angioscanner thoracique négatif est un argument suffisant pour exclure le diagnostic d'EP avec une probabilité non forte d'EP. En revanche, chez un patient présentant une forte probabilité d'EP et un angioscanner thoracique négatif, des explorations complémentaires (EDVMI ou scintigraphie pulmonaire) doivent être discutées.

2.1.3.3. Scintigraphie pulmonaire planaire de (V/P)

La scintigraphie pulmonaire planaire V/P est aussi un examen de référence pour diagnostiquer une EP. Les résultats de la scintigraphie pulmonaire planaire sont classés de la façon suivante (classification PIOPED) : normale, probabilité faible, probabilité intermédiaire, et probabilité forte d'EP. Les probabilités faibles ou intermédiaires sont considérées comme non contributives ou non diagnostiques. Seule une scintigraphie pulmonaire V/P normale élimine le diagnostic d'EP quelle que soit la probabilité clinique, tandis que la scintigraphie pulmonaire de forte probabilité PIOPED associée à une probabilité clinique forte confirme le diagnostic d'EP (17). La proportion de résultats permettant d'exclure ou de confirmer le diagnostic d'EP (scintigraphie pulmonaire V/P normale ou de forte probabilité) varie de 30% à 50% (17-20). Le choix en faveur de la scintigraphie pulmonaire, lorsqu'elle est disponible, peut être privilégié chez les jeunes femmes, compte tenu d'un plus faible niveau d'irradiation au niveau thoracique, alors que l'angioscanner thoracique augmenterait le risque de survenue de cancer du sein (21). En effet, l'irradiation thoracique

estimée au cours d'une scintigraphie pulmonaire (V/P) est de 1.1milliSievert (mSv) contre 2 à 6mSv au cours d'un angioscanner thoracique (22, 23).

2.1.3.4. Autres examens d'imagerie

D'autres examens sont en cours d'évaluation, comme l'angiographie par résonance magnétique (ARM) et la scintigraphie tomographique V/P (autrement appelée *single photo emission computed tomography* (SPECT)). Dans le cas de l'ARM, les performances diagnostiques semblent insuffisantes, mais les études ne sont pas méthodologiquement solides. En effet, une méta-analyse a rapporté une sensibilité globale de l'ARM de 75% (Intervalle de confiance (IC) 95%, 70-79) et une spécificité globale de 80% (IC 95%, 77-83%) (24). Toutefois, cette technique d'imagerie est en cours d'évaluation dans un grand essai français (IRM-EP) (NCT01077778).

En revanche, l'utilisation de SPECT V/P semble prometteuse. En plus de l'imagerie planaire obtenue par une scintigraphie pulmonaire V/P, le SPECT V/P permet une acquisition tomographique augmentant la performance diagnostique de cet examen. Dans une étude de 985 patients consécutifs avec suspicion d'EP ayant bénéficié de SPECT V/P, la VPN de cet examen était de 97% (IC 95%, 95-98%) (25). Une autre étude plus récente montrait que chez 584 patients consécutifs avec une suspicion d'EP suivis pendant 3 mois, le taux d'événement thromboemboliques dans les 3 mois qui suivaient un SPECT V/P négatif était de 1,5% (IC 95%, 0,6-2,6) (26).

2.1.4. Nouvelles stratégies diagnostiques.

En dehors des stratégies diagnostiques proposées par les recommandations européennes (27) (**Figure 1**), une nouvelle stratégie diagnostique, l'algorithme « YEARS », a été récemment validée (28, 29). Cette stratégie diagnostique utilise la combinaison de trois items issus du score de Wells (hémoptysie, signes cliniques de TVP et absence de diagnostic plus probable que l'EP) et d'un seuil de D-dimères différent en fonction de la présence ou non de ces trois items (**Figure 2**). Lorsqu'aucun item n'est présent, le seuil de D-dimères au-dessus duquel un angioscanner thoracique est réalisé est de 1000ng/ml, tandis que lorsqu'au moins un item est présent, le seuil de D-dimères est de 500ng/ml. Si les seuils de D-dimères sont atteints, un angioscanner thoracique est réalisé afin d'exclure la présence d'une EP. Cet algorithme a été construit à partir d'une cohorte de 723 patients ayant une suspicion d'EP. La réalisation d'un modèle de régression logistique a permis d'identifier les items issus du score de Wells et les seuils de D-dimères, ainsi que les combinaisons qui étaient les plus performantes (28). Ces combinaisons ont été ensuite

validées dans une cohorte de 2785 patients ayant une suspicion d'EP. En utilisant cet algorithme, le nombre de patients chez qui l'EP a été exclue sans réalisation d'angioscanner thoracique était de 46% et le taux de faux négatifs de 1,9% (IC 95%, 1,2-2,7). En utilisant le score de Wells conventionnel associé au seuil standard de D-dimères, les mêmes taux étaient 22% et 0,6% respectivement (IC 95%, 0,10-2,4%). Ainsi, le nombre d'examens complémentaires était moins important grâce à ce nouvel algorithme, sans augmenter le nombre de faux négatifs.

Dans une autre étude prospective multicentrique de 3465 patients consécutifs, l'algorithme diagnostique YEARS était évalué, ainsi que l'algorithme diagnostique standard (Score de Wells non modifié et seuil standard de D-dimères) : parmi les 3465 patients, 456 (13%) patients présentaient une EP. Parmi les 2946 patients chez qui le diagnostic d'EP avait été exclu initialement, 18 patients (0,61% (IC 95%, 0,36-0,96) ont présenté une EP dans les trois mois, dont 6 EP fatales (0,20%, IC 95%, 0,07-0,44). En utilisant l'algorithme YEARS et l'algorithme standard, l'angioscanner thoracique n'était pas indiqué dans 48% et 34% des cas respectivement, impliquant une différence de 14% entre les deux groupes. Ainsi, cet algorithme permet de simplifier la démarche diagnostique devant une suspicion d'EP, de définir de nouveaux seuils de D-dimères, et de réduire le nombre d'examens complémentaires nécessaires pour exclure le diagnostic d'EP. D'autre part, une analyse post-hoc a montré qu'intégrer partiellement ou complètement à l'algorithme YEARS les seuils de D-dimères ajustés à l'âge n'apportait pas de performance diagnostique supplémentaire (30). En effet, si les seuils de D-dimères ajustés à l'âge étaient intégrés à l'algorithme YEARS, le nombre de patients ne nécessitant pas d'examen complémentaire était de 1627 (47%), contre 1651 (48%) dans l'algorithme YEARS.

Par ailleurs, dans une analyse post-hoc, nous avons montré que l'utilisation de cet algorithme YEARS permet une durée d'hospitalisation plus courte dans le service des urgences, en comparaison à l'algorithme conventionnel. Il permet aussi une réduction du coût de la prise en charge (31) (**cf ANNEXE 3**). En effet, les patients ayant bénéficié de l'algorithme YEARS ont reçu la première dose d'anticoagulant avec une avance moyenne de 53 minutes (IC 95%, 22-82), par rapport aux patients pris en charge par l'algorithme standard.

Ainsi le diagnostic d'EP repose sur la combinaison d'arguments cliniques (probabilité pré-test), biologiques et d'imagerie. Chaque étape de cette stratégie diagnostique a été évaluée et validée dans de larges études prospectives de patients issus de la population générale, permettant ainsi d'utiliser ces outils diagnostiques de façon fiable et sécuritaire. Récemment, des travaux ont validé dans la population générale des stratégies permettant de réduire le recours à des examens d'imagerie, en ajustant les D-dimères sur l'âge ou sur la probabilité clinique. Toutefois, certains contextes cliniques ne sont pas bien évalués dans la stratégie diagnostique de l'EP. En effet, le

contexte de grossesse était systématiquement exclu des études évaluant les différentes étapes de la stratégie diagnostique. Or, compte tenu de la fréquence et de la gravité potentielle des EP dans le contexte de grossesse, des stratégies diagnostiques claires et précises dans ce domaine sont indispensables afin d'aider le praticien dans sa démarche face à une suspicion d'EP chez les femmes enceintes. L'effet « d'épargne » d'examens d'imagerie reste à démontrer dans cette population spécifique.

Figure 1 : Algorithme proposé par l'ESC 2014 pour les patients chez qui est suspectée une EP à risque intermédiaire ou faible de mortalité (27).

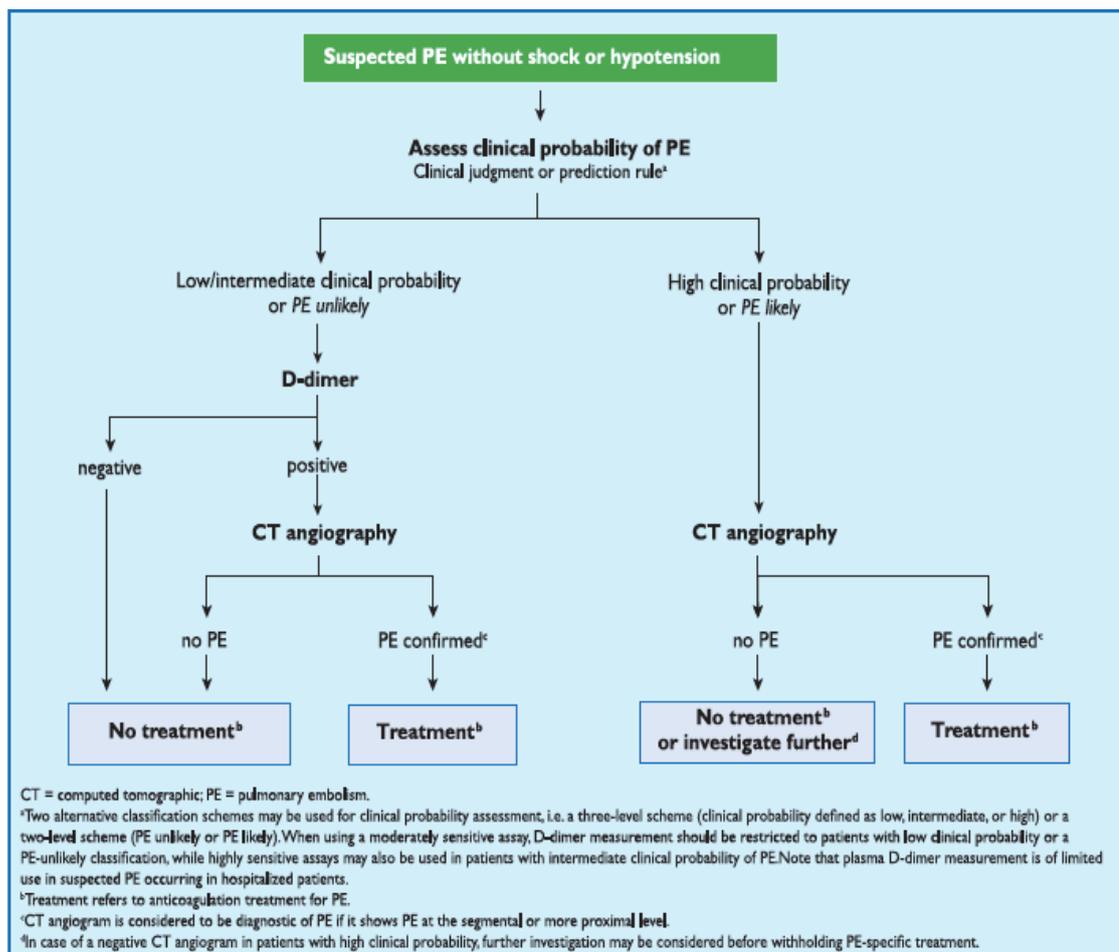
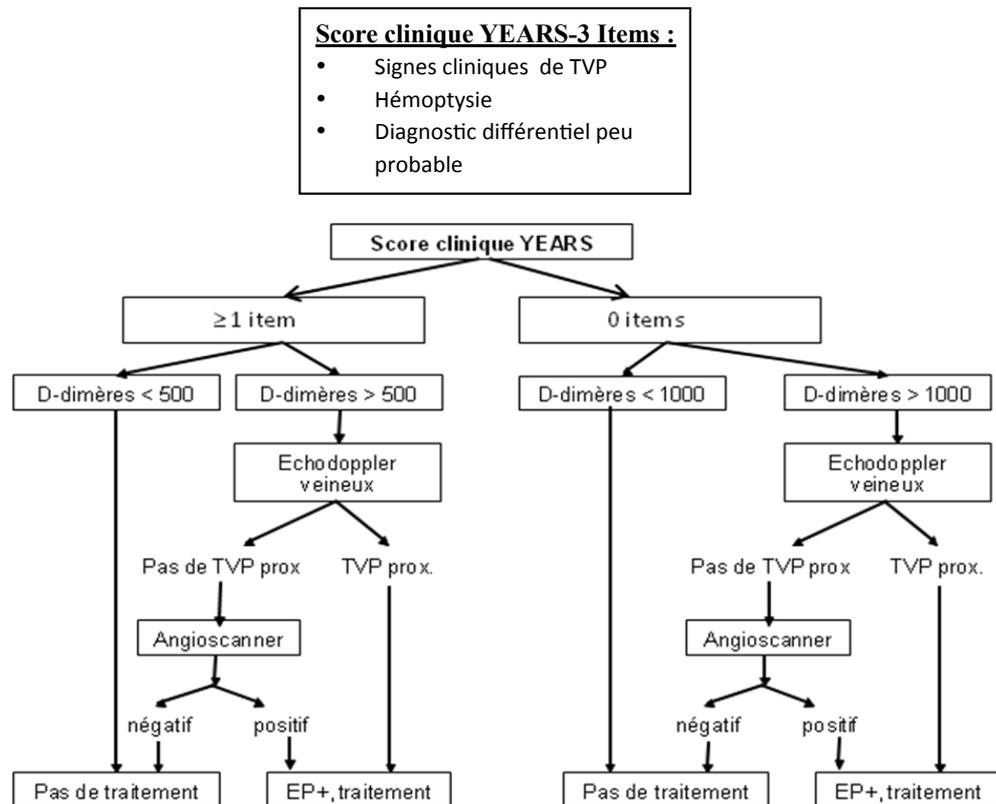


Figure 2 : Algorithme YEARS (28)



2.2. Diagnostic de l'EP chez la femme enceinte

La gravité de la MVTE chez la femme enceinte, les implications à moyen et long terme du diagnostic (contraception orale, substitution hormonale, grossesse ultérieure) et les effets délétères potentiels du traitement anticoagulant, imposent un diagnostic de certitude et sont autant d'arguments qui peuvent justifier des explorations jugées agressives. Toutefois, la démarche diagnostique de l'EP au cours de la grossesse fait l'objet d'un nombre de pièges importants pour le clinicien (32) (*cf ANNEXE 4 et 5*). En effet, les changements physiologiques liés à la grossesse peuvent mimer les symptômes d'une EP, rendant la suspicion diagnostique difficile pour le clinicien. Par ailleurs, à ce jour, aucune stratégie diagnostique n'a été correctement étudiée dans cette population. De plus, les tests d'imagerie nécessaires pour confirmer le diagnostic font l'objet de controverses concernant leur performance diagnostique et le niveau d'irradiation. Ces différents pièges induisent un défaut de recommandations claires et unanimes et peuvent induire une prise en charge inadaptée de la part des cliniciens dans ce contexte.

2.2.1.Épidémiologie

Les femmes ont un risque accru de MVTE au cours de la grossesse. En effet, l'incidence d'événements thromboemboliques au cours de la grossesse est évaluée entre 0,82 (33) et 1,99 (34) pour 1000 grossesses. Ainsi, le risque de MVTE est multiplié par 4 à 5 fois par rapport au risque d'événement thromboembolique dans la population de femmes non enceintes du même âge (35). Une méta-analyse récente incluant 10 études dont 23 301 événements thromboemboliques chez la femme enceinte, estime l'incidence à 1,2 (IC 95%, 0,6-1,8) pour 1000 grossesses (3). L'incidence spécifique d'EP dans ce contexte est estimée selon les études entre 0,1 (36, 37) et 0,67 (38) pour 1000 grossesses. L'incidence globale retrouvée dans la méta-analyse de Kourlaba *et al.* pour les TVP et les EP est respectivement de 1,1 (IC 95%, 1,0–1,1) et 0,4 (IC 95%, 0,2–0,6) pour 1000 grossesses, indiquant clairement que le risque de présenter une TVP plutôt qu'une EP est plus important (3). Par ailleurs, Kourlaba *et al.* n'ont pas observé de différence significative sur le risque de survenue d'événement thromboembolique au cours du post-partum et de la grossesse, ce qui est contradictoire avec les données de la littérature (3, 35, 39, 40). En effet, le risque de MVTE serait plus important au cours des six semaines qui suivent l'accouchement. Au cours de la grossesse, le troisième trimestre est le plus à risque de survenue d'événement veineux thromboembolique (35, 39-41). En effet, un événement veineux thromboembolique surviendrait dans 50% des cas au troisième trimestre, contre 20% et 30% des cas au cours des premiers et deuxièmes trimestres, respectivement (42). La survenue de décès associés à un événement thromboembolique chez les femmes enceintes est estimée à 1,1 pour 100 000 grossesses, représentant 14% de causes de décès maternels (43). Dans la littérature, l'incidence de décès liés à une EP au cours de la grossesse varie entre 0% (44) et 4,5% (45). Le risque global de décès liés à une EP au cours de la grossesse est estimé à 2,0 % (IC 95%, 1,44%–2.56%) dans une méta analyse incluant 4 études, dont 111 décès liés à une EP (3).

2.2.2.Pourquoi les femmes enceintes sont-elles à risque de MVTE ?

Les trois éléments de triade de Virchow sont réunis au cours de la grossesse :

- Anomalie de la paroi : la paroi veineuse se modifie sous l'influence des œstrogènes.
- Stase veineuse : la stase veineuse est favorisée par l'utérus gravidique qui comprime la veine cave inférieure et par la baisse de mobilité de la femme enceinte.
- Modifications des paramètres de l'hémostase : augmentation du fibrinogène, du facteur Von Willebrand et des facteurs II, V, VII, VIII et X. Du fait de la diminution des inhibiteurs

physiologiques de la coagulation (antithrombine, protéine C et S, résistance de la protéine C activée acquise), on observe une diminution des performances de la coagulation. De plus, il apparaît une diminution des performances de la fibrinolyse (augmentation des PAI 1 et 2 qui sont des inhibiteurs du plasminogène).

2.2.3. Pièges diagnostiques au cours de la grossesse (32) (cf **ANNEXE 4**)

Dans le cadre de la préparation à l'élaboration de l'étude ARTEMIS, nous avons analysé dans un article de revue les pièges diagnostiques de l'EP dans le contexte de la grossesse (30) (cf **ANNEXE 4**)

2.2.3.1. Les signes cliniques sont-ils fiables pour diagnostiquer une EP au cours de la grossesse?

Les signes cliniques d'EP ne sont ni constants ni spécifiques dans la population générale. Le problème est encore plus difficile chez la femme enceinte dont les plaintes fonctionnelles (œdèmes des membres inférieurs, dyspnée, crampes, asthénie) peuvent mimer les symptômes d'une EP. La fréquence des symptômes compatibles avec une MVTE chez la femme enceinte, le facteur de risque thrombotique que constitue la grossesse, la gravité de la maladie, concourent à abaisser le seuil de suspicion clinique des médecins dans ce contexte. Ainsi les praticiens sont amenés à suspecter plus volontiers une MVTE chez les femmes enceintes que dans la population générale et à demander davantage d'examen d'imagerie complémentaires dans une population chez qui nous souhaitons limiter le nombre d'examen invasifs.

2.2.3.2. Place du dosage des D-dimères dans le diagnostic de l'EP chez la femme enceinte?

2.2.3.2.1. Taux de D-dimères au cours de la grossesse

De nombreuses études ont montré que le taux D-dimères augmente de façon régulière au cours de la grossesse, du fait de l'activation de la coagulation (46-54). Dans ces études, dont la qualité est insuffisante, des prélèvements itératifs de D-dimères étaient réalisés tout au long de la grossesse. Dans une étude incluant 50 femmes, le dosage de D-dimères était réalisé avant la

conception, puis au cours de la grossesse à 12, 24 et 36 semaines d'aménorrhée et 4 semaines après l'accouchement (49, 50). Les taux moyens de D-dimères mesurés au premier, deuxième, troisième trimestre et en post partum étaient de 580ng/mL, 830ng/ml, 1200ng/ml et 610ng/ml respectivement, correspondant respectivement à 50%, 22%, 0% et 69% de femmes en dessous du seuil de D-dimères standard (500ng/ml). Dans une autre étude incluant 89 patientes enceintes, le taux D-dimères augmentait au cours de la grossesse et se normalisait en post-partum (50). Dans cette étude dont le seuil de D-dimères choisi était 230ng/ml, le pourcentage de femmes enceintes dont le taux de D-dimères était en dessous de la normale était respectivement de 84%, 33%, 1%, et 88%. Une étude incluant 1343 patientes en cours de grossesse, montrait de même que le taux de D-dimères augmentait au cours de la grossesse et aussi que le pourcentage de patients dont le niveau de D-dimères était en dessous du seuil standard (500ng/ml) au cours des premier, deuxième et troisième trimestres était de 85%, 29% et 4,1%, respectivement (51). Le taux moyen de D-dimères se normalisait 42 jours après l'accouchement. D'autre part, le taux de D-dimères était plus élevé chez les patientes ayant subi une césarienne. Enfin, une dernière étude incluant 416 patientes enceintes comparées à un groupe contrôle de patientes non enceintes, appariées sur l'âge (53), montrait un taux de D-dimères plus élevé dans le groupe patientes enceintes versus patientes non enceintes.

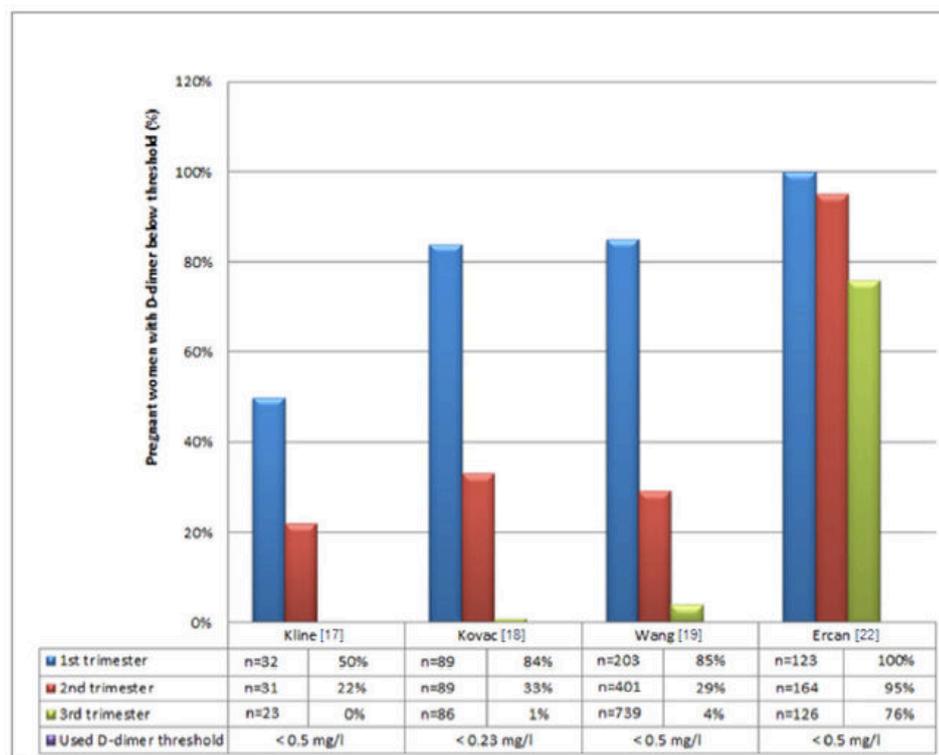
Ainsi, le niveau physiologique de D-dimères augmente et la spécificité du seuil standard de D-dimères diminue considérablement au cours de la grossesse (**Figure 3**), rendant ce test moins utile (ou dit autrement, moins rentable) au fur et à mesure de l'avancée de la gestation. Pourtant, c'est au cours des derniers mois de grossesse que le risque de MVTE est le plus important.

2.2.3.2.2. Existe-t-il des seuils de D-dimères ajustés au stade de la grossesse pour le diagnostic d'EP ?

Quelques études ont tenté de déterminer un seuil spécifique de D-dimères chez la femme enceinte pour l'exclusion du diagnostic d'EP afin de gagner en spécificité. Toutefois les études manquaient de puissance et étaient toutes rétrospectives. Ainsi, la sécurité de l'utilisation de D-dimères pour exclure le diagnostic d'EP en utilisant le seuil standard (500 ng/ml) ou un seuil de D-dimères ajusté au trimestre de la grossesse n'est à ce jour pas évaluée correctement. Dans la littérature, il existe six études ayant évalué un seuil de D-dimères ajusté au stade de la grossesse (49-51, 53, 55, 56) et une étude non publiée (57). Toutes ces études avaient pour objectif de proposer des seuils de D-dimères alternatifs. Toutefois, il est observé une grande variabilité de seuils possibles de D-dimères en fonction du trimestre gestationnel. En effet, les seuils de D-

dimères pour le premier, deuxième et troisième trimestre varient de 280 à 950ng/ml, de 470 à 2290ng/ml et de 640 à 1700ng/ml, respectivement. Il est donc difficile de recommander un seuil de D-dimères ajusté à la grossesse plutôt qu'un autre, compte tenu de la faible valeur des données de la littérature.

Figure 3 : Proportion de patientes enceintes présentant un taux de D-dimères en dessous du seuil (58) (cf ANNEXE 5)



D'autre part, il n'existe aucune étude évaluant un seuil de D-dimères comme seul outil pour exclure le diagnostic d'EP. Dans la littérature, au total, seules 45 patientes enceintes ont eu un dosage de D-dimères alors que le diagnostic d'EP était confirmé (50, 55, 59-63). Les niveaux de D-dimères dans ce cas, sont au dessus du seuil standard de D-dimères (500ng/ml) chez 44 patientes et en dessous dans un seul cas pour une sensibilité de 98% (IC 95% 88-99,9). Ainsi, la sensibilité de 98% du test de D-dimères dans le diagnostic d'EP pourrait être un argument suffisant pour affirmer que des D-dimères normaux peuvent éliminer une EP aigue du fait d'une VPN suffisante et compte tenu de la faible fréquence d'EP chez les femmes enceintes. Enfin, les seuils de D-dimères ajustés aux trimestres de grossesse augmenteraient la spécificité et l'utilité de ce test pour diagnostiquer l'EP chez les femmes enceintes. Pour autant, ces études de validation manquent actuellement.

2.2.3.3. Existe-t-il d'autres biomarqueurs utiles au diagnostic d'EP au cours de la grossesse ?

Ercan *et al.* ont montré que les taux de fibrinogène étaient plus élevés chez la femme enceinte que chez les femmes non enceintes, mais restaient stables les deux premiers semestres, puis augmentaient significativement au troisième semestre (53). Toutefois, compte tenu de la présence d'une norme large du niveau de fibrinogène et de l'absence d'évaluation de seuil de fibrinogène chez la femme enceinte, ce biomarqueur ne semble pas être utile pour le diagnostic d'EP au cours de la grossesse. Un cas clinique rapporte que la spécificité des D-dimères peut être augmentée lorsqu'ils sont combinés à l'évaluation de *N-terminal pro-B-type-natriuretic peptide* (NT-pro-BNP) (61). Toutefois, le NT-pro-BNP est connu pour être un marqueur pronostique de l'EP aigue, mais pas pour être un marqueur diagnostique. Il est sécrété au cours des dilatations ventriculaires ou de l'augmentation des pressions intra-ventriculaires (64). De plus, le niveau de NT-pro-BNP augmente aussi au cours de la grossesse, rendant peu probable son utilité diagnostique dans la prise en charge de l'EP chez la femme enceinte (65).

Dans une étude japonaise incluant 111 femmes enceintes et 200 femmes non-enceintes, la sensibilité de la protéine C activée chez les patients avec MVTE était basse en comparaison au groupe contrôle. Toutefois, aucun seuil de protéine C activée n'a pu être déterminé (60). Une dernière étude incluant 310 patientes enceintes et en post-partum ayant une suspicion d'EP évaluait plusieurs biomarqueurs (BNP, NT-pro-BNP, D-dimères, fibrinogène, CRP). Aucun seuil n'est apparu pertinent et utile pour diagnostiquer ou pour exclure une EP. Toutefois, l'analyse portait uniquement sur 36 EP et la probabilité clinique d'EP n'était pas rapportée (66-68).

Ainsi, aucune étude de patientes enceintes ne permet de valider la place d'autres biomarqueurs dans la prise en charge diagnostique de l'EP.

2.2.3.4. Scores de probabilité clinique

Quelques études ont évalué les scores de probabilité clinique au cours de la grossesse (55, 59, 69, 70). Une étude rétrospective a évalué de score de Wells chez 81 femmes enceintes et 22 femmes en post-partum qui avaient bénéficié d'un angioscanner thoracique (59, 69). La majorité des patientes (60%) était dans le troisième trimestre de grossesse et 8% ont présenté une EP. Chez les patientes dont le score de Wells était supérieur ou égal à 6 (forte probabilité), 35% ont présenté une EP tandis que toutes les patientes dont le score de Wells était inférieur ou égal à 6 étaient indemnes d'EP. Ainsi, la sensibilité estimée était de 100% et la spécificité de 90%. Une autre étude

suggère que la sensibilité et la spécificité du score de Wells est respectivement de 100% et 60% (70). Cette étude incluait 183 patientes enceintes chez qui une EP était suspectée, dont 106 étaient dans le dernier trimestre de leur grossesse. Toutes les patientes ont eu une scintigraphie pulmonaire et le score de Wells était calculé par deux personnes indépendantes et de façon rétrospective. Le nombre d'EP était de 6, soit 3,3% et 107 patientes avaient une faible probabilité d'EP (score de Wells inférieur ou égal à 4), parmi lesquelles aucune n'a présenté d'EP. Parmi les patientes dont le score de Wells était supérieur à 4, une EP était présente dans 7,9% des cas.

Dans une dernière étude, 45 patientes enceintes avec suspicion d'EP ont été incluses de façon prospective. Quatorze autres femmes enceintes issues d'une autre cohorte dont le diagnostic d'EP était déjà établi et dont le niveau de D-dimères était connu ont été ajoutées aux patientes précédentes. Cette étude prospective avait pour but d'évaluer quel seuil de D-dimères ajusté au trimestre de grossesse et quelle probabilité clinique évaluée par le score de Wells pouvaient exclure une EP de façon sécuritaire (55). Le choix des seuils de D-dimères était respectivement pour le premier trimestre, deuxième trimestre et troisième trimestre de 950ng/ml, 1290ng/ml, 1700ng/ml. Toutes les femmes avaient un niveau de D-dimères supérieur à 500ng/ml et/ou une forte probabilité clinique d'EP. Cinquante cinq patientes (93%) avaient une faible probabilité, parmi lesquelles 31 avaient un niveau de D-dimères normal. Aucune de ces patients n'a présenté d'EP. La sensibilité était ainsi estimée à 100% (IC 95%, 80-100).

Ainsi, ces trois études suggèrent que l'association incluant un niveau de D-dimères normal et une faible probabilité clinique d'EP basée sur le score de Wells permet d'éliminer de façon sécuritaire une EP aigüe. Toutefois, aucune des patientes issues de ces études de faible puissance et pour deux d'entre elles rétrospectives, n'était suivie au long cours, rendant difficilement transposables ces données en pratique clinique.

2.2.3.5. Stratégies diagnostiques

2.2.3.5.1. Que disent les sociétés savantes ?

Les recommandations sur la stratégie diagnostique à adopter chez la femme enceinte en cas de suspicion d'EP sont contradictoires et de bas grade. En effet, les recommandations de la société européenne de cardiologie (2014) et de la société de thrombose et d'hémostase allemande (2016) ont statué qu'un taux normal de D-dimères exclut une embolie pulmonaire au cours de la grossesse (recommandation de classe IIb, niveau C) alors que les recommandations de l'*American*

Thoracic Society (ATS), celle de la société de radiologie thoracique de 2011 et celles du collège royal des obstétriciens et gynécologues de 2015 ne reconnaissent pas les D-dimères comme un outil suffisamment fiable pour exclure une EP pendant la grossesse. Ces derniers groupes recommandent aux médecins de s'abstenir d'utiliser les scores de probabilité clinique (recommandation de classe III/IV, niveau C) (27, 71, 72).

2.2.3.5.2. Etudes en cours

Deux grandes études ayant pour objectif d'optimiser la prise en charge diagnostique de l'EP chez la femme enceinte sont en cours. La première intitulée « *Ruling out pulmonary Embolism during pregnancy: a multicenter outcome study* » évalue la sécurité et l'efficacité d'une stratégie diagnostique associant probabilité clinique, dosage des D-dimères, écho-doppler des membres inférieurs et angioscanner thoracique, (NCT 00771303) (**Figure 4**). Cette étude a inclus 300 patientes enceintes chez qui était suspecté une EP. L'objectif principal était le taux de patients présentant un événement thrombo-embolique dans les 3 mois après que l'EP ait été éliminée par la stratégie diagnostique. Cette étude est terminée, les résultats devraient être publiés fin de l'année 2018.

L'étude franco-hollandaise ARTEMIS est actuellement en cours (NTR5913). Elle a pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'algorithme diagnostique YEARS au cours de la grossesse (28, 29) (**Figure 5**). Mon rôle est de coordonner les centres français participant. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le nombre d'événements thrombo-emboliques survenus dans les 3 mois de suivi. L'objectif secondaire est le nombre d'angioscanner thoracique requis pour éliminer une EP au cours de l'étude. L'inclusion de 450 patientes est requise. Le rythme d'inclusion actuel permettrait d'avoir les résultats de cette étude en 2018.

Ainsi ces études vont permettre d'apporter une ou des stratégies validées au cours de la grossesse et d'aboutir à des recommandations claires dans la prise en charge diagnostique de l'EP chez la femme enceinte.

Figure 4: Algorithm diagnostic “Ruling out pulmonary Embolism during pregnancy: a multicenter outcome study, evaluates the safety and efficacy of a diagnostic strategy of sequential clinical probability assessment, D-dimer measurement, lower limb compression ultrasonography and multi-slice computed tomography” (NCT 00771303)

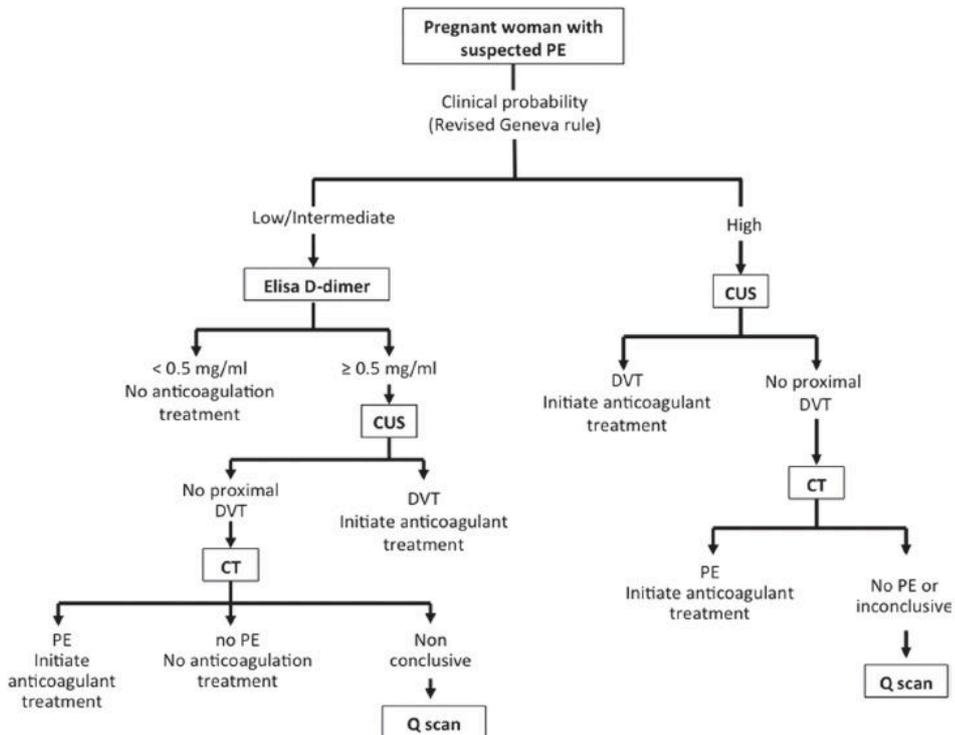


Figure 5 : Algorithm YEARS, protocole ARTEMIS (NTR5913)

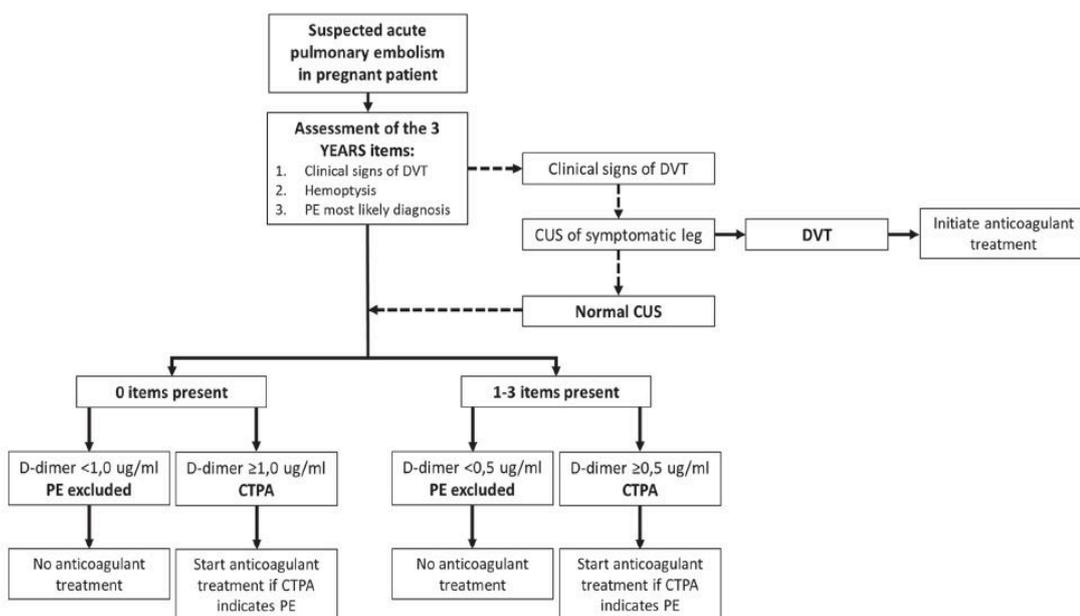


Fig. 2. Diagnostic algorithm applied in the Artemis study (NTR5913).

2.2.3.6. Imagerie chez la femme enceinte

Les tests d'imagerie (scintigraphie pulmonaire V/P et angioscanner thoracique) occupent une position centrale dans la prise en charge diagnostique de l'EP dans la population générale. Du fait des possibles effets irradiants de l'imagerie tant pour la patiente que pour le fœtus, les femmes enceintes étaient systématiquement exclues des grandes études de stratégies diagnostiques, impliquant un manque de données important dans ce domaine. Toutefois, le seuil pathogène estimé lié aux irradiations sur le fœtus est de 100mSv (73) ce qui est bien au dessus des niveaux de radiation émis par les techniques d'imagerie utilisées, préservant ainsi des risques de malformations ou de néoplasie. Par ailleurs les femmes enceintes sont par définition des femmes jeunes dont le volume mammaire est plus important. Dans ce contexte, il est important de réduire le niveau d'irradiation thoracique afin de prévenir l'apparition de cancer du sein. Une étude récente rétrospective a évalué le risque de survenue de cancer du sein dans l'année qui suivait l'accouchement chez 4075 patientes enceintes ayant eu une scintigraphie pulmonaire, 5859 patientes enceintes exposées à un angioscanner thoracique et 1 292 059 patientes sans aucune exposition au cours de leur grossesse. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les trois groupes sur la survenue de néoplasie. Autrement dit, le risque de survenue de cancer au cours d'une exposition à un test d'imagerie paraît similaire à celui de la population générale. Ces résultats sont rassurants mais le risque de survenue de néoplasie doit être évalué à plus long terme (74).

2.2.3.6.1. La radiographie thoracique

Dans la plupart des cas, une radiographie thoracique est réalisée en premier lieu. Cet examen permet de confirmer ou d'exclure des diagnostics alternatifs tels que les pneumonies, les pneumothorax ou une poussée d'insuffisance cardiaque. Bien qu'absolument non spécifiques, la présence de cardiomégalie, d'atélectasie en bandes, d'infiltrats, d'épanchement pleural ou d'infarctus pulmonaire peut constituer autant de signes évocateurs d'EP (45, 75). L'exposition aux radiations sur le fœtus est extrêmement faible au cours d'une radiographie thoracique (<0,1mSv) ce qui est bien en dessous du seuil estimé pathogène.

2.2.3.6.2. EDVMI

Lorsqu'est diagnostiquée une TVP proximale associée à une EP, aucun autre examen d'imagerie par scintigraphie pulmonaire ou par angioscanner thoracique n'est nécessaire (27). A l'inverse, l'absence de détection de TVP proximale n'exclut pas le diagnostic d'EP. D'autres examens d'imagerie sont nécessaires dans ce contexte. Le rendement de l'EDVMI chez les patientes enceintes avec suspicion d'EP sans signes de TVP reste très bas. En effet, dans une étude incluant 67 patientes enceintes chez qui était suspecté une EP en l'absence de symptômes de TVP, aucun cas de TVP n'a été diagnostiqué par l'EDVMI (76). Les recommandations de société européenne de cardiologie (2014) sur le diagnostic d'EP chez la femme enceinte sont de réaliser un EDVMI en première intention (recommandation de classe IIb, niveau C) (27), tandis que les recommandations américaines de 2011 suggèrent que l'EDVMI ne doit être réalisé en première intention qu'en présence de signes cliniques de TVP (77).

2.2.3.6.3. Scintigraphie pulmonaire ou angioscanner thoracique ?

Le diagnostic d'EP est confirmé lorsque deux défauts segmentaires sont observés à la scintigraphie pulmonaire tandis que toutes les autres scintigraphies avec anomalies sont considérées non diagnostiques et donc, non interprétables (78). La scintigraphie présente comme défaut le manque de disponibilité, une hétérogénéité dans l'interprétation et un nombre d'examens non-diagnostiques important. De plus, l'exposition plus importante aux radiations pour le fœtus (entre 0,11 et 0,6mSv comparé à 0,013mSv pour l'angioscanner thoracique) est aussi un désavantage pour la scintigraphie pulmonaire, bien que le seuil d'irradiation estimé à risque pour le fœtus soit loin d'être atteint (79).

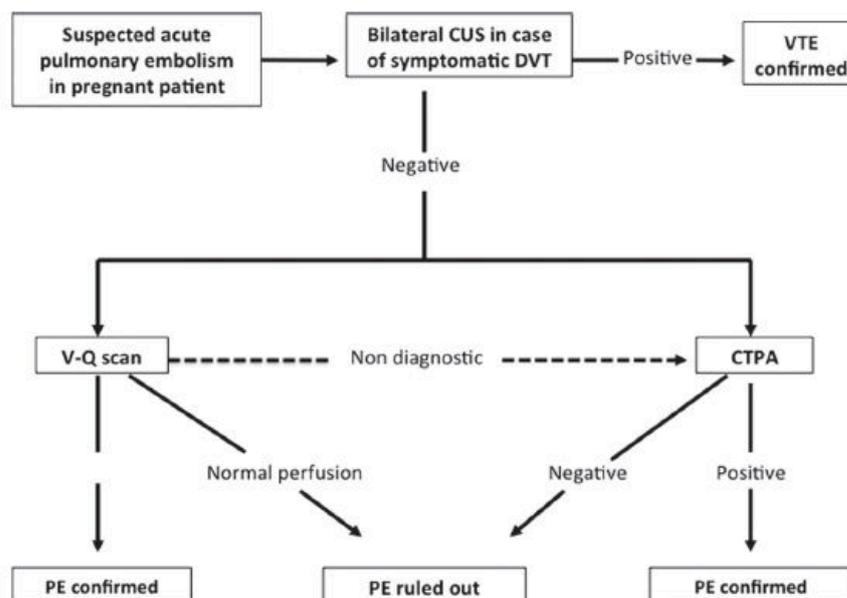
Les changements physiologiques liés à la grossesse comme l'hémodilution, l'état hyperdynamique (augmentation du rythme cardiaque), l'élévation du diaphragme due à l'augmentation de taille de l'utérus vont induire l'interruption du produit de contraste dans la veine cave inférieure et un défaut d'opacification des artères pulmonaires, contribuant à un plus grand nombre d'examens non diagnostiques. Des réglages spécifiques d'angioscanner thoracique d'imagerie doivent donc être proposés pour améliorer la qualité de l'imagerie et réduire le niveau d'irradiation dans le contexte de grossesse. En effet, il est recommandé d'appliquer les points suivants : apnée simple (pas d'inspiration profonde), 120cc produit de contraste (au lieu de 100), débit 4cc/sec, délai fixe 20 secondes avant acquisition, 100 kV si < 75 kg ; 120 kV si > 75 kg, pas de tablier de plomb (80). L'angioscanner thoracique, contrairement à la scintigraphie

pulmonaire, permet d'apporter un diagnostic alternatif par l'analyse du parenchyme et du médiastin. Toutefois, le risque d'inhibition de l'activité thyroïdienne chez le fœtus secondaire à l'injection de produit de contraste doit imposer un contrôle du bilan thyroïdien chez le nouveau né, bien que les cas décrits de dysthyroïdie imputables à une injection de produit de contraste iodé soient peu nombreux dans la littérature médicale. Par ailleurs, bien que le niveau d'irradiation soit moins important pour le fœtus, le niveau d'irradiation thoracique est plus important et serait probablement responsable d'un risque accru de néoplasies du sein à long terme (81, 82). Le choix entre ces deux techniques d'imagerie pour diagnostiquer une EP au cours de la grossesse est un véritable dilemme et reste non résolu actuellement. Les sociétés américaines, chez la femme enceinte, recommandent la réalisation de la scintigraphie pulmonaire en premier lieu si la radiographie thoracique est normale (77). Les recommandations européennes sont aussi en faveur de la réalisation d'une scintigraphie pulmonaire en première intention (27), tandis que le collège royal des obstétriciens et des gynécologues (2016), ne privilégie aucun examen imagerie par rapport à l'autre (72).

Plusieurs algorithmes sur le choix d'imagerie ont été publiés dans la littérature (27, 32) (**Figure 6**). Une méta-analyse Cochrane, incluant 695 angioscanners thoraciques et 665 scintigraphies pulmonaires réalisés au cours de la grossesse en cas de suspicion d'EP, montrait une efficacité similaire des deux techniques d'imagerie pour le diagnostic d'EP. En effet, la VPN des deux techniques d'imagerie était d'environ 100% (83). Ces résultats doivent être interprétés avec précaution du fait de la très faible prévalence d'EP dans ces études, induisant une faible probabilité post-test. Le taux d'examens non contributifs était de 5,9% pour l'angioscanner thoracique et 4,0% pour la scintigraphie pulmonaire. De plus, la définition des scintigraphies pulmonaires non diagnostiques n'était pas claire et le nombre de scintigraphies pulmonaires non diagnostiques était très probablement sous-estimé. En effet, la plupart des études incluses dans la méta analyse évaluant les scintigraphies pulmonaires au cours de la grossesse ne considérait pas une scintigraphie pulmonaire de faible probabilité comme un examen non diagnostique. Enfin, la probabilité clinique d'EP et le niveau d'exposition aux radiations n'étaient pas pris en compte.

Une étude rétrospective mono-centrique publiée récemment a comparé chez 322 enceintes, incluses de 2008 à 2013, les performances diagnostiques de la scintigraphie pulmonaire et de l'angioscanner thoracique (84). Cette étude est en accord avec cette dernière méta-analyse. En effet, Le diagnostic d'EP pour la scintigraphie pulmonaire et l'angioscanner thoracique était de 2,7% (6 sur 225) et 4,1% (4 sur 97), respectivement. Les taux d'examens non diagnostiques pour la scintigraphie pulmonaire et pour l'angioscanner thoracique étaient de 9,3% (21 pour 225) et de 9,3% (0 sur 97), respectivement. La VPN était de 100% pour la scintigraphie pulmonaire et de 97,5% pour l'angioscanner thoracique.

Figure 6 : Algorithme diagnostique de l'EP chez la femme enceinte (32) (cf **ANNEXE 4**)



2.2.3.7. Méta-analyse (85) (cf **ANNEXE 6**)

Dans ces conditions, nous avons réalisé une revue de la littérature et une méta-analyse comparant la scintigraphie pulmonaire et l'angioscanner thoracique en termes de performance diagnostique, de nombres d'examens non contributifs et de niveau d'irradiation (85).

Nous avons définis trois objectifs :

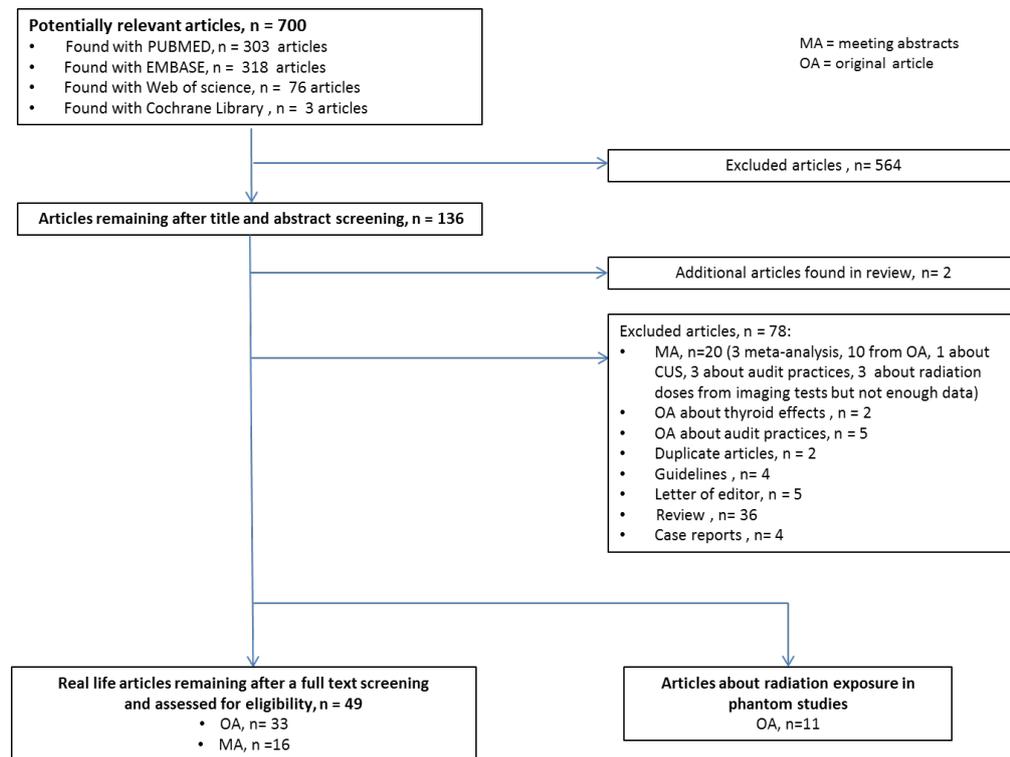
- Le premier objectif était l'efficacité diagnostique des deux techniques d'imagerie, définie par le nombre de faux négatifs. Ce premier objectif nécessitait un suivi minimum de 3 mois des patients chez qui le diagnostic d'EP avait été éliminé initialement.
- Le deuxième objectif était le taux d'examens non-diagnostiques au cours d'un

angioscanner thoracique ou d'une scintigraphie pulmonaire réalisés au cours de la grossesse. Les scintigraphies non-diagnostiques étaient définies selon les critères PIOPED (probabilité faible et intermédiaire). Les angioscanners thoraciques non diagnostiques étaient définis par le fait que le radiologue était incapable de confirmer ou d'exclure formellement le diagnostic d'EP, le plus souvent du fait d'un défaut d'opacification des vaisseaux pulmonaires ou de la présence d'artéfacts.

- Le troisième objectif était le niveau d'exposition fœtale et maternelle au cours d'une scintigraphie pulmonaire ou d'un angioscanner thoracique. Le niveau d'irradiation était aussi recueilli dans des études portant sur des mannequins avec prothèse gravidique.

Sur la base d'une recherche systématique dans PubMed, Embase, Web of Science et la bibliothèque Cochrane, nous avons sélectionné 700 articles (**Figure 7**) qui ont été ensuite relus par deux médecins indépendants. En cas de désaccord, un troisième médecin décidait si l'article devait être exclu ou non de l'analyse. Les critères de sélection étaient basés sur un programme en trois étapes Covidence (www.covidence.org). Après avoir éliminé les articles non pertinents sur la lecture du titre et des résumés des articles, la dernière étape de sélection était basée sur les critères de pertinence PRISMA (86).

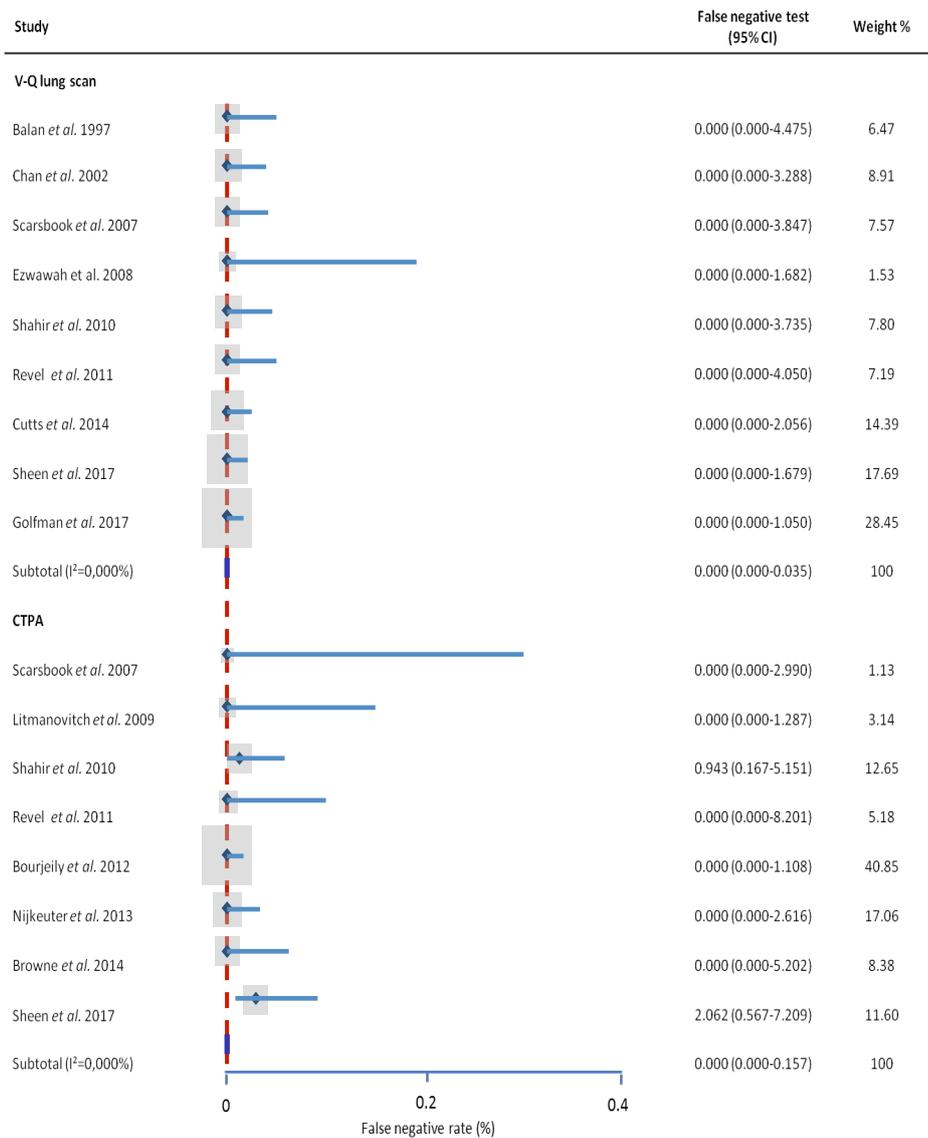
Figure 7 : Flow chart de la revue systématique (85)



Au total, nous avons identifié 13 études permettant d'évaluer le taux de faux négatifs, 30 études permettant d'évaluer le taux d'examens non-diagnostiques, 11 études permettant d'évaluer le niveau d'irradiation. Nous avons aussi identifié 11 autres études évaluant le niveau de radiation sur des mannequins avec prothèse gravidique.

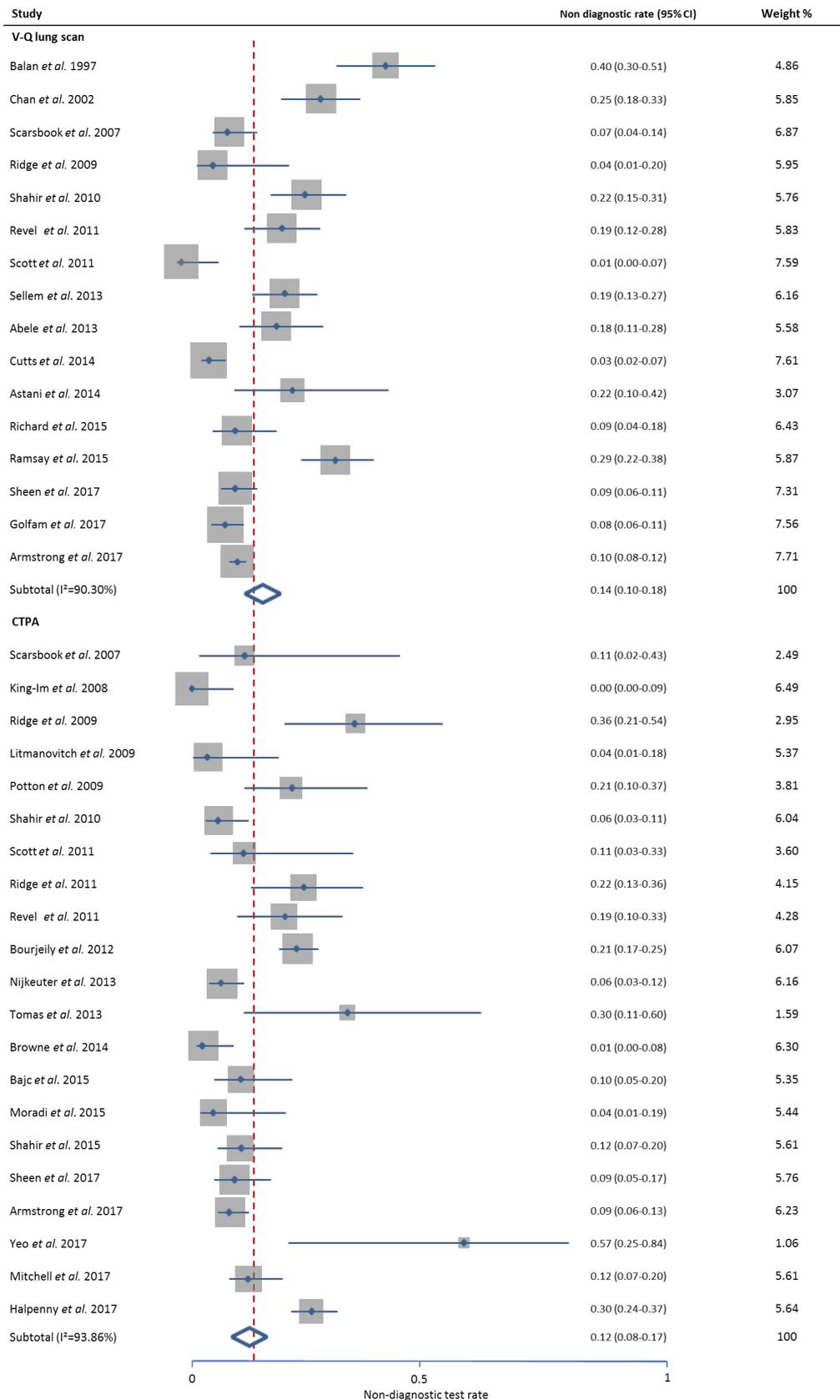
Concernant le premier objectif, les études étaient publiées de 1997 à 2017 et ont inclut un total de 1270 scintigraphies pulmonaires et de 837 angioscanners thoraciques réalisés dans le cas de suspicion d'EP chez la femme enceinte. La prévalence d'EP variait de 0% et 22.2%. Aucune des 1270 patientes ayant initialement bénéficié d'une scintigraphie pulmonaire normale n'a présenté une EP dans les 3 mois (VPN 0%, IC 95%, 0-0,04; $I^2=0,0$), tandis que trois patientes ayant eu un angioscanner thoracique normal initialement ont présenté une EP dans les 3 mois (VPN 0,0%, IC 95%, 0,0-0,16; $I^2=5,7$) (**Figure 8**).

Figure 8: Meta-analyse : taux de tests faux négatifs après un angioscanner thoracique ou une scintigraphie pulmonaire négatifs dans une population de patientes enceintes avec suspicion d'EP (85).



Concernant le deuxième objectif, les 30 études sélectionnées incluaient 2535 patientes ayant bénéficié d'une scintigraphie pulmonaire et 1774 patientes ayant bénéficié d'un angioscanner thoracique. Le taux d'examen non diagnostiques pour la scintigraphie pulmonaire et l'angioscanner thoracique était respectivement de 14% (IC 95%, 10-18, I²=90,30) et 12% (IC 95%, 6-17, I²=93,86%) (**Figure 9**).

Figure 9 : Meta-analyse : taux de tests non-diagnostiques dans une population de patientes enceintes avec suspicion d'EP (85).



Concernant le troisième objectif, nous avons observé que le niveau d'exposition maternelle variait de 0,9 à 5,85mSv avec la scintigraphie pulmonaire tandis qu'elle variait de 0,23 à 9,7mSv avec l'angioscanner thoracique. L'exposition du fœtus variait de 0,2 à 0,7milliGray (mGy) avec la scintigraphie pulmonaire, et de 0,002 à 0,51mGy avec l'angioscanner thoracique. Aucune comparaison directe n'a pu être réalisée, du fait de l'hétérogénéité des protocoles d'imagerie et des méthodes de mesure et de calcul de l'exposition aux radiations.

En ce qui concerne les études portant sur l'évaluation de l'exposition des angioscanners thoraciques sur des mannequins avec prothèse gravidique, l'exposition maternelle variait de 2,5mSv à 4,9mSv et l'exposition fœtale variait de 0,003mSv à 0,73mSv.

Ainsi, notre revue regroupe les publications existantes concernant les performances diagnostiques et le niveau d'irradiation de l'angioscanner thoracique et de la scintigraphie pulmonaire au cours de la grossesse en cas de suspicion d'EP. La VPN et le taux d'exams non-diagnostic paraissent comparables dans les deux techniques d'imagerie. Toutefois, il existe une grande hétérogénéité entre les études et les différents protocoles d'imagerie utilisés, impliquant un risque de biais et l'impossibilité de réaliser des comparaisons directes. De plus, les études disponibles sont pour la plupart du temps anciennes au regard des techniques d'imagerie qui continuent d'évoluer. En ce qui concerne l'exposition aux radiations, le manque d'homogénéité entre les différentes techniques de mesure et de réglage spécifique d'imagerie rend encore une fois, impossible la comparaison. Toutefois, aucune mesure recueillie n'était au dessus du seuil de risque potentiel pour le fœtus.

Ces résultats illustrent et expliquent ainsi les discordances de recommandations entre les différentes sociétés savantes au sujet du choix de l'imagerie au cours d'une suspicion d'EP chez la femme enceinte. Cette méta analyse nous montre que l'angioscanner thoracique et la scintigraphie ont tous les deux une excellente sensibilité et une bonne performance diagnostique et que, tant que ces deux techniques n'auront pas été comparées correctement dans un grand essai randomisé prospectif, il n'y a pas lieu de privilégier le choix d'une imagerie par rapport à une autre, ce d'autant que le seuil présumé de risque de complications fœtales liées à l'exposition aux radiations est loin d'être atteint dans les deux cas (73).

2.2.3.8. Existe-t-il d'autres techniques d'imagerie possibles chez la femme enceinte ?

L'imagerie de résonance magnétique (IRM avec injection de gadolinium) n'est habituellement pas indiquée chez les femmes enceintes du fait des effets méconnus du gadolinium sur le fœtus (87).

Dans la population générale, l'IRM a une faible sensibilité de 78% (IC 95%, 67%-86%) et est associée à une forte proportion de résultats non interprétables (25%) (88). Toutefois, une technique spécifique d'IRM sans injection de gadolinium dans la population générale a été évaluée dans deux études (89, 90). La première étude incluant 19 patientes montrait une sensibilité de l'IRM sans injection de gadolinium de 98%. Chaque patiente avait bénéficié d'un angioscanner thoracique confirmant la présence ou non d'EP. Dans la deuxième étude, la technique d'IRM sans injection de produit de contraste était comparée à la scintigraphie de perfusion chez 39 patientes. La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 93% et 100%. Cette technique pourrait être un outil potentiel chez la femme enceinte du fait de l'absence d'injection de produit de contraste et de son faible potentiel irradiant. Elle ne peut être actuellement proposée chez la femme enceinte en cas de suspicion d'EP, du fait du manque de données et de l'absence d'évaluation dans ce contexte.

2.3. Conclusion

En cas de suspicion d'EP au cours de la grossesse, le diagnostic d'EP doit dans tous les cas être confirmé ou exclu. Le rôle des scores de probabilité clinique n'est pas clairement défini en cas de suspicion d'EP. La place des D-dimères au sein de la stratégie diagnostique n'est pas non plus clairement établie du fait de l'absence de validation des seuils spécifiques de D-dimères ajustés à l'évolution de la grossesse. L'objectif des deux grandes études en cours (*NCT 00771303* et *NTR5913*) est de valider une stratégie pour le diagnostic de l'EP au cours de la grossesse ; pour l'une d'entre elle, l'étude ARTEMIS, l'objectif est aussi de diminuer le recours aux examens d'imagerie. Toutefois, du fait du risque de mortalité au cours d'une EP, toutes les femmes enceintes doivent actuellement bénéficier d'une exploration complète incluant éventuellement un angioscanner thoracique et/ou scintigraphie pulmonaire.

L'ajustement des D-dimères à la probabilité clinique chez les femmes enceintes devrait contribuer à réduire le recours aux examens para-cliniques. Toutefois, dans cette population spécifique, d'autres marqueurs cliniques, comme par exemple les antécédents familiaux de MVTE pourraient être importants à prendre en compte.

3. 2^{ème} Partie : Perspective

3.1. Les antécédents familiaux de MVTE : facteur de risque potentiel à prendre en compte dans la suspicion clinique ?

La MVTE est une maladie multifactorielle, dont on connaît des facteurs de risque acquis, essentiellement cliniques, et des facteurs génétiques (thrombophilies héréditaires) (91-102). Comme décrit dans le chapitre précédent, la grossesse et le post-partum exposent les jeunes femmes à un risque accru de MVTE, de 1 pour 1000 pour la grossesse et de 4 pour 1000 pour le post-partum (103-109). D'autres contextes hormonaux peuvent être aussi responsables d'un risque de survenue d'événements thromboemboliques. En effet, au cours d'une exposition à une contraception oestro-progestative, l'incidence annuelle d'une MVTE est de 4 à 5/10 000, en comparaison à 1/10 000 chez les jeunes femmes de la population générale (103, 110, 111). Ainsi, l'exposition à une contraception oestro-progestative ou à un traitement hormonal substitutif représente un problème de santé publique, étant donné la fréquence de cette exposition et celle du risque thrombotique associé (112-114).

En pratique, outre la prise en compte de l'âge, de l'obésité et du tabagisme, la recherche d'une thrombophilie héréditaire ou acquise est souvent proposée chez les jeunes femmes en âge de procréer, qu'elles aient ou non un antécédent familial de MVTE, dans deux situations :

- (1) au décours une MVTE survenue pendant une contraception oestro-progestative ou pendant la grossesse, avec ou sans antécédent familial de MVTE, en vue de moduler potentiellement la durée de traitement et de réaliser un dépistage familial des membres de la famille au 1^{er} degré pour détecter les sujets à risque et proposer éventuellement des mesures de prévention;
- (2) chez des jeunes femmes sans antécédent de MVTE, avec ou sans antécédent familial de MVTE, avant la prescription d'une contraception ou avant une grossesse.

Or, la pertinence de cette pratique est discutable. En effet, l'exposition hormonale par contraception oestro-progestative, la grossesse ou le post-partum constitue un facteur « provoquant » particulier. D'un point de vue clinique, le risque de récurrence est certes faible après arrêt de l'exposition hormonale, qu'une thrombophilie détectable soit présente ou non, qu'il y ait un antécédent familial de MVTE ou non (115). En revanche, d'un point de vue scientifique, l'exposition hormonale concerne des sujets jeunes : or, la prévalence d'une thrombophilie héréditaire détectable est plus élevée chez les jeunes femmes que chez les sujets plus âgés (tout comme la prévalence d'une thrombophilie est plus élevée chez les hommes jeunes) (116). Ainsi, contrairement aux patients ayant une MVTE post-chirurgie ou post-traumatisme, chez les jeunes

femmes ayant une MVTE en contexte hormonal, il est probable qu'une proportion importante soit porteuse d'une thrombophilie, que celle-ci soit détectable ou non.

- Si une thrombophilie héréditaire est détectée chez un individu ayant une MVTE, le risque de MVTE chez les membres de famille est plus élevé que celui des membres de famille n'ayant pas de thrombophilie (117-123). Par exemple, si un individu est porteur de la mutation Leiden, le risque de MVTE chez les membres de familles porteurs de la mutation Leiden est 2,5 à 4 fois plus élevé que les membres de famille non porteurs de cette mutation ; toutefois, chez ces derniers, le risque de MVTE demeure plus élevé, environ 2 à 4 fois plus, que celui de la population générale de même tranche d'âge et sexe (122). Cette première observation suggère que la détection d'une thrombophilie héréditaire détectable est peu discriminante ; en outre, cela renforce l'hypothèse que d'autres facteurs héréditaires non identifiés sont probablement associés, en cohérence avec le modèle multifactoriel et multigénique de la MVTE.

- Si une thrombophilie héréditaire n'est pas retrouvée chez un individu ayant une MVTE, des travaux récents ont montré que le risque familial pouvait être néanmoins élevé. Dans une étude portant sur 2830 apparentés au 1er degré de patients (propositi) ayant une MVTE, nous avons montré que le risque de MVTE était 3 à 4 fois plus élevé lorsque le propositi avait développé une MVTE avant 50 ans (comparé à plus de 70 ans) ou une MVTE provoquée par un facteur majeur (comparé à une MVTE non provoquée) et ceci qu'une thrombophilie soit présente ou non chez les propositi (110). Ainsi, la présence ou l'absence d'une thrombophilie n'est pas discriminante pour identifier des sujets à risque thrombotique élevé, l'hypothèse sous-jacente étant que les patients qui développent une MVTE avant 50 ans ou une MVTE non provoquée sans thrombophilie détectable sont probablement porteurs d'une thrombophilie non identifiée à ce jour. Le faible nombre de jeunes femmes incluses parmi les propositi dans notre étude n'a pas permis de déterminer si le risque familial de MVTE chez les jeunes femmes ayant une MVTE en présence d'une contraception oestro-progestative ou d'une grossesse était élevé ou non, indépendamment de la présence ou non d'une thrombophilie héréditaire détectable. De même, les propositi ayant tous eu une MVTE, il n'a donc pas été possible de déterminer l'impact de la présence ou non d'une MVTE sur le risque de survenue de MVTE chez les jeunes femmes en contexte hormonal.

Ainsi, déterminer l'importance de l'association entre le risque de MVTE chez les jeunes femmes en contexte hormonal et l'histoire thrombotique familiale, avec ou sans thrombophilie, est pertinent compte tenu des enjeux cliniques, scientifiques et économiques.

Comme vu précédemment, l'histoire familiale de MVTE est un marqueur de risque thrombotique

héréditaire important car il est corrélé, pour un individu, à un risque élevé de développer un premier épisode de MVTE, indépendamment de la présence ou non d'une thrombophilie héréditaire. L'impact d'une thrombophilie détectée en l'absence d'antécédent personnel ou familial de MVTE est probablement négligeable ou du moins, apporte une information partielle et insuffisamment discriminante. Toutefois, l'impact des antécédents familiaux sur la prédiction du risque thrombotique chez des jeunes femmes en contexte hormonal demeure incertain.

S'agissant de l'impact d'un antécédent familial de MVTE sur le risque de MVTE sous contraception oestro-progestative (121, 124-130), aucune étude n'a évalué chez ces jeunes femmes spécifiquement le risque de MVTE associé aux antécédents familiaux de MVTE ; l'évaluation est faite sur des populations non ciblées, les méthodes de recueil des antécédents familiaux sont hétérogènes. La seule étude remettant en question la pertinence d'un dépistage systématique d'une thrombophilie pour appréhender le risque thrombotique est une étude sur une population générale de patients ayant une MVTE (130). Dans une étude (126), le risque familial de MVTE était augmenté lorsque la MVTE survient entre 10 et 40 ans ; aucune donnée n'est disponible sur les contraceptions. Dans une autre étude de type cas-témoins (131) évaluant l'histoire familiale sur des auto-questionnaires le risque de MVTE sous traitement hormonal avec antécédent familial était deux fois plus élevé, par rapport aux femmes sous traitement hormonal sans antécédent familial.

En France, la HAS et l'ANSM recommandent de rechercher un antécédent familial de MVTE avant la prescription de contraception oestro-progestative et en cas d'antécédent familial thromboembolique veineux profond documenté (chez un ou plusieurs sujets de moins de 50 ans), d'envisager la recherche d'une anomalie biologique pouvant favoriser la thrombose veineuse (ANSM 2013-2015, HAS 2013).

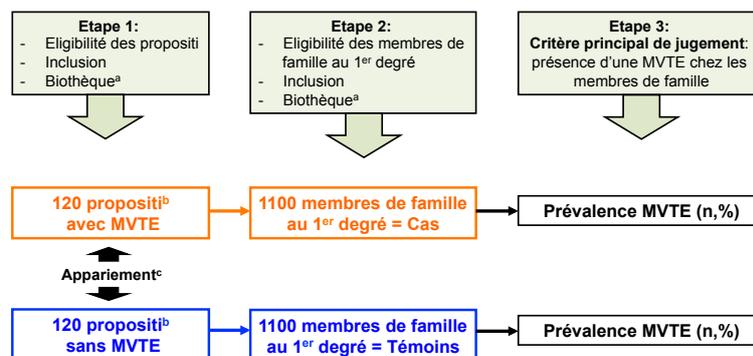
Aucune étude n'a spécifiquement évalué l'impact des antécédents familiaux sur le risque de MVTE au cours de la grossesse (41, 122, 132-137), la majorité des études étant réalisée le plus souvent sur des population générales ou à partir de propositi ayant une MVTE associée à une thrombophilie héréditaire. Dans une étude (122), sur 671 grossesses colligées, nous avons montré que le risque de MVTE était plus élevé que dans la population générale, que les femmes soient porteuses ou non de la même thrombophilie héréditaire que le propositus. Ainsi, l'impact de la présence d'un antécédent familial de MVTE sur la prédiction du risque de MVTE chez une jeune femme en contexte hormonal est incertain. Très peu d'études visant à évaluer l'impact des antécédents familiaux de MVTE ont été réalisées spécifiquement chez les jeunes femmes en âge de procréer et ces études ont été réalisées le plus souvent à partir de sujets ayant une MVTE et porteurs d'une thrombophilie héréditaire.

Deux programmes de recherche complémentaires ont le potentiel de déterminer le poids des antécédents familiaux dans la suspicion clinique et la probabilité clinique d'EP chez les femmes enceintes : FIT Hormone et HEMOTHEPP.

3.2. FIT Hormone (138) (cf ANNEXE 7)

Le premier programme est l'étude « FIT-hormone », PHRC inter-régional 2016 (NCT03206372) (cf ANNEXE 7), dont l'objectif principal est de démontrer, chez les apparentés au 1^{er} degré (sujets de l'étude) de patientes en âge de procréer (propositi) ayant eu un premier épisode de MVTE en contexte hormonal, que le risque de MVTE est supérieur à celui des membres de famille au 1^{er} degré de propositi exposés au même contexte hormonal et n'ayant jamais eu de MVTE. L'exposition hormonale est définie par soit l'exposition à une contraception oestro-progestative (en cours ou stoppée moins de 3 mois avant l'événement thromboembolique), soit la grossesse ou le postpartum (pendant les 3 mois suivant l'accouchement), en l'absence d'autre facteur provoquant (chirurgie, plâtre, hospitalisation plus de 3 jours dans les trois derniers mois, cancer). Il s'agit d'une étude transversale cas-témoins multicentrique française (9 centres) dont je suis l'investigatrice principale (**Figure 10**). Dans ce programme conçu pour déterminer les variables qui déterminent le risque de MVTE chez les jeunes femmes en contexte hormonal, des données importantes et structurées sur le risque quantitatif comme qualitatif de MVTE seront obtenues ; ces résultats seront appliqués à la cohorte prospective HEMOTHEPP afin de confirmer ou non le poids des antécédents familiaux de MVTE sur la suspicion/probabilité clinique de MVTE chez les femmes enceintes.

Figure 10 : Schéma de l'étude FIT-Hormone



^a DNathèque, plasmathèque et sérothèque centralisée (congelée à -80°C)

^b Jeunes femmes de 18 à 50 ans exposées à une contraception oestro-progestative ou une grossesse

^c Appariement sur âge, exposition hormonale, indice de masse corporelle, tabac

Abbréviation: MVTE, maladie veineuse thrombo-embolique

3.3. HEMOTHEPP (cf **ANNEXE 8**)

Le deuxième programme dont les responsables sont Dr Emmanuelle Lemoigne et le Dr Brigitte Pan-Petesh, à l'initiative du Groupe d'Etude de Thrombose de Bretagne Occidentale (GETBO) est le suivant « HEMOrragie et Maladie veineuse THrombo-Embolique du Post-Partum : Epidémiologie, Etudes des déterminants cliniques et biologiques : HEMOTHEPP » (NCT02443610) Les objectifs sont de déterminer la fréquence et les déterminants des complications majeures du postpartum (HPP), hémorragies et thromboses, jusqu'à trois mois après l'accouchement dans les maternités du Finistère et de déterminer un score prédictif d'hémorragie du post-partum. Les 20 000 patientes prévues (17000 ont été recrutées) seront incluses dans le protocole au cours de leur accouchement dans les maternités du Finistère et seront suivies 3 mois. Le rationnel de cette étude est le suivant :

L'HPP et la MVTE sont deux causes importantes de mortalité maternelle et compliquent, pour l'hémorragie du post-partum, 3 à 6% des accouchements (139-142). Il n'existe pas à ce jour d'étude prospective visant à établir un score prédictif des HPP. Les études publiées se sont focalisées sur la recherche de facteurs de risque d'HPP principalement de manière rétrospective à partir de registres, plus rarement à partir de cohortes prospectives. Parmi ces données, il convient de recueillir les paramètres déjà identifiés comme facteurs de risque d'HPP :

- 1) les facteurs cliniques : l'indice de masse corporelle supérieur à 30, l'âge supérieur à 38 ans, la parité supérieure à 4, la césarienne, la prématurité, le poids de naissance supérieur à 4000 g, la gémellarité, l'hydramnios, l'antécédent d'HPP, le travail supérieur à 12h, la 3^{ème} phase du travail supérieure à 30 min, les pathologies de l'hémostase congénitales ou acquises, ainsi que les anomalies de rétraction de l'utérus (143-145) ;
- 2) les facteurs biologiques : le seul facteur de risque biologique d'HPP identifié à ce jour est la diminution du fibrinogène au moment de l'accouchement (146). Le pourcentage de plaquettes immatures (IPF) pourrait également être prédictif d'une hémorragie du post-partum selon un travail préliminaire menée à Brest (147). D'autres données d'anamnèse concernant en particulier les antécédents personnels et familiaux, le déroulement de la grossesse, l'exposition médicamenteuse durant la grossesse, seront systématiquement recueillies. Le bilan sanguin réalisé à l'entrée en salle de travail permettra de plus de mesurer d'autres facteurs biologiques simples et de constituer une collection biologique en vue de dosages ultérieurs.

De même, pour la MVTE, beaucoup de données épidémiologiques disponibles sont recueillies à

partir de registres (à partir des données concernant par exemple les traitements anticoagulants), de façon rétrospective ou dans des centres spécialisés dans la prise en charge des anticoagulants. Les évènements thromboemboliques veineux ne sont pas toujours documentés par un examen d'imagerie, en particulier dans les études de population. De plus, la conduite optimale de la prophylaxie de la MVTE dans le post-partum n'est pas établie. Des scores de risque sont en cours de validation (148, 149). Plusieurs problèmes sont en cause : la pathologie, bien que grave, est rare ; deuxièmement, il est difficile d'identifier et de stratifier les patientes en risque faible, intermédiaire ou élevé ; les doses de traitement prophylactique sont hétérogènes ; le risque hémorragique en postpartum doit être pris en compte ; enfin, l'observance des patientes après le retour à domicile est mal connue.

Plusieurs études ont été publiées récemment : une étude néerlandaise rétrospective, chez les patientes ayant reçu une prophylaxie pendant la grossesse ou le post-partum retrouve un taux de MVTE de 7% en post-partum chez les patientes à haut risque, malgré une prophylaxie par HBPM à faible dose pendant toute la grossesse et le post-partum (150). Une étude menée au Royaume-Uni montre au contraire un taux faible d'accidents veineux ainsi qu'une réduction de la mortalité maternelle, après la mise en place de recommandations en 2005 (prophylaxie par HBPM à dose plus élevée, adaptée au poids et au niveau de risque) (151). Une étude suédoise met en évidence des récurrences malgré la prophylaxie et surtout des récurrences en post-partum après la fin de la prophylaxie, ce qui fait discuter la durée du traitement (152). Les causes des échecs de la prophylaxie ne sont donc pas claires (dose et durée du traitement, facteurs obstétricaux, facteurs liés au terrain).

Ainsi, cette étude s'appuie sur des réseaux de soins et de recherche existants. Elle propose de développer les collaborations entre les différents professionnels prenant en charge les femmes enceintes, dans le secteur privé, public et universitaire et de développer la recherche clinique dans le domaine de la maïeutique. Cette cohorte de femmes enceintes représente une opportunité pour mieux connaître et comprendre deux pathologies graves du post-partum, l'hémorragie et la thrombose. L'hémostase est un système biologique en équilibre entre risque hémorragique et thrombotique, grâce à l'action des protéines procoagulantes et anticoagulantes. La mutation du Facteur V Leiden, la plus fréquente des thrombophilies, la mutation 20210 du gène de la prothrombine et les autres causes de thrombophilie sont susceptibles de modifier le phénotype hémorragique des femmes enceintes en atténuant le risque hémorragique comme cela a été démontré pour l'hémophilie. Cette étude devrait permettre aussi de répondre à plusieurs questions non résolues concernant la place et l'impact des thrombophilies chez la femme enceinte et sera ainsi complémentaire de l'étude FIT Hormone.

Un des intérêts de cette étude est donc l'évaluation de l'incidence d'une MVTE en post-partum tout comme au cours de la grossesse sur un recrutement exhaustif finistérien. Les données concernant les antécédents familiaux de MVTE, colligées sur la base du projet FIT-hormone, chez des femmes ayant ou n'ayant pas de MVTE va permettre de déterminer si les antécédents familiaux, en termes quantitatifs et/ou qualitatifs, constituent une donnée importante dans la suspicion clinique d'EP.

4. CONCLUSION

Au cours de la grossesse, les recommandations nationales et internationales concernant la stratégie diagnostique optimale à adopter sont controversées et de faible niveau de preuve, en raison d'un manque d'étude de qualité dans ce domaine. Toutefois, compte tenu de la gravité potentielle de cette maladie, une femme enceinte chez qui est suspectée une EP doit bénéficier d'une démarche diagnostique raisonnée et complète, y compris par la réalisation, si nécessaire, d'examens d'imagerie potentiellement irradiants, dont la place semble être comparable, à la fois en termes de performance diagnostique et de nombre d'examens non interprétables. En effet, du fait du risque de décès encouru en cas d'exclusion à tort du diagnostic ou au contraire des risques hémorragiques d'un traitement anticoagulant inutile, le diagnostic d'EP doit impérativement être exclu ou confirmé. Dans un double objectif de validation d'une stratégie diagnostique de l'EP chez la femme enceinte, ainsi que d'une réduction du recours aux examens irradiants pour le fœtus et la mère par l'utilisation de taux de D-dimères ajustés à la probabilité clinique, l'étude ARTEMIS (NTR5913) est la seule étude prospective ayant le potentiel de vérifier ces deux objectifs. En termes de perspective, et en prolongement de cet objectif de réduction de l'indication aux examens d'imagerie irradiants, l'étude de l'impact du risque familial de MVTE chez les jeunes femmes en contexte hormonal a aussi le potentiel d'apporter des éléments cliniques utiles pour réduire le recours aux examens para-cliniques. Un programme de validation prospective de cet élément clinique a été mis en place.

5. BIBLIOGRAPHIE

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000;83(5):657-60.
2. Sogaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horvath-Puho E, Sorensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation.* 2014;130(10):829-36.
3. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(1):4-10.
4. Tromeur C, Van Der Pol LM, Couturaud F, Klok FA, Huisman MV. Therapeutic management of acute pulmonary embolism. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(8):641-8.
5. Tromeur C vdPL, Mairuhu ATA, Leroyer C, Couturaud F, Huisman MV, Klok FA. Novel anticoagulant treatment for pulmonary embolism with direct oral anticoagulants phase-3 trials and clinical practice. *Semin Intervent Radiol* 2018;35:1–9. 2018.
6. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):320-8.
7. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007;120(10):871-9.
8. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):157-64.
9. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):957-70.
10. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):886-92.
11. Douma RA, le Gal G, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ.* 2010;340:c1475.
12. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014;311(11):1117-24.
13. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):243; author reply 4-5.
14. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1044-9.
15. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008;371(9621):1343-52.
16. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.
17. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263(20):2753-9.

18. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):997-1005.
19. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(23):2743-53.
20. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med.* 2000;160(4):512-6.
21. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277-84.
22. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2013;54(9):1588-96.
23. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med.* 2010;40(6):442-54.
24. Zhou M, Hu Y, Long X, Liu D, Liu L, Dong C, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(9):1623-34.
25. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, Stobbe DE, Wooten W, Sayre JW, et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun.* 1997;18(10):897-906.
26. Leblanc M, Leveillee F, Turcotte E. Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using 99mTc-Technegas. *Nucl Med Commun.* 2007;28(8):667-72.
27. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal.* 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
28. van Es J, Beenen LF, Douma RA, den Exter PL, Mos IC, Kaasjager HA, et al. A simple decision rule including D-dimer to reduce the need for computed tomography scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2015;13(8):1428-35.
29. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017;390(10091):289-97.
30. van der Pol LM, van der Hulle T, Cheung YW, Mairuhu ATA, Schaar CG, Faber LM, et al. No added value of the age-adjusted D-dimer cut-off to the YEARS algorithm in patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2017;15(12):2317-24.
31. van der Pol LM, Dronkers CEA, van der Hulle T, den Exter PL, Tromeur C, Heringhaus C, et al. The YEARS algorithm for suspected pulmonary embolism: shorter visit time and reduced costs at the emergency department. *J Thromb Haemost.* 2018.
32. Tromeur C, van der Pol LM, Klok FA, Couturaud F, Huisman MV. Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy. *Thrombosis research.* 2017;151 Suppl 1:S86-S91.
33. Jang MJ, Bang SM, Oh D. Incidence of pregnancy-associated venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Thromb Haemost.* 2011;9(12):2519-21.
34. Ruppert A, Steinle T, Lees M. Economic burden of venous thromboembolism: a systematic review. *J Med Econ.* 2011;14(1):65-74.
35. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.

36. Sharma S, Monga D. Venous thromboembolism during pregnancy and the post-partum period: incidence and risk factors in a large Victorian health service. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(1):44-9.
37. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2001;108(1):56-60.
38. Soomro RM, Bucur IJ, Noorani S. Cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium: a hospital-based study. *Angiology.* 2002;53(4):429-34.
39. Virkus RA, Lokkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard O. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost.* 2011;106(2):304-9.
40. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):233 e1-7.
41. Gader AA, Haggaz AE, Adam I. Epidemiology of deep venous thrombosis during pregnancy and puerperium in Sudanese women. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):85-7.
42. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54(4):265-71.
43. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311-5.
44. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberri R, Gutierrez R, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2007;97(2):186-90.
45. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):306-11.
46. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993;81(2):235-8.
47. Giavarina D, Mezzena G, Dorizzi RM, Soffiati G. Reference interval of D-dimer in pregnant women. *Clin Biochem.* 2001;34(4):331-3.
48. Francalanci I, Comeglio P, Alessandrello Liotta A, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, et al. D-dimer plasma levels during normal pregnancy measured by specific ELISA. *Int J Clin Lab Res.* 1997;27(1):65-7.
49. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem.* 2005;51(5):825-9.
50. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, Srzentic S, Mandic V, Djordjevic V, et al. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(1):27-30.
51. Wang M, Lu S, Li S, Shen F. Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer. *Clin Chim Acta.* 2013;425:176-80.
52. Nishii A, Noda Y, Nemoto R, Ushiro K, Ohno T, Mochizuki Y, et al. Evaluation of D-dimer during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(4):689-93.
53. Ercan S, Ozkan S, Yucel N, Orcun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(8):983-7.
54. Padgett J GJ, DeVente J, Dixon A, Brewer K. The effects of childbirth on D-dimer levels. *Acad Emerg Med* 2015.
55. Parilla BV, Fournogerakis R, Archer A, Sulo S, Laurent L, Lee P, et al. Diagnosing Pulmonary Embolism in Pregnancy: Are Biomarkers and Clinical Predictive Models Useful? *AJP Rep.* 2016;6(2):e160-4.

56. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2004;2(7):1202-4.
57. Kappert G HS, Rott H. Reference ranges for the determination of D-dimers in pregnancy. *J Thromb Haemost* 2009.
58. Van der Pol LM, Mairuhu AT, Tromeur C, Couturaud F, Huisman MV, Klok FA. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. *Blood Rev*. 2017;31(2):31-6.
59. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, Murray J, Coulter-Smith S, Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(12):1461-4.
60. Hirai K, Sugimura M, Ohashi R, Suzuki K, Itoh H, Sugihara K, et al. A rapid activated protein C sensitivity test as a diagnostic marker for a suspected venous thromboembolism in pregnancy and puerperium. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;72(1):55-62.
61. Franz MB, Guenther-Biller MM, Kainer F, Schiessl B. Pro-B-type natriuretic peptide as a marker of pulmonary embolism in pregnancy: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(5):439-40.
62. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(2):222-3.
63. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):1004-11.
64. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):425-30.
65. Yoshimura T, Yoshimura M, Yasue H, Ito M, Okamura H, Mukoyama M, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide during normal human pregnancy and the postpartum period. *J Endocrinol*. 1994;140(3):393-7.
66. Hunt BJ, Parmar K, Horspool K, Shephard N, Nelson-Piercy C, Goodacre S, et al. The DiPEP (Diagnosis of PE in Pregnancy) biomarker study: An observational cohort study augmented with additional cases to determine the diagnostic utility of biomarkers for suspected venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Br J Haematol*. 2018;180(5):694-704.
67. Goodacre S, Horspool K, Nelson-Piercy C, Knight M, Shephard N, Lecky F, et al. 27 The DiPEP (Diagnosis of PE in Pregnancy) study: can clinical assessment, d-dimer or chest x-ray be used to select pregnant or postpartum women with suspected PE for diagnostic imaging? *Emerg Med J*. 2017;34(12):A878-A9.
68. Goodacre S, Hunt B, Parmar K, Shephard N, Horspool K. 19 Accuracy of biomarkers for venous thromboembolism in pregnancy: the diagnosis of pulmonary embolism in pregnancy (DiPEP) biomarker study. *Emerg Med J*. 2017;34(12):A874-A5.
69. O'Sullivan C MJ, Walsh J, Coulter-Smith S, Boyd W. Application of a clinical risk stratification score in pregnancy and the puerperium - can unnecessary investigations for pulmonary embolism be avoided? . In: *Gynecol AJO*, editor.2009.
70. Cutts BA, Tran HA, Merriman E, Nandurkar D, Soo G, DasGupta D, et al. The utility of the Wells clinical prediction model and ventilation-perfusion scanning for pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(4):375-8.
71. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1200-8.
72. Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A, et al. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*. 2016;45(2):87-101.

73. McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, Braun NN, Regner DM, Brown DL, et al. Radiation exposure and pregnancy: When should we be concerned? *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2007;27(4):909-9U5.
74. Burton KR, Park AL, Fralick M, Ray JG. Risk of early onset breast cancer among women exposed to thoracic computed tomography in pregnancy or early postpartum. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2018.
75. Fidler JL, Patz EF, Jr., Ravin CE. Cardiopulmonary complications of pregnancy: radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161(5):937-42.
76. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1170-5.
77. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1200-8.
78. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med*. 1993;34(7):1119-26.
79. Nijkeuter M, Geleijns J, de RA, Meinders AE, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2004;2(10):1857-8.
80. Hartmann IJ, Wittenberg R, Schaefer-Prokop C. Imaging of acute pulmonary embolism using multi-detector CT angiography: an update on imaging technique and interpretation. *Eur J Radiol*. 2010;74(1):40-9.
81. Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2006;4(3):496-500.
82. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood*. 2011;118(20):5394-400.
83. van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG, Leeflang MM, Nijkeuter M, Middeldorp S. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;1:CD011053.
84. Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A, Ma H, Tropper P, Bader AS, et al. Performance of Low Dose Perfusion Scintigraphy and CT Pulmonary Angiography for Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Chest*. 2017.
85. Tromeur C vdPL, Le Roux PY, Ende-Verhaar Y, Salaun PY, Leroyer C, Couturaud F, LJM kroft, Huisman MV, Klok FA. Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scan for pulmonary embolism diagnosis during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. 2018.
86. PRISMA. The PRISMA statement 2015.
87. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(2 PART 1):333-40.
88. Stein PD, Woodard PK, Hull RD, Kayali F, Weg JG, Olson RE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism: an in-depth review. *Chest*. 2003;124(6):2324-8.
89. Kluge A, Luboldt W, Bachmann G. Acute pulmonary embolism to the subsegmental level: diagnostic accuracy of three MRI techniques compared with 16-MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(1):W7-14.
90. Kluge A, Muller C, Hansel J, Gerriets T, Bachmann G. Real-time MR with TrueFISP for the detection of acute pulmonary embolism: initial clinical experience. *Eur Radiol*. 2004;14(4):709-18.
91. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.

92. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64-7.
93. Di Minno MN, Ambrosino P, Ageno W, Rosendaal F, Di Minno G, Dentali F. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thrombosis research*. 2015;135(5):923-32.
94. Egeberg O. Thrombophilia Caused by Inheritable Deficiency of Blood Antithrombin. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1965;17:92.
95. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;102(2):360-70.
96. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. 2009;113(21):5314-22.
97. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *British journal of haematology*. 2010;149(6):824-33.
98. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *Bmj*. 2014;349:g4387.
99. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(6):1193-200.
100. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698-703.
101. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167-73.
102. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *European journal of epidemiology*. 2013;28(8):621-47.
103. Virkus RA, Lokkegaard E, Lidegaard O, Langhoff-Roos J, Nielsen AK, Rothman KJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PloS one*. 2014;9(5):e96495.
104. Abdul Sultan A, Grainge MJ, West J, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood*. 2014;124(18):2872-80.
105. Abdul Sultan A, Tata LJ, Grainge MJ, West J. The incidence of first venous thromboembolism in and around pregnancy using linked primary and secondary care data: a population based cohort study from England and comparative meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(7):e70310.
106. Ghaji N, Boulet SL, Tepper N, Hooper WC. Trends in venous thromboembolism among pregnancy-related hospitalizations, United States, 1994-2009. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(5):433 e1-8.
107. Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(5):998-1003.
108. Nelson SM, Greer IA. Thromboembolic events in pregnancy: pharmacological prophylaxis and treatment. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2007;8(17):2917-31.

109. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*. 2013;121(19):3953-61.
110. Couturaud F, Leroyer C, Tromeur C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, et al. Factors that predict thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. *Blood*. 2014;124(13):2124-30.
111. Frezzato M, Tosetto A, Rodeghiero F. Validated questionnaire for the identification of previous personal or familial venous thromboembolism. *American journal of epidemiology*. 1996;143(12):1257-65.
112. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(3):CD010813.
113. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *Bmj*. 2009;339:b2890.
114. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *Bmj*. 2009;339:b2921.
115. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362(9383):523-6.
116. Couturaud F, Leroyer C, Mottier D, Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne O. Risk factors and clinical presentation of venous thromboembolism according to the age of relatives of patients with factor V Leiden. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(4):793-4.
117. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA*. 2009;301(23):2472-85.
118. Prandoni P, Prins MH, Ghirarduzzi A, Pengo V, Sartori MT, Ugoletti MC, et al. Family history of venous thrombosis or sudden death as a risk factor for venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;107(6):1191-2.
119. Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van der Meer J, et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1998;128(1):15-20.
120. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;81(2):198-202.
121. Lensen RP, Bertina RM, de Ronde H, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(6):817-21.
122. Couturaud F, Kearon C, Leroyer C, Mercier B, Abgrall JF, Le Gal G, et al. Incidence of venous thromboembolism in first-degree relatives of patients with venous thromboembolism who have factor V Leiden. *Thrombosis and haemostasis*. 2006;96(6):744-9.
123. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, Garcia AA, de Visser MC, Doggen CJ, et al. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood*. 2013;122(18):3210-9.
124. Sonnevli K, Bergendal A, Adami J, Larfars G, Kieler H. Self-reported family history in estimating the risk of hormone, surgery and cast related VTE in women. *Thrombosis research*. 2013;132(2):164-9.
125. Moll S. Who should be tested for thrombophilia? *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;3(1):19-20.
126. Sorensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Andersen EW, Baron JA, Andersen PK. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9(2):320-4.

127. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation*. 2011;124(9):1012-20.
128. Cohen W, Castelli C, Suchon P, Bouvet S, Aillaud MF, Brunet D, et al. Risk assessment of venous thrombosis in families with known hereditary thrombophilia: the MARseilles-Nlmes prediction model. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(2):138-46.
129. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *British journal of haematology*. 2008;143(3):321-35.
130. Couturaud F, Leroyer C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, Wells PS, et al. Factors that predict risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. *Chest*. 2009;136(6):1537-45.
131. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):610-5.
132. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6(4):632-7.
133. Martinelli I, Battaglioli T, De Stefano V, Tormene D, Valdre L, Grandone E, et al. The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6(3):494-8.
134. Horton AL, Momirova V, Dizon-Townson D, Wenstrom K, Wendel G, Samuels P, et al. Family history of venous thromboembolism and identifying factor V Leiden carriers during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010;115(3):521-5.
135. Cordoba I, Pegenaute C, Gonzalez-Lopez TJ, Chillon C, Sarasquete ME, Martin-Herrero F, et al. Risk of placenta-mediated pregnancy complications or pregnancy-related VTE in VTE-asymptomatic families of probands with VTE and heterozygosity for factor V Leiden or G20210 prothrombin mutation. *Eur J Haematol*. 2012;89(3):250-5.
136. Villani M, Tiscia GL, Margaglione M, Colaizzo D, Fischetti L, Vergura P, et al. Risk of obstetric and thromboembolic complications in family members of women with previous adverse obstetric outcomes carrying common inherited thrombophilias. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(2):223-8.
137. Lindqvist PG, Torsson J, Almqvist A, Bjorgell O. Postpartum thromboembolism: severe events might be preventable using a new risk score model. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(5):1081-7.
138. Tromeur C LMR, Jego P, El Kouri D, Gruel Y, Pan-petesh B, Bertoletti L, Morange PE, Lemoigne E, Paleiron N, Leroyer C, Couturaud F, . Risque de maladie veineuse thrombo-embolique chez les jeunes femmes en contexte hormonal. *Revue des maladies respiratoires*. 2018;accepted for publication.
139. Alamia V, Jr., Meyer BA. Peripartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1999;26(2):385-98.
140. Ramanathan G, Arulkumaran S. Postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(11):967-73.
141. Ronsmans C, Graham WJ, Lancet Maternal Survival Series steering g. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet*. 2006;368(9542):1189-200.
142. Boisseau N LE, Raucoules-Aimé M. Hémorragies du post-partum immédiat. *Conférences d'actualisation 1998*. Paris, et SFAR:p 299-312, Elsevier.
143. Oyelese Y, Scorza WE, Mastrolia R, Smulian JC. Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(3):421-41, x.
144. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *Bmj*. 2001;322(7294):1089-93; discussion 93-4.

145. Simon L, Santi TM, Sacquin P, Hamza J. Pre-anaesthetic assessment of coagulation abnormalities in obstetric patients: usefulness, timing and clinical implications. *Br J Anaesth.* 1997;78(6):678-83.
146. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2007;5(2):266-73.
147. P. G. Intérêt du taux de plaquettes immatures dans le diagnostic des thrombopénies de la grossesse. Etude prospective de 242 dossiers du CHU de Brest en 2008. Mémoire de fin d'études, Diplôme d'état de sage-femme. 2009.
148. Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, et al. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *British journal of haematology.* 2009;145(6):825-35.
149. Chauleur C, Quenet S, Varlet MN, Seffert P, Laporte S, Decousus H, 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. *Thrombosis research.* 2008;122(4):478-84.
150. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2011;9(3):473-80.
151. Patel JP, Patel RK, Davies JG, Arya R. Prophylaxis with low-dose low molecular weight heparin during pregnancy and the puerperium: is it effective? A rebuttal. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2011;9(6):1269-71; author reply 72-3.
152. Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M, Working Group on Hemostatic Disorders SSoO, Gynecology. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(6):648-53.

Annexe 8 : Protocole HEMOTHEPP

Protocole de soins courants

Hémorragies et maladie veineuse thromboembolique du post-partum : Epidémiologie, Etudes des déterminants cliniques et biologiques

HEMOTHEPP (HEMOrragies et Thromboses du Post-Partum)

Avis favorable du CPP Ouest 6 le 05 Juin 2014

Version 3.0 du 23 Février 2015.

➤ **Responsables de la recherche** (nom, qualification, adresse, téléphone, e-mail) :

Dr Brigitte Pan-Petesch

Service d'Hématologie

Unité d'Hémostase, Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et des maladies hémorragiques

CHRU Brest

Hôpital Morvan,

2, avenue FOCH, 29609 Brest Cedex

Tel : 02 98 22 36 50

e-mail : brigitte.pan-petesch@chu-brest.fr

Dr Emmanuelle Le Moigne

Département de Médecine Interne et Pneumologie

CHRU Brest

Hôpital Cavale Blanche

Bd Tanguy Prigent, 29609 Brest Cedex

Tel : 02 98 34 73 36

e-mail : emmanuelle.lemoigne@chu-brest.fr

➤ **Investigateurs associés** Cf Liste des participants (Annexe 1)

➤ **Gestionnaire** : CHRU de BREST
2 avenue Foch
29609 Brest Cedex

PROTOCOLE DE SOINS COURANTS HEMOTHEPP

**Titre : Hémorragies et maladie veineuse thromboembolique du post-partum :
Epidémiologie, Etudes des déterminants cliniques et biologiques**

Version : 3.0 du 23 Février 2015.

Référence du protocole : RB 13.175

ID RCB : 2013-A01850-45

Les Responsables de la recherche : Dr Pan-Petesch, Dr Le Moigne

Date :

Signatures :

Le Gestionnaire : CHRU Brest

Date :

Signature :

Investigateur principal du centre :

Date :

Signature :

SOMMAIRE

1. RESUME

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE.

3 OBJECTIF

4. CONCEPTION ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

5. SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE

7. MODALITES DE RECRUTEMENT ET D'INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES

7. STATISTIQUES

8. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

9. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

10. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

11. ASPECT ETHIQUE ET LEGAUX

12. BIBLIOGRAPHIE

13. ANNEXES

1. RESUME

TITRE	Hémorragies et maladie veineuse thromboembolique du post-partum : Epidémiologie, Etudes des déterminants cliniques et biologiques HEMOTHEPP
GESTIONNAIRE	CHRU de Brest
COORDONNATEURS	Dr B. Pan-Petesch Dr E. Le Moigne
POPULATION CONCERNEE	Toutes les femmes admises pour accouchement dans une maternité du Finistère
NATURE DU SOIN EVALUE	Pour toutes les patientes : description de la grossesse, description de l'accouchement, fréquence et description des hémorragies et des thromboses du post-partum jusqu'à 3 mois après l'accouchement
OBJECTIF PRINCIPAL	Fréquence et déterminants des complications majeures du post-partum, hémorragies et thromboses, jusqu'à 3 mois après l'accouchement dans les maternités du Finistère.
OBJECTIFS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> - Déterminer un score prédictif d'hémorragie du post-partum (HPP) à partir de paramètres cliniques et biologiques recueillis de manière systématique à l'entrée en salle de travail pour toutes les femmes accouchant au CHU de Brest - Déterminer la fréquence et les facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) de la grossesse en ante-partum, - Décrire la pratique de la prophylaxie de la MVTE en post-partum en référence aux recommandations de bonne pratique professionnelle - Evaluer l'observance des patientes vis-à-vis du traitement
CRITERES D'EVALUATION	<p><u>Critères d'évaluation Principaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - HPP définies par le volume des pertes sanguines jusqu'à 48 après l'accouchement et/ou le poids des compresses recueillis lors de l'accouchement, et/ou le diagnostic du clinicien, - Evènements thromboemboliques symptomatiques (confirmés et documentés) jusqu'à 3 mois après l'accouchement. <p><u>Variables recueillies :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement spécifique de l'HPP : transfusion, médicaments, chirurgie, - Les facteurs cliniques : l'indice de masse corporel, l'âge, la parité, les modalités d'accouchement, le terme d'accouchement, le poids de naissance, la gémellité, la quantité de liquide amniotique, l'antécédent d'HPP, la durée du travail, des pathologies de l'hémostase congénitales ou acquises, ainsi que des anomalies de rétraction de l'utérus, - Groupe sanguin, - Données d'anamnèse concernant en particulier les antécédents personnels et familiaux, le déroulement de la grossesse, l'exposition médicamenteuse durant la grossesse, - Traitements de prophylaxie de MVTE, - Observance de la prophylaxie de MVTE, - Traitements d'intérêt pour la MVTE et l'HPP, - Données socio-économiques, - Les facteurs biologiques : bilan d'hémostase (NFS, Plaquettes, TCA...), Fibrinogène, D-Dimères si dosé au cours du soin.
METHODOLOGIE STATISTIQUE	Description des caractéristiques des sujets à l'aide des paramètres statistiques usuels (fréquences, moyennes, écart-types, médianes, quartiles).

	<p>Le pourcentage de femmes ayant une HPP ou une MVTE du post-partum sera estimé ponctuellement et par intervalle de confiance à 95% (calcul exact à l'aide de la loi binomiale).</p> <p>La prévalence de chacun des facteurs de risque ciblé sera estimée de la même façon, ainsi que la fréquence des prophylaxies en adéquation avec les recommandations.</p> <p>Pour déterminer un score prédictif d'HPP, les méthodes statistiques utilisées seront l'analyse factorielle discriminante et/ou la régression logistique. On pourra également tenter d'établir des arbres de classification. La performance des modèles obtenus par analyse factorielle discriminante ou par régression logistique sera appréciée par des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics).</p> <p>Si le nombre de cas d'HPP et/ou de MVTE est suffisant (au moins 10), une analyse de type cas-témoins pourra être envisagée pour la recherche de nouveaux facteurs de risque de MVTE du post-partum. Chaque cas sera apparié avec 5 témoins, sur les facteurs de risques reconnus. Les méthodes d'analyse seront celles classiquement utilisées dans cette situation : test de Mc Nemar, régression logistique conditionnelle si l'effectif permet une analyse multivariée.</p>
CRITERE D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Toute femme accouchant et prise en charge dans un des Services de Gynécologie Obstétrique d'une maternité du Finistère. - Femme \geq 16 ans au moment du recueil de la non-opposition. - Pour les patientes mineures : accord de la patiente et d'au moins un de ses parents. - Tous les accouchements \geq 15 semaines d'aménorrhée.
CRITERES DE NON-INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Accouchement à domicile (le questionnaire d'inclusion ne peut être renseigné). - Opposition exprimée à la participation à cette étude - Accouchement sous X. - Parent(s) de la mineure non informé(s) de la grossesse de la patiente.
NOMBRE DE PATIENTS	La prévalence des HPP et de la MVTE en post-partum étant faible, il est nécessaire de réaliser l'étude sur environ 20 000 patientes. Le nombre d'accouchements sur le Finistère étant estimé à 10 000 par an, l'étude est prévue de durer 2 ans.
DUREE DE LA PARTICIPATION D'UN PATIENT	3 mois
RETOMBEEES ATTENDUES	<p>En disposant d'un score prédictif du risque d'HPP quelques heures avant la délivrance, des mesures préventives de l'HPP pourront être mises en œuvre, réduisant potentiellement la morbidité et la mortalité maternelle et de l'enfant. La confirmation de l'utilité d'un tel score prédictif pourrait amener à recommander la mise en place de mesures (analyses biologiques dès l'entrée en salle de travail) préventive du risque hémorragique dans les maternités françaises et étrangères. Sur un plan étiologique, la mise en évidence de paramètres biologiques associés au risque d'HPP, pourrait amener à orienter d'autres recherches sur la physiopathologie des HPP.</p> <p>La MVTE du post-partum est un événement rare mais grave pouvant bénéficier d'une prévention efficace permettant de réduire la mortalité maternelle. L'étude de l'épidémiologie de la MVTE dans ce contexte permet de mieux définir les patientes à risque pouvant bénéficier d'une prophylaxie. L'étude des pratiques de prophylaxie anti-thrombotique permet d'identifier les dysfonctionnements et de réaliser des actions ciblées pour améliorer la prévention.</p> <p>Enfin cette étude impliquant les praticiens et les sage-femmes permet de développer la collaboration inter-professionnelle et la recherche clinique dans le domaine de la maïeutique.</p>

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE.

2.1. Présentation du problème

L'hémorragie du post-partum (HPP) et la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) durant la grossesse et le post-partum sont des événements rares, mais représentent les principales causes de décès maternels.

L'hémorragie du postpartum (HPP) est définie par un volume de sang issu de la filière génitale, dans les 24 heures suivant la délivrance, supérieur à 500 ml en cas d'accouchement par voie basse (mesuré au moyen d'un sac de recueil) et supérieur à 1000 ml en cas de césarienne (mesuré par les moyens habituels et pesage des compresses) [1].

L'HPP est la première cause de mortalité maternelle en France (2,4 pour 100 000 naissances vivantes) [2], et complique environ 3 à 6 % des accouchements [3-6]. Dans les pays développés l'incidence de l'HPP augmente depuis les années 1990. La morbidité maternelle est élevée en cas d'HPP : anémie sévère, nécessitant souvent des transfusions sanguines, choc hémorragique, coagulopathie, hystérectomie d'hémostase [7]. Une atonie utérine est observée dans environ 80 % des cas d'HPP.

Malgré les facteurs de risque identifiés, la survenue d'une HPP est imprévisible. En 2004 les experts de l'HAS [8] ont reconnu que « les principaux facteurs de risque connus d'hémorragie - avant ou pendant le travail - ne permettent pas de sélectionner avec une sensibilité et une spécificité suffisantes les patientes devant faire l'objet de mesures préventives spécifiques avant la naissance. Ainsi, la majorité des HPP surviennent sans qu'aucun facteur de risque ne soit clairement retrouvé. Par conséquent, il n'est pas possible en l'état actuel des connaissances de recommander une stratégie de prévention de l'HPP qui reposerait sur l'identification de facteurs de risque (accord professionnel) ».

La MVTE est l'autre cause principale de décès maternel. En France, douze cas d'embolie pulmonaires fatales ont été recensés entre 1999 et 2001 soit un taux de mortalité de 0,5/100.000 naissances vivantes [9]. La moitié des événements thrombotiques survient dans le post-partum, essentiellement pendant les trois premières semaines et jusqu'à trois mois. L'incidence est de 0.3 à 0.7 pour 1000 accouchements, soit 15 à 35 fois plus fréquente que chez les femmes de même âge sur une même période [10]. La population des femmes considérées comme à risque de MVTE dans le post-partum est susceptible d'augmenter régulièrement, parallèlement à l'évolution de facteurs de risque connus de MVTE du post-partum : âge, obésité, césarienne [11]. Avant d'envisager un essai thérapeutique concernant la prophylaxie de la MVTE en post-partum, il est important de préciser l'épidémiologie de la MVTE dans cette population : incidence de la MVTE et prévalence des différents facteurs de risque. D'autre part, afin de mieux analyser l'efficacité de la prophylaxie sur la morbi-mortalité maternelle, il est essentiel d'étudier l'adéquation entre l'évaluation du risque et la prophylaxie instaurée ainsi que l'observance du traitement [12].

2.2 Analyse critique de la littérature

Il n'existe pas à ce jour d'étude prospective visant à établir un score prédictif des HPP. Les études publiées se sont focalisées sur la recherche de facteurs de risque d'HPP principalement de manière rétrospective à partir de registres, plus rarement à partir de cohortes prospectives.

Le développement d'un score de prédiction nécessite qu'on établisse une liste de toutes les variables susceptibles d'être associées à l'événement d'intérêt, ici l'HPP. Cette liste inclut des données d'anamnèse, de l'examen clinique et des résultats biologiques simples.

Parmi ces données, il convient de recueillir les paramètres déjà identifiés comme facteurs de risque d'HPP :

1) les facteurs cliniques : l'indice de masse corporel supérieur à 30, l'âge supérieur à 38 ans, la parité supérieure à 4, la césarienne, la prématurité, le poids de naissance supérieur à 4000g, la gémellarité, l'hydramnios, l'antécédent d'HPP, le travail supérieur à 12h, la 3ème phase du travail supérieure à 30 min, des pathologies de l'hémostase congénitales ou acquises, ainsi que des anomalies de rétraction de l'utérus [13-18];

2) les facteurs biologiques : le seul facteur de risque biologique d'HPP identifié à ce jour est la diminution du fibrinogène au moment de l'accouchement [19]. Le pourcentage de plaquettes immatures (IPF) pourrait également être prédictif d'une hémorragie du post-partum selon un travail préliminaire menée à Brest [20].

D'autres données d'anamnèse concernant en particulier les antécédents personnels et familiaux, le déroulement de la grossesse, l'exposition médicamenteuse durant la grossesse, seront systématiquement recueillies.

Le bilan sanguin réalisé à l'entrée en salle de travail permettra de plus de mesurer d'autres facteurs biologiques simples, et de constituer une collection biologique en vue de dosages ultérieurs.

De même, pour la MVTE, beaucoup de données épidémiologiques disponibles sont recueillies à partir de registres (à partir des données concernant par exemple les traitements anticoagulants), de façon rétrospective ou dans des centres spécialisés dans la prise en charge des anticoagulants. Les événements thromboemboliques veineux ne sont pas toujours documentés par un examen d'imagerie en particulier dans les études de population. De plus, la conduite optimale de la prophylaxie de la MVTE dans le post-partum n'est pas établie. Les données des essais randomisés sont insuffisantes [21] et les recommandations actuelles publiées en France en 2005 par l'HAS et la SFAR [22-23] ainsi que les recommandations internationales [24-25] reposent sur un faible nombre d'études. Des scores de risque sont en cours de validation [26-27]. Plusieurs problèmes sont en cause: la pathologie, bien que grave, est rare ; deuxièmement, il est difficile d'identifier les patientes à risque faible, intermédiaire ou élevé; les doses de traitement prophylactique sont hétérogènes; le risque hémorragique en post-partum doit être pris en compte; enfin, l'observance des patientes après le retour à domicile est mal connue.

Plusieurs études ont été publiées récemment : une étude néerlandaise rétrospective, chez les patientes ayant reçu une prophylaxie pendant la grossesse ou le post-partum retrouve un taux de MVTE de 7% en post-partum chez les patientes à haut risque, malgré une prophylaxie par HBPM à faible dose pendant toute la grossesse et le post-partum [28]. Une étude menée au Royaume-Uni montre au contraire un taux faible d'accidents veineux ainsi qu'une réduction de la mortalité maternelle, après la mise en place de recommandations en 2005

(prophylaxie par HBPM à dose plus élevée, adaptée au poids et au niveau de risque) [29]. Une étude suédoise met en évidence des récurrences malgré la prophylaxie et surtout des récurrences en post-partum après la fin de la prophylaxie ce qui fait discuter la durée du traitement [30]. Les causes des échecs de la prophylaxie ne sont donc pas claires (dose et durée du traitement, facteurs obstétricaux, facteurs liés au terrain?).

2.3. Justification de l'étude

Cette étude se propose de constituer une cohorte prospective de femmes enceintes et accouchant dans le Finistère.

Le nombre d'accouchements dans le Finistère est d'environ 10 000 par an (9615 en 2011). 5000 accouchements environ sont pris en charge au CHRU de Brest ou au CH de Quimper. Les 5000 autres accouchements se répartissent entre les CH de Landerneau, Morlaix et Carhaix et les cliniques Pasteur et Kéraudren à Brest. La participation de l'ensemble de ces établissements, qui regroupent des maternités de niveau 1 à 3, permet d'assurer l'exhaustivité des données sur une population non sélectionnée, et d'inclure un nombre suffisant de femmes pour tenter d'établir un score prédictif d'HPP d'une part, et de préciser la fréquence et les facteurs de risque de MVTE du post-partum d'autre part.

Cette étude s'appuie sur des réseaux de soins et de recherche existants. Elle propose de développer les collaborations entre les différents professionnels prenant en charge les femmes enceintes, dans le secteur privé, public et universitaire et de développer la recherche clinique dans le domaine de la maïeutique.

Cette cohorte de femmes enceintes représente une opportunité pour mieux connaître et comprendre deux pathologies graves du post-partum, l'hémorragie et la thrombose. L'hémostase est un système biologique en équilibre entre risque hémorragique et thrombotique, grâce à l'action des protéines procoagulantes et anticoagulantes. La mutation du Facteur V Leiden, la plus fréquente des thrombophilies, la mutation 20210 du gène de la prothrombine et les autres causes de thrombophilie sont susceptibles de modifier le phénotype hémorragique des femmes enceintes en atténuant le risque hémorragique comme cela a été démontré pour l'hémophilie.

Cette étude devrait permettre aussi de répondre à plusieurs questions non résolues telles que les suivantes:

- la mutation du facteur V Leiden (5 % de la population Finistérienne) protège-t-elle les femmes des HPP ? En effet, la forte prévalence de cette mutation observée en Europe (5 à 10 % de la population) indique que cette mutation a apporté un avantage pour la survie de l'Homme au cours de l'évolution, peut-être par une diminution du risque hémorragique à l'accouchement.

- la mutation du facteur V Leiden est-elle un réel facteur de risque de thromboses chez la femme enceinte ?

- les HPP ayant une forte tendance à récidiver chez une femme, une prédisposition génétique est-elle en cause ?

3. OBJECTIFS

3.1. Objectif principal :

Déterminer la fréquence et les facteurs de risque des complications majeures du post-partum, hémorragies et thromboses, jusqu'à 3 mois après l'accouchement dans les maternités du Finistère.

3.2. Objectif secondaire :

- Déterminer un score prédictif d'hémorragie du post-partum (HPP) à partir de paramètres cliniques et biologiques recueillis de manière systématique à l'entrée en salle de travail pour toutes les femmes accouchant au CHU de Brest
- Déterminer la fréquence et les facteurs de risque de la MVTE de la grossesse en ante-partum,
- Décrire la pratique de la prophylaxie de la MVTE en post-partum en référence aux recommandations de bonne pratique professionnelle
- Evaluer l'observance des patientes vis-à-vis du traitement anticoagulant prophylactique

4. CONCEPTION ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

4.1. Méthodologie de la recherche :

Il s'agit d'une étude observationnelle analytique de type cohorte prospective multicentrique, regroupant l'ensemble des maternités du Finistère (CHRU de Brest, CH de Quimper, CH de Morlaix, CH de Landerneau, CH de Carhaix, Clinique Kéraudren, Clinique Pasteur), avec constitution d'une collection biologique.

Cette étude permet d'étudier l'ensemble des femmes exposées au risque d'HPP et de MVTE du post-partum en incluant les maternités de niveau 1 à 3, sans sélection des cas. Le caractère prospectif de l'étude doit permettre une analyse plus fine des expositions dans cette population particulière de femmes (facteurs de risque liés au terrain, à l'accouchement, aux événements du post-partum ...).

Les événements d'intérêt sont l'HPP et la MVTE.

Les facteurs de risque et les variables prédictives potentielles systématiquement recherchées sont cliniques et biologiques.

4.2. Nature des soins évalués :

- **HPP** : une HPP est définie comme une hémorragie issue de la filière génitale, survenant dans les 24 heures qui suivent la naissance, et dont les pertes estimées dépassent 500 mL pour un accouchement par voie basse, évaluée à l'aide d'un sac de recueil, et 1000 mL lors d'une césarienne.

- **MVTE** : thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et/ou embolie pulmonaire symptomatique, et documentée par écho-doppler, angioscanner ou scintigraphie durant les 3 mois suivant l'accouchement. Le diagnostic de MVTE du post-partum sera validé par un groupe d'experts de la MVTE.

4.3. Critères d'Evaluation

Critères d'évaluation Principaux :

- HPP définies par le volume des pertes sanguines jusqu'à 48 après l'accouchement et/ou le poids des compresses recueillis lors de l'accouchement, et/ou le diagnostic du clinicien,
- Evènements thromboemboliques symptomatiques (confirmés et documentés) jusqu'à 3 mois après l'accouchement.

Variables recueillies :

- Traitement spécifique de l'HPP : transfusion, médicaments, chirurgie,
- Les facteurs cliniques : l'indice de masse corporel, l'âge, la parité, les modalités d'accouchement, le terme d'accouchement, le poids de naissance, la gémellité, la quantité de liquide amniotique, l'antécédent d'HPP, la durée du travail, des pathologies de l'hémostase congénitales ou acquises, ainsi que des anomalies de rétraction de l'utérus,
- Groupe sanguin,
- Données d'anamnèse concernant en particulier les antécédents personnels et familiaux, le déroulement de la grossesse, l'exposition médicamenteuse durant la grossesse,
- Traitements de prophylaxie de MVTE,
- Observance de la prophylaxie de MVTE,
- Traitements d'intérêt pour la MVTE et l'HPP,
- Données socio-économiques,
- Les facteurs biologiques : bilan d'hémostase (NFS, Plaquettes, TCA...), Fibrinogène, D-Dimères si dosé au cours du soin.

4.4. Déroulement de la recherche

4.4.1 Inclusion

L'information des parturientes sur la présente étude se fera par les sages-femmes, les investigateurs ou les obstétriciens lors des consultations de suivi de grossesse, pendant le séjour de maternité, ou exceptionnellement au plus tard au contact téléphonique à 3 mois (cas particuliers).

Cas général :

Au cours des consultations de suivi, la sage-femme, l'investigateur ou l'obstétricien délivrera une information orale à la femme sur l'étude et lui remettra le formulaire d'information écrit. La patiente aura ainsi le délai de réflexion nécessaire et l'opportunité de poser ses questions relatives à l'étude au cours de ses différentes visites. Sa non-opposition sera recueillie dès sa décision prise. L'information portera sur la collecte de ses données médicales (cf. Annexe 4), la réalisation d'une collection biologique (plasmathèque pour CHRU de Brest et DNA-thèque pour tous les sites). Un consentement spécifique pour la constitution de la DNA-thèque lui sera demandé.

La sage-femme, l'investigateur ou l'obstétricien vérifiera les critères de non-inclusion :

- Femme ayant exprimé son opposition à l'étude.
- Mineure < 16 ans
- Mineure ≥ 16 ans avec impossibilité de recueillir le consentement d'au moins un parent.

Remarque : On entend donc par « Visite d'Inclusion » **le recueil de la non-opposition** de la patiente, ce qui ne correspondra pas systématiquement à la date du recueil des données et/ou à la date de prélèvement et/ou à la date d'accouchement.

Une attestation de cette non opposition sera datée et signée par la sage-femme ou l'obstétricien ayant colligé l'information et la participation de la patiente à l'étude figurera dans son dossier médical.

Le consentement pour la constitution d'une DNAtèque sera recueilli par la sage-femme ou l'obstétricien. Il sera daté et signé par ces derniers ainsi que par la patiente (*et par les parents ou tuteurs légaux si applicable*).

Cas particuliers :

- Non opposition et consentement après accouchement :

Pour les femmes ayant accouché et pour lesquelles la non-opposition et/ou le recueil de consentement n'a pu être obtenu avant l'accouchement pour diverses raisons :

- o Prise en charge en « urgence »,
- o contexte d'accouchement inapproprié
- o suivi de grossesse « hors maternité »,
- o décision non prise,
- o etc...

Dans cette situation, l'information et/ou le recueil de la non-opposition et/ou du consentement seront effectués après l'accouchement, le plus rapidement possible par la sage femme, l'investigateur ou l'obstétricien.

Dans le cas du refus de la patiente ou si la non-opposition et/ou le consentement ne peuvent être obtenus, les prélèvements éventuellement effectués lors de l'admission en salle d'accouchement ne pourront faire l'objet d'une analyse/conservation et seront détruits.

Remarque : ce prélèvement ne représente qu'une quantité minime de sang (14 ml)

- Mineures :

Pour les mineures ≥ 16 ans au moment du recueil de la non-opposition, un document spécifique sera remis à la patiente et à ses parents. L'accord de la patiente et d'au moins un de ses parents seront nécessaires pour permettre l'inclusion de la patiente et l'utilisation de ses prélèvements. Par la suite, toutes les démarches seront entreprises pour obtenir l'accord du parent manquant. C'est la non-opposition de la mineure qui primera sur celle des parents.

Prélèvements :

Pour toutes les patientes accouchant dans un centre participant, à l'exception de celles ayant exprimé un refus du consentement génétique, un prélèvement sera effectué (tube EDTA – 7mL). L'extraction d'ADN sera réalisée dans la semaine suivant le prélèvement (et au plus tard dans le mois si le prélèvement est congelé à – 80°C en attendant l'extraction). Les analyses génétiques seront réalisées ultérieurement sous couvert du consentement de la patiente.

Pour toutes les patientes accouchant au CHRU de Brest, à l'exception de celles ayant exprimé leur opposition à l'étude, un prélèvement sanguin aura lieu dès l'entrée de la femme en salle d'accouchement, lors de la pose de la voie d'abord veineux (au bloc opératoire en cas de césarienne), ou dans le service de maternité, à l'occasion du bilan systématique.

Le prélèvement sanguin comportera :

En salle de naissance

- un tube sur EDTA – 5 mL pour l'hémogramme
- un tube sur citrate – 5 pour les analyses d'hémostase de routine (TP, TCA, fibrinogène et D-Dimères si nécessaire pour le soin)
- Trois tubes sur citrate – 2,7 mL pour constitution de la plasmathèque
- un tube sur EDTA – 7mL pour l'analyse génétique si applicable (cf- ci-dessus).

L'hémogramme et les analyses d'hémostase de routine seront effectués en temps réel dès réception au laboratoire du CHRU de Brest.

La collection biologique de plasma sera réalisée dans les 3 heures après réception des tubes. Pour des raisons logistiques, la constitution de la plasmathèque ne concernera que les patientes admises au CHRU de Brest.

La collection biologique (plasma et ADN) sera réalisée par le CRB du CHRU de BREST et intégrée dans la collection « thrombose » déclarée au Ministère sous le N° 2008-214 et la collection « hémorragie post partum » sous le numéro DC-2009-925.

4.4.2. Suivi à court terme

Les données relatives au déroulement du travail, et de l'accouchement, ainsi que la survenue éventuelle de complications, dont bien sûr la survenue d'une HPP, seront systématiquement recueillies à partir des dossiers obstétricaux revus quotidiennement par un technicien de recherche clinique, pour toutes les femmes éligibles.

Les données complémentaires qui n'auraient pas été recueillies lors de la visite du 9ème mois ou qui ne seraient pas disponibles dans le dossier obstétrical seront recherchées par un entretien direct avec la patiente lors de son séjour en maternité. Concernant les antécédents familiaux de phlébite et d'embolie pulmonaire, un questionnaire sera remis à la patiente lors de son séjour en maternité, ces données seront récupérées lors de l'entretien téléphonique à 3 mois. Un carnet de suivi de traitement lui sera également remis en cas de prise d'anticoagulant. Ce dernier devra être retourné au centre par courrier pré-affranchi.

Lors de cet entretien, le (la) technicien(e) de recherche clinique recueille les coordonnées téléphoniques et/ou mail de la patiente. Un rendez-vous téléphonique est programmé à trois mois pour le recueil des informations concernant le post-partum; le moment du contact est proposé en accord avec la patiente pour limiter la

gêne liée à l'entretien téléphonique et améliorer la qualité de l'entretien. Si la patiente ne peut prévoir son emploi du temps en particulier professionnel, un premier contact par téléphone ou mail est proposé pour organiser le rendez-vous téléphonique.

En cas de prescription de traitement anticoagulant préventif, la patiente reçoit un auto-questionnaire concernant le suivi du traitement (Cf. annexe N°2, Carnet de suivi de traitement).

La patiente reçoit une carte portant les coordonnées des personnes chargées de l'étude. Le médecin traitant est averti de la participation de la patiente à l'étude et reçoit les coordonnées des personnes chargées de l'étude.

4.4.3. Suivi à 3 mois

Un contact téléphonique a lieu 3 mois après l'accouchement.

Un questionnaire standardisé est utilisé permettant de recueillir les données concernant les événements médicaux et chirurgicaux du post-partum, la reprise des activités, la reprise éventuelle d'une contraception et ses modalités.

Actions	Pré-inclusion (Pendant grossesse ou en salle d'accouchement)	Salle d'accouchement	Séjour en maternité	M 3 (Entretien téléphonique)
Information par l'investigateur, obstétricien ou sage-femme et Non opposition	X	X <i>si non fait avant</i>	X <i>si non fait avant</i>	X <i>si non fait avant</i>
Consentement pour la biothèque	X	X <i>si non fait avant</i>	X <i>si non fait avant</i>	
Plasmathèque		X	X <i>si non fait avant</i>	
DNathèque		X	X <i>si non fait avant</i>	
Recueil de données (dossier médical)	X	X	X	
Recueil de données (entretien individuel)			X	X
Recueil des auto-questionnaires si traitement préventif par anticoagulants				X

Tout symptôme ou signe clinique susceptible d'évoquer un événement thromboembolique veineux sera systématiquement recherché lors de cet entretien.

La réalisation d'examens diagnostiques de MVTE sera également recherchée, et si des examens ont été réalisés, les compte-rendus seront récupérés. De même tout compte-rendu d'hospitalisation en rapport avec la survenue d'un événement thromboembolique sera récupéré et les modalités du traitement anticoagulant mis en route seront renseignées.

4.4.4. Procédure spécifique

Les entretiens en post-partum immédiat et à 3 mois (par téléphone) seront réalisés par les Techniciens de Recherche Clinique. Néanmoins, il n'est pas impossible que ces derniers soient confrontés à des problèmes de santé exprimés par les patientes. Dans ce cas, il est prévu que ces derniers orientent la patiente vers un médecin ou une sage-femme dans les meilleurs délais.

Egalement, en cas de problème de santé exprimé par une patiente, les médecins Investigateurs et les sages-femmes se tiendront à disposition pour répondre aux questions en consultation ou par téléphone. Une prise charge spécifique pourra être réalisée, si nécessaire.

5. POPULATION ETUDIEE

5.1. Description de la population source

La population d'intérêt est constituée de toutes les femmes enceintes accouchant dans une maternité du Finistère.

Modalités pratiques de recrutement :

Quotidiennement, du Lundi au Vendredi, les techniciens d'étude cliniques en charge de cette étude, auront accès à tous les accouchements ayant eu lieu sur le site. Ils vérifieront que les patientes ayant donné leur non opposition à la participation de l'étude HEMOTHEPP et celles ayant consenti au prélèvement génétique, ont été prélevées en salle d'accouchement sur le CHRU de Brest, puis iront compléter le recueil de données à partir du dossier médical et de l'entretien individuel.

5.2. Nombre de sujets

10 000 accouchements sont attendus par an dans le Finistère, soit un total de 20 000 femmes recrutées sur 2 ans. En incluant 20 000 femmes, nous devrions pouvoir étudier au moins 700 HPP et entre 10 et 60 épisodes thrombotiques veineux du post-partum. Dans les analyses multivariées, 10 évènements par variable sont nécessaires dans le modèle final. Ainsi, pour les HPP, nous pouvons espérer étudier 20 paramètres, et pour la MVTE, nous pourrions étudier 6 variables dans le modèle.

Parmi ces 20 000 femmes attendues, les mineures représentent moins de 1% et le nombre de mineures de moins de 16 ans est très faible. Au vue des difficultés législatives et du retentissement infime sur l'étude pour l'inclusion des femmes < 16 ans, nous ne prévoyons pas de les inclure.

5.3 Critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion :

- Toute femme accouchant et prise en charge dans un des Services de Gynécologie Obstétrique d'une maternité du Finistère.
- Femme \geq 16 ans au moment du recueil de la non-opposition.
- Pour les patientes mineures : accord de la patiente et d'au moins un de ses parents.
- Tous les accouchements \geq 15 semaines d'aménorrhée.

Critères de non-inclusion :

- Accouchement à domicile (le questionnaire d'inclusion ne peut être renseigné).
- Opposition exprimée à la participation à cette étude.
- Accouchement sous X.

- Parent(s) de la mineure non informé(s) de la grossesse de la patiente.

5.4 Faisabilité

Etant donné le faible risque de l'étude et des contraintes associées (contact téléphonique et entretien en maternité), peu de refus sont envisagés. Par ailleurs cette étude prolonge l'étude HPP-IPF : étude de soin courant débutée le 8 novembre 2011, dont l'objectif était de déterminer le caractère prédictif ou non du pourcentage des plaquettes immatures (IPF) dans l'HPP. Cette étude, basée sur la même logistique et la même population, mais limitée au CHRU de Brest, fonctionne bien et a permis d'inclure près de 3000 patientes et on relève à ce jour très peu de refus et de données manquantes. Par ailleurs, dans l'enquête de périnatalité 2010, de méthodologie similaire, associant une étude de dossier médical à un entretien avec les parturientes, les dossiers incomplets ou vides ne représentent que 4.1% (pour environ 15 000 femmes concernées). Nous ne prévoyons donc pas d'impact négatif susceptible de pénaliser la recherche en termes d'effectif.

5.5 Contraintes pour le patient

L'étude comprend un questionnaire sur les données socio-démographiques des femmes, les antécédents personnels et le déroulement de la grossesse. Le questionnaire comprend également des questions sur les antécédents familiaux. Cette étude attire l'attention des femmes sur le risque de complications du post-partum, ce qui peut générer un stress supplémentaire chez ces patientes.

Si elles ne s'y opposent pas, les patientes auront un prélèvement en salle d'accouchement pour la réalisation d'une plasmathèque et pour celles qui l'acceptent une DNAtèque. Ce prélèvement ne devrait pas entraîner de ponction veineuse supplémentaire et ne représente qu'une quantité minimale de sang (14 ml). Il sera réalisé tant que possible lors du prélèvement fait de façon systématique à l'entrée en salle d'accouchement et pourra être réalisé ultérieurement pour la DNAtèque. L'étude génétique prévue ultérieurement à la recherche d'anomalies associées au risque de MVTE, impliquera une information et une réflexion respectueuses des attentes et croyances de la patiente. L'entretien sera donc réalisé avec empathie, dans le respect de la personne interrogée et le respect de la confidentialité.

Enfin, le suivi à 3 mois ne nécessite qu'un contact téléphonique avec les patientes. Certaines d'entre-elles auront repris une activité professionnelle et ne seront donc pas forcément disponibles pour répondre au questionnaire standardisé. Un rendez-vous sera convenu à l'avance pour occasionner le moins de gêne possible.

6. MODALITES DE RECRUTEMENT ET D'INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES

L'information est donnée si possible au cours des consultations de suivi de grossesse à la maternité. A défaut, l'information sera donnée à l'entrée en salle d'accouchement ou après l'accouchement, lors du séjour à la maternité et exceptionnellement au plus dans les 3 mois suivant l'accouchement.

La patiente précise sa non-opposition à la recherche, et un consentement spécifique est demandé pour la réalisation de la DNA-Thèque avec analyse génétique ultérieure.

Quatre formulaires d'information de non opposition et deux formulaires de consentement sont ainsi réalisés (Cf. annexe 4) :

- Un formulaire de non opposition incluant le bilan biologique, plasmathèque en salle d'accouchement (concernant le centre du CHRU de Brest),
- Un formulaire de non opposition pour les autres centres ne pouvant réaliser ce bilan biologique,
- Un formulaire de non opposition parents pour les mineures incluant le bilan biologique, plasmathèque en la salle d'accouchement (concernant le centre du CHRU de Brest),
- Un formulaire de non opposition parents pour les mineures pour les autres centres ne pouvant réaliser ce bilan biologique,
- Un formulaire de consentement pour l'accord du prélèvement génétique pour les patientes.
- Un formulaire de consentement pour l'accord du prélèvement génétique pour les parents des patientes mineures.

7. STATISTIQUES

7.1. Responsable de l'Analyse et lieu de conservation des données

L'analyse des données est confiée au CIC 0502. Le responsable de l'analyse est Emmanuel NOWAK.

Les analyses seront réalisées avec le logiciel SAS.

7.2. Contrôle de qualité

- ⇒ Edition des données et recherche de résultats aberrants ou incohérents
- ⇒ Recherche des doublons basée sur les initiales du nom, prénom, date de naissance, sexe
- ⇒ Retour aux données sources pour vérification des données
- ⇒ Procédure de validation des modifications
- ⇒ Données manquantes : demande de renseignement adressée au médecin ayant pris en charge le patient.
- ⇒ Gel de la base.

Tout sera fait pour limiter au maximum les données manquantes : questionnaire basé sur le dossier médical de maternité, vérification régulière de l'exhaustivité des inclusions en relation avec les secrétariats des Maternités, contrôle régulier de l'exhaustivité de la plasmathèque (pour le CHRU de Brest), récupération prospective quotidienne des données du dossier médical, complété d'un entretien individuel des patientes, par des techniciens de recherche clinique spécialement formés à cette étude.

Par ailleurs, afin d'homogénéiser et de garantir la qualité du recueil des données dans chaque centre, il est prévu qu'un guide de saisie détaillé soit rédigé et mis à disposition des techniciens de recherche clinique. De plus une formation spécifique à l'étude sera effectuée pour chaque technicien de recherche clinique par des techniciens et des médecins référents de l'étude.

Il n'y aura pas de remplacement ou d'estimation sur les données manquantes mais cela ne pénalisera pas la recherche compte-tenu des moyens mis en œuvre pour la récupération des données.

7.3. Méthode d'analyse statistique :

7.3.1 Analyse descriptive de la population

Description des caractéristiques des sujets à l'aide des paramètres statistiques usuels (fréquences, moyennes, écart-types, médianes, quartiles).

7.3.2 Fréquence des événements d'intérêt

Le pourcentage de femmes ayant une HPP ou une MVTE du post-partum sera estimé ponctuellement et par intervalle de confiance à 95% (calcul exact à l'aide de la loi binomiale).

7.3.3 Etude des facteurs de risque

La prévalence de chacun des facteurs de risque ciblé sera estimée de la même façon, ainsi que la fréquence des prophylaxies en adéquation avec les recommandations.

Pour déterminer un score prédictif d'HPP, les méthodes statistiques utilisées seront l'analyse factorielle discriminante et/ou la régression logistique. On pourra également tenter d'établir des arbres de classification. La performance des modèles obtenus par analyse factorielle discriminante ou par régression logistique sera appréciée par des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics).

Si le nombre de cas d'HPP et/ou de MVTE est suffisant (au moins 10), une analyse de type cas-témoins pourra être envisagée pour la recherche de nouveaux facteurs de risque de MVTE du post-partum. Chaque cas sera apparié avec 5 témoins, sur les facteurs de risques reconnus. Les méthodes d'analyse seront celles classiquement utilisées dans cette situation : test de Mc Nemar, régression logistique conditionnelle si l'effectif permet une analyse multivariée.

8. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

8.1 Cahier d'observation

Un cahier d'observation sera ouvert par patient (Cf. document joint).

Les données cliniques et les résultats des examens sont consignés dans un cahier d'observation sous format papier.

L'implémentation et la gestion de la base de données se fera selon la procédure définie par le CIC qui prévoit d'identifier un responsable de la confection du masque de saisie, un responsable de la saisie, un responsable du data management et un responsable de l'analyse des données. La mise en place de la base de données nécessite l'accord de toutes ces personnes ainsi que l'accord des coordinateurs.

Les données seront saisies via le logiciel Capture System de Clinsight. L'accès aux données est sécurisé par mot de passe et la sauvegarde réalisée quotidiennement sur un serveur externe. Les données sont également rapatriées et sauvegardées sur le poste informatique du data-manager de l'étude (accès par mot de passe).

Les tests de contrôle de cohérence des données seront intégrés au format électronique. Une fonction d'audit est intégrée au cahier électronique permettant ainsi de suivre toute modification de données de l'étude. Cette fonction permet également d'identifier clairement la personne ayant fait la modification ainsi que la date. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire.

8.2 Circuit des données d'identification

Les données nominatives des patientes colligées dans le cadre de cette étude porteront sur les items suivants :

- Nom Marital / Nom de Jeune fille (*le cas échéant*) / Prénom
- Initiales (format 1 + 1)
- Numéro de téléphone de la patiente
- Adresse mail de la patiente

Le recueil de ces informations sera effectué par un TEC, sur un feuillet détachable du cahier d'observation, lors du séjour en maternité des patientes.

Ces données nominatives seront conservées et informatisées dans le centre qui assure le soin, indépendamment des données du cahier d'observation utilisées pour la recherche.

L'accès à ces données nominatives sera restreint au personnel autorisé à travailler sur le projet (TEC, Investigateur, sages-femmes...) et ayant signé un accord de confidentialité, si de part sa fonction, il n'est pas automatiquement soumis au secret médical/professionnel.

→ Gestion des données nominatives lors du contact téléphonique à 3 mois :

Afin d'éviter la circulation de ces données sensibles, les contacts téléphoniques seront réalisés à partir des maternités où les patientes auront accouché, par le personnel autorisé à travailler sur l'étude (TEC, Investigateurs....).

Les données nominatives nécessaires aux contacts téléphoniques pourront être récupérées de deux façons :

- En utilisant les feuillets détachables des CRF papier.
- En créant une base de données regroupant les informations nominatives et le numéro d'identification de la patiente. L'accès à cette base sera limité aux personnes effectuant le contact téléphonique des patientes.

→ Gestion des données nominatives lors de la création de la base de données clinico-biologiques :

L'informatisation des données permettra un recoupement optimal entre la base de données cliniques et la base de données biologiques nominatives (extraite du logiciel d'analyses biologiques du CHRU de Brest).

Une fois cette base de données clinico-biologiques créée, elle sera à nouveau rendue « non-identifiable » par la suppression de toutes les informations nominatives des patientes. Seuls les numéros de l'étude seront conservés. Cette base sera également stockée/informatisée indépendamment des données nominatives.

8. 3. Archivage des données :

Tous les cahiers et documents de l'étude devront être conservés dans une armoire fermée à clé, et archivées par l'investigateur après la fin de la recherche jusqu'à 10 ans.

9. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données sources sont colligées dans un cahier d'observation (Cf. annexe 4).

Les personnes ayant un accès direct prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises par les intervenants seront rendues codées.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seule la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

10. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

La prise en charge des personnes se fera conformément à la déontologie et aux recommandations médicales.

L'investigateur s'engage à ce que cette étude soit réalisée en conformité avec la loi de santé publique n°2004-806 du 9 août 2004.

Cette étude bénéficiera du soutien opérationnel du CIC avec la mise de Techniciens de Recherche Clinique pour les inclusions au CHRU de Brest, au CHIC de Quimper, dans les cliniques, au CH de Landerneau, Morlaix et Carhaix.

11. ASPECT ETHIQUES ET LEGAUX.

11.1. Obligations légales.

- Rôle du gestionnaire
Le CHRU de Brest est le gestionnaire de cette recherche conformément au 2^{ème} alinéa de l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique.
Le Gestionnaire enregistre cette recherche à l'ANSM et soumet le dossier à l'avis du Comité de Protection des Personnes Ouest 6.
- Soumission au CPP
L'avis du CPP est notifié dans la note d'information donnée aux personnes concernées.
- Déclaration CNIL
Un avis concernant la mise en œuvre du traitement des données nécessaire à la réalisation de l'étude sera demandé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), puis

sera suivi d'une demande d'autorisation à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) relative au traitement des données à caractère personnel ayant pour finalité la recherche en soins courants.

Les informations relatives aux droits des personnes participant à cette recherche sont intégrées dans la note d'information.

11.2. Modification de la recherche.

Toute modification substantielle au protocole de l'étude devra être notifiée au Comité de Protection des Personnes Ouest 6 par le gestionnaire afin de vérifier que les modifications proposées n'altèrent à aucun moment les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche.

11.3. Courrier d'information et de non opposition (annexes 4)

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment. Toutes ces informations figureront sur un formulaire d'information et de non opposition remis au patient.

11.4. Rapport final.

Le rapport final de la recherche sera écrit par l'investigateur en collaboration avec le statisticien. Après la fin effective de la recherche, il sera remis au gestionnaire dans les meilleurs délais.

11.5. Publication et propriété des données

Le CHRU de Brest est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans accord préalable. Les termes de « CHU de Brest » doit apparaître dans l'adresse des auteurs.

12. BIBLIOGRAPHIE.

- 1 Fourne G, Collet F, Lasnier P, Seffert P. Usefulness of a collecting bag for the diagnosis of postpartum hemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004; 33: 229-34.
- 2 M.-H. Bouvier-Colle, avec le concours de M. Philibert, Épidémiologie de la mortalité maternelle en France, fréquence et caractéristiques, *Réanimation* 2007 ;16 :358-365
- 3 Alamia V, Meyer BA. Peripartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26: 385-98.
- 4 Ramanathan G, Arulkumaran S. Postpartum haemorrhage. *Current Obstet Gynecol.*2006;16: 6-13.
- 5 Ronsmans C, Graham WJ, on behalf of the Maternal Survival Series steering group. Maternal mortality: who, when, where, why. *Lancet* 2006;368:1189-200.
- 6 Boisseau N, Lhubat E, Raucoules-Aimé M. Hémorragies du post-partum immédiat. Conférences d'actualisation 1998, p 299-312, Elsevier, Paris, et SFAR
- 7 Goffinet F, Mercier F, Teyssier, Pierre F, Dreyfus M, Mignon A, Carbonne B, Lévy G, et l'ensemble du groupe de travail des RPC sur l'HPP. Hémorragies du post-partum : recommandations du CNGOF pour la pratique clinique (décembre 2004). *Gynécologie Obstétrique et fertilité* 2005 ; 33 : 268-274.
- 8 Haute Autorité en Santé : Recommandations pour la pratique clinique : Hémorragies du postpartum immédiat. Novembre 2004
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPP_rapport.pdf
- 9 Comité national d'experts sur la mortalité maternelle. Rapport sur la mortalité maternelle.
http://www.invs.sante.fr/publications/2006/mortalite_maternelle/index.html
- 10 Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;9713:500-512.
- 11 Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *Thromb Haemost* 2008; 6: 905-12.
- 12 Patel JP, Auyeung V, Patel RK, Marsh MS, Green B, Arya R, Davies JG. Women's views on and adherence to low-molecularweight heparin therapy during pregnancy and the puerperium. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2526-34.
- 13 Tessier V, Pierre F. Facteurs de risques au cours du travail et prévention clinique et pharmacologique de l'hémorragie du postpartum. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.*2004 ; Ddec 33 suppl 8 :4S29-4S56.
- 14 Oyelese Y, Scorza WE, Mastrolia R, Smulian JC. Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34: 421-41.
- 15 Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity : case control study. *Br Med J.* 2001;322:1089-93.
- 16 Simon L, Santi TM, Sacquin P, Hamza J Pre-anaesthetic assessment of coagulation abnormalities in obstetric patients: usefulness, timing and clinical implications.*Br J Anesth* 1997;78:678-83.
- 17 Bonnet MP, Basso O, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Rudigoz RC, Fuhrer R, Deneux-Tharoux C. Postpartum haemorrhage in Canada and France: a population-based comparison. *PLoS One.* 2013 Jun 24;8(6):e66882.
- 18 Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, Joseph KS. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Jul 16. doi:p11: S0002-9378(13)00739-4. 10.1016/j.ajog.2013.07.007
- 19 Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D; PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb*

Haemost 2007;5:266-73.

20 Guéguen P. Intérêt du taux de plaquettes immatures dans le diagnostic des thrombopénies de la grossesse. Etude prospective de 242 dossiers du CHU de Brest en 2008. Mémoire de fin d'études, Diplôme d'état de sage-femme. 2009.

21 Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD001689.

22 HAS 2004. Conférence de consensus. Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires.

23 SFAR 2005. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique (RPC).

24 Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. *American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines* (9th Edition). *Chest* 2012; 141:e691-e736S

25 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Guideline no.37. London:RCOG Press 2009.

26 Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, Bestion A, Desmurs-Clavel H, Ninet J, Gaucherand P, Rudigoz RC, Berland M, Champion F, Trzeciak1 MC. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2009; 145: 825–835

27 Chauleur C, Quenet S, Varlet MN, Seffert P, Laporte S, Decousus H, Mismetti P. 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. *Thrombosis Research* 2008; 122: 478–484.

28 Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJCM, Middeldorp JM, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S. Prophylaxis with lowdose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost* 2011; 9: 473–80.

29 Patel JP, Patel RK, Davies JG, Arya R. Prophylaxis with low-dose low molecular weight heparin during pregnancy and the puerperium: is it effective? A rebuttal. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1269–71.

30 Lindqvist PG, Bremme K, Hellegren M. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 648–653.

13. ANNEXES

ANNEXE 1 : LISTE DES INVESTIGATEURS ASSOCIES

Gynécologie-obstétrique

DUPRE Pierre-François
Gynécologie-obstétrique, CHU Brest
pierre-francois.dupre@chu-brest.fr
0298223423

COLLET Michel
Gynécologie-obstétrique, CH Landerneau
michel.collet@chu-brest.fr
0298223398

MULLER Matthieu
Gynécologie-obstétrique, CH Morlaix
mmuller@ch-morlaix.fr
0298626077

JACQUOT Matthieu
Gynécologie-obstétrique, CH Quimper
m.jacquot@ch-cornouaille.fr
0298526105

MARGIS Denis
Gynécologie-obstétrique, CH Carhaix
denis.margis@chu-brest.fr
0298992390

SALNELLE Gilles
Gynécologie-obstétrique, Clinique Keraudren, Brest
gilles.salnelle@wanadoo.fr
0298342470

CADOUR Claude
Gynécologie-obstétrique, Clinique Pasteur, Brest
ccadour@wanadoo.fr
02 98 44 88 26

HASSOUN Alain
Gynécologie-obstétrique, Clinique Pasteur, Brest
alain.hassoun@wanadoo.fr
0298462322

Centre d'investigations cliniques, médecine interne

LACUT Karine karine.lacut@chu-brest.fr
0298345006

MOTTIER Dominique dominique.mottier@chu-brest.fr
0298345007

DELLUC Aurélien aurelien.delluc@chu-brest.fr
[aurelien.delluc@chu-brest.fr/0298223396/Médecine Interne](mailto:aurelien.delluc@chu-brest.fr/0298223396/Médecine%20Interne)

MÉTHODOLOGISTES:

LACUT Karine karine.lacut@chu-brest.fr
0298345006

MOTTIER Dominique dominique.mottier@chu-brest.fr
0298345007

GALINAT Hubert hubert.galinat@chu-brest.fr
0298345119

LE GAL Grégoire gregoire.le-gal@chu-brest.fr
0298347349

DELLUC Aurélien aurelien.delluc@chu-brest.fr
aurelien.delluc@chu-brest.fr/0298223396/Médecine Interne

GROUPE D'EXPERTS DE LA MVTE

LACUT Karine karine.lacut@chu-brest.fr
0298345006

MOTTIER Dominique dominique.mottier@chu-brest.fr
0298345007

LEROYER Christophe christophe.leroy@chu-brest.fr
029834

BRESSOLLETTE LUC luc.bressollette@chu-brest.fr
0298347



HEMOTHEPP HEMOrragies et ThrombosEs du Post-Partum

Hémorragies et maladie veineuse thromboembolique du post-partum : Epidémiologie, Etudes des déterminants cliniques et biologiques

CAHIER DE SUIVI DE TRAITEMENT

Numéro de la patiente :

Initiales de la patiente : ___ - ___ (format N+P)

Date de naissance : (mois/année)

CHRU de Brest – v.2.2 du 24 Octobre 2014

Contacts CHRU de Brest

Médecins Coordinateurs HEMOTHEPP

Dr Brigitte PAN-PETESCH / Dr Emmanuelle LE MOIGNE

Mail : brigitte.pan-petesch@chu-brest.fr /
emmanuelle.lemoigne@chru-brest.fr

Tél : 02 98 14 50 01 Fax : 02 98 14 50 08

Gestionnaire

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
CHRU de Brest
2 avenue Foch – 29609 Brest cedex

Attaché de Recherche Clinique Coordonateur

Guillaume DRUGMANNE

Mail : etude-hemothepp@chu-brest.fr
Tél : 07 77 79 24 42

Médecin / Sage-femme Investigateur (-trice) de votre maternité

Maternité :

Nom - Prénom :

Mail : etude-hemothepp@chu-brest.fr

Tel :

Traitement anticoagulant

NOM :

DOSE : **Nbre Injections /Jour** :

DUREE de TRAITEMENT :

Une fois les injections terminées, merci de nous retourner votre carnet via l'enveloppe pré-timbrée qui vous a été fournie.



En cas de problème ou de question, contactez votre maternité.

Merci pour votre participation !!



ANNEXE 3 Questionnaire à 3 mois

ANNEXE 4 : Formulaires de non-opposition

Titre : Etude des facteurs de risque cliniques de maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) chez les femmes : implications sur la réduction des risques liés à la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire (EP) chez les femmes enceintes.

Mots clés : Embolie pulmonaire, maladie veineuse thrombo-embolique, grossesse, post-partum, scintigraphie, angioscanner thoracique, thrombophilie.

Résumé : Introduction: La stratégie diagnostique de l'EP au cours de la grossesse est incertaine du fait du manque d'études solides d'un point de vue méthodologique, et du risque lié à l'irradiation des examens diagnostiques (angioscanner thoracique et scintigraphie pulmonaire).

L'enjeu est donc de valider des stratégies performantes d'une part, et d'identifier des marqueurs cliniques permettant de réduire le recours aux examens irradiants d'autre part.

Notre premier objectif a été d'identifier les pièges au cours de la stratégie diagnostique de l'EP (baisse de la performance du dosage des D-dimères, des scores de probabilité clinique et de l'imagerie) au cours de la grossesse. Le deuxième objectif a été de comparer les performances diagnostiques et les risques des deux examens d'imagerie de référence que constituent la scintigraphie pulmonaire et l'angioscanner thoracique.

Le troisième objectif a été de valider une stratégie diagnostique permettant une réduction du recours aux examens irradiants (ajustement du taux de D-dimères sur la probabilité clinique).

Le dernier objectif a été de mettre en place un programme de recherche centré sur le poids des antécédents familiaux de MVTE, paramètre lui aussi susceptible de réduire le recours aux examens paracliniques.

Conclusion : Au terme de ces analyses, nous avons développé un programme de validation d'une stratégie diagnostique de l'EP chez la femme enceinte; en outre, l'identification d'un ajustement du taux de D-dimères sur la probabilité clinique ainsi que, en

Termes de perspective, sur les antécédents familiaux de MVTE a le potentiel de conduire à des stratégies diagnostiques moins irradiantes et plus performantes chez les femmes enceintes ayant une suspicion d'EP.

Title : Study of the clinical predictive risk factors of venous thromboembolic (VTE) disease in women : involvement in the risk reduction related to the diagnostic strategy of pulmonary embolism (PE) in pregnant patients.

Keywords : Pulmonary embolism, venous thrombo-embolism, pregnancy, post-partum, V-Q lung scan, computed tomography pulmonary angiography, thrombophilia.

Abstract : Introduction : The diagnostic strategy for PE during pregnancy is uncertain due to the lack of high quality studies and the risk of radiation exposure with computed tomography pulmonary angiography (CTPA) and ventilation-perfusion (V-Q) lung scan. The challenge is to validate diagnostic strategies, and to identify predictive factors to reduce the number of additional imaging tests with radiation exposure.

First, we aim to identify pitfalls during the diagnostic strategy of PE (the D-dimer assay threshold, clinical probability scores, imaging) during pregnancy. Second, our objective was to compare the diagnostic efficiency of CTPA and (V-Q) lung scan during pregnancy.

Third, our objective was to validate a diagnostic strategy which reduces the number of imaging tests (adjustment of the D-dimer level on the clinical probability). Finally, the last objective was to set up a research program focused on the weight of the family history of MVTE, that may also reduce the need of additional tests.

Conclusion : We identified an ongoing validation protocol with a new diagnostic algorithm in pregnant patients with PE suspicion ; Furthermore, identifying a D-dimer level adjustment as well as a family history of VTE can lead to more effective diagnostic strategies with less radiation exposure for pregnant women with suspected PE.