



HAL
open science

Suivi des grossesses et des accouchements des patientes sous traitement anticoagulant à la maternité régionale

A. Pinard de Nancy

Magali Salou

► **To cite this version:**

Magali Salou. Suivi des grossesses et des accouchements des patientes sous traitement anticoagulant à la maternité régionale A. Pinard de Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01732600

HAL Id: hal-01732600

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732600>

Submitted on 14 Mar 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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre

Du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Faculté de Médecine, Université Henri Poincaré

Par

Magali LAVELLE épouse SALOU

Le 31 Octobre 2007

**Suivi des grossesses et des accouchements
Des patientes sous traitement anticoagulant
A la maternité régionale A.Pinard de Nancy**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur P.Judlin

Président

M. le Professeur T.Lecompte

Juge

M. le Professeur D.Wahl

Juge

M. le Professeur H.Bouaziz

Juge

M. le Docteur O.Thiebaugeorges

Directeur de thèse

**SUIVI DES GROSSESSES ET DES ACCOUCHEMENTS DES
PATIENTES SOUS ANTICOAGULANTS
A LA MATERNITE A.PINARD DE NANCY**

Thèse de Médecine

Soutenue par

Magali LAVELLE épouse SALOU

Le 31 Octobre 2007

Travail du secteur Obstétrique - Maternité Régionale Adolphe Pinard
de Nancy (Pr P.JUDLIN)

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE –

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

• Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT –

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –

Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ayav AHMET

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Docteur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P.JUDLIN,
Professeur de Gynécologie-Obstétrique

*Vous nous faites l'honneur
de présider notre jury de thèse.*

*Votre gentillesse et votre
patience auront encadrées nos
années d'internat.*

*Que ce travail ne soit pas
seulement une sanction de fin
d'études, mais la preuve de notre
profond respect.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur T.LECOMPTE
Professeur d'Hématologie

*Vous nous faites l'honneur
d'être membre du jury de notre
thèse.*

*Soyez remercié de l'intérêt
que vous avez bien voulu porter à
ce travail, y consacrant une partie
de votre temps que nous savons si
précieux. Nous espérons avoir, un
jour, l'honneur de travailler avec
vous.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur D.WAHL
Professeur de Médecine Interne, Gériatrie
et Biologie du vieillissement

*Votre présence dans ce jury
est pour nous un honneur auquel
nous sommes très sensibles.*

*Veillez trouver ici le
témoignage de notre profond
respect et de notre sincère
reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur H. BOUAZIZ
Professeur d'Anesthésiologie et de
Réanimation Chirurgicale

*Vous nous faites l'honneur de
juger cette thèse.*

*Veillez trouver ici le témoignage
de notre profond respect et de notre
sincère reconnaissance*

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur O.THIEBAUGEORGES
Docteur en Gynécologie-Obstétrique

*Nous tenons à vous exprimer notre plus
profonde reconnaissance pour nous avoir
encadrés dans ce travail.*

*Vous avez toujours su nous guider et être
à notre écoute tant sur le plan professionnel que
personnel.*

*Nous espérons, avoir toujours l'honneur
de travailler avec vous.*

A MES MAITRES D'INTERNAT ET A CEUX QUI ONT PARTICIPE A MA
FORMATION:

- Le Professeur G.GROSDIDIER

- Les Professeurs JL.BOUTROY, M.SCHWEITZER

- Les Professeurs F.GUILLEMIN, et F.MARCHAL, le
Docteur JL. VERHAEGHE

- Le Docteur P.MANINI,

- Le Docteur P.DROULLE,

- Le Docteur L.PANNEQUIN,

- Le Docteur JP.RAGAGE

-Le Docteur E.WELTER

Et à leurs équipes

A mon mari Loïc, à mes côtés depuis un peu plus de 8 ans, mon meilleur soutien, sans faille, constant, notamment lors de ces 5 dernières années particulièrement difficiles. J'espère que l'avenir nous permettra d'exaucer au plus vite notre vœu le plus cher. Trouve ici le témoignage de mon amour.

A mes parents, je vous dois tout ce que je suis. C'est avec tout mon amour et ma reconnaissance que je vous dédie ce travail.

A mon frère, que j'admire depuis ma naissance, un précieux allié lors de l'élaboration de cette thèse : mon SOS informatique préféré, mon faiseur de statistiques !

à son épouse Isabelle et à mon neveu Antoine, je me fais une joie d'avoir un peu de ma famille égarée de notre sud-ouest natal dans la région messine.

A mes grand-mères, A feu mes grand-pères,

Vous êtes, vous étiez, si fiers d'avoir une petite-fille médecin.

A mes cousins Olivier et Christophe,

A Delphine et Zia, ma filleule unique et préférée

A ma tante Nadine et mon oncle Christian,

A Sandra et Sabine, mes amies depuis 20 et 30 ans ! Les années et la distance géographique n'ont pas eu raison de notre amitié. Vous êtes celles qui me connaissent le mieux.

A Charlotte, Claire et Magali, vous êtes mes fidèles alliées, mes meilleures collègues à qui je dois tant ! J'admire chacune d'entre vous et je ne sais comment vous remercier d'avoir été tout simplement à mes côtés.

A Jessica, à qui je dois mes plus gros délires nancéiens, à qui je peux tout confier.

A Caroline et Anne, à nos fous rires verdunois, à nos soirées d'internat « Mug, Champagne, télé »

Au professeur J.Hubert et au docteur O.Levantal, mes héros du quotidien, je n'ai eu pas l'occasion de travailler avec vous mais j'ai pu bénéficier de la qualité de votre travail et de vos valeurs humaines.

A Valérie, Cyril et au troisième Hostein en cours de fabrication,

A Hervé, le plus désopilant carabin rustique de Bordeaux

A l'ensemble de l'équipe de la maternité A. Pinard de Nancy,

Pour leur accueil bienveillant, la qualité et la rigueur de leur travail, leur bonne humeur, l'expression de ma vive gratitude et de mon amitié

aux équipes de sages-femmes des services de grossesses pathologiques et de la salle de naissance, qui m'ont connu « jeune interne », qui m'ont soutenu lors de mes premiers balbutiements, et qui étaient tout aussi à mes côtés en fin d'internat

à Mmes MAGI et PIRSON, super-secrétaires, toujours disponibles pour me dépanner en cas de problème d'ordres administratifs, organisationnel, interlocutrices hors-pair avec notre hiérarchie

aux sages-femmes et secrétaires du service d'échographie de Nancy.

plus particulièrement aux Docteurs Marie-Odile DELAPORTE et Annie ZACCABRI, vous êtes mes modèles, vous m'avez témoigné de votre soutien et de votre sympathie lors des moments difficiles. Vous me manquez chaque jour dans mon travail.

A l'ensemble de l'équipe de la maternité et du service de gynécologie de Verdun

Pour leur extrême gentillesse et leur accueil toujours chaleureux. Je ne vous oublierai jamais.

Aux docteurs L.Pannequin et M.Jabour qui ont accompli la lourde tâche de me redonner confiance.

Aux sages-femmes et infirmières, qui m'ont choyé pendant ce semestre d'hiver, pour l'ambiance si familiale de ce service.

A l'équipe de Chirurgie du Centre de Lutte contre le Cancer A. Vautrin – CHU de Nancy :

Pour leur accueil bienveillant, leur disponibilité, la grande qualité et rigueur de leur travail, hommages respectueux :

à M. le Professeur F.Guillemain,

à M. le Professeur F.Marchal

à M. le Docteur JL.Verhaeghe

A l'équipe de la maternité et du service de gynécologie Bel Air de Thionville

Je me fais une joie de travailler avec vous. Merci pour votre accueil.

SERMEN(T)

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

LISTE DES ABREVIATIONS

- AG anesthésie générale
- ANAES Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- ALR anesthésie locorégionale
- APD analgésie péridurale
- ATM antithrombine
- AVB accouchement voie basse
- AVK anti-vitamine K
- BEA ballonnet extra-amniotique
- Ca ++ ion calcium ionisé
- DPIO décollement du pôle inférieur de l'oeuf
- EP embolie pulmonaire
- FCS fausse-couche spontanée
- FvW facteur de von Willebrand
- FVL facteur V de leiden
- HAS Haute Autorité Sanitaire
- HBPM héparine de bas poids moléculaire
- Hgie PP Hémorragie du post-partum
- HNF héparine non fractionnée
- HRP hématome rétroplacentaire
- IVSE intra-veineux à la seringue électrique
- MFIU mort fœtale in utero
- MTEV maladie thromboembolique veineuse
- protéine Ca protéine C activée
- PE pré-éclampsie
- PTM prothrombine
- RCIU retard de croissance intra-utérin
- SAPL syndrome des anticorps anti-phospholipides
- TIH thrombopénie induite par l'héparine
- TVP thrombose veineuse profonde

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	24
1. MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE PENDANT LA GROSSESSE.....	25
1.1 Physiopathologie de la maladie thromboembolique pendant la grossesse.....	25
1.2 Epidémiologie de la maladie thromboembolique lors de la grossesse.....	27
1.3 Diagnostic de la MTEV lors de la grossesse.....	28
1.4 Facteurs cliniques, liés à l'environnement.....	31
a. Age	31
b. Parité	32
c. Césarienne.....	32
d. Obésité et tabac.....	32
1.5 Facteurs de risque constitutionnels : la thrombophilie.....	33
a. Définition de la thrombophilie selon l'HAS.....	33
b. Paramètres biologiques pour le diagnostic de thrombophilie selon l'HAS	33
- Paramètres biologiques non contestés pour le diagnostic de thrombophilie.....	33
- Paramètres biologiques non consensuels pour le diagnostic de thrombophilie.....	34
c. Thrombophilie et risques thromboemboliques.....	34
1.6 Facteurs de risque biologiques d'une maladie thromboembolique veineuse acquise selon l'HAS	35
1.7 Synthèse : catégories de maladie thromboembolique veineuse maternelle selon l'HAS et la SFAR.....	35
2. PATHOLOGIE VASCULAIRE PLACENTAIRE.....	37
2.1 Généralités.....	37
2.2 Fausses-couches spontanées	37
2.3 Hématomes rétro-placentaires.....	38
2.4 Retard de croissance intra-utérin.....	38
2.5 Pré-éclampsie et éclampsie	39
2.6 Synthèse.....	39

3. RECOMMANDATIONS PUBLIEES.....	40
3.1 Conférence de l’HAS : moyens thérapeutiques et modalités d’utilisation des anticoagulants en fonction des indications retenues.....	40
3.2 Rappel des recommandations nord-américaines.....	42
a. Prise en charge des patientes recevant un traitement par antivitamines K au long cours.....	42
b. Traitement de la maladie thromboembolique pendant la grossesse.....	42
c. Prévention de la maladie thromboembolique pendant la grossesse.....	42
d. Thrombophilie et complication de la grossesse.....	43
e. Prophylaxie des patientes avec valves cardiaques.....	44
3.3 Recommandations de la SFAR	44
3.4 Recommandations de JC.Gris : patientes thrombophiliques sans antécédents thromboemboliques, avec antécédents de fausse-couche récidivantes ou de pathologies gravidiques.....	45
4. ANTICOAGULANTS ET LEURS COMPLICATIONS.....	46
4.1 Héparine non fractionnée.....	46
4.2 HBPM.....	47
a. généralités.....	48
b. méta-analyse de I.A Greer et C. Nelson-Piercy.....	48
c. étude rétrospective multicentrique française de J.Lepercq.....	50
4.3 Anti vitamines K.....	51
4.4 Danaparoïde.....	52
4.5 Hirudine recombinante.....	52
4.6 Fondaparine.....	52
5. PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE DES PATIENTES SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT	53
5.1 Généralités.....	53
5.2 Anesthésie péri médullaire et héparines non fractionnées.....	53
5.3 Anesthésie péri médullaire et héparines de bas poids moléculaire.....	54
5.4 Synthèse.....	54

6. GESTION DES ACCOUCHEMENTS DES PATIENTES SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT .	56
7. MATERIEL ET METHODE	59
7.1. Population étudiée.	59
7.2 Population témoin.	59
7.3 Analyse statistique.	59
8. RESULTATS.	61
8.1 Facteurs de risques thromboemboliques de la population étudiée.	61
8.2 Indications des anticoagulants.	63
8.3 Types d'anticoagulants employés.	63
8.4 Trimestre d'introduction des anticoagulants	63
8.5 Complications	64
8.6 Accouchements des patientes sous anticoagulants	65
8.7 Anesthésie des patientes	67
8.8 Cas des treize patientes sous anticoagulants à dose curative.	68
a. cas cliniques.	68
b. synthèse.	72
8.9 Cas des patientes sous anti coagulants à dose prophylactique.	72
8.10 Adéquation des pratiques aux recommandations	73
8.11. Post-partum.	75
a. Prescription à la sortie de la maternité.	75
b. Suivi des patientes.	76
9.DISCUSSION.	77
9.1 Etapes de notre études.	77
9.2 Intérêts et limites de notre étude	77
9.3 Comparaison de nos données avec celles de la littérature.	78
a. Indications.	78
b. Emploi des anticoagulants en antépartum.	79
c. Accouchements des patientes sous anticoagulants.	82

d. Cas des patientes traitées à doses efficaces.....	85
e. Cas des patientes traitées à dose unique d'HBPM à but prophylactique.....	86
f. Adéquation aux recommandations.....	87
g. Post-partum.....	87
CONCLUSION.....	88
BIBLIOGRAPHIE.....	89
ANNEXES.....	93

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse est une des principales causes de mortalité maternelle dans les pays occidentaux. Dans les pays anglo-saxons [1], elle représente la première cause de décès maternel ; en France, elle provoque 5 à 10 décès par an (dont un tiers serait évitable) et représente la 4^{ème} cause de mortalité maternelle selon l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)[2].

La maladie thromboembolique veineuse est par ailleurs responsable d'une lourde morbidité chez la parturiente. Plus de 60% des patientes de moins de 40 ans développeront dans les 5 ans une maladie postphlébitique après un épisode de thrombose veineuse profonde traité [3,4]. La maladie post-phlébitique associe douleurs, varices, et troubles cutanés trophiques avec à terme des lésions eczématiformes et ulcères variqueux.

Dans le but de diminuer la mortalité et cette morbidité chez la femme enceinte, l'ANAES, actuellement nommé HAS haute Autorité Sanitaire et le club de périfoetologie ont organisé une conférence de consensus le 14 mars 2003 « thrombophilie et grossesse – Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires ».

Un des objectifs de cette conférence était de définir une population à risque pour laquelle une prophylaxie est recommandée. Ont été ensuite rédigées les recommandations sur la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques et des pathologies vasculaires placentaires.

Dans la même période, en 2004, l'American College of Chest Physicians a émis ses recommandations sur l'utilisation des agents anti-thrombotiques lors de la grossesse. [5]

Notre étude rappellera les caractéristiques de la maladie thromboembolique veineuse au cours de la grossesse afin de mieux appréhender les recommandations publiées.

Nous avons procédé à la description des patientes ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant et ayant accouché à la maternité Adolphe Pinard après la publication de ces recommandations pour les années.

Dans cette population, nous avons recherché les différentes indications, les différentes modalités du traitement anticoagulant, les différentes complications gravidiques, thromboemboliques, et iatrogènes survenues lors de la grossesse.

Pour ce qui concerne le per-partum, nous décrirons la prise en charge de l'accouchement de ces patientes : gestion du traitement anticoagulant, modalités d'accouchement et complications inhérentes.

Après recueil des différents données, nous avons étudié le suivi des recommandations de l'ANAES [2] et de la SFAR[6] par l'équipe médicale de la maternité A.Pinard.

Cette étude a également pour objectif de déterminer les modalités optimales des accouchements des patientes sous traitement anticoagulant en fonction de l'indication, de la prescription du traitement anticoagulant, des événements survenus lors de la grossesse et au-décours de l'accouchement.

I. LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE PENDANT LA GROSSESSE :

1.1 Physiopathologie de la phlébite lors de la grossesse

Le contexte d'apparition de la MTEV est défini par la triade de Virchow depuis 1854 : modification de la paroi vasculaire, stase sanguine, hypercoagulabilité. [7-9]

La grossesse favorise la stase veineuse. Lors des premiers mois, l'augmentation du taux d'œstrogènes provoque une dilatation veineuse alors qu'en fin de grossesse, l'utérus gravide comprime la veine cave inférieure. [9,10]

La grossesse entraîne des modifications de l'hémostase responsable d'une hypercoagulabilité et une hypofibrinolyse. Cet état d'hypercoagulabilité s'intensifie au cours de la grossesse pour atteindre son maximum avant l'accouchement. Ces modifications persistent pendant 6 à 8 semaines en post-partum. [11,12]

Parmi les modifications de la coagulation propres à la grossesse, on peut trouver :

- Une thrombopénie mal expliquée, liée à l'hémodilution, à une consommation augmentée, à un phénomène inflammatoire et à un turn-over par diminution de la demi-vie des plaquettes.
- Une augmentation de certains facteurs de la coagulation. Le taux de fibrinogène double, les facteurs VII et de Willebrand peuvent tripler. Les facteurs VIII et X peuvent atteindre 120% à 180% de leur valeur normale. Le facteur VII est activé en fin de grossesse. L'augmentation des facteurs II, V, et XII est modérée. [11-13]
- Diminution des facteurs inhibiteurs de la coagulation. Le taux d'antithrombine diminue de 15% et le taux de protéine S diminue de 40%. Les facteurs XI et XIII diminuent. Le taux de protéine C augmente à partir du deuxième trimestre mais la résistance à la protéine C activée augmente. [11-13]
- Une hypofibrinolyse. Les taux de plasminogène et de fibrinogène augmentent alors que le taux de t-PA diminue. Ces modifications favoriseraient l'hémostase lors de la délivrance. Les produits de dégradations de la fibrine PDF et les D-dimères augmentent pendant la grossesse. [11-13]

**Modifications gravidiques de la coagulation :
Augmentation des facteurs de la coagulation**

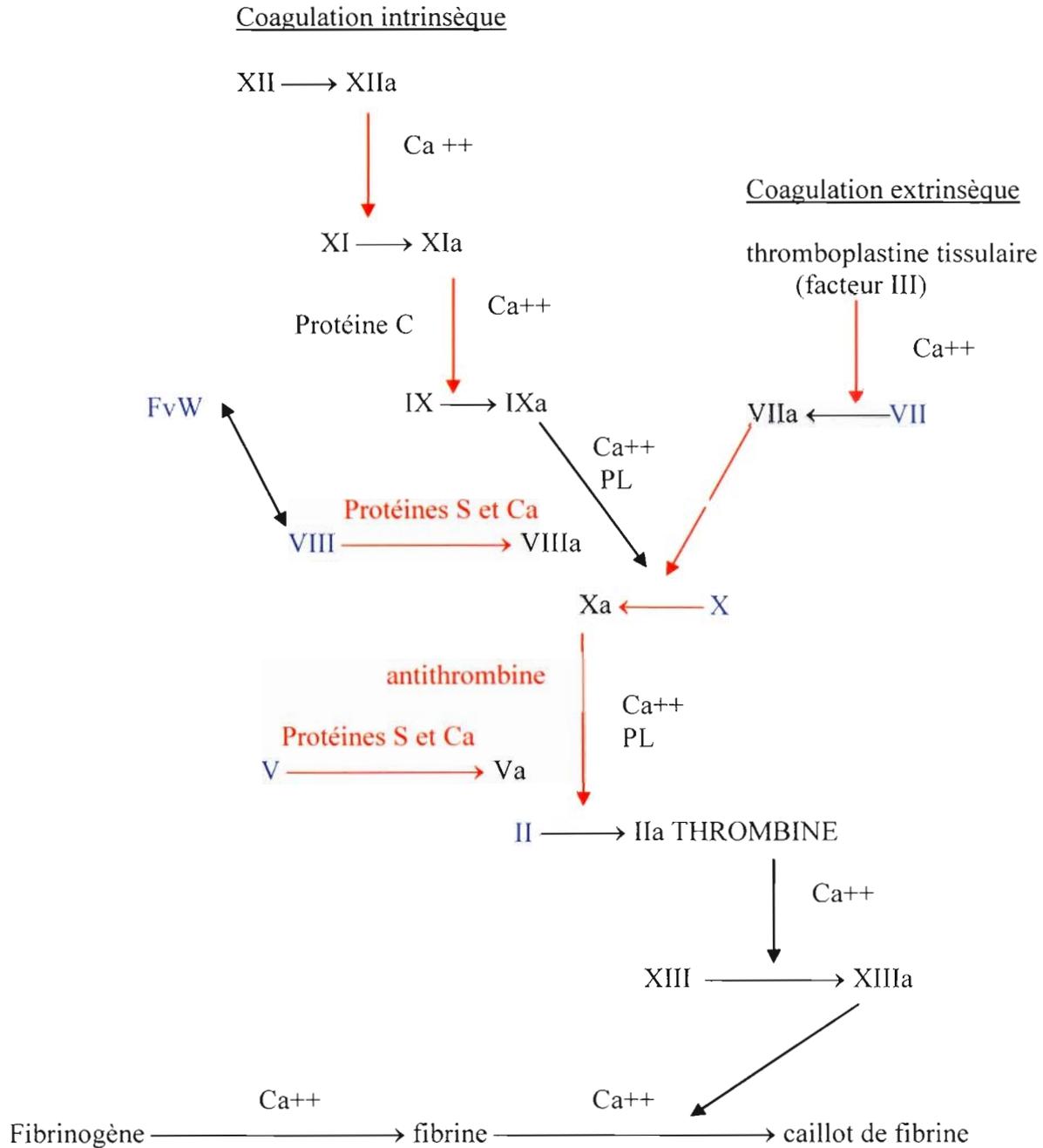


Figure 1

en bleu : facteurs augmentés pendant la grossesse.

En rouge : les flèches indiquent l'action des agents inhibiteurs de la coagulation et les facteurs ont une action physiologique diminuée au cours de la grossesse.

1.2 Incidence de la maladie thromboembolique veineuse lors de la grossesse

La véritable incidence de la maladie thromboembolique au cours de la grossesse est inconnue. Les méthodes de calcul sont nombreuses et diffèrent d'une étude à l'autre [14].

Idéalement, toutes les maladies thromboemboliques incluses dans les études devraient être confirmées par un examen complémentaire de référence : tomographie par densitométrie, imagerie par résonance magnétique, doppler veineux, veinographie, voire scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion pour le diagnostic d'embolie pulmonaire. Ce principe n'est pas toujours appliqué soit par défaut d'accessibilité aux moyens d'imagerie, soit en raison du diagnostic clinique jugé suffisamment évident, soit parce que l'examen complémentaire est contre-indiqué ou d'interprétation délicate lors de la grossesse [6,14].

Il existe également des variations dans le diagnostic de grossesse associée à une MTEV. Dans certaines études, sont prises en compte uniquement les grossesses ayant donné naissance à un enfant vivant ou à un enfant mort-né. D'autres études ont pu inclure les maladies thromboemboliques survenant au cours ou au décours d'avortement spontané ou médical. Il existe enfin un certain nombre de grossesses non diagnostiquées [14].

Pour le calcul de l'incidence de la MTEV lors du post-partum, la période considérée est généralement de 6 semaines après l'accouchement. Nous avons vu que cette période correspond à la persistance des modifications de la coagulation gravidique. Mais certaines études comme celle menée par JA.Heit [14] incluent les événements thromboemboliques survenant dans les 3 mois après l'accouchement.

Selon les revues de la littérature de OP.Philips [15] et de V. De Stefano [16] l'incidence de la maladie thromboembolique veineuse au cours de grossesse varie entre 0.71 et 1.3 pour 1000. Elle est 4 à 6 fois plus importante que l'incidence des femmes en âge de procréer en dehors de toute grossesse et ne prenant pas de traitement oestro-progestatif [15-17].

Lors des 6 semaines suivant un accouchement, l'incidence est multipliée par 14 [16].

JA. Heit a mené une étude de cohorte de 1966 à 1995 dans une population définie par une zone géographique.[14] Sont pris en compte uniquement les premiers épisodes de MTEV survenant au cours de grossesse. Les patientes ayant eu un accident thromboembolique antérieur à leur grossesse ont été exclues. Cette étude a ainsi comptabilisé 50.080 naissances pendant cette cohorte de 30 ans.

La population en âge de procréer est définie par l'ensemble des femmes entre 15 et 45 ans. Le post-partum est de trois mois après l'accouchement. L'incidence a été calculée pour 100.000 femmes et par an avec multiplication du dénominateur par 0.75 pour les grossesses (afin de ramener la période de la grossesse de 9 mois à un an) et par 0.25 pour le post-partum (pour ramener la période du post-partum de 3 mois à un an).

Tableau I : incidence de la maladie thromboembolique selon JA.Heit [14]

Thrombose veineuse profonde			Embolie pulmonaire	
Incidence par an pour 100.000 femmes			Incidence par an pour 100.000 femmes	
grossesse	postpartum	Témoin	Grossesse	Témoin
85.2	351.4	23.3	159.7	10.6

Dans l'étude de JA.Heit [14] l'incidence des accidents thromboemboliques diminue avec les années de 1965 à 1995. Cette diminution est attribuée à une prévention thromboembolique plus systématisée et à notamment, un emploi plus large des HBPM.

Le risque relatif de phlébite pendant la grossesse est de **4.29** par rapport à la population témoin de femmes en âge de procréer. Les risques relatifs de phlébite et d'embolie pulmonaire du post-partum sont de 5 et de 15 par rapport à la grossesse.

Les incidences de la MTEV sont respectivement 1.6 à 2.6 fois plus élevées que dans les autres études. JA.Heit attribue ces différences au fait qu'il utilise une méthode prospective de cohorte avec une exhaustivité d'enregistrement des cas de MTEV.

A.H James a effectué une étude rétrospective pour les années 2000 et 2001, à partir d'un registre couvrant 1000 hôpitaux « the Nationwide Inpatient Sample » dépendant de l'organisation « Healthcare Cost and Utilization Project » de l'agence « Agency for Healthcare Research and Quality ». Ce registre couvre 20% du territoire sanitaire des Etats-Unis d'Amérique et a enregistré 9.058.162 admissions pour accouchements et 73.834 admissions du post-partum.[17]

Tableau II : fréquence des évènements thromboemboliques selon A.H James [17]

	Thrombose veineuse profonde (TVP)	Embolie pulmonaire EP	EP + TVP concomitant es	Total (%)
Admissions pour grossesse N= 9.058.162	5929	1033	215	7177 (50%)
Admissions pour post-partum N= 73.834	5397	1466	295	7158 (50%)
Total (%)	1.326 (79%)	2499 (17%)	510 (4%)	14.335 (100%)

TVP thrombose veineuse profonde, EP embolie pulmonaire

Le risque de phlébite est de 1.36 pour 1000 accouchements et le risque d'embolie pulmonaire est 0.36 pour 1000 accouchements, soit un risque total thromboembolique de **1.72 pour 1000** accouchements

Au total, avec des variations inter-études importantes, les études les plus récentes- à partir de 1995- rapportent une incidence inférieure ou égale à 1/1000. L'incidence de la MTEV en obstétrique semble avoir diminué au cours des décennies puisque les études des années 1960 et 1970 rapportent une incidence inférieure ou égale à 1%. Cette diminution de l'incidence est due à une meilleure connaissance et une recherche plus systématisée de thrombophilie et à l'augmentation de la prophylaxie thromboembolique. [6]

1.3 Diagnostic de la maladie thromboembolique lors de la grossesse

La grossesse constitue par elle-même une difficulté pour la confirmation para-clinique d'un événement thromboembolique veineux. Certains examens complémentaires peuvent être contre-indiqués par la grossesse ou doivent être utilisés avec estimation du bénéfice versus le risque d'irradiation fœtale. Le risque tératogène est présent à partir d'une radiation de 100mSv [18]. De plus, les modifications physiologiques de la grossesse modifient les normales de ces examens complémentaires et leurs interprétations [6,18].

N.Nijkeuter [18] a évalué via une revue de la littérature les méthodes diagnostiques des évènements thromboemboliques lors de la grossesse. Il reprend les algorithmes établis à partir de l'étude de Chan [19].

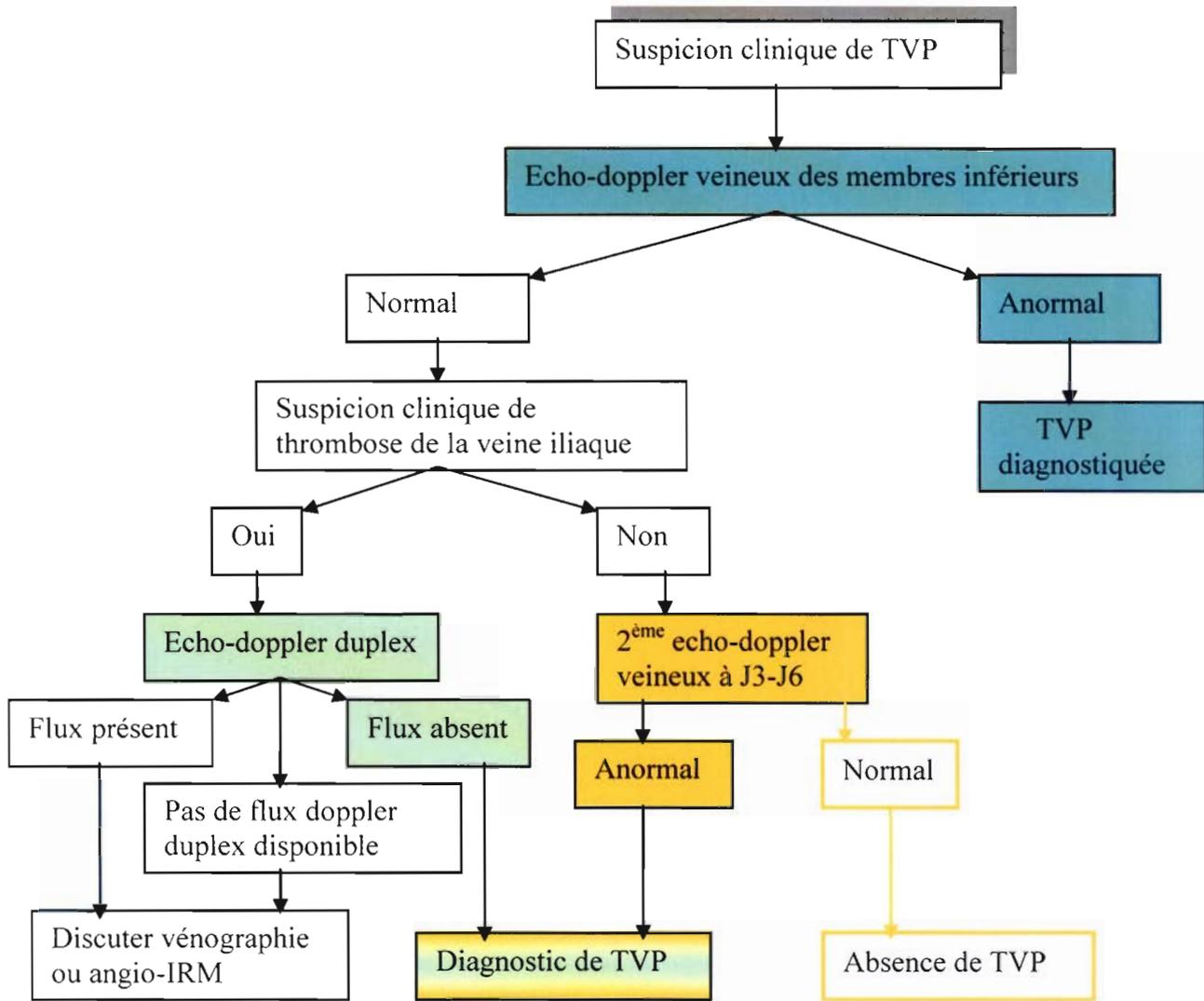


Figure 2 : algorithme pour le diagnostic de TVP [19]

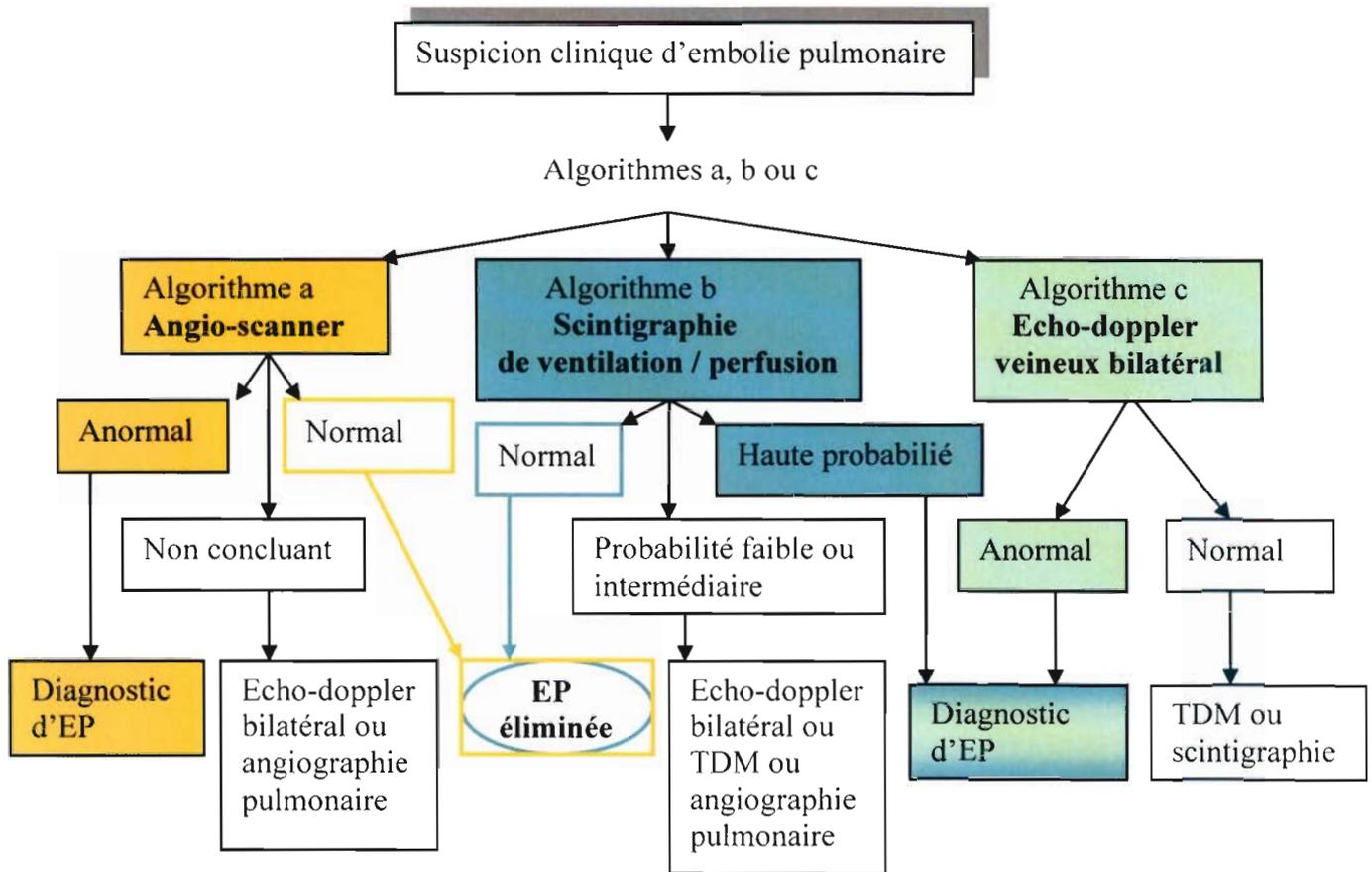


Figure 3 : algorithme pour le diagnostic d'embolie pulmonaire [19]

Les doses d'irradiation par les différents examens complémentaires ont été évaluées par les universités des MacMaster et du centre médical de Leiden[20,21].

Tableau III : radiation reçue par le fœtus [20,21]

Examen complémentaire	Radiation (mSv)
Veinographie unilatérale sans tablier de plomb	3.14
Veinographie unilatérale avec tablier de plomb	<0.5
Angiographie pulmonaire via l'artère fémorale	2.21 - 3.74
Angiographie pulmonaire via l'artère brachiale	<0.5
Scintigraphie de perfusion (99mTc, 200MBq)	0.2 – 0.6
Scintigraphie de ventilation (99mTc, 40MBq)	0.11 – 0.20
Scintigraphie de ventilation (99mTc aérosol)	0.1 – 0.3
Scintigraphie de ventilation (81mKr, 600MBq)	0.0001
TDM hélicoïdal unibarette	0.026
TDM hélicoïdal multibarette	0.013

1.4 Facteurs de risques cliniques liés à l'environnement

Facteurs de risque cliniques et obstétricaux de la maladie thromboembolique veineuse maternelle selon l'HAS [2]

Au cours de la conférence de consensus de l'HAS de mars 2003 intitulée « thrombophilie et grossesse » a été définie une population de femmes à risque de MTEV et ont été énumérés les facteurs de risque thromboembolique.

La grossesse est le principal facteur de risque clinique de thrombose veineuse profonde. Les facteurs de risque cliniques et obstétricaux dont il est clairement démontré qu'ils favorisent la MTEV maternelle sont:

- Age supérieur à 35 ans
- Parité dès la troisième grossesse
- Césarienne surtout en urgence

Les facteurs de risque suivants peuvent y être adjoints :

- Alitement prolongé
- Pré-éclampsie
- Surcharge pondérale
- Tabac supérieur à 10 cigarettes par jour
- Présence de varices
- Compression mécanique de la veine iliaque gauche : syndrome de Cockett
- Manœuvres obstétricales
- Fécondation in vitro avec hyperstimulation pendant une période transitoire (1^{er} trimestre)

a) Age

L'âge supérieur à 35 ans est un facteur de risque significatif indépendant de MTEV.

Pour IA.Greer, l'incidence de la MTEV double après 35 ans [22]. Au cours de la grossesse, la MTEV est estimée à 0.615/1000 avant 35 ans et à 1.216/1000 après 35 ans ; pour le post-partum, l'incidence augmente de 0.304/1000 avant 35 ans à 0.72 après 35 ans.

JA.Heit et al, ont répertorié les cas de phlébites et d'embolies pulmonaires par tranches d'âge de 5 ans. L'incidence de la MTEV dans le post-partum augmente avec l'âge de la patiente ; l'incidence la plus élevée est donc celle du groupe des femmes de plus de 35 ans [2,14].

Dans cette même étude de JA.Heit, la tranche d'âge 15-19 ans détient étonnamment le taux de phlébite durant la grossesse le plus élevé. Ce taux décroît jusqu'à l'âge de 25 ans pour ensuite augmenter avec l'âge. L'adolescence n'est pas un facteur de risque reconnu dans la littérature. Il faut interpréter avec prudence cette augmentation significative du taux de phlébite chez les patientes de moins de 19 ans car celles-ci représentent un nombre infime de patientes.

Tableau IV : risques relatifs de thrombose veineuse profonde lors de la grossesse selon l'âge maternel d'après JA.Heit [14]

Age	Risque relatif – IC 95%	p
âge de 15 ans versus 25 ans	5.22 (1.34-20.36)	0.044
âge de 40 ans versus 25 ans	5.46 (1.31-22.78)	
Age de 40 ans versus 15 ans	1.05 (0.29-3.80)	

Concernant le taux d'embolie pulmonaire, il augmente avec l'âge de la patiente, progressivement de 15 à 35 ans puis exponentiellement après 35 ans.

Tableau V : taux de MTEV par tranche d'âge d'après A.H.James [17]

Age	Nombre de cas	Taux pour 1000 accouchements	Intervalle de confiance à 95%
< 20 ans	1399	1.47	[1.33 - 1.61]
20 – 24 ans	3201	1.58	[1.50 - 1.66]
25 – 29 ans	3667	1.67	[1.59 - 1.75]
30 – 34 ans	3424	1.73	[1.63 – 1.83]
35 – 39 ans	2067	2.13	[1.97 – 2.29]
≥ 40 ans	577	2.75	[2.36 - 3.14]

b) Parité

Selon Toglia, la parité supérieure à 4 est reconnue facteur de risque thrombotique [23]. Selon Lindqvist, Le risque thromboembolique double au-delà d'une parité de 3[24].

c) Césarienne

Dans l'étude de A.H.James et collaborateurs [17] regroupant 8.330.927 accouchements dont 23% de césarienne, l'odds ratio des MTEV après césarienne versus après accouchement voie basse est de **2.1** malgré les recommandations de prophylaxie par HBPM. Il est malheureusement impossible pour l'auteur de connaître les modalités exactes de prophylaxie chez ces patientes ayant présenté une phlébite post-césarienne.

L'incidence des MTEV rapportées dans la revue de littérature de D.Benhamou [6] est de 2 à 3% pour les études antérieures aux années 1980. La prophylaxie thromboembolique n'était alors pas systématique, et la quasi majorité des patientes avait été césarisée en urgence. La césarienne en urgence multiplie le risque de survenue de MTEV par un facteur de 2 à 5.

C.Deneux-Tharoux *et al* [25] a effectué une étude sur la mortalité maternelle et la césarienne sur les registres nationaux français entre 1995-2000. Les décès maternels dus à une pathologie anténatale ont été exclus. Soixante-cinq décès ont été comptabilisés, les causes thromboemboliques sont la troisième cause de décès quelque soit la voie d'accouchement. Le taux de décès après césarienne est 3.6 fois plus important que celui après accouchement voie-basse. Les causes thromboemboliques constituent la deuxième cause de mortalité maternelle après césarienne.

d) obésité et tabac

T.B.Larsen a mené une étude de cas-témoins à partir d'une cohorte de 71.729 femmes ayant donné naissance 126.783 enfants entre le 1^{er} janvier 1980 et le 31 décembre 2001.[26] Durant cette période, ont été comptabilisés 112 cas de thromboses veineuses profondes et 17 cas d'embolie pulmonaire ; 61 de ces événements se sont déroulés pendant grossesse et 68 de ces événements sont des événements du post-partum.

Le tabagisme actif, quotidien sans limite inférieur de nombre de cigarettes par jour, et l'obésité, défini par un index de masse corporelle supérieur ou égal à 30 kg/m², sont des

facteurs de risque indépendants de thrombose veineuse pendant la grossesse et le post-partum avec des Odds Ratio respectifs à **2.7** et **5.3**.

Après ajustement des cas-témoins à la population de patientes fumeuses et /ou obèses par âge, parité, présence ou absence de diabète gestationnel, présence ou absence de stimulation par citrate de Clomifène, l'obésité apparaît comme le principal facteur de risque thromboembolique avec un odds ratio de **14.9** pour l'embolie pulmonaire et de **4.4** pour la phlébite.

Pour A.H James[17] l'odds ratio du tabac est de **1.7** pour un intervalle de confiance à 95% de (0.7 – 1.9) et l'odds ratio de l'obésité est de **4.4** pour un intervalle de confiance (3.5 – 5.7).

Le mécanisme physiopathologique des événements thromboemboliques veineux induits par l'obésité et le tabac n'est pas totalement élucidé.

Toutefois, d'après K.A.L Darvall [27], il s'agit d'un mécanisme multifactoriel, associant des adipocytokines (essentiellement la leptine et l'adiponectine), une activité accrue de la cascade de la coagulation, une activité diminuée de la fibrinolyse, une inflammation locale augmentée, une augmentation du stress oxydatif, une dysfonction endothéliale.

1.5 Facteurs de risques constitutionnels : la thrombophilie

a) Définition de la thrombophilie selon l'HAS : [2]

Il s'agit de l'ensemble des anomalies génétiques de l'hémostase prédisposant à des thromboses veineuses récidivantes. Le diagnostic de thrombophilie est porté devant :

- Une histoire personnelle et/ou familiale documentée de maladie thromboembolique veineuse, particulière par le caractère récidivant des thromboses ou leur survenue avant 45 ans ou leur localisation inhabituelle autre que les membres inférieurs.

Et

- La mise en évidence d'au moins un facteur génétique de risque bien identifié

b) Paramètres biologiques pour le diagnostic de thrombophilie selon l'HAS

b1) Paramètres biologiques non contestés pour le diagnostic de thrombophilie

- Déficit en inhibiteurs de la coagulation
 - Déficit en antithrombine
 - Déficit en protéine C
 - Déficit en protéine S
 - Dysfibrinogénémie congénitale
- Polymorphismes génétiques
 - Facteur V Leiden et résistance à la protéine C activée : il s'agit de la cause la plus fréquente de thrombophilie et concerne 20% des patients ayant une MTEV
 - Allèle 20210A du gène de la prothrombine

b2) Paramètres biologiques non consensuels pour le diagnostic de thrombophilie

- Elévation du taux plasmatique du facteur VIII
- Elévation du taux plasmatique des facteurs IX, X et XI
- Hyperhomocystéinémie acquise ou congénitale

c) Thrombophilie et risques thromboemboliques

Dans la littérature, la relation entre thrombophilie et le risque thromboembolique veineux durant la grossesse n'est plus à démontrer.

Selon la revue de littérature de L.Robertson [28], toutes les thrombophilies sauf la mutation MTHFR sont associées avec un risque accru de TVP.

Les Odds ratio moyens des différentes études sont repris dans le tableau VI.

La prévalence des différents types de thrombophilies biologiques, et leurs risques relatifs d'après la revue de littérature de D.Benhamou [6] sont exposées dans le tableau VII.

Tableau VI : risque de MTEV chez les patientes thrombophiliques [28]

	Odds Ratio moyen	Intervalle de confiance à 95%
FVL homozygote	34,40	[9.86 – 120.05]
FVL hétérozygote	8.32	[5.44 – 12.70]
Prothrombine homozygote	26.36	[1.24 – 559.70]
Prothrombine hétérozygote	6.80	[2.46 – 18.77]
MTHFR homozygote	0.74	[0.22 – 2.48]
Deficit en ATM	4.69	[1.30 – 16.96]
Déficit en protéine C	4.76	[2.15 – 10.57]
Déficit en protéine S	3.19	[1.48 – 6.88]

Tableau VII : thrombophilies biologiques identifiées, incidence et risque de thrombose veineuse profonde [6]

Facteur de risque	Prévalence (dans la population générale) (%)	Prévalence chez les patientes ayant thrombosé (%)	Risque relatif
Déficit en antithrombine	0.01 à 0.02	1 à 3	25 à 80
Déficit en protéine C	0.2 à 0.5	3 à 22	3 à 10
Facteur V Leiden hétérozygote	2 à 9	30 à 60	3 à 8
Déficit en protéine S	0.14 à 0.8	5 à 8	7
Mutation 20210 A hétérozygote de la prothrombine	2 à 3	4 à 6	1.2 à 4

1.6 Facteurs de risque biologiques acquis de maladie thromboembolique veineuse selon l'HAS

Il s'agit de la présence exclusive de facteurs de risques biologiques acquis chez les patients présentant des thromboses veineuses profondes récidivantes et sans antécédents familiaux.

- Syndrome des anticorps anti phospholipides
- Hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12 et B6

1.7 Synthèse : Catégories de risque de maladie thromboembolique veineuse maternelle selon l'HAS et selon la SFAR

Tableau VIII : catégories de risques de MTEV maternelle selon l'HAS [2]

<i>Risque majeur</i>	<ul style="list-style-type: none">• malades traitées définitivement par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie• déficit en antithrombine symptomatique• syndrome des anticorps anti-phospholipides clinique et biologique
<i>Risque élevé</i>	<ul style="list-style-type: none">• antécédent de MTEV, sans facteur de déclenchant, avec ou sans facteurs biologiques de risque• les facteurs biologiques de risque suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale<ul style="list-style-type: none">- statut hétérozygote pour le déficit en PC et PS- statut homozygote pour le facteur V Leiden- statut homozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II- anomalies combinées
<i>Risque modéré</i>	<ul style="list-style-type: none">• antécédents de MTEV, avec facteur déclenchant et sans facteur biologique de risque• les facteurs biologiques de risques suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale<ul style="list-style-type: none">- statut hétérozygote pour le facteur V de Leiden- statut hétérozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II• les facteurs de risque tirés de la clinique<ul style="list-style-type: none">- césarienne (surtout en urgence)- âge > 35 ans- un ou plusieurs facteurs prédisposant cliniques: obésité, varices, HTA- 1 ou plusieurs facteurs de risque prédisposant obstétricaux : multiparité > 4, pré-éclampsie, allitement prolongé, etc- maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, infection etc)
<i>Risque faible</i>	<ul style="list-style-type: none">• âge < 35 ans• sans autre facteur de risque associé

Les catégories de risques de MTEV maternelles au cours de la grossesse et du post-partum, et après césarienne ont été modifiées par la SFAR société française d'anesthésie et de réanimation.[6]

Tableau IX : catégories de risque de MTEV maternelles selon la SFAR

Risque majeur	<ul style="list-style-type: none">• antécédents de MTEV multiples• malades traitées au long cours par des anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none">• antécédent de MTEV, sans facteur de risque retrouvé• antécédents de MTEV associé à l'un des facteurs de risque suivants<ul style="list-style-type: none">- déficit en AT, SAPL- mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden- anomalies hétérozygotes combinées• antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement oestrogénique
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none">• antécédents de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur• antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autres que ceux cités au-dessus)• présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si :<ul style="list-style-type: none">- déficit en AT, SAPL- mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden- anomalies hétérozygotes combinées (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote)• césarienne en urgence• césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée• présence de ≥ 3 facteurs de risque faible
Risque faible	aucun facteur de risque ou présence de < 3 facteurs suivants : <ul style="list-style-type: none">- âge > 35 ans, obésité (IMC > 30 ou poids > 80kg), varices, HTA- facteurs obstétricaux : césarienne, multiparité > 4, pré-éclampsie, allègement strict prolongé, hémorragie du post-partum- maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin en poussée, infection intercurrente systémique, etc)

Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation sont ultérieures à celle de l'HAS. Nous pouvons noter ainsi quelques modifications de la SFAR. Le déficit en antithrombine et le syndrome des anticorps anti-phospholipides sont associés à un risque élevé de MTEV et non plus un risque majeur. Apparaît une nouvelle situation : antécédents de MTEV multiples dans la catégorie « risque majeur ».

Les recommandations de la SFAR différencient davantage les antécédents cliniques des antécédents biologiques en soulignant la primauté des antécédents cliniques. Cependant, c'est l'association de plusieurs facteurs de risque clinique qui constitue un risque faible de MTEV.

II. FACTEURS DE RISQUE DE PATHOLOGIE VASCULAIRE PLACENTAIRE

2.1 Généralités

Il existe un lien statistique entre le risque de thrombose veineuse profonde et le risque de grossesse pathologique. La thrombophilie, le syndrome des anticorps anti-phospholipides, le lupus sont notamment responsables de thromboses veineuses profondes et d'un ensemble de pathologies gravidiques ayant pour dénominateur commun une atteinte vasculaire du placenta [28-30].

Selon l'HAS [2] :

« La pathologie vasculaire placentaire regroupe un certain nombre de situations obstétricales qui ont pour caractéristiques communes d'être corrélées à une anomalie de vascularisation du placenta, responsable d'une ischémie placentaire.

- Pré-éclampsie et éclampsie
- Hématome rétroplacentaire (HRP)
- Mort fœtal in utéro (MFIU)
- Retard de croissance intra-utérin et hypotrophie néonatale (RCIU) ».

Chez les patientes avec antécédent de :

- 1 ou plusieurs pertes fœtales après 12SA
- 1 ou plusieurs naissances avant 34SA associées à une pré-éclampsie
- Pathologie placentaire sévère ou accidents multiple

une recherche de syndrome des anticorps anti-phospholipides, de déficit en antithrombine III, de déficit en protéines S et C, de résistance à la protéine C activée, de mutation du facteur II G20210A doit être réalisée.

L'étude de G.Larciprete [31] élude le mécanisme physiopathologique entre l'existence d'une thrombophilie biologique et l'atteinte vasculaire placentaire. Les vaisseaux placentaires doivent assurer la fluidité sanguine et l'intégrité des parois endothéliales en maintenant un équilibre entre les facteurs pro-coagulant et anticoagulant. La thrombophilie est associée à un déséquilibre de ces facteurs et à des micro-infarctissements placentaires.

Lorsque cette insuffisance placentaire ou ce défaut de placentation sont précoces, la thrombophilie est responsable de fausse-couche spontanées. Lorsque ces deux pathologies placentaires sont plus tardives, après 20SA, la thrombophilie peut provoquer des retards de croissance, des pré-éclampsies, des éclampsies, des morts fœtales in utéro.

A noter que les pré-éclampsies sont davantage associées à des retards de croissance chez les patientes thrombophiliques

2.2 Fausse-couche spontanée précoce

La méta-analyse de *Robertson et al* [28] rassemble 79 études concernant la thrombophilie lors de la grossesse. Une relation significative entre la thrombophilie et le risque de fausse couche-précoce a été mis en évidence par l'ensemble des études. Par comparaison aux populations témoin ne comportant aucun facteur de risque de maladie abortive, une différence significative a été retrouvée pour la mutation homozygote du facteur V de Leiden (OR 2.71 ; intervalle de confiance à 95% [1.32-5.58]), la mutation hétérozygote du facteur V de Leiden (OR 1.68 ; IC 95% [1.09-2.58]), la mutation hétérozygote du gène de la prothrombine (OR

2.49 ; IC 95% [1.24-5.00]), le syndrome des anticorps anti-phospholipides (OR 3.40 ; IC 95% [1.33-8.68]), la résistance acquise à la protéine C (OR 4.04 ; IC 95% [1.67-9.76]).

Toutes ces anomalies biologiques sont associées à une augmentation du risque de fausse-couche précoce unique mais aussi à un risque de fausse-couche précoces récidivantes et de fausse-couche tardive du 2^{ème} trimestre [28].

Les associations statistiques significatives entre les taux de fausse-couche tardive et les anomalies biologiques thrombogènes sont selon la revue de littérature de L.Robertson [28] ; statut hétérozygote de mutation du facteur V de Leiden (OR 2.06 ; IC 95% [1.10-3.86]), statut hétérozygote de mutation du gène de la prothrombine (OR 2.66 ; IC 95% [1.28-5.53]), déficit en protéine S (OR 20.09 ; IC 3.70-109.15) et syndrome des anticorps anti-cardiolipine (OR 3.30 ; IC 95% [1.62-6.70]).

2.3 Hématome rétro-placentaire

Sept études retenues par Robertson et al [28], ont évalué le lien entre thrombophilie et HRP : il existe un risque globalement augmenté d'hématome rétroplacentaire avec la présence d'une thrombophilie biologique mais des associations significatives ont été uniquement retrouvées pour les mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden (OR 4.70 ; IC 95% [1.13-19.58]) et de la prothrombine (OR 7.71 ; IC 95% [3.01-19.76]).

Une étude plus récente menée par G.Larciprete et al [31], a retrouvé également un lien significatif entre le risque d'hématome rétro-placentaire et la mutation G20210A du gène de la prothrombine, les mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden mais aussi l'ensemble des entités constituant une résistance à la protéine C (mutation homozygote du facteur V de Leiden, hyperhomocystéinémie, résistance à la protéine C acquise) et la présence d'anticorps anti-cardiolipine type IgG.

2.4 Retard de croissance intra-utérin

Selon la méta-analyse de J.L Kujovich [29], une thrombophilie biologique est retrouvée chez 60 à 70% des patientes avec un antécédent de retard de croissance contre 13 à 18% des patientes sans thrombophilie, suggérant un risque de RCIU multiplié par 4 à 5 pour les patientes présentant une thrombophilie biologique.

Selon la méta-analyse de Z.Alfirevic et al [32], les patientes présentant un retard de croissance in utero ont une prévalence significativement plus élevée de mutation hétérozygote G20210A du gène de la prothrombine, une mutation homozygote MTHFR, un déficit en protéine S et la présence d'anticorps type IgG anti-cardiolipine.

Il faut noter que les auteurs ne donnent pas de définition exacte de « retard de croissance » et celle-ci n'est pas consensuelle.

Robertson et al [28] retrouvent uniquement un lien significatif entre retard de croissance intra utérin et la présence d'anticorps anti-cardiolipine. Le retard de croissance est défini par un poids de naissance inférieur au dixième percentile des poids de naissance correspondant à l'âge gestationnel.

2.5 Pré-éclampsie et éclampsie

Le lien statistique entre le risque de pré-éclampsie et les différentes catégories de thrombophilie biologique est plus difficile à calculer étant donné la grande variabilité des études et leurs différentes définitions de la pré-éclampsie [29]. Ces études sont également contradictoires, certaines établissant un lien statistique significatif entre thrombophilie et pré-éclampsie, d'autres ne mettant en évidence ce lien que chez les patientes ayant un antécédent de thrombose veineuse profonde [33].

Sont cités par les auteurs : mutation du facteur V de Leiden, mutation du gène de la prothrombine, mutation du gène MTHFR, déficit en antithrombine comme agents inducteurs de pré-éclampsie [28,29,32]. Leur lien statistique avec le risque de pré-éclampsie n'est pas unanimement retrouvé par les différents auteurs. Les odds ratio sont très variables et la significativité du lien inconstante.

2.6 Synthèse

Il est aisé de comprendre la similitude des mécanismes physiopathologiques des maladies thromboemboliques et des pathologies vasculaires placentaires. Toutefois, la relation entre les différents types de thrombophilies, le syndrome des anticorps anti-phospholipides et les pathologies placentaires vasculaires est inconstante selon les études. Leurs résultats peuvent être parfois contradictoires.

D'un point pratique, les patientes comportant un risque thromboembolique doivent bénéficier d'un traitement anticoagulant. Il s'avère que ce traitement anticoagulant comporte un bénéfice dans la prévention des pathologies placentaires vasculaires.

III. RECOMMANDATIONS PUBLIEES

3.1 Conférence de l'HAS : moyens thérapeutiques et modalités d'utilisation des anticoagulants en fonction des indications retenues [2]

Toutes les femmes à risques majeur, élevé ou modéré doivent bénéficier d'un port d'une contention élastique pendant toute la grossesse.

- Risque majeur de maladie thromboembolique veineuse :
 - « Développement d'une MTEV en cours de grossesse : un traitement anticoagulant à dose curative doit être instauré lorsque le diagnostic est posé, est poursuivi dans le post-partum 3 mois au moins après l'accouchement ».
 - « Thrombophilie diagnostiquée avant la grossesse avec antécédent personnel de thrombose : pour les patientes sous anti-vitamines K (AVK) au long cours, un relais par héparines avant la conception ou a défaut avant 6 semaines d'aménorrhée est indiqué ainsi que la reprise des AVK dans le postpartum » (...)
 - « Déficit en antithrombine et syndrome des anticorps anti phospholipides : en présence d'antécédent personnel de MTEV, un traitement anticoagulant à doses curatives doit être prescrit pendant toute la grossesse et prolongé 3 mois après l'accouchement. En absence d'antécédent personnel de MTEV, instauration d'un traitement à doses préventives « fortes » pendant la durée de la grossesse et prolongé 6 à 8 semaines après l'accouchement. »
- Risques élevés de maladie thromboembolique veineuse :
« Pour les patientes ayant une thrombophilie avec un déficit hétérozygote en protéine C ou en protéine S, un facteur V Leiden homozygote, un facteur II 20210A homozygote, un statut double hétérozygote (facteur V + FII 20210A) ou des anomalies combinées, et qui sont initialement sans traitement anticoagulant, une héparine à bas poids moléculaire à doses préventives « fortes » est indiquée au minimum à partir du 6^{ème} mois de grossesse (...) La même stratégie préventive est recommandée chez une femme sans thrombophilie, mais ayant un antécédent thrombotique veineux documenté spontané, c'est-à-dire sans facteur ou événement déclenchant »
- Risque modéré de maladie thromboembolique veineuse :
« Il n'y a pas d'indication formelle de traitement anticoagulant au cours de la grossesse, en absence de facteur de risque additionnel. En revanche, un traitement par une héparine de bas poids moléculaire à doses préventives « fortes » dans le post-partum pendant 6 à 8 semaines. Cette position peut être modulée lorsque le risque est le plus faible (âge > 35 ans ou césarienne sans autre facteur de risque) : dans ce cas la durée du traitement par HBPM peut être inférieure à 6 semaines. »
- Risque faible de maladie thromboembolique veineuse
« Dans les autres cas, il n'y a pas d'indication de traitement anticoagulant durant la grossesse et le post-partum.»

- Les pathologies vasculaires placentaires
 - « Un traitement préventif par aspirine à faible dose prescrit entre 12 et 35SA est recommandé chez les patientes présentant un antécédent de pathologie vasculaire placentaire. (...) L'aspirine peut être associée à un traitement par HBPM si celui-ci est justifié par le risque de MTEV. »

- Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse maternelle : posologies
 - « l'HBPM à dose efficace avec 2 injections quotidiennes de dalteparine ou d'énoxaparine avec posologie initiale de 100 U anti-Xa/kg toutes les 12 heures est le traitement offrant le meilleur bénéfice/risque (grade B), et il doit être poursuivi jusqu'au terme de la grossesse (...) »
 - « au cours de premier trimestre de la grossesse, du fait de l'absence d'autorisation d'utilisation des HBPM, l'emploi de l'héparine calcique sous-cutanée permet de se conformer aux autorisations actuelles d'utilisation ».
 - « en cas d'embolie pulmonaire, l'héparine non fractionnée est indiquée, relayée par l'héparine calcique sous-cutanée (...) »
 - « à partir de la 39^{ème} SA, ou avant en cas de modification du col ou d'événements obstétricaux y incitant, il conviendra de tenter de programmer l'accouchement pour éviter un effet délétère des anticoagulants au moment de l'entrée en travail de ces patientes. De ce fait, il est recommandé d'interrompre le traitement 24 heures avant un accouchement programmé. S'il existe un très fort risque de MTEV (TVP ou EP datant de moins de 4 semaines), il est possible de remplacer le traitement par HBPM (ou de poursuivre) par une héparine non fractionnée (HNF) jusqu'à 4 à 6 heures avant l'accouchement. Lorsque le travail spontané survient chez des patientes qui reçoivent une HNF par voie SC, une surveillance du TCA est nécessaire de façon à pouvoir administrer du sulfate de protamine si besoin. En cas de traitement curatif par HBPM, si la patiente est toujours dans la zone d'efficacité thérapeutique, l'analgésie péridurale est contre-indiquée et, sur le plan obstétrical, l'application de tous les moyens préventifs de l'hémorragie doit être privilégiée. La reprise du traitement, qui est impérative dans ce contexte, est recommandée 12 heures après la délivrance. »

- Traitement préventif de la maladie thromboembolique veineuse maternelle : posologies

Les HNF peuvent être utilisées tout au long de la grossesse et du post-partum. En prophylaxie, elles sont injectées 2 fois par jour, à dose fixe sans surveillance de l'héparinémie anti-Xa. En pratique, l'HNF a été remplacé par les HBPM (énoxaparine 4.000 UI/ 24h ou dalteparine 5.000 UI anti-Xa/ 24h). Concernant la gestion de l'accouchement et surtout de l'anesthésie loco-régionale, il est recommandé d'interrompre le traitement 12 heures au moins avant l'entrée en travail. »

3.2 Rappel des recommandations nord-américaines [5]

En septembre 2004, la septième conférence du collège américain des praticiens thoraciques a édité ses recommandations pour l'utilisation des agents anti thrombotiques durant la grossesse. Ces recommandations ont été mises à jour par T.Krivak et K.Zorn en 2007 pour le collège américain des obstétriciens et gynécologues [34].

a) Prise en charge des femmes recevant un traitement par anti-vitamine K au long cours

- Réalisation rapprochée de tests de grossesse, et dès lors qu'un des tests revient positif : substitution des anti-vitamines K par l'héparine non fractionnée ou par les héparines de bas poids moléculaire jusqu'à l'accouchement. Grade 2C.

b) Traitement de la MTEV pendant la grossesse

- Utilisation d'héparine de bas poids moléculaire HBPM à dose ajustée pendant toute la grossesse ou d'héparine non fractionnée HNF par voie intraveineuse (en maintenant le TCA à une valeur appropriée) pendant au moins 5 jours, relais par HBPM ou héparine non fractionnée jusqu'à 6 semaines au moins dans le post-partum. Grade 1C+
- Les HBPM et les HNF doivent être arrêtées 24 heures au moins avant le déclenchement programmé du travail. Grade 1C.

c) Prévention de la MTEV pendant la grossesse

- Antécédents de thrombose veineuse profonde et grossesse
 - Les patientes ayant eu un antécédent unique de MTEV associé à un facteur de risque transitoire qui n'est plus présent, recommandation d'une surveillance clinique et d'une anti-coagulation durant le post-partum. Grade 1C. Si le facteur de risque associé était la grossesse ou les œstrogènes ou si d'autres facteurs de risque (comme l'obésité) sont associés, une prophylaxie par anticoagulants en ante-partum est recommandée. Grade 2C.
 - Les patientes ayant eu un épisode unique de MTEV idiopathique, sans traitement anticoagulant au long cours, recommandation d'HBPM à dose prophylactique ou minidose d'héparine non fractionnée ou dose modérée d'HNF ou surveillance clinique associée à une anti coagulation de post-partum.
 - Les patientes ayant eu un antécédent unique de MTEV associée à une thrombophilie (anomalie confirmée par laboratoire) ou des antécédents familiaux importants de phlébite et ne recevant pas de traitement anticoagulant au long cours, recommandation d'HBPM à doses prophylactiques ou intermédiaires ou minidose ou dose modérée d'HNF associée à une anti coagulation du post-partum. Grade 2C.
 - Les patientes avec un déficit en antithrombine ou hétérozygotes composites pour les mutations en prothrombine G20210A et facteur V Leiden ou homozygotes pour ces

mutations, avec un antécédent de MTEV, recommandation d'une prophylaxie par dose intermédiaire d'HBPM ou d'une dose modérée d'HNF. Grade 2C.

- Chez toutes les patientes avec un antécédent de MTEV, recommandation du port de bas de contention élastique en ante-partum et en post-partum. Grade 2C.

□ Thrombophilie sans MTEV avant la grossesse

- Les patientes avec un déficit en antithrombine ou hétérozygotes composites pour les mutations en prothrombine G20210A et facteur V Leiden ou homozygotes pour ces mutations, sans antécédent de thrombose veineuse profonde, recommandation d'une prophylaxie active. Grade 2C.
- Pour les autres patientes, sans antécédent personnel de MTEV et avec une thrombophilie (anomalie biologique confirmée), recommandation d'une surveillance clinique ou prescription d'HBPM à dose prophylactique ou de HNF à minidose, associée à une prescription d'anticoagulants du post-partum.

d) Thrombophilie et complications de la grossesse

- Les femmes ayant un antécédent de fausses-couches récidivantes ou celles ayant un antécédent de toxémie gravidique sévère ou de toxémie gravidique récidivante ou d'hématome rétroplacentaire ou de mort fœtale in utero inexpliquée, recommandation d'une recherche de thrombophilie congénitale et de syndrome des anticorps antiphospholipides. Grade 2C.
- Pour les patientes enceintes avec un syndrome des anticorps antiphospholipides associé avec un antécédent de plusieurs fausses-couches spontanées précoces ou d'une fausse-couche tardive ou de toxémie ou retard de croissance in utero ou d'hématome rétroplacentaire, recommandation de l'administration d'aspirine et d'une minidose ou d'une dose modérée d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaire à dose prophylactique. Grade 2B.
- Pour les femmes homozygotes pour l'allèle 677T de la MTHFR, recommandation d'une supplémentation en acide folique avant la conception ou du moins le plus rapidement possible dès le diagnostic de grossesse pendant toute la grossesse. Grade 2C.
- Pour les femmes ayant un antécédent de fausses-couches récidivantes ou un antécédent de toxémie gravidique sévère ou récidivante ou d'hématome rétroplacentaire, associé avec une thrombophilie, l'aspirine à faible dose est recommandée avec une minidose d'héparine non fractionnée ou avec une dose prophylactique par HBPM. Grade 2C. L'anticoagulation doit être poursuivie dans le post-partum. Grade 2C.
- Les patientes ayant un syndrome des anticorps antiphospholipides et un antécédent de MTEV recevant habituellement une anticoagulation orale, devront bénéficier d'un traitement par doses ajustées d'HBPM ou d'héparine non fractionnée avec rétablissement des antivitamines K pour le post-partum. Grade 1C.

- Les patientes ayant un syndrome des anticorps antiphospholipides sans antécédent de MTEV et sans antécédent de fausse-couche, recommandation d'une surveillance, prescription d'une minidose d'héparine non fractionnée ou HBPM à dose prophylactique et/ou faible dose d'aspirine.

e) Prophylaxie des patientes avec des valves cardiaques mécaniques

- Doses ajustées, deux fois par jour d'HBPM, durant toute la grossesse, afin d'obtenir un taux d'anti-Xa à 1.0 à 1.2 U/ml 4 heures après la dernière injection d'HBPM. Grade 1C. Ou
- Dose ajustée d'héparine non fractionnée, c'est-à-dire, administration sous-cutanée, toutes les 12 heures afin d'obtenir un TCA approprié à deux reprises entre les deux injections. Grade 1C. Ou
- HNF ou HBPM jusqu'à la 13^{ème} semaine de gestation, puis relais par anti-vitamines K jusqu'au milieu du troisième trimestre, puis nouveau relais par HNF ou HBPM. Grade 1C.

3.3 Recommandations de la SFAR

Tableau X : recommandations de la SFAR [6]

	Pendant la grossesse	Post-partum et après césarienne
Risque majeur	Traitement curatif par HNF au 1 ^{er} trimestre puis par HBPM aux 2 nd et 3 ^{ème} trimestre	AVK pendant 3 mois au minimum
Risque élevé	Bas de contention élastique Traitement préventif à forte dose ou à dose curative intermédiaire au troisième trimestre voire tout au long de la grossesse	Bas de contention élastique Traitement préventif à forte dose pendant 6 à 8 semaines après l'accouchement
	Bas de contention élastique	Bas de contention élastique
Risque modéré	Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse	Traitement préventif par HBPM à dose forte pendant 6 à 8 semaines La dose peut être réduite et la durée plus courte lorsque le risque est moins important (ex : césarienne en urgence sans autre facteur de risque associé : énoxaparine 20mg ou daltéparine 2500 UI pendant 7 à 14 jours)
Risque faible	Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse	Pas de traitement anticoagulant systématique en post-partum Bas de contention élastique

3.4 Recommandations de JC.Gris, patientes thrombophiliques sans antécédents thromboemboliques, avec antécédents de fausse-couche récidivantes ou de pathologies gravidiques. [35]

En mai 2004, deux mois après la conférence de consensus sur la thrombophilie de l'HAS et du club de périfoetologie, JC.Gris émet une publication traitant de l'intérêt des HBPM chez les patientes avec un antécédent de perte fœtale associée à une thrombophilie.

Il s'agit d'une étude prospective concernant 160 patientes ayant pour antécédents de FCS à partir de 10SA et une thrombophilie : hétérozygotie pour le facteur V, mutation G20210A, déficit en protéine S. Dans cette étude, ont été constitués deux bras thérapeutiques, les patientes prenaient soit de l'aspirine 100mg/j soit Lovenox® 40 à partir de la huitième semaine d'aménorrhée. L'utilisation des HBPM est associée à un taux très supérieur de naissances vivantes OR=32 pour les mutations facteur V.

Dans le bras enoxaparine, les pertes fœtales sont significativement plus tardives en semaines d'aménorrhée et le poids des enfants était significativement plus élevé à la naissance. Aucune complication clinique liée au traitement n'a été relevée.

D'autres auteurs comme J.L Kujovich et S. De Carolis préconisent l'utilisation des HBPM dans ce groupe de patientes et observe de meilleures issues obstétricales [29,30] .

Selon les recommandations de l'HAS, ce groupe de patientes présentant un antécédent de perte fœtale après 10SA et chez qui un déficit en protéine C ou en protéine S ou une mutation hétérozygote composite ou homozygote du facteur V de Leiden ou une mutation du facteur II G20210A a été diagnostiqué, sans antécédent personnel de thrombose veineuse profonde, doit bénéficier d'aspirine à faible dose entre 12 et 35SA associé à une HBPM à dose prophylactique à partir de 28SA.

L'emploi des HBPM au cours du premier trimestre n'est pas recommandé par l'HAS par manque de données quant à leur sécurité d'emploi durant cette période.

Le risque thromboembolique chez les patientes thrombophiliques serait constant quel que soit le trimestre de la grossesse. Dans ce groupe de patientes sans antécédent de MTEV et sans antécédent de fausse-couche récidivante ou d'accident obstétrical, une anticoagulation est conseillée dès le premier trimestre de grossesse en prévention des accidents thromboemboliques par certains auteurs comme J.L Kujovich [29], A.H James [11] et A. Blanco-Molina [36].

A la maternité Adolphe Pinard, nous suivons les recommandations de JC.Gris et ce groupe de patientes bénéficie d'HBPM dès 10SA.

Depuis récemment, l'emploi seul des HBPM a remplacé l'association des HBPM et de l'aspirine.

IV. ANTICOAGULANTS

4.1 Héparine non fractionnée

Les héparines non fractionnées (HNF) sont un ensemble hétérogène de chaînes de polysaccharides dont les poids moléculaires varient entre 3000 et 30.000 Daltons. Les héparines non fractionnées ne traversent pas la barrière hémato-placentaire et ne passent pas dans le lait [11]. L'héparine non fractionnée est éliminée par une héparinase puis au-delà d'un certain seuil (individuel) par le rein. La demi-vie des HNF est de 90 minutes (+/- 30 minutes) après une injection intra-veineuse, et de 3 à 4 heures après une injection sous-cutanée [11].

Il existe une grande variabilité interindividuelle dans l'élimination de l'héparine d'où la nécessité d'adapter les doses en fonction des résultats biologiques. [37]

Les HNF ont une activité sur la thrombine (facteur II) et sur le facteur Xa. L'héparine non fractionnée est complètement antagonisée par le sulfate de protamine.

L'effet anticoagulant de l'héparine dépend de sa dose et sa taille moléculaire, cet effet est donc non linéaire et augmente de manière non proportionnelle avec des doses croissantes [38]. L'efficacité du traitement curatif, la détermination de la posologie adéquate, sont basés sur la surveillance biologique de l'hémostase : mesure du TCA ou de l'héparinémie ou le dosage de l'activité anti-Xa, 4 à 6 heures après le début de l'injection en cas de traitement intra-veineux ou entre deux injections en cas d'administration sous-cutanée (à la 4^{ème} heure si les injections sont tri-quotidiennes et à la 6^{ème} heure quand les injections sont bi-quotidiennes). Le TCA doit être deux à trois fois le temps du témoin, l'héparinémie entre 0.2 et 0.4 U/ml et l'activité anti-Xa entre 0.2 et 0.5 UI/ml.

Au cours de la grossesse, la surveillance du TCA doit se faire toutes les 1 à 2 semaines car les besoins en HNF varient considérablement avec l'âge gestationnel [39]. Aussi, le temps de céphaline activée TCA peut être allongé par l'augmentation physiologique du facteur VIII. La surveillance de l'héparinémie peut être alors préférée.

Si une patiente avait déjà un TCA allongé avant le traitement anticoagulant (présence d'un anticoagulant circulant type lupique par exemple), la surveillance du TCA est rendue caduque et la surveillance de l'activité anti-Xa devient le mode de surveillance de choix [39].

La surveillance de la numération plaquettaire doit être faite deux fois par semaine pendant les 21 premiers jours puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement [2].

L'usage des HNF induit un risque de saignement grave de 2% selon la revue de A.H James [11] et l'ANAES [2]. En cas d'hémorragie sévère avec une crase modifiée par les HNF, le sulfate de protamine peut être prescrit. Son utilisation est délicate et la dose requise est fonction du taux d'héparinémie (1mg de protamine pour 100 unités d'UFH). Le sulfate de protamine peut être responsable d'une aggravation de la maladie thromboembolique initiale, et parmi ses effets secondaires, il est responsable de réactions d'hypersensibilité avec hypotension, bronchospasme, réaction cutanée voire choc anaphylactique. Ses effets secondaires induisent des réactions modérées à sévères et peuvent induire un décès [39].

Les héparines non fractionnées induisent également une ostéoporose avec une réduction de 17% à 36% de la densité osseuse et un risque de fracture vertébrale de 2%. [11,40] Il a été proposé lors de la conférence du collège américain des praticiens thoraciques par quelques intervenants de compléter les patientes en calcium et en vitamine D. Il ne s'agit pas d'une mesure prouvée scientifiquement ou statistiquement. [5]

Cependant à dose prophylactique, les études randomisées sont contradictoires sur l'avantage des HBPM sur les HNF en terme d'ostéopénie. [40,41]

La thrombopénie induite par l'héparine TIH est une complication rare mais grave. Il s'agit d'une réaction immuno-allergique avec production d'anticorps anti-plaquette héparine-dépendant. Une thrombose veineuse extensive est généralement associée, la patiente atteinte de TIH peut parfois présenter des nécroses cutanées dues à la présence des anticorps anti-héparine. Le risque de TIH avec les HNF varie entre 1 et 3%. La TIH doit être suspectée lorsque le taux de plaquettes diminue d'au moins 50% par rapport au taux de plaquette initial. Le risque de réaction allergique prend habituellement la forme de lésions pétéchiales, érythémateuses aux points d'injection.

Concernant le bénéfice des HNF, l'étude de I.Pabinger et al a [33] comparé le risque de récurrence thromboembolique lors de la grossesse selon la présence ou non d'une thromboprophylaxie.

Le taux de récurrence de maladie thromboembolique lors de la grossesse est de 6.2% (intervalle de confiance à 95% [1.6%-10.6%]) dans le groupe des 197 patientes ne bénéficiant pas de thromboprophylaxie alors qu'aucune MTEV n'est survenue lors de la grossesse des 87 patientes recevant un traitement antithrombotique. Dans le post-partum, les taux de récurrence thromboembolique sont similaires entre les groupes de patientes recevant une prophylaxie antithrombotique et celles n'ont recevant pas.

Les héparines non fractionnées restent l'anticoagulant de choix en cas d'insuffisance rénale [39]. Enfin, le coût économique des HNF est moindre que celui des HBPM, ce qui constitue un argument souvent cité par les études nord-américaines [11,34].

4.2 Héparine de bas poids moléculaire HBPM

a . Généralités

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont des fragments d'héparine non fractionnée (HNF), obtenus par une dépolymérisation chimique ou enzymatique, de façon à obtenir un poids moyen moléculaire de 5000 daltons. [11] Les HBPM ne traversent pas la barrière hémato-placentaire et ne passent pas dans le lait.

Selon le dictionnaire VIDAL®, l'énoxaparine sodique Lovenox® [42], la dalteparine sodique Fragmine® [43], la nadroparine sodique Fraxodi® [44] et Fraxiparine® [45] peuvent être utilisées lors des deuxième et troisième trimestres de grossesse pour la prévention des thromboses veineuses. L'utilisation de ces 4 molécules est déconseillée au cours du premier trimestre et à but curatif tout au long de la grossesse en absence de « données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique ».

L'utilisation des HBPM à doses quotidiennes pour traitement à doses efficaces ou à but curatif reste préférable chez la femme enceinte par rapport aux HBPM injectable une fois par jour [39].

La demi-vie des HBPM est plus longue que celle des HNF (3.5 à 4 heures). Les HBPM ont une action exclusive sur le facteur de coagulation X activé. Elles ne sont pas complètement antagonisables par le sulfate de protamine.

Comparées aux HNF, les HBPM ont une activité anti-Xa plus importante, ont une affinité moindre pour les protéines plasmatiques, les cellules endothéliales et les macrophages. Les

biodisponibilité, demi-vie et activité anticoagulante sont ainsi plus grandes que celles de l’HNF. Il n’existe pas d’études comparatives entre les HBPM et les HNF chez la femme enceinte. [11]

Des essais comparatifs menés en dehors de la grossesse, ont pourtant démontrés que les HBPM ont des effets indésirables moins importants que les HNF : moins d’ostéopénie, moins de thrombopénie, moins de saignements, une demi-vie plus longue sans grande variabilité interindividuelle [46].

Il est recommandé de surveiller la numération plaquettaire sur le même schéma que pour l’emploi des HNF[2,22].

Il n’y a pas lieu de surveiller la posologie des HBPM à dose curative par un test biologique sauf cas particulier. Cette surveillance biologique est délicate car la reproductibilité des dosages anti-Xa est faible d’un laboratoire à l’autre en fonction des kits de dosage commercialisés. Viennent s’ajouter les différentes activités anti-Xa des différentes HBPM et le temps séparant la dernière injection du prélèvement sanguin [39]. L’interprétation d’un taux d’activité anti-Xa doit être alors prudente, d’autant plus qu’un même taux d’activité anti-Xa n’a pas la même signification d’une molécule d’HBPM à l’autre [39].

Avec l’évolution de la grossesse, le volume de distribution et la filtration glomérulaire augmentent. Il semble que les changements de posologies au cours de la grossesse ne soient rarement nécessaires sauf si il existe un risque de saignement, une fonction rénale limite, ou en cas de poids extrêmes (< 50kg ou >90kg) [39].

b. Méta-analyse de I.A Greer et C. Nelson-Piercy

I.A Greer et C. Nelson-Piercy ont procédé à une revue de la littérature étudiant l’efficacité et la sécurité de l’emploi des HBPM lors de la grossesse [46].

Les auteurs ont exclu les études portant sur les HBPM chez les patientes porteuses de valves cardiaques, et ont inclus 64 études regroupant 2777 grossesses sous HBPM, dont les principales indications sont exposées dans le tableau VII.

Les études traitant de l’emploi des HBPM en prévention d’une issue défavorable de la grossesse, « adverse or poor pregnancy outcome » en anglais, sont hétérogènes. La recherche préalable d’une thrombophilie est inconstante et la définition d’une population à risque est non consensuelle. [46].

Tableau XI : principales indications des HBPM selon la méta-analyse de IA.Greer et C. Nelson–Piercy [46]

Indications des HBPM	Nombre d’études	Nombre de grossesses
Traitement des TVP	15	174
Thromboprophylaxie	30	1321
Thromboprophylaxie faisant suite à un traitement pour TVP (grossesse index)	5	27
Prévention des FCS récidivantes	15	447
Prévention de la pré-éclampsie et de RCIU	5	88
Prophylaxie non spécifiée	6	720
Total	64	2777

Dans la méta-analyse de IA.Greer et C. Nelson-Piercy, les réactions allergiques cutanées ont été rapportées chez 50 cas soit un taux de 1.80%, ces réactions sont plus fréquentes avec la nadroparine Fraxodi®, Fraxoparine®. Aucun cas de thrombopénie induite par l'héparine n'a été relevé, seuls 3 cas de thrombopénie ont été diagnostiqués. Aucun cas de fracture ostéoporotique n'a été rapporté. Etant donné le faible taux de thrombose veineuse ou artérielle, la revue de la littérature de IA.Greer et C.Nelson-Piercy prouve que les HBPM sont efficaces en traitement et prophylaxie des thromboses veineuses. D'autre part, cette publication montre que les HBPM sont d'emploi sûr lors de la grossesse.

Tableau XII : complications rapportées liées aux HBPM pendant la grossesse d'après IA.Greer [46]

TVP : I° indications, thrombose veineuse profonde, EP embolie pulmonaire, VTE n.spé événement thromboembolique veineux non spécifié, Hgie héorragie, FCS fausse-couche spontanée,

<i>I° et HBPM utilisée</i>	<i>Total</i>	<i>TVP</i>	<i>EP</i>	<i>VTE autre ou n.spé.</i>	<i>thrombose artérielle</i>	<i>Hgie anténatale</i>	<i>Hématomes</i>	<i>Hgie PP</i>	<i>allergie</i>	<i>Thrombopénie</i>	<i>Ostéoporose</i>
Traitement											
Enoxaparin	105	1 (0.95)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.95)	0 (0)	1 (0.95)	2 (1.90)	1 (0.95)	0 (0)
Dalteparin	49	1 (2.04)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nadroparin	20	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.04)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subtotal	174	2 (1.15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.57)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.57)	0 (0)
Thromboprophylaxie											
Enoxaparin	855	7 (0.8)	3* (0.35)	0 (0)	9 (1.05)	4 (0.47)	0 (0)	10 (1.17)	1 (0.12)	2 (0.24)	0 (0)
Dalteparin	385	1† (0.26)	0 (0)	2 (0.52)	4 (1.04)	2 (0.52)	0 (0)	14 ‡ (3.63)	14 (3.63)	0 (0)	1 (0.26)
Nadroparin	33	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Certoparin	108	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Non spécifié	55	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thromboprophylaxie pour FCS récidivantes											
Enoxaparin	235	0 (0)	0 (0)	1 (0.43)	1 (0.43)	1 (0.43)	0 (0)	0 (0)	3 (1.30)	0 (0)	0 (0)
Dalteparin	110	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	4 (1.63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Autre	99	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Non spécifié	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Indications non spécifiées											
Daltéparine	245	4 (1.6)	1 (0.41)	0 (0)	0 (0)	4 (1.63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nadroparin	420	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18 (4.29)	0 (0)	0 (0)
Autre	55	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17δ (30.9)	0 (0)	12 (21.8)	0 (0)	0 (0)
Subtotal	2603	14 (0.54)	5 (0.19)	3 (0.12)	14 (0.54)	11 (0.42)	17 (0.65)	24 (0.92)	48 λ (1.84)	2 (0.08)	1 (0.04)
Total	2777	16 (0.58)	5 (0.18)	3 (0.11)	14 (0.50)	12 (0.43)	17 (0.6)	26 (0.94)	50 (1.80)	3 (0.11)	1 (0.04)

* une EP enregistrée chez une patiente ayant reçu 20mg/kg d'énnoxaparine

† chez une patiente recevant une dose de 2500UI de dalteparine

‡ 9 ont reçu du dextran

δ toutes moins de deux avant la césarienne

λ trois patientes ont une réaction allergique générale

Le risque de récurrence thrombose veineuse profonde est de 1.15% lorsque les HBPM sont utilisées à but curatif lors de la grossesse contre un risque de récurrence de TVP de 5% à 8% chez les patientes non enceintes traitées par HNF ou HBPM suivies d'AVK. De ce fait, les HBPM ont prouvé leur efficacité lors de la grossesse. Les HBPM utilisées dans un but prophylactique sont associées à un risque global de récurrence thromboembolique de 1.38% lors de la grossesse contre 2.4% à 6.8% de risque de récurrence chez les patientes ayant un antécédent thromboembolique antérieur à la grossesse [33,47].

c. Etude rétrospective multicentrique française de J.Lepercq

En novembre 2001, J.Lepercq et al ont publié une étude rétrospective multicentrique sur la sûreté d'emploi de l'énoxaparine. [48] A été incluse toute patiente ayant reçu un traitement par énoxaparine lors de sa grossesse, introduit avant l'accouchement, quelles que soient l'indication, la dose, et la durée du traitement. Cette étude rétrospective menée dans 55 maternités françaises a concerné 624 grossesses chez 604 patientes.

Tableau XIII : caractéristiques des patientes incluses dans l'étude de J.Lepercq et al [48]

Caractéristiques	N=604
Age	30.5
BMI en kg.m ²	22.5
Primigestité	144 (23.8%)
Grossesses multiples	69 (11.1%)
Antécédent thrombotiques	
Antécédent de TVP	180 (29.8%)
Héparine lors de grossesses précédentes	79 (13.1%)
Thrombophilie	75 (12.4%)
Anticoagulant circulant ou antiphospholipide	23 (3.8%)
Antécédent obstétrical	
≥ 3 FCS	23 (3.8%)
Antécédent de mort-né	30 (5.0%)
Naissance prématurée	71 (11.8%)

L'énoxaparine a été débutée lors du premier trimestre dans 7.7% des cas, lors du deuxième trimestre dans 25.2% des cas et lors du troisième trimestre dans 67.1% des cas.

Tableau XIV : principaux effets indésirables maternels, fœtaux et néonataux [48]

Effets indésirables	Nombre d'évènements	%	Evènements relatifs à l'énoxaparine	
			graves	Non graves
Maternels				
- Saignements lors de la grossesse	76 / 624	11.5 %	1/11	5 / 61
- Hémorragies de délivrance	32 / 622	5.1 %	0 / 9	2 / 23
- Thrombocytopénie	10 / 624	1.6 %	0 / 2	1 / 8
- TVP récidivantes	8 / 624	1.3 %		
Fœtaux et néonataux				
- Mort-nés	8 / 701	1.1 %		0
- Malformations congénitales majeures	17 / 693	2.4 %		0
- Hémorragies néonatales	10 / 693	1.4 %		0
- Thrombocytopénies néonatales	12 / 693	1.7 %		0
- Naissances prématurées	173 / 624	27.8 %		
- APGAR < 7 à 5 minutes	17 / 693	2.5 %		0
- Hypotrophie	49 / 554	8.8 %		

Dans cette étude multicentrique, 386 patientes soit 61.9% d'entre elles n'ont pas eu d'effet indésirable lié à l'emploi de l'énoxaparine.

Concernant les 32 cas d'hémorragie de la délivrance, l'énoxaparine fut pourtant interrompue au moins 24 heures avant l'accouchement dans 123 cas,. Le taux d'hémorragies liées à l'emploi de l'énoxaparine est de 1.3%, 31.5% des accouchements se sont déroulés dans les 24 heures suivant l'arrêt des HBPM sans augmentation du risque d'hémorragies du post-partum.

Dans cette étude, il apparaît que les patientes recevant un traitement par HBPM sont à haut risque d'avoir une pathologie obstétricale puisque les taux de mort-nés et d'accouchements prématurés sont plus élevés que dans la population générale. Ces pathologies ne sont pas dues à l'emploi de l'énoxaparine mais à un biais de sélection puisque les pathologies générales de ces patientes justifiant l'emploi des HBPM sont responsables de complications de leurs grossesses.

Le taux de thrombocytopénie est faible sous enoxaparine et aucun cas de fracture ostéoporotique n'a été rapporté dans cette étude.

L'énoxaparine est d'emploi sûr lors de la grossesse, le taux d'effet indésirable est acceptable pour un bénéfice probant.

4.3 Antivitamine K

Les anti-vitamines K traversent la barrière placentaire et sont tératogènes ; elles passent également dans le lait maternel pour la plupart.

Aucun effet malformatif n'est évoqué lors de leur utilisation avant 6 semaines d'aménorrhée [49].

Entre 6 et 9SA, les anti-vitamines K entraînent un syndrome malformatif appelé embryopathie aux AVK. La fréquence des embryopathies se situe entre 4 à 7% des grossesses exposées durant cette période à risque.

Le tableau malformatif associé [49]:

- hypotrophie
- effondrement de l'ensellure nasale avec hypoplasie des os propres du nez parfois associées à une atrésie des choanes
- hypertélorisme
- ponctuations au niveau des épiphyses des os long et du squelette axial constituant une phénocopie de la maladie des épiphyses ponctuées
- dans une moindre fréquence, une hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds
- plus rarement une anomalie de la courbure du rachis (scoliose, cyphose, lordose) entraînant une instabilité du rachis avec apparition de troubles neurologiques progressifs en post-natal.
- En dehors des anomalies rachidiennes et nasales, les anomalies squelettiques régressent et la croissance est ensuite harmonieuse

L'utilisation des AVK après 9SA entraînent des anomalies neurologiques dans 1 à 2% des cas en particulier s'ils sont utilisés au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre.

Il s'agit principalement du syndrome de Dandy-Walker, d'agénésies du corps calleux, d'hydrocéphalies, de microcéphalies, atrophies corticales, cérébelleuses ou optiques.

La anti-vitamines K sont tolérés avant 6 semaines d'aménorrhées et après 12 semaines d'aménorrhées uniquement chez les patientes porteuses de valves mécanique mitrale. Le risque de mortalité maternelle par thrombose de la valve malgré un traitement par héparine est supérieur au risque tératogène résiduel [50].

La Coumadine® est le seul anticoagulant oral proposé en France dans le post-partum à partir du 3^{ème} jour suivant l'accouchement pour éviter un risque de saignement en cas d'épisiotomie ou de césarienne. Elle est compatible avec l'allaitement mais les prélèvements sanguins nécessaires à l'ajustement de l'INR constituent un inconvénient pour son utilisation. Les HBPM sont souvent préférées par les patientes allaitantes [51] .

4.4 Danaparoïde

Il s'agit d'une héparine de bas poids moléculaire avec une action antithrombine en inactivant le facteur Xa. Son administration est intraveineuse et son passage transplacentaire est faible.

Le sulfate de protamine n'a aucune action sur les danaparoïdes.

Il s'agit de l'anticoagulant de choix en cas d'allergie à l'héparine ou de thrombopénie induite par l'héparine [11]. En cas d'allergie cutanée, si les symptômes persistent malgré la substitution par les danaparoïdes, un test cutané doit être pratiqué afin de rechercher une allergie croisée HBPM/danaparoïde [39].

Aucun effet indésirable fœtal n'a été encore publié.

Il est commercialisé en France sous le nom d'Orgaran® mais ne l'est plus aux Etats-Unis.

4.5 Hirudine recombinante

Il s'agit d'un inhibiteur direct de la thrombine. Son administration est intraveineuse ou sous-cutanée. Il existe un passage transplacentaire [39].

Il existe quelques publications rapportant son utilisation lors de la grossesse en cas de thrombopénie induite par l'héparine et lorsqu'il est exclu d'avoir recours aux AVK lors du premier trimestre. Aucun effet fœtal ou néonatal n'a été rapporté, mais le faible nombre de cas publiés et la possibilité de passage transplacentaire incitent à la prudence [52-54] .

4.6 Fondaparine

En cas d'allergie cutanée aux HBPM croisée avec les danaparoïdes, une alternative possible est l'utilisation des pentasaccharides anticoagulants : le fondaparinux. Les seules indications de cette molécule approuvée au sein de l'union européenne est la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique du membre inférieur, en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de MTEV alités et le traitement des phlébites profondes ou des embolies pulmonaires aiguës. Son utilisation chez la femme enceinte est hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), mais un cas d'utilisation sans effet fœtal ou néonatal, avec succès maternel a été rapporté [55].

Comme toutes les molécules mises récemment à disposition des praticiens, leur utilisation chez la femme enceinte ne pourra se faire que dans plusieurs années. Une patiente enceinte ne peut faire l'objet d'essais thérapeutiques, et les effets tératogènes, hantise des praticiens ne peuvent être complètement prévisibles à partir d'un modèle animal.

V. PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE DES PATIENTES SOUS ANTICOAGULANTS

5.1 Généralités

L'accouchement de la patiente sous anticoagulant doit être planifié et nécessite la collaboration des médecins anesthésistes, obstétriciens, voire internistes, cardiologue ou biologiste. Le traitement anticoagulant doit être alors ajusté afin que la patiente puisse accoucher dans des conditions de sécurité optimale et faciliter si possible la pose d'une anesthésie péridurale ou d'une rachianesthésie. La gestion de ce traitement doit répondre à deux impératifs antinomiques : éviter les risques thromboemboliques et éviter les risques hémorragiques : hématome péri-médullaire, hémorragie de la délivrance [56,57].

L'existence d'un trouble patent de l'hémostase est une contre-indication absolue à l'anesthésie péri-médullaire eu égard le risque d'hématome péri-médullaire Le retrait du cathéter est une période à risque identique à la ponction [58].

L'hématome péri-médullaire est une complication rare et gravissime des anesthésies péridurales et des rachianesthésies. Selon l'étude de Tryba [59] l'incidence calculée d'hématome péri-médullaire est inférieure à 1/150.000 péridurales et à 1/220.000 rachianesthésies. La « véritable » incidence est estimée comme inférieure par la deuxième conférence de consensus de l'ASRA *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* [38].

Le risque d'hématome péri-médullaire augmente de un cas pour 1000 à un cas pour 32000 anesthésies péri-médullaires aux Etats Unis en cas de trouble de la coagulation congénital et surtout iatrogène [60]. Trois facteurs de risque supplémentaires, susceptibles d'être associés ont été identifiés : intervalle entre l'administration d'héparine et la ponction lombaire inférieur à 60 minutes, mise en place traumatique de l'aiguille et utilisation simultanée d'anti-agrégant plaquettaire (aspirine) [38].

La Société Française d'Anesthésie et de réanimation a publié en 2006 ses recommandations pour les blocs péri-médullaires de l'adulte avec plusieurs chapitres consacrés au cas de la femme enceinte [58]. Il existe par ailleurs des consensus concernant les patients sous traitement anticoagulants pour l'anesthésie péri-médullaire [38,59-62] qui ont édité quelques règles de sécurité à partir desquelles l'anesthésiste de garde décidera au cas par cas de la faisabilité de l'anesthésie péri-médullaire.

5.2 Anesthésie péri-médullaire et héparine non fractionnée

A dose préventive, la réalisation d'une anesthésie péridurale n'est pas contre-indiquée si un délai minimum de 4 heures est respecté après la dernière injection intraveineuse d'héparine. Le geste anesthésique doit être précédée d'une concertation avec l'anesthésiste de garde et d'une numération formule sanguine, taux de plaquettes et une crase simple datant de moins d'une heure. La prochaine injection d'héparine doit suivre d'au moins deux heures le retrait du cathéter de péridurale [59].

A dose curative, le risque élevé d'hématome péri-médullaire fait déconseiller les anesthésies régionales. Si une anesthésie péri-médullaire doit être pratiquée, un délai de 4 à 6 heures après l'arrêt de l'héparine est indispensable, un bilan biologique d'hémostase associant TCA, taux de thrombine doit montrer une coagulation normalisée associée à une numération plaquettaire normale [59,62].

5.3 Anesthésie péri-médullaire et HBPM

A dose préventive, le délai entre la dernière injection et la pose du cathéter de péridurale est de minimum 12 heures [59,61]. Aucun bilan biologique spécifique n'est nécessaire hormis une numération plaquettaire si le traitement est prescrit depuis au moins 5 jours et si la fonction rénale est présumée normale. Le cathéter de péridurale doit être retiré 12 heures après la dernière injection et 2 à 4 heures avant la suivante [38,59,61]. Si au moment de la pose du cathéter de péridurale un reflux de sang est visualisé, la prochaine injection d'HBPM doit être reculée à 24 heures après le retrait du cathéter [38].

A dose curative, le délai minimum séparant la dernière injection et la pose du cathéter de péridurale est de 24 heures [38].

L'arrêt du traitement anticoagulant doit répondre au meilleur compromis possible limitant les risques de récurrences thromboemboliques et d'hémorragies inhérents à l'accouchement et à l'anesthésie péri-médullaire.

5.4 Synthèse

Tableau XV

ttt= traitement, APD analgésie péridurale, HNF héparine non fractionnée, HBPM héparine de bas poids moléculaire, TT taux de thrombine

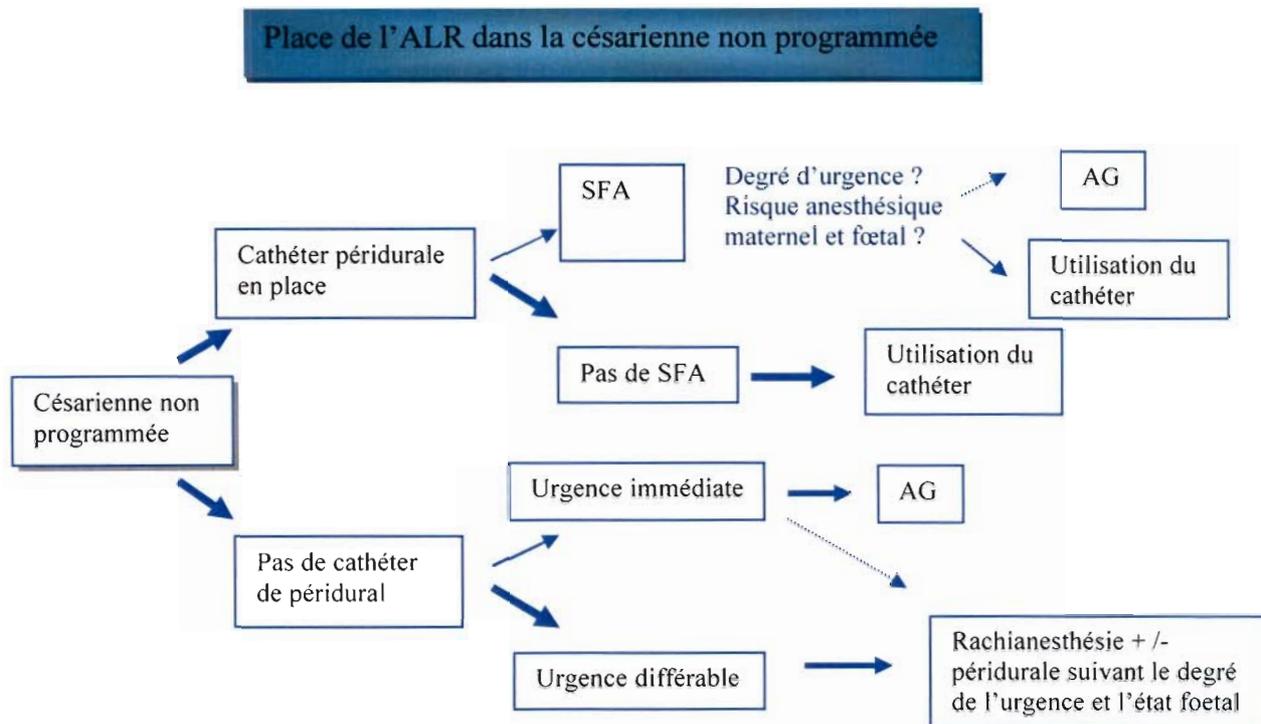
Type de traitement	Délai minimum d'arrêt avant l'APD	Bilan biologique requis	Reprise du ttt après retrait du cathéter
HNF préventif	4 heures	Plaquettes	2 heures
HNF curatif	4 à 6 heures	Plaquettes TCA, TT	2 à 4 heures
HBPM préventif	12 heures	Plaquettes	4 heures
HBPM curatif	A éviter sinon 24 heures ou relais HNF	Plaquettes Anti-Xa ?	Minimum 4 heures

Lors de la grossesse, nous avons vu que les HBPM sont majoritairement prescrites étant donné leur facilité d'emploi et leurs effets secondaires moindres, mais elles ne facilitent pas l'emploi des anesthésies péri-médullaires. La gestion finale de l'accouchement est validée par l'équipe de garde, une étroite collaboration préalable entre les équipes d'anesthésistes et d'obstétriciens est indispensable avec si possible définition d'un protocole.

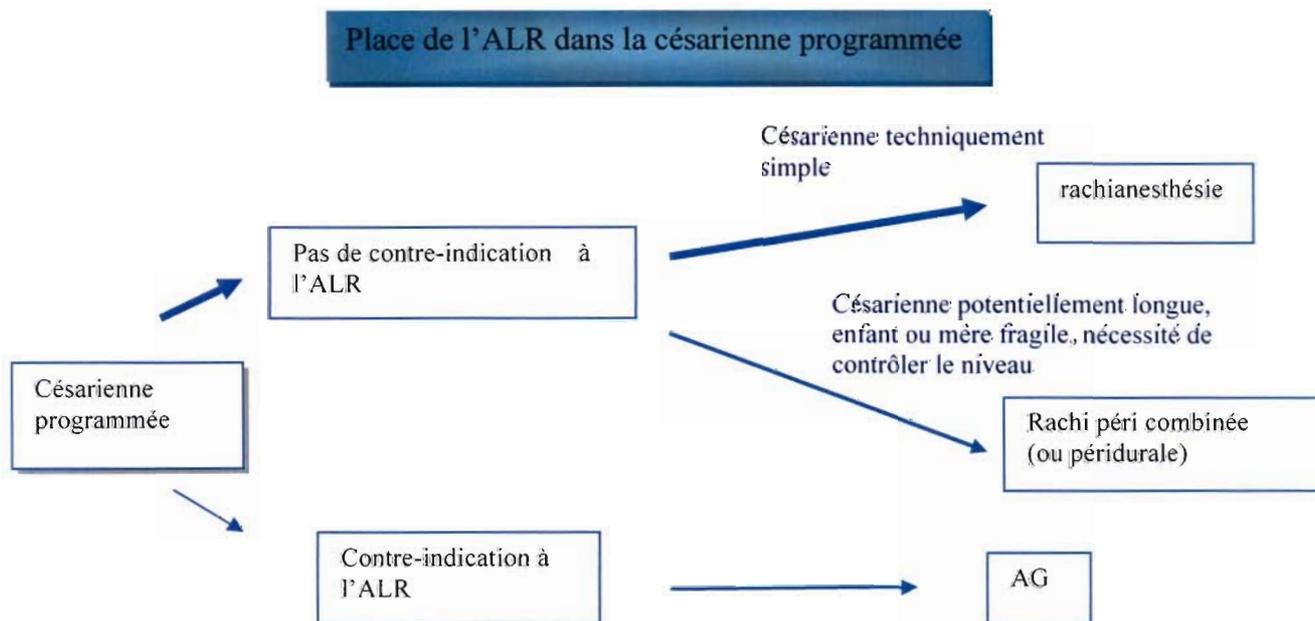
La surveillance clinique neurologique d'une patiente ayant bénéficié d'une anesthésie péri-médullaire permet de détecter au plus vite la formation d'un hématome péri-médullaire [39].

La pose d'une anesthésie péri-médullaire doit être réalisée par un médecin expérimenté et en cas d'échec de pose, le nombre de tentative doivent être limité à une ponction. En cas d'impossibilité de pose d'anesthésie péri-médullaire, l'anesthésiste peut proposer une analgésie alternative pour les accouchements voie basse, moins efficaces, voire une anesthésie générale en cas de césarienne ou de complications du per-partum (extractions instrumentales type forceps, délivrance artificielle ou révision utérine). L'impossibilité de recours aux anesthésies péri-médullaires est une situation inconfortable pour les parturientes mais aussi pour les obstétriciens, les anesthésistes et les pédiatres. Le risque inhérent à l'anesthésie générale doit être assumé, une analgésie correcte facilite la gestion active de l'accouchement et de la délivrance préconisée chez ces patientes anticoagulées [57].

Figure 4 : Algorithmes de la SFAR



NB : l'épaisseur des flèches reflètent la fréquence des différentes situations



NB : l'épaisseur des flèches reflètent la fréquence des différentes situations

VI. GESTION DES ACCOUCHEMENTS DES PATIENTES SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Il n'existe que très peu d'études concernant l'accouchement de la patiente sous anticoagulant dans la littérature. Aucune étude randomisée n'a été à ce jour publiée sur la gestion du traitement anticoagulant lors de la grossesse [34].

Les auteurs sont unanimes sur le fait que la voie basse doit être privilégiée, la césarienne, qui est responsable d'une augmentation du risque thromboembolique doit être effectuée que pour motifs obstétricaux [63].

L'HAS [2] préconise « de programmer l'accouchement à partir de 39SA ou avant en cas de modification précoce du col ou d'évènements obstétricaux y incitant », le traitement anticoagulant devant être interrompu 24h avant le déclenchement. En cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire datant de moins de 4 semaines, « il est possible de remplacer les HBPM (ou de poursuivre) par une héparine non fractionnée jusqu'à 4 à 6h avant l'accouchement ».

Le collège américain des praticiens thoraciques [5] et le collège américain des gynécologues-obstétriciens [34] préconisent d'interrompre le traitement anticoagulant, héparine non fractionnée ou HBPM, 24h avant le déclenchement du travail ou la césarienne programmée. En cas de travail spontané, une surveillance rapprochée du taux de TCA est indispensable pour les patientes traitées par héparine non fractionnée. S'il existe un risque particulièrement élevé de récurrence de thrombose veineuse profonde, le collège américain des praticiens thoraciques préconise un relais par héparine non fractionnée par voie intraveineuse à la seringue électrique qui devra être arrêtée 4 à 6 heures avant l'heure prévue de l'accouchement.

Pour A.Akkad et al [57], la substitution des HBPM par des héparines non fractionnées par voie sous-cutanée est préconisée une semaine avant le déclenchement du travail pour toute patiente traitée par HBPM à raison de deux injections quotidiennes à doses efficaces. En cas d'injection unique quotidienne d'HBPM à but prophylactique, cette substitution ne semble pas indispensable. Il paraît indispensable aux auteurs d'éviter à un accouchement inopiné d'une patiente à doses efficaces d'HPBM, sans disposer d'un antagoniste en cas d'hémorragie grave tel le sulfate de protamine. Les recommandations des auteurs sur la gestion du perpartum sont résumées dans le tableau XVI.

Tableau XVI : mesures anti-hémorragiques et thromboprophylaxiques d'après A.Akkad et al

Mesures anti-hémorragiques et thromboprophylaxiques	Optimisation en anténatal du traitement anticoagulant Formulation d'un plan de soins pour l'accouchement Soins multidisciplinaires Implication du staff médical dans la gestion des accouchements de ces patientes
Mesures thromboprophylaxiques	Favoriser autant que possible l'accouchement par voie basse Mobilisation lors du travail Maintenir une hydratation suffisante Bas de contention élastiques lors de l'accouchement et lors du post-partum
Mesures anti-hémorragiques	Minimiser les risques de traumatisme des tissus maternels Recours systématique à l'ocytocine lors de l'engagement du mobile fœtal dans le bassin maternel (3 ^{ème} phase du travail) Gestion rapide des complications (rétention placentaire, traumatisme périnéal)

ST.Chasen [64] a effectué une revue de la littérature concernant la gestion de l'accouchement et la période périopératoire de la patiente sous anticoagulant.

L'auteur insiste sur le fait que les patientes sous HBPM doivent être prévenues des risques d'hémorragie, d'impossibilité de bénéficier d'une anesthésie péri-médullaire en cas de travail spontané avant la date de déclenchement prévue et de la nécessiter de consulter au plus vite dès le ressenti des premières contractions.

Concernant le cas unique des patientes porteuses de valves cardiaques mécaniques bénéficiant d'AVK, la substitution par HNF est indispensable et celles-ci peuvent être poursuivies jusqu'à la phase active du travail. En cas de travail spontané alors que la patiente est encore sous AVK, l'administration de vitamines K peut permettre la synthèse rapide de facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. Si le taux de prothrombine est toujours abaissé à proximité de la phase expulsive ou à proximité d'une césarienne en extrême urgence, les équipes médicales peuvent avoir recours au plasma frais congelé [64]. L'accouchement d'une patiente sous AVK est une situation qui doit être exceptionnelle et les mesures préconisées par l'auteur ne sont basées sur aucun essais thérapeutique, elles dépendent de principes de réanimation qui seront appliqués en situation d'urgence.

ST.Chasen [64] rappelle également les avantages et inconvénients des deux méthodes possibles sur la gestion de l'accouchement : travail déclenché versus attitude expectative « armée ».

L'avantage de déclencher le travail évite la substitution des HBPM par HNF, puisque les HBPM seront poursuivies jusqu'à 24h avant le déclenchement. L'auteur ne préconise pas cette méthode pour les nullipares, car l'induction du travail chez les nullipares s'accompagne d'une augmentation du taux de césarienne [65]. Le déclenchement du travail et le non recours aux HNF est une solution de choix uniquement pour les patientes multipares ayant un col favorable.

En cas de risque particulièrement élevé d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde récidivante pendant le travail, les HNF peuvent être poursuivies jusqu'à la phase active du travail ou le recours à un filtre cave peut être soulevé.

Durant l'accouchement, le port des bas de contention élastiques est indispensable et la déambulation pendant la première partie du travail doit être favorisée.

Si la patiente est traitée pour un accident thromboembolique survenu dans le mois précédant l'accouchement, le risque de récurrence par jour sans anticoagulant est de 1% [66]. La substitution des HBPM par les héparines non fractionnées quelques jours avant la césarienne ou le déclenchement de l'accouchement voie basse est recommandée par les auteurs [2,5,62]. Selon les praticiens français et australiens [2,62], cette substitution est recommandée si l'accident thromboembolique est survenu dans les 4 semaines précédant l'accouchement ; selon la conférence de consensus du collège américain des praticiens thoraciques[5] cette substitution doit être effectuée si les deux événements sont séparés de moins de deux semaines.

VII. MATERIEL ET METHODES

7.1 Population étudiée

La population étudiée est l'ensemble des patientes ayant accouché à la maternité régionale Adolphe Pinard de Nancy entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2006.

A été incluse dans cette étude toute patiente ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant lors de sa grossesse pendant au moins 72 heures et ayant accouché après 15 semaines d'aménorrhées. Ont été exclues les patientes ayant bénéficié d'un traitement par anticoagulants pendant moins de 72 heures.

L'inclusion des patientes a été réalisée à partir des registres des naissances en salle de naissance ou au bloc opératoire de la maternité régionale de Nancy pour les années 2004, 2005 et 2006.

Sur les registres des naissances figuraient outre les renseignements administratifs des patientes, les antécédents médicaux et obstétricaux principaux des patientes, les traitements pouvant avoir une répercussion gravidique ou obstétricale.

Ainsi, ont été directement incluses les patientes pour lesquelles était mentionnée « traitement anticoagulant lors de la grossesse » ou « accouchement lors d'une fenêtre thérapeutique » . Nous avons également sélectionné toute patiente susceptible de bénéficier un traitement anticoagulant : antécédent de thrombophilie ou antécédents évoquant une thrombophilie, maladie abortive, antécédent de mort fœtale in utero sans étiologie patente, de pré-éclampsie sévère avant 34 semaines d'aménorrhée, de retard de croissance in utero ou de cardiopathie ou néphropathie maternelle. Immobilisation ou chirurgie pour la grossesse index. Nous avons ensuite recherché chez ces patientes l'existence d'un traitement anticoagulant afin de les inclure dans l'étude.

7.2 Population témoin

La population témoin comprenait l'ensemble des accouchements à la maternité régionale Adolphe Pinard de Nancy entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2006, soit 9981 accouchements. Nous avons inclus l'ensemble des accouchements issus d'une grossesse physiologique ou pathologique, quel que soit le terme de la grossesse, quel que soit le nombre de naissance par accouchement, naissance vivante ou pas.

Malheureusement, nous n'avons pas eu accès aux données concernant le mode d'anesthésie et à la précision « en dehors du travail » ou en « cours dehors du travail » pour les césariennes en urgences pour les accouchements des années 2004 et 2005. Nous avons du constituer une deuxième population témoin à partir des accouchements compris entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2006.

7.3 Analyse statistique

Le calcul de la moyenne et de la médiane s'est fait informatique par programme EXCEL. Nous avons ensuite vérifié si les moyennes et les médianes étaient celles de populations normales grâce à la loi de Henry. L'intervalle de confiance à 95%, valable pour les populations normales a été ensuite calculé selon la formule :

$$- \quad m \pm \frac{1.96 \times \text{écart type}}{\sqrt{N}} \quad \begin{array}{l} m \text{ étant la moyenne} \\ N \text{ étant le nombre de valeurs} \end{array}$$

Pour le calcul du p value avec un risque de 1^{ère} espèce de 5%, nous avons utilisé une loi du chi deux à un degré de liberté, utilisable car le nombre de patientes dans chaque catégorie était supérieur à 5.

VIII. RESULTATS

8.1 Facteurs de risques thromboemboliques cliniques

Notre étude comprenait 75 patientes ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant lors de leur grossesse pendant plus 72 heures et ayant accouché après 15 semaines d'aménorrhée entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2006 à la maternité régionale de Nancy Adolphe Pinard.

Tableau XVII : facteurs de risque thromboemboliques présentés par les 75 patientes

	Nombre	Pourcentage
Aucun facteur de risque	35	46.67 %
Obésité (BMI avant grossesse > 30kg/m ²)	10	10.33 %
Tabagisme > 10 cigarettes /j	13	17.33 %
Parité > 3	11	14.67 %
Alitement prolongé	7	9.33 %
Varices des membres inférieurs	12	16.0 %
FIV	1	1.33 %
Pré-éclampsie	1	1.33 %
Age > 35 ans	15	20.00 %

Tableau XVIII : nombre de facteurs de risque cliniques présentés par patientes

Nombre de facteurs de risque	0	1	2	3	4	5	Total
Nombre de patientes	35	20	12	4	2	2	75
%	46.67%	26.67%	16.00%	5.33%	2.67%	2.67%	100%

Plus de la moitié de l'effectif comportait au moins un facteur de risque, plus d'une patiente sur quatre présentait plusieurs facteurs de risque.

8.2 Indications des anticoagulants

Tableau XIX : indication des anticoagulants dans la population étudiée

	Nombre	Pourcentage
Antécédent personnel de MTEV	31	41.33 %
- antécédent de MTEV avec facteur favorisant transitoire (plâtre, chirurgie, traumatisme)	4	5.33 %
- antécédent de MTEV avec facteur favorisant oestrogénique (pilule, grossesse...)	21	28.00%
- antécédent de MTEV sans facteur favorisant	6	8.00 %
MTEV diagnostiqué au cours de la grossesse index	6	8.00 %
Relais AVK pris au long cours	6	8.00 %
Antécédent de pathologie vasculaire placentaire	12	16.00 %
- antécédent de MFIU après 12SA sans étiologie patente	6	8.00 %
- antécédent de HRP	1	1.33 %
- antécédent de pré-éclampsie sévère avant 34SA	5	6.67 %
• antécédent de RCIU	6	8.00 %
Thrombophilie biologique	24	32.00 %
• dont mutation facteur de Leiden	15	20.00 %
• dont déficit en protéine S	5	6.67 %
• dont déficit en protéine C	2	2.67 %
• dont mutation G20210 A	2	2.67 %
• non précisée	1	1.33 %
Hyperhomocystéinémie acquise ou congénitale	0	0.00 %
Syndrome des anticorps anti-phospholipides	21	28.00 %
Antécédent d'au moins 3 FCS avant 10SA	9	12.00 %
Autre	12	16.00 %

NB : Tableaux XVII et XIX : les totaux sont supérieurs à 75 patientes et à 100% car une patiente pouvait présenter plusieurs indications.

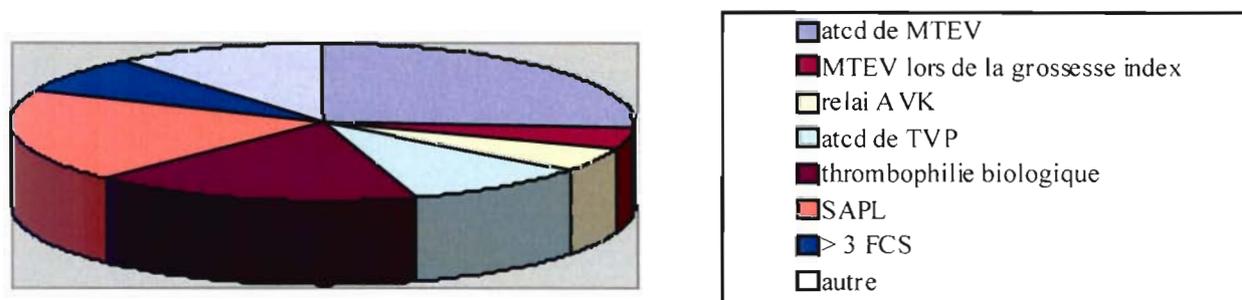


Figure 5 : indications des anticoagulants

Trente-et-une patientes avaient un antécédent personnel de MTEV, 9 n'avaient aucun facteur de risque biologique identifié, 17 patientes présentaient une thrombophilie biologique associée et 6 patientes présentaient un syndrome des anticorps anti-phospholipides associé.

Pour les dix-sept patientes avec antécédents de thrombophilie biologique et de MTEV, l'accident thromboembolique fut l'occasion pour toutes de diagnostiquer la thrombophilie.

Pour les 7 patientes thrombophiliques n'ayant pas d'antécédent personnel de MTEV, la thrombophilie fut diagnostiquée lors d'un dépistage familial pour 4 d'entre elles et après une pathologie vasculaire placentaire pour 3 d'entre elles.

Parmi les 20 patientes présentant un syndrome des anticorps anti-phospholipide, 6 patientes avaient un antécédent de MTEV, 7 avaient présenté une pathologie vasculaire placentaire antérieure à cette grossesse, 4 patientes avaient une maladie abortive (au moins 3 FCS) associée, 2 avaient un lupus érythémateux aigu disséminé associé et enfin chez 2 d'entre elles, le syndrome des anticorps anti-phospholipides fut diagnostiqué lors de la prise en charge d'une stérilité primaire.

8.3 Types d'anticoagulants employés

Tableau XX : molécules employées dans la population étudiée

	Nombre	Pourcentage
HBPM exclusive	37	49.33 %
Aspirine et HBPM	31	41.33 %
Héparine IVSE exclusive	3	4.00 %
AVK + calciparine	3	4.00 %
Calciparine en relai des HBPM	1	1.33 %

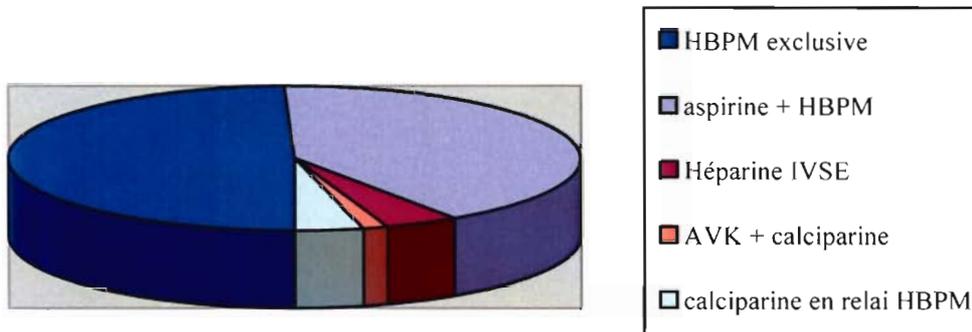


Figure 6 : répartition des types d'anticoagulants employés

8.4 Trimestre d'introduction et doses des anticoagulants

Tableau XXI : trimestre d'introduction des anticoagulants

	Nombre	Pourcentage	Doses des anticoagulants	
1 ^{er} trimestre	30	40.00 %	curative	7
			prophylactique	21
			intermédiaire*	1
2 ^{ème} trimestre	20	26.67 %	curative	1
			prophylactique	19
3 ^{ème} trimestre	25	33.33 %	curative	4
			prophylactique	22

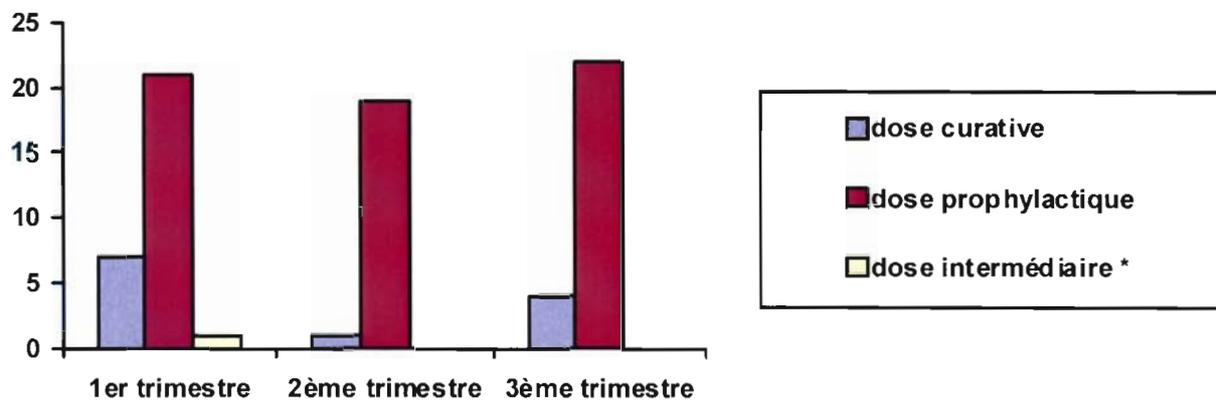


Figure 7 : histogramme représentant le trimestre d'introduction des anticoagulants et leur dose

* dose intermédiaire : une patiente a reçu deux injections quotidiennes de Lovenox® 40

8.5 Complications

Tableau XXII : complications relevées en cours de grossesse ou per-partum liées aux anticoagulants ou aux pathologies justifiant l'anticoagulation

	Nombre	Pourcentage
Complications maternelles	13	16.00 %
- Métrorragies antépartum	10	13.33 %
- Thrombopénie	0	0.00 %
- Thrombopénie induite par l'héparine	0	0.00 %
- Allergie aux points d'injection ou allergie cutanée généralisée	3	4.00 %
- Ostéoporose documentée ou fracture osseuse	0	0.00 %
- Accident thromboembolique sous anticoagulation	1	2.67 %
- Autre	2*	2.67 %
Complications per-partum	4	5.33%
- Hémorragie de la délivrance	4	5.33 %
- Thrombus vaginal	0	0.00 %
- Complication anesthésique	0	0.00 %
- Autre	0	0.00 %
Complications foetomaternelles	14	18.67 %
- MFIU	0	0.00 %
- RCIU	7	9.33 %
- Pré-éclampsie sévère avant 34SA	4	5.33 %
- HRP	2	2.67 %
- Prématuration (<37SA)	12	16.00 %
- Autre	2**	2.67 %

*1 cas d'accident cérébral ischémique transitoire chez une patiente + 1 cas d'insuffisance rénale terminale (HBPM prescrit dans le cas d'un syndrome néphrotique décompensé)

** 1 cas de thrombophilie néonatale avec thrombose de la veine rénale chez le fœtus + 1 cas d'hémorragie maternofoetale gravissime avec hématome latéro-placentaire secondaire à une chute minime de la patiente

Dix patientes, soient 13.33 % d'entre elles ont présenté des métrorragies.

Pour quatre d'entre elles, l'hémorragie a été considérée comme grave :

- Il s'agit du cas de la patiente exposée au chapitre 6.9 : cette patiente a présenté des métrorragies abondantes et répétées en rapport avec un volumineux hématome décidual marginal responsable d'une anémie maternelle malgré une supplémentation ferrique constante.
- Une patiente a du bénéficier d'une césarienne en urgence à 29 SA et 3 jours pour métrorragies abondantes en rapport avec un hématome décidual marginal. Cette patiente était traitée par enoxaparine 4000 UI/j.
- Le cas de la troisième patiente a été exposé chapitre 6.8 « cas des treize patientes sous anticoagulants à dose curative », il s'agissait du cas clinique n°1 avec métrorragies abondantes en rapport avec un placenta bas inséré et recouvrant associé à une menace d'accouchement prématuré et à un accident thromboembolique à 34SA traitée par héparine non fractionnée en IVSE.
- Le quatrième cas concerne une patiente traitée par enoxaparine 4000 UI.j associé à de l'aspirine pour antécédent de pré-éclampsie sévère lors de la précédente grossesse liée à une mutation du facteur V de Leiden. Cette patiente a présenté une chute « minime », mécanique sur les fesses quelques jours avant son admission, pour laquelle la patiente avait jugé inutile de consulter. Elle fut admise pour métrorragies qui constituèrent les circonstances de découverte d'une hémorragie foeto-maternelle gravissime justifiant une césarienne en urgence à 33SA et 5 jours.

Les 6 autres cas de métrorragies concernaient des métrorragies de faible abondance du premier trimestre.

8.6. Accouchements des patientes sous anticoagulants

Tableau XXIII : voie d'accouchements des patientes sous anticoagulants

	Population étudiée		Population témoin 2004 à 2006		Population témoin 2006	
	Nombre (%)	age gestationnel * médiane (min-max)	Nombre (%)	p ¹	Nombre (%)	p ²
Accouchement voie basse	56 (74.67 %)	38.5 (26.1-40.6)	7786 (78.01 %)	0.507	2687 (78.87%)	0.41
Césarienne programmée	6 (8.00 %)	38.0 (35.3-40.2)	782 (7.83 %)	0,958	242 (7.10%)	0.19
Césarienne en urgence en cours de travail	4 (5.33 %)	39.0 (38.0-41.2)	1413 (14.16 %)	0,958	287 (8.42%)	-
Césarienne en urgence en dehors du travail	9 (12.00 %)	31.5 (25.0-38.3)			191 (5.61%)	0.08

*âge gestationnel exprimé en semaine d'aménorrhée, le chiffre après la décimale représente le nombre de jours à additionner, par exemple : 37.4 = 37SA+ 4 jours

Le seuil de significativité p¹ a été calculé en comparant la population étudiée à la population témoin comprenant l'ensemble des accouchements en 2004, 2005 et 2006.

Le seuil de significativité p² a été calculé en comparant étudiée à la population témoin constituée à partir des accouchements de l'année 2006, sauf pour les césariennes en urgences en cours de travail car toutes les sous-populations ne sont pas supérieures à 5.

Il n'y a pas de différence significative entre la population étudiée et la population témoin constituée pour les l'ensemble des patientes ayant accouché en 2004, 2005 et 2006 concernant le mode d'accouchement selon un risque alpha de première espèce de 5%

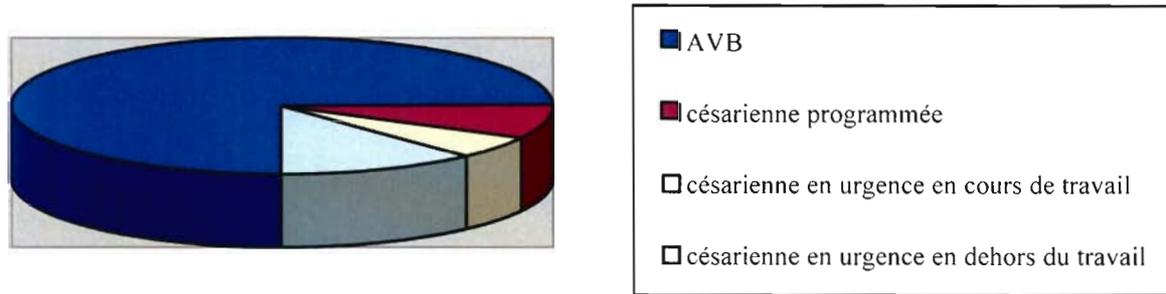


Figure 8 : répartition des voies d'accouchement de la population étudiée

Tableau XXIV: mode de travail

	Population étudiée		Population témoin 2004 à 2006	p
	Nombre (%)	age gestationnel * médiane (min-max)	Nombre (%)	
Travail spontané	7 (9.33 %)	37.4 (26.1-39.3)	1792 (17.95 %)	p<0.0001
Travail déclenché	53 (70.67 %)	38.5 (37.2- 41.4)		
Pas de travail	15 (20.00 %)	34.3 (25.0-40.2)		

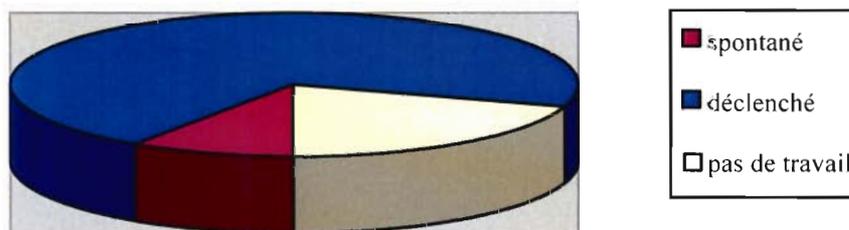


Figure 9: répartition des modes de travail de la population étudiée

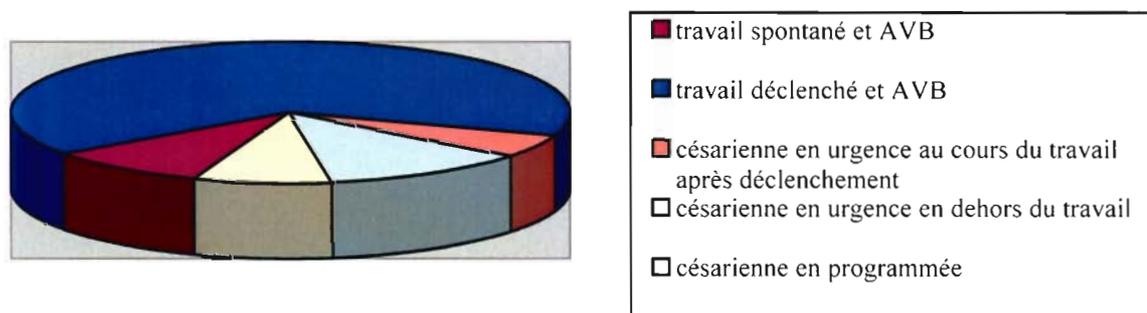


Figure 10 : mode de travail et voie d'accouchement

8.7 Anesthésie des patientes lors de leur accouchement

Tableau XXV : anesthésie des patientes

	Population étudiée	Population témoin 2006	p
	Nombre Pourcentage	Nombre Pourcentage	
APD	48 (64.00 %)	2758 (80.95 %)	0,002
Rachianesthésie	10 (13.33 %)	178 (5.22 %)	0,038
Anesthésie générale	9 (12.00 %)	142 (4.17 %)	0,035
Pas d'anesthésie	8 (10.67 %)	329 (9.66 %)	0,779

Il existe une différence significative entre la population étudiée et la population témoin concernant le taux d'analgésie péridurale, de rachianesthésie, d'anesthésie générale selon un risque de première espèce alpha de 5%.

Le calcul des effectifs théoriques selon la loi du chi deux à un degré de liberté, en utilisant l'hypothèse que les deux populations sont comparables, nous indique que les taux d'analgésie péridurale et de rachianesthésie sont significativement plus faibles et que le taux d'anesthésie générale est significativement plus élevé dans la population témoin.

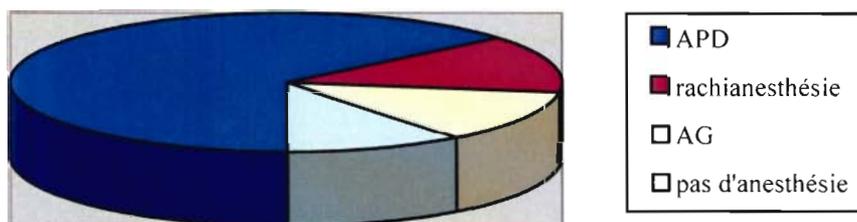


Figure 11 : anesthésie des patientes lors de leur accouchement

Tableau XXVI : anesthésie des patientes traitées selon les doses utilisées

	Patientes à dose efficace	Patientes à dose prophylactique	Population témoin 2006	p*
	Nombre pourcentage	Nombre pourcentage	Nombre Pourcentage	
APD	7 (53.85%)	41 (66.12%)	2758 (80.95 %)	0.014
Rachianesthésie	1 (7.69%)	9 (14.52%)	178 (5.22 %)	0.04
Anesthésie générale	4 (30.77%)	5 (8.06%)	142 (4.17 %)	0.14
Pas d'anesthésie	1 (7.69%)	7 (11.29%)	329 (9.66 %)	0.69

* le seuil de significativité p, a été calculé en comparant la population témoin 2006 à la population constituée uniquement des patientes « à dose prophylactique »

Il existe une différence significative entre la population traitée par HBPM à dose unique quotidienne (dose prophylactique) et la population témoin selon un risque de première espèce alpha de 5% pour le taux de d'analgésie péridurale et le taux de rachianesthésie.

8.8 Cas des treize patientes sous anticoagulants à dose curative

a) cas cliniques

- Le cas clinique n°1 concerne une patiente de 20 ans, sans antécédent particulier et sans facteur de risque thrombo-embolique veineux. Cette première grossesse était d'évolution physiologique jusqu'à 40SA, date à laquelle a été diagnostiquée une thrombose veineuse profonde de la veine fémorale gauche confirmée par échographie-doppler veineux des membres inférieurs. La patiente a été transférée à la maternité de Nancy pour prise en charge thérapeutique et prise en charge de son accouchement. La patiente était traitée par héparine non fractionnée en intra-veineux à la seringue électrique (IVSE) 25.000 IU/24h de manière à obtenir un TCA en zone thérapeutique. L'accouchement a été déclenché par syntocinon® à 40SA et 6 jours soit 7 jours après le diagnostic de thrombose veineuse profonde. Les conditions obstétricales étaient favorables à un accouchement par voie basse et le score de dilatation cervicale selon la classification de Bishop était supérieur à 6. La patiente a été transférée en salle de naissance à 7h, heure à laquelle a été débutée le déclenchement par syntocinon® sans anesthésie péri-médullaire, la posologie d'héparine a été diminuée de manière concomitante à raison de 13UI/kg/heure jusqu'à 12h. L'heure de naissance était notée à 11h45. Une dose de 5UI de syntocinon® en intra-veineux direct a été injectée au dégageant de l'épaule antérieure fœtale afin de procéder à une délivrance dirigée. Le placenta était obtenu rapidement et de manière complète à 12h00. La posologie de l'héparine a été diminuée à 7UI/kg/h de 12h00 à 14h30, heure à laquelle la patiente a été transférée en service de soins polyvalents continus. La posologie a été progressivement augmentée jusqu'à dose curative avec surveillance rapprochée des lochies et de la rétraction utérine. La patiente a ensuite été transférée à sa demande avec son enfant à J3 à la maternité de provenance où un relais par AVK était prévu.
- Le cas clinique n°2 concerne une patiente de 27 ans sans antécédent thromboembolique veineux familial ou personnel particulier. Le seul facteur de risque identifié était un tabagisme actif supérieur à 10 cigarettes/j pendant la grossesse. Une thrombose veineuse ilio-fémorale gauche a été diagnostiquée puis confirmée par imagerie à 30SA. Le traitement initial était assuré par héparine non fractionnée en IVSE pendant 72 heures de manière à obtenir un TCA compris entre 2 et 3 fois le témoin puis a été instauré un relais par HBPM : enoxaparine 8000 UI anti-Xa toutes les 12 heures. A 37SA et 1 jour, les conditions obstétricales et cervicales étant favorables, les HBPM ont été remplacées par héparine non fractionnée sous-cutanée calciparine® deux injections quotidiennes. A 37SA et 4 jours, la patiente a été admise en salle de naissance pour déclenchement de son accouchement par Syntocinon®. La dernière injection de calciparine® a été effectuée à 4h30, l'anesthésie péridurale a été posée à 9h30 après normalisation du bilan d'hémostase. La patiente a accouché à 16h11, aucune complication per partum ou post-partum n'a été notée.

- Le cas clinique n°3 concerne une patiente de 20 ans sans antécédent thromboembolique personnel ou familial, sans facteur de risque thromboembolique. Une phlébite du membre inférieur gauche à été diagnostiquée et confirmée par imagerie à 37SA. La patiente a été traitée par HBPM enoxaparine 8000 UI/12h pendant 4 jours puis un relais par calciparine® a été instauré. A 39SA et 3jours, une maturation cervicale par Prostine® a été prescrite 24 heures après la dernière injection de calciparine®. Dès l'obtention d'une dilatation cervicale suffisante (score de Bishop ≥ 6), la patiente a été transférée en salle de naissance où le déclenchement du travail a été poursuivi par Syntocinon® après pose d'une analgésie péri-durale. La patiente a accouché 28 heures après la dernière injection d'héparine calcique calciparine®. Aucune complication per-partum ou du post-partum immédiat n'a été rapportée.
- Le cas clinique n°4 concerne une patiente de 31 ans sans antécédent thromboembolique veineux personnel et sans facteur de risque. A 22SA la patiente a présenté une embolie pulmonaire confirmée par un angioscanner. Un traitement par HBPM, enoxaparine 8000 UI/12h a été d'emblée prescrit et poursuivi jusqu'à 39SA et 3 jours, terme auquel une maturation cervicale par Propess® puis par Prostine® a été prescrite. La patiente a accouché 61 heures après la dernière injection d'HBPM, sous analgésie péridurale. Aucune complication du per-partum ou du post-partum immédiat n'a été rapportée.
- Le cas clinique n°5 concerne une patiente de 25 ans sans antécédent personnel ni facteur de risque thromboembolique. Une thrombose veineuse profonde a été diagnostiquée et confirmée par imagerie à 8SA. La patiente a bénéficié d'un traitement par HBPM enoxaparine 6000 UI/12h jusqu'à 39SA et 3 jours, terme auquel un déclenchement a été prescrit. Un ballonnet extra-amniotique a été posé 24 heures après la dernière injection d'HBPM. Douze heures après la pose du ballonnet extra-amniotique, la patiente est en travail, et c'est alors qu'une présentation du siège a été diagnostiquée (le fœtus était en présentation céphalique lorsque le déclenchement a été débuté). La patiente a été césarisée en urgence en cours de travail pour raison obstétricale : primiparité, siège, suspicion de macrosomie fœtale.
- Le cas clinique n°6 concerne une patiente de 34 ans sans antécédent personnel ou familial thromboembolique. La patiente présentait comme facteur de risque une obésité avec en BMI compris entre 30 et 35kg/m² lors de la grossesse, un tabagisme actif supérieur 10 cigarettes par jour poursuivi pendant la grossesse et une immobilisation prolongée en hospitalisation dès le début du deuxième trimestre pour métrorragies sur placenta praevia couvrant et menace d'accouchement prématuré. La patiente ne bénéficiait pas de thrombo-prophylaxie en absence d'antécédent familial ou personnel particulier et en raison des métrorragies persistantes. A 34 SA, la patiente présente une thrombose veineuse profonde du membre inférieur gauche étendue de la veine fémorale commune jusqu'au carrefour entre les veines iliaques externe et interne. La patiente est alors transférée à la maternité de Nancy pour prise en charge thérapeutique. La thrombose est confirmée par échographie doppler veineux des membres inférieurs et par un angio-scanner. Un traitement par héparine non fractionnée en IVSE est prescrit à raison de 25000 UI/j, mais la patiente présente des métrorragies de moyenne abondance en rapport avec le placenta bas inséré. Une césarienne en urgence est programmée 48 heures après le diagnostic initial, à 34SA et 4 jours, sous anesthésie générale. La seringue électrique d'héparine est interrompue à

9h00, soit 5h15 avant la naissance de l'enfant. La patiente est transférée 9 jours plus tard avec son enfant vers la maternité de provenance avec un relais par HBPM à dose curative.

- Le cas clinique n°7 concerne une patiente de 22 ans sans facteur de risque particulier. Cette patiente a été admise en service de médecine interne pour un premier accident thromboembolique, une embolie pulmonaire confirmée par angio-scanner sous pilule contraceptive. La patiente a débuté un traitement par antivitamine K, interrompu toute contraception lorsque la grossesse index, non programmée, non prévue, a débuté quelques semaines après l'accident thrombo-embolique. Le bilan de thrombophilie n'a pas pu être prescrit avant le début de grossesse. Un relais par HBPM enoxaparine 7000 UI/12h a été prescrit dès le diagnostic de grossesse jusqu'à 38 SA, terme auquel un déclenchement par Propess® a été débuté. Le dispositif intra-vaginal a été posé 24 heures après la dernière injection d'HBPM, aucun relais par HNF n'a été prescrit. La patiente a accouché 53 heures après la dernière injection d'enoxyaparine sous analgésie péridurale. La patiente a été revue à distance de son accouchement, les suites de couche ont été compliquées de lochies hémorragiques sous HBPM à dose curative, une mutation du gène de la prothrombine G20210A dans le post-partum
- Le cas cliniques n°8 concerne une patiente de 28 ans qui avait pour antécédent un épisode de thrombose veineuse profonde bilatérale concomitant à une embolie pulmonaire. Cette patiente présentait une mutation du gène de la prothrombine G20210A pour laquelle elle bénéficiait au long cours d'un traitement par AVK, elle était également porteuse d'un filtre cave. Cette présentait également comme facteur de risque des varices des membres inférieurs et une maladie post-phlébitique sévère. Un relais par HBPM enoxaparine 7000UI/12h a été instauré une fois la grossesse index diagnostiquée, jusqu'à 38SA+4 jours. Une césarienne avait été programmée pour cette patiente pour raison obstétricale : primiparité et présentation du siège. La dernière injection d'HBPM a été effectuée 24 heures avant l'heure prévue d'incision et une injection d'héparine calcique a été effectuée 15 heures avant. Une anesthésie générale a été choisie par l'équipe des médecins anesthésistes en raisons des antécédents d'infarctus pulmonaires multiples et de l'hypertension artérielle pulmonaire. La patiente a été revue 2 mois après sa césarienne lors de la consultation du post-partum, aucune complications n'a été notée.
- Le cas clinique n°9 concerne une patiente de 30 ans présentant un antécédent de thrombose veineuse profonde sous pilule en rapport avec une mutation du facteur V de Leiden associé à un syndrome biologique des anticorps antiphospholipides. La patiente bénéficiait au long cours d'un traitement par AVK relayé par enoxaparine 6000 UI/12h sans aspirine associée dès le début de grossesse. Cette patiente a été césarisée en urgence à 25SA pour sauvetage maternel en raison d'une pré-éclampsie sévère. Aucune complication du per-partum ou du post-partum n'a été relevée.
- Le cas clinique n°10 concerne une patiente de 36 ans sous AVK au long cours pour déficit en protéine C et mutation du facteur V de Leiden, cette patiente avait pour antécédents une embolie pulmonaire sous pilule et une thrombose veineuse profonde lors de la dernière grossesse malgré un traitement par HBPM à dose prophylactique. Dès le diagnostic de grossesse, a été instauré un traitement par HBPM enoxaparine 7000 UI/12h le premier trimestre puis enoxaparine 6000 UI/12h les deuxième et troisième trimestres. A partir de 36SA et 5 jours, un relais par héparine calcique a été

prescrit avec programmation d'un déclenchement par syntocinon® en raison de modification cervicale débutante. L'analgésie péridurale a été posée après normalisation du TCA, 11 heures après la dernière injection d'héparine calcique, la patiente a ensuite accouché 5 heures après. Aucune complication relative à l'accouchement ou au post-partum n'a été relevée.

- Les cas cliniques n°11 et 12 : concernent une même patiente de 28 ans ayant accouché deux fois dans la période étudiée à 14 mois d'intervalle. Cette patiente avait pour antécédents deux épisodes de thrombose veineuse profonde dont un sous pilule oestroprogestative, et une embolie pulmonaire lors d'une précédente grossesse. Le bilan de thrombophilie et la recherche de syndrome anti-phospholipides sont revenus à plusieurs reprises négatifs. La patiente présentait comme facteurs de risques thromboemboliques surajoutés une obésité, une parité supérieure à 3 puisqu'il s'agissait d'une 4^{ème} et 5^{ème} grossesse, des varices des membres inférieurs. Cette patiente était sous AVK au long cours, et un relais par HBPM a été instauré lors du diagnostic de grossesse : nadroparine calcique Fraxiparine® 11.400 UI/12h. Les déclenchements ont été programmés à 38SA et 3 jours et à 38SA et 6 jours avec poses d'un ballonnet extra-amniotique. La patiente a bénéficié d'une analgésie péridurale 20 heures et 25 heures après la dernière injection de HBPM et a accouché 3.5 heures et 2.5 heures après, soient deux délais entre la dernière injection d'HBPM et l'accouchement de 24 et 27 heures. Aucune complication du per-partum ou du post-partum n'a été relatée.
- Le cas clinique n°13 concerne dans notre étude le seul cas de grossesse chez une patiente porteuse de valves cardiaques mécaniques. La patiente était âgée de 26 ans, ne comportait aucun autre facteur de risque thromboembolique ou d'autre antécédent notable. Cette patiente était suivie régulièrement par le service de cardiologie du CHU de Nancy, les cardiologues avaient préalablement été avisés du projet de grossesse. Dès son diagnostic précoce (à 5SA), la patiente a été mise sous héparine calcique avec une reprise transitoire d'AVK (acénocoumarol Sintrom®) pour le deuxième trimestre. La patiente a été admise plusieurs fois au urgences avant 10SA pour métrorragies minimales en rapport avec un hématome décidual marginal. La patiente a été césarisée sous anesthésie générale en urgence à 38SA+3jours pour altération sévère des dopplers fœtaux et contre-indication à des efforts expulsifs. Trois heures avant l'incision (heure programmée), l'héparine calcique a été remplacée par héparine en IVSE et diminué à 2UI/kg/h. Aucune complication per-opératoire ou du post-partum immédiat n'a été relaté, la patiente a été transférée cinq jours après sa césarienne dans le service de cardiologie où elle était suivie.

b) Synthèse

Tableau XXVII

	Nombre (pourcentage)
Indication du traitement	
- Traitement curatif d'un accident thromboembolique	7 (53.84 %)
- Relais AVK par HBPM	5 (38.46 %)
- Valves mécaniques cardiaques	1 (7.69 %)
Classe médicamenteuse employée au 3^{ème} Trimestre	
- Héparine IVSE	2 (15.39 %)
- HBPM	10 (76.92 %)
o dont relais par HNF SC	4
- HNF en SC	1 (7.69 %)
Temps en heures séparant la dernière injection et la naissance	
- Moyenne [IC à 95%]	24.23 [13.77-34.69]
- Médiane (min-max)	24 (0-61)
Anesthésie	
- Péridurale	7 (53.84 %)
- Rachianesthésie	1 (7.69 %)
- Générale	4 (30.77 %)
- aucune	1 (7.69 %)
Mode d'accouchement	
- accouchement voie basse	8 (61.54 %)
- césarienne programmée	1 (7.69 %)
- césarienne en urgence en dehors du travail	1 (7.69 %)
- césarienne en urgence pendant travail	3 (23.08 %)

8.9 Cas des patientes sous anticoagulants à dose prophylactique

Soixante-deux patientes ont été traitées par anticoagulants à dose prophylactique. Il s'agissait exclusivement d'HBPM, enoxaparine sodique pour 60 d'entre elles et nadroparine pour deux d'entre elles.

A dose prophylactique, aucun relais par héparine non fractionnée n'a été effectué à la maternité régionale de Nancy.

Pour le calcul du temps séparant la dernière injection de l'heure d'accouchement, nous avons exclu 7 d'entre elles.

- 3 d'entre elles avaient arrêté leur traitement sans accord médical, par défaut de compliance ou mauvaise compréhension (7, 8 et 26 jours avant leur accouchement)
- 1 patiente a été exclue car le jour et l'heure d'arrêt des HBPM est introuvable dans son dossier
- 1 patiente avait été traitée par anticoagulant à dose prophylactique pour suspicion d'embolie pulmonaire, infirmée après un mois de traitement par un angio-scanner normal.
- 3 patientes avaient arrêté leur traitement pour complications iatrogènes. Deux patientes ont présenté une allergie cutanée aux HBPM. La première a arrêté son traitement sans l'accord de son médecin et la seconde a arrêté son traitement sur décision médicale soit 7 et 8 jours avant leurs accouchements. La troisième patiente présentait des métrorragies abondantes en rapport avec un volumineux hématome décidual marginal, responsables d'une anémie maternelle avec un taux d'hémoglobine à 9g/dl malgré une supplémentation ferrique. Elle a été hospitalisée à 24 SA pour menace d'accouchement prématuré sévère associé à une rupture prématuré des membranes amniotiques, et métrorragies abondantes. Cette patiente avait mise sous anticoagulant pour antécédent d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde avec un bilan étiologique négatif. Le traitement

anticoagulant a été arrêté sur décision médicale devant les métrorragies abondantes, la menace d'un accouchement inopiné. La patiente a accouché à 26SA.

Tableau XXVIII

	Nombre	Pourcentage
Molécule employée et posologie		
- enoxaparine 2000 UI/24h	14	25.93 %
- enoxaparine 4000 UI/24h	38	70.37 %
- nadroparine 2850 UI/24h	2	3.70 %
Voie d'accouchement		
- accouchement voie basse	50	80.65 %
- césarienne programmée	5	8.06 %
- césarienne en urgence pendant le travail	3	1.61 %
- césarienne en urgence en dehors du travail	6	9.68 %
Mode de travail		
- travail spontané	9	14.51%
- travail déclenché	44	70.96%
- pas de travail	11	17.74%
Anesthésie		
- analgésie péridurale	40	64.52 %
- rachianesthésie	9	14.52 %
- anesthésie générale	5	8.06 %
- aucune	8	12.90 %
Temps en heures séparant l'arrêt des HBPM et l'accouchement		
- médiane (min-max)	36 (3-104)	
- moyenne	38.9[33.42-44.38]	

8.10 Adéquation des pratiques aux recommandations

Nous avons cherché à savoir si toutes les situations cliniques de nos 75 patientes sous anticoagulants correspondaient aux indications définies par les consensus de la SFAR et de l'HAS ou si à chaque indication, la modalité du traitement correspondait strictement aux recommandations de l'HAS [2] (corrigées par les recommandations de JC.Gris [35]) ou de la SFAR [6].

Il s'agit d'un des objectifs secondaires de notre étude : évaluation des pratiques professionnelles.

Au CHU de Nancy, une réunion de concertation pluridisciplinaire mensuel réunissant différentes spécialités (médecine interne, biologie, cardiologie, gynécologie) émet de manière consensuelle des avis sur les attitudes thérapeutiques ou prophylactiques des cas de thromboses ou à risque de thrombose. Les cas cliniques sont exposés selon l'initiative du médecin demandeur.

Tableau XXIX : adéquation aux recommandations avec respect des posologies

	Nombre "	Pourcentage"
Adéquation avec les recommandations de l'HAS*	34	45.33 %
Adéquation avec les recommandations de la SFAR	46	61.33 %
Adéquation avec les recommandations de la SFAR et de l'HAS	34	45.33%
Cas cliniques ayant fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire	19	25.33 %
Adéquations avec d'autres recommandations**	5	6.67 %
Hors recommandations	23	30.67 %

Dans ce tableau (tableau XXVII) les patientes traitées enoxaparine 2000 UI/j n'ont pas été comptabilisées parmi les cas répondant aux recommandations.

" les totaux sont supérieurs à 75 et à 100% cas une pratique clinique peut être en adéquations avec plusieurs recommandations

*recommandations de l'HAS corrigées par celles de JC.Gris[35] en cas de thrombophilie biologique et d'antécédent de FCS, les HBPM sont introduits à 8-10SA

** il s'agit de recommandations différentes des recommandations portant sur la grossesse et le risque thromboembolique : cas d'une patiente porteuse de valves cardiaques, cas d'une patiente opérée d'une fracture de la cheville, cas d'une patiente avec un syndrome néphrotique et immobilisée pour menace d'accouchement prématuré, deux cas de patientes ayant pour antécédent un AVC ischémique d'étiologie non thromboembolique, traitées par aspirine au long cours, l'antiagrégant plaquettaire a été relayé par HBPM à partir de 34SA.

Tableau XXX : détail des traitements considérés comme hors recommandation

Causes	Nombre de patientes
Recommandations de la SFAR et/ou de l'HAS mais enoxaparine 20	9
Prescription « excessive »	14

Les prescriptions dites « excessives » sont les prescriptions d'anticoagulants chez les patientes ne présentant pas d'indication définie par la SFAR ou l'HAS ou présentant des risques thromboemboliques insuffisants pour justifier ce traitement. Toutes ces prescriptions « excessives » concernaient une prescription d'HBPM.

Parmi ces prescriptions dites « excessives », nous comptons :

- 1 cas de thrombose hémorroïdaire traitée par incision sous anesthésie locale à 31SA, avec prescription de enoxaparine 40 dans les suites opératoires jusqu'à l'accouchement
- 1 cas de patiente ayant bénéficié d'un cerclage pour béance du col avérée, confinée au repos au lit, mise sous enoxaparine 20. Hormis cette immobilisation, cette patiente ne comportait aucun risque thromboembolique.
- 1 cas de patiente atteinte d'un lupus érythémateux aigu disséminé avec une atteinte articulaire exclusive, sans syndrome des anticorps anti-phospholipide associé, traitée au long cours par aspirine. L'aspirine a été arrêtée judicieusement à 34SA et relayé par enoxaparine sans facteur de risque thromboembolique noté dans le dossier médical.
- 1 cas de suspicion d'embolie pulmonaire chez une patiente ayant présenté un épisode unique de douleur thoracique associée à une dyspnée. Le diagnostic a été infirmé par un angioscanner mais la patiente a toutefois été traitée par une dose quotidienne de enoxaparine 40 de la 25^{ème} à la 34^{ème} semaine d'aménorrhée.
- 4 cas de patientes traitées par HBPM pour varices des membres inférieurs sans autre facteur de risque thromboembolique.
- 1 patiente présentant un statut hétérozygote pour la mutation du facteur V de Leiden, sans antécédent personnel relatif à cette mutation, soit un risque thromboembolique modérée selon l'HAS et la SFAR, Cette mutation a été dépistée dans le cadre d'un dépistage familiale où plusieurs membres de la même famille ont présenté des accidents thromboembolique. Cette patiente a été traitée par enoxaparine 20 à partir de 28SA.
- 1 cas de patiente, obèse, présentant une paraphlébite du membre inférieur à 35SA traitée par enoxaparine jusqu'à son accouchement

- 1 cas de patiente présentant 5 facteurs de risque cliniques thromboembolique : patiente obèse, présentant des varices des membres inférieurs, fumeuse, âgée de plus de 35 ans, 7^{ème} geste, 3^{ème} pare, sans antécédent thromboembolique personnel.
- deux cas de patientes ayant pour antécédent une maladie abortive (au moins 3 FCS précoces) en relation avec un syndrome des anticorps anti-phospholipides. Ces deux patientes comportaient un risque thromboembolique majeur selon l'HAS et élevée selon la SFAR. Elles n'ont été traitées par HBPM qu'à partir de la 34^{ème} semaine d'aménorrhée en relai de l'aspirine. La semaine d'introduction des HBPM ne correspond pas aux recommandations.
- 1 cas de patiente sans facteur de risque thromboembolique biologique ou clinique, ayant pour antécédent un retard de croissance lors de la précédente grossesse. Cette patiente a été traitée par aspirine dès 8SA, et un relai par HBPM a été prescrit de l'arrêt de l'aspirine jusqu'à l'accouchement.

8.11 Post-partum

a) Prescription à la sortie de la maternité

Les prescriptions du post-partum sont exposées dans le tableau suivant n°XXVIII.

Tableau XXXI : prescription à la sortie de la maternité

	Nombre	Pourcentage
Aucune prescription	3	4.00 %
Anti-vitamines K	3	4.00 %
Danaparoïde	3	4.00 %
HBPM pour une durée < 15 jours	0	0.00 %
HBPM pour une durée ≥ 15 jours et < 6 semaines	11	14.67 %
HBPM pour une durée ≥ 6 semaines	53	70.67 %
- Puis relais AVK	3	4.00 %
Prescriptions inconnues	2	2.67 %

Trois patientes n'ont eu aucune prescription d'anticoagulants du post-partum :

- Une patiente avait traitée par HBPM enoxaparine 2000 UI/j pendant les trois trimestres de grossesse pour maladie abortive d'étiologie indéterminée. La recherche de thrombophilie et de syndrome des anticorps anti-phospholipides s'était avérée négative.
- Une patiente a reçu un traitement par HBPM après cerclage à 17SA pour béance du col, elle est restée en repos strict au lit jusqu'à son accouchement à 33 SA (antécédent de deux fausses-couche tardive pour béance cervicale avérée).
- Une patiente avait été traitée pour maladie abortive en rapport avec un syndrome des anticorps anti-phospholipides sans antécédent personnel thromboembolique. Parmi les prescriptions médicales du post-partum, ne figure aucun anticoagulant ce qui est contraire à nos pratiques. Erreur médicale ? erreur de notation sur le dossier ?

Trois patientes ont eu une prescription de danaparoïde Orgaran ® dans le post-partum.

- Les deux patientes ayant développées une allergie cutanée avérée aux HBPM ont reçu une prescription médicale de danaparoïde
- Une patiente avait pour antécédent une thrombose veineuse profonde du post-partum lors de la précédente grossesse. Elle avait été traitée par HBPM pendant quelques jours puis par anti-vitamine K, sans aucun effet secondaire rapporté. Elle a été traitée

par enoxaparine pendant quelques jours de sa grossesse puis a été césarisée à 25SA pour prééclampsie sévère, HELLP syndrome et sauvetage maternel. Trois semaines après cette césarienne, elle a été admise en soins intensifs de cardiologie pour embolie pulmonaire bilatérale, thrombopénie sévère avec mise en évidence d'une thrombopénie induite par l'héparine

Six patientes ont reçu un traitement AVK pour une durée d'au moins 3 mois. Trois d'entre elles, ont d'abord bénéficié d'un traitement par HBPM avant un relais par AVK.

Pour deux patientes, nous n'avons pas déterminé avec exactitude les modalités de leur traitement anticoagulant du post-partum.

Enfin, la majorité des patientes de cette étude a été traitée par HBPM pendant au moins 15 jours.

b) Suivi des patientes

Une grande partie des patientes ayant accouché à la maternité régionale de Nancy a été ensuite revue en consultation du post-partum par leur gynécologue habituel ou par leur médecin traitant ou n'a pas été revue par un médecin.

Ainsi, nous ne disposons de données jusqu'à la fin du post-partum, c'est-à-dire au-delà des 6 semaines après l'accouchement que 22 patientes, soit 29.33 % de l'effectif total.

Parmi ces 22 patientes, nous notons comme complications :

- 2 cas d'embolies pulmonaires
- 1 cas de thrombopénie induite par l'héparine documentée et prouvée, cette patiente était un des patientes ayant présenté une embolie pulmonaire
- 1 cas de lochies hémorragiques non invalidantes, traitées par traitement médicamenteux et supplémentation ferrique orale
- 1 cas de myocardite du post-partum d'évolution favorable, d'étiologie indéterminée

IX DISCUSSION

9.1 Rappels des résultats

Lors de la description de la population de patientes recevant un traitement anticoagulant, nous avons vu que les principales indications sont par ordre de fréquence un antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse, une thrombophilie biologique, un syndrome des anticorps anti-phospholipides, un antécédent de pathologie vasculaire placentaire et un accident thromboembolique lors de la grossesse index. Plus de la moitié de notre population présente un ou plusieurs facteurs de risque cliniques thromboembolique ajoutés à l'indication du traitement.

Les héparines de bas poids moléculaires constituent la majorité des anticoagulants prescrits. Le taux de complications est acceptable avec peu de complications relatives au traitement anticoagulant, un certain nombre de complications se rapportant davantage aux caractéristiques de notre population.

Notre étude s'est ensuite intéressée au per-partum de ces patientes : la distinction des patientes traitées à doses efficaces des patientes traitées par des doses plus faibles dans un but prophylactique est essentielle. L'accouchement par les voies naturelles est privilégié. Le taux d'anesthésie péri-médullaire est comparable entre la population traitée par une injection quotidienne d'HBPM et la population témoin grâce à notre politique de déclenchement systématique du travail au cours d'une « fenêtre thérapeutique » .

Nous avons enfin étudié l'adéquation de nos pratiques aux recommandations de l'HAS et de la SFAR. Avec l'étude des complications inhérentes au traitement anticoagulant, l'objectif ultime de ce travail est d'évaluer et de réfléchir à nos pratiques professionnelles.

9.2 Intérêts et limites de notre étude

Notre étude a pour intérêt de constituer une description des pratiques professionnelles à la maternité A.Pinard après publications des recommandations de l'HAS et de la SFAR. Nous avons étudié la compliance de nos praticiens à ces recommandations mais surtout nous avons étudié l'application pratique de ces recommandations dans une maternité de niveau III réalisant près de 3300 accouchements annuels.

Notre étude comporte un certain nombre de biais et de limites que nous n'avons pu réduire. Il ne nous a pas été possible de connaître la totalité des patientes présentant une indication de traitement anticoagulant. A partir des bases de données AUDIPOG ou du département d'informatisation médicale, l'exhaustivité de notre liste de patientes ayant pour antécédent une thrombophilie biologique, un syndrome des anticorps anti-phospholipides ou une thrombose veineuse profonde n'était pas vérifiable.

Ne pouvant pas répondre à la question « les patientes présentant une indication à un traitement anticoagulant sont-elles traitées et selon quelles modalités ? », notre enquête des pratiques professionnelles s'est limitée à répondre à la question subsidiaire « les patientes traitées par anticoagulants présentent-elles les indications décrites par les recommandations ? Le traitement se fait-il selon les modalités consensuelles ? ».

Les grossesses et les pathologies gravidiques avant 15SA sont enregistrées sur les registres du service de gynécologie. Les données relatives à ces grossesses du premier trimestre ne

pouvaient pas être extraites informatiquement de l'ensemble des pathologies gynécologiques. Notre étude n'a pas pu ainsi inclure les patientes sous anticoagulants ayant fait une fausse-couche précoce ou ayant procédé à une interruption volontaire de grossesse.

Concernant la population témoin, les données suivantes : facteurs de risque cliniques thromboemboliques, mode d'anesthésie, complications gravidiques comme les accidents thromboemboliques ou les pathologies vasculaires placentaires, n'étaient pas en notre possession.

Nous avons dû constituer une deuxième population témoin concernant seulement les accouchements de l'année 2006, pour comparer certaines caractéristiques de notre population ; certaines données étant accessibles informatiquement que les accouchements postérieurs au 1^{er} janvier 2006.

Les différentes recommandations citées préalablement, précisent que les bas de contention élastique des membres inférieurs sont une mesure thérapeutique indispensable pour les patientes comportant un risque thromboembolique. La possession de bas de contention et leur port n'ont pu être étudiés car ils ne sont pas systématiquement spécifiés sur le dossier médical contrairement au traitement anticoagulant. Leur prescription est souvent faite par le médecin traitant, à moins que les patientes ne possèdent plusieurs paires avant leur grossesse ; le port de ces bas de contention souffre souvent d'un défaut de compliance. Le port des bas de contention fait l'objet d'une attention insuffisante de la part de nos praticiens sans qu'il soit noté dans le dossier médical.

Notre étude est rétrospective et comporte les biais relatifs à ce type d'étude, à savoir un biais d'information puisque nous sommes tributaires des notations dans le dossier médical des professionnels de santé, le système de notation, non systématisé, pouvant différer d'un praticien à l'autre ou comporter des omissions. Une minorité des patientes a été suivie au-delà des 6 semaines du post-partum, les complications survenues dans cette période sont manquantes.

9.3 Comparaison de nos données avec celles de la littérature

a. Indications

□ Comparaison avec l'étude de J.Lepercq [48]

Dans notre étude, 6 patientes ont été traitées par anticoagulants pour un épisode aigu de thrombose veineuse profonde lors de la grossesse index soit 8% de l'effectif ce qui est comparable au taux de 7.8% (49 cas sur 624 patientes) de l'étude de J.Lepercq [48].

La prophylaxie anti-thrombotique concernait 66 patientes: 62 patientes à dose unique d'HBPM par jour auxquelles il faut ajouter 4 patientes à doses efficaces, ajustées au poids pour risques majeurs. Trente-une d'entre elles ont un antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse, soit 41.33 % de la population.

Ces chiffres sont supérieurs à ceux de l'étude de J.Lepercq [48] où seulement 29.8% des patientes traitées par enoxaparine ont des antécédents personnels de thrombose veineuse profonde.

Dans notre série, parmi les indications de prophylaxie anti-thrombotique, 20 patientes (30.30% de l'effectif) avaient un syndrome des anticorps anti-phospholipides primaire ou secondaire et 23 patientes (34.85%) avaient une thrombophilie biologique ce qui est très

supérieur aux taux de l'étude de J.Lepercq [48] avec 3.8% des patientes présentant un SAPL et 12.4% présentant une thrombophilie biologique.

Pour les antécédents obstétricaux, 12% des patientes présentaient une maladie abortive et 8.0% avaient un antécédent de mort fœtale in utero contre 3.8% et 5.0% pour l'étude de J.Lepercq [48].

L'influence des recommandations de l'HAS[2] sur les indications du traitement anticoagulant peut expliquer les différences obtenues entre notre étude et celle de J.Lepercq. L'inclusion des patientes dans l'étude de J.Lepercq a été réalisées entre 1988 et 1997, soit 7 ans avant la publication des recommandations de l'HAS[2]. Depuis 2004, la recherche d'un syndrome des anticorps anti-phospholipide ou d'une thrombophilie biologique est quasi systématique en cas de pathologies vasculaires placentaires précoces, de maladies abortives ou d'antécédent personnel de thrombose veineuse. D'où une augmentation du nombre de patientes nécessitant un traitement anticoagulant pour ces indications.

La publication des recommandations de l'HAS[2] et de JC.Gris [35] est responsable d'une augmentation du nombre de patientes nécessitant un traitement par HBPM lors de la grossesse mais cette augmentation du nombre de grossesses traitées est conforme à une meilleure prévention de la MTEV et des pathologies vasculaires placentaires.

□ Thrombophilie biologique : part des différentes anomalies

Concernant les différentes catégories de thrombophilie, nous avons dans notre population une nette prédominance de mutation du facteur V de Leiden, ce qui en accord avec les données de la littérature [6,67]. Si nous classons par ordre de fréquence les anomalies biologiques présentées par l'ensemble de nos patientes ou par celles ayant un antécédent personnel d'accident thromboembolique, (déficits en protéine C ou S ou antithrombine, mutation G20210A) nous ne retrouvons pas le même ordre de fréquence exposé dans le tableau VII [6]. L'effectif limité dans notre étude ne nous permet pas d'interpréter cette différence

b. Emploi des anticoagulants en antépartum (tableaux XX et XXI)

□ Emploi des HBPM

Dans notre étude, nous avons une très nette prédominance des héparines de bas poids moléculaire (90.67 % des patientes), ce qui est conforme à la tendance actuelle où l'utilisation des HBPM a supplanté celle des héparines non fractionnées chez la femme enceinte [22,46].

Les HBPM sont donc les anticoagulants de choix pour la prophylaxie thromboembolique, des maladies abortives ou des pathologies vasculaires placentaires, en cas de fonction rénale normale. La totalité des patientes de notre étude, traitées pour ces indications ont reçu des HBPM, qu'elles aient été prescrites à dose quotidienne unique ou adaptées au poids deux fois par jour (cas cliniques n°9, 10, 11 et 12 comportant un risque majeur de thrombose veineuse). Conformément aux données de la littérature, les héparines non fractionnées en sous-cutanées ne sont plus prescrites en prophylaxie de la MTEV sauf à proximité de l'accouchement ou chez les insuffisants rénaux car les HNF comportent davantage d'effets secondaires et sont d'emploi délicat.

Les HBPM sont également systématiquement prescrites à but curatif, d'emblée ou après 3 à 5 jours d'héparine IVSE.

Parmi les 7 cas d'accidents thromboemboliques (cas cliniques n°1 à 6) lors de la grossesse index, le traitement de la phase aiguë se fait préférentiellement par héparine non fractionnée en IVSE si cet accident survient lors du troisième trimestre et si la thrombose veineuse est étendue. Si l'accouchement (avec ou sans travail) semble à distance de cette phase aiguë, un relais par HBPM est réalisé.

A la maternité de Nancy, les HBPM sont introduits dès le premier trimestre (vers 10-12SA) chez les patientes ayant un antécédent de fausse-couche spontanée ou de pathologies vasculaires placentaires associées à une thrombophilie biologique ou à un syndrome des anticorps anti-phospholipides.. Plusieurs études font l'apanage des HBPM chez les patientes présentant une thrombophilie ou un syndrome des anticorps anti-phospholipides pour la prévention des pathologies vasculaires placentaires et des pertes fœtales. Cette action préventive des HBPM a pour substrat physiologique une optimisation de la placentation et leur introduction doit alors se faire vers 8-10SA[29,35,68,69].

Aucun essai thérapeutique ne semble préciser si l'aspirine doit être ou pas associé aux HBPM. Les recommandations nord-américaines se positionnent pourtant sur l'association de ces deux anti-thrombotiques [5].

L'HAS déconseille l'emploi des HBPM lors du premier trimestre car elles n'ont pas fait preuve de leur innocuité [2]. Leur introduction dès le premier trimestre chez les patientes thrombophiliques avec antécédent de fausse-couche spontanée semble toutefois améliorer le taux de naissances vivantes, diminuer le taux d'hypotrophie néonatale [35] avec des meilleurs résultats que dans le groupe des patientes traitées par aspirine seule.

Au début de notre étude, l'association de ces HBPM à l'aspirine était systématique mais depuis courant 2006, l'aspirine n'est plus systématiquement ajouté aux HBPM Les praticiens de la maternité régionale de Nancy suivent les recommandations de J.C.Gris [35], avancent l'introduction des HBPM à 8-10SA tout en abandonnant l'adjonction d'aspirine.

Nous pouvons remarquer que les trois trimestres sont équivalents concernant l'introduction des HBPM, en sachant que les introductions du 2^{ème} trimestre se font pour la plupart autour de 16SA, une fois le risque de fausse-couche spontanée du premier trimestre écarté.

Les HBPM ont surtout une action anti-thrombotique dès le premier trimestre. D'après plusieurs études, le taux d'accidents thromboemboliques avant 15 SA est comparable à celui du troisième trimestre de grossesse [17,29,36]. Ces données mettent en cause les recommandations de l'HAS qui préconisent d'introduire les HBPM à partir de 28SA pour les patientes ayant un risque élevé de TVP. Etant donné le recul depuis 2003 concernant l'innocuité des HBPM dès 10SA, et le risque de MTEV dès le premier trimestre de grossesse, il nous semble avantageux d'introduire avant 28SA les HBPM, conformément aux recommandations nord-américaines.

□ Emploi des héparines non fractionnées

Les intérêts des héparines non fractionnées sont leur utilisation possible chez les insuffisants rénaux, leur demi-vie courte, leur propriété à être antagonisées par le sulfate de protamine en cas de syndrome hémorragique, qui lors de l'accouchement constitue la première cause de

mortalité maternelle. Ils semblent correspondre aux anticoagulants de choix pour le peripartum et peuvent être arrêtés seulement 4 à 6 heures avant la pose d'une anesthésie périmédullaire. Cependant, elles ne représentent qu'une minorité des prescriptions.

Lorsque les HBPM sont prescrits à but prophylactique, que ce soit par une injection quotidienne ou deux, le tableau XXIV expose le fait que les praticiens de la maternité de Nancy ne réalisent que très peu de relais par HNF même si les patientes présentent un risque majeur de thrombose. Ces patientes restent alors pendant 1 ou plusieurs jours sans anticoagulant lors de leur déclenchement et leur accouchement ce qui les expose à un risque thrombotique.

□ Emploi des anti-vitamines K

Notre étude ne recense qu'un seul cas de traitement par AVK qui correspond au seul cas de patiente porteuse de valves cardiaques mécaniques. L'emploi des AVK pendant la grossesse a pour seule indication le traitement anticoagulant de ces patientes porteuses de valves cardiaques mécaniques uniquement pendant le deuxième trimestre [50,70].

□ Complications des anticoagulants (tableau XXII)

Dans notre étude, les taux de complications maternelles, du per-partum ou foeto-maternelles sont faibles qu'elles soient relatives aux pathologies thrombotiques des patientes ou iatrogènes.

Tous les cas d'hémorragie maternelle avaient une cause placentaire, les anticoagulants ont joué un rôle amplificateur dans le volume du saignement. Aucun cas d'hémorragie n'était associé à un surdosage d'anticoagulant, ou à un trouble majeur de la crase sanguine, ou à autre hémorragie non obstétricale : épistaxis, rectorragies, hématome sous-cutané.

Tableau XXXII : comparaison avec l'étude de J.Lepercq [48]

	<i>Etude de J.Lepercq N= 624</i>	<i>Population N= 75 étudiée</i>	<i>Population étudiée sous HBPM N=71</i>
Hémorragie antépartum	11.5 %	13.33 %	11.27 %
Hémorragie de la délivrance	5.1 %	5.33 %	5.63 %
Thrombocytopénie	1.6 %	0.00 %	0.00 %
Récidive thromboembolique	1.3 %	1.33 %	1.40 %
RCIU	8.9 %	9.33 %	9.86 %
Prématurité	27.8 %	16.00 %	15.49 %

Les taux d'hémorragies de la délivrance ou anténatales, de récurrence thromboembolique, de retard de croissance intra-utérin sont similaires entre l'étude de J.Lepercq, notre étude (avec ou sans exclusion des patientes non traitées par HBPM) et les autres études.

Concernant le taux de thrombopénie, notre étude comporte très certainement un nombre de patientes trop faible pour mettre en évidence des cas de thrombopénie, complication relativement rare des HBPM.

Notre étude comporte un plus faible taux de prématurité. Les pathologies vasculaires placentaires sont majoritairement responsables des cas de prématurité induite chez les patientes comportant un antécédent de thrombophilie ou de syndrome des anticorps anti-phospholipides ou d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire.

Les taux des différentes complications répertoriées dans notre étude sont des taux acceptables pour une population à haut risque de pathologies obstétricales, fœtales et maternelles. Les HBPM font également preuve dans notre étude de leur relative innocuité lors de la grossesse.

c. Accouchements des patientes sous anticoagulant

□ Généralités :

La gestion d'un accouchement d'une patiente sous anticoagulant est délicate car il implique la maîtrise de plusieurs facteurs : anticoagulation, prévention de l'hémorragie, mode anesthésique, gestion maternelle et fœtale de l'accouchement et la coopération de plusieurs acteurs des santé : médecins anesthésistes, obstétriciens, biologistes, sages-femmes parfois internistes et cardiologues.

Nous avons rappelé que la première cause de mortalité maternelle dans les pays occidentaux est l'hémorragie de la délivrance, cette dernière est potentialisée par le traitement anticoagulant. La patiente encourt toujours un risque d'accident thromboembolique de novo ou récidivant non négligeable d'un point de vue morbidité voire mortalité. La principale difficulté est l'impossibilité de prévoir exactement la date et l'heure de l'accouchement, sauf en cas de césarienne, pour la gestion de la fenêtre thérapeutique de l'anticoagulant. D'ailleurs les médianes des temps séparant le temps d'arrêt du traitement et l'heure d'accouchement sont comprises dans un très grand intervalle minimum-maximum.

□ Voie d'accouchement : (tableau XXIII)

A la maternité de Nancy, la voie basse est privilégiée ce qui est conforme aux recommandations. Les césariennes sont réalisées uniquement sur motif obstétrical : primiparité et présentation du siège, placenta praevia couvrant, disproportion foetomaternelle, contre-indications aux efforts de poussée à glotte fermée, utérus deux fois cicatriciel pour les césariennes programmées et souffrance fœtale aiguë, procidence du cordon, hémorragies foeto-maternelles, hématome rétro-placentaire...

Il n'existe pas de différence significative entre notre population de patiente sous anticoagulant et la population témoin concernant la voie d'accouchement.

Nous n'avons pas à disposition les chiffres pour les années 2004 et 2005 permettant de différencier les césariennes effectuées en urgence au cours ou en dehors du travail. Pour l'année 2006, il faut noter que pour la population sous anticoagulant, les césariennes en urgence sont davantage réalisées en dehors du travail ; à l'inverse, les césariennes en urgence en cours du travail prédominent pour la population témoin. Il faut toutefois être très prudent sur l'interprétation de ces différences observées concernant l'existence ou pas du travail lors des césariennes en urgence, nous n'avons pas les effectifs nécessaires.

□ Mode de travail : (tableau XXIV)

A la maternité de Nancy, tout particulièrement pour les patientes du premier groupe dont les accouchements sont décrits au chapitre 7.9, nous optons pour un déclenchement systématique des accouchements par voie basse avec un arrêt des HBPM 24 heures avant la procédure de déclenchement.

Ainsi, il existe une différence significative entre notre population de 75 patientes sous anticoagulant et la population témoin concernant le mode de travail avec une valeur p très inférieure à 0.01.

Les patientes sous traitement anticoagulant sont examinées tous les 8 à 15 jours afin d'éviter un travail spontané et inopiné, tout en attendant des conditions obstétricales favorables avec un score de Bishop pour la dilatation du col utérin au moins supérieur à 3. L'âge gestationnel limite de 39SA est cependant retenu pour le déclenchement systématique des patientes même si le score de Bishop n'est pas le score escompté.

Ainsi, la médiane des âges gestationnels des patientes ayant eu un travail déclenché est de 38SA et 5 jours, ce qui est conforme à notre politique. Concernant, le travail spontané, la médiane des âges gestationnels est logiquement inférieure à celle des travaux spontanés.

Notre politique de déclenchement fonctionne correctement en constatant que 70.67% des patientes ont eu un travail déclenché, seuls 9.33% des patientes ont présenté un travail spontané.

Cependant, pour les 7 patientes ayant eu un travail spontané, deux patientes ont accouché à 39SA et 1 jour et 39SA et 3 jours soient la veille et l'avant-veille d'un déclenchement initialement prévu. Nous pouvons penser que le travail spontané de ces deux patientes aurait pu être évité si nous n'avions pas dépassé le seuil requis de 39SA. Mais dans la pratique quotidienne, un déclenchement peut être décalé de un ou plusieurs jours si l'activité de la salle de naissance est trop importante, et une patiente peut passer d'un col avec un Bishop inférieur à 3 à un accouchement spontané du jour au lendemain ou du moins dans le délai séparant son dernier examen clinique de la date de déclenchement prévu.

L'éducation et la compréhension des patientes sont primordiales quant à la nécessité de consulter dès l'apparition des premières contractions utérines [34,57,64].

ST.Chasen [64] ne recommande pas le déclenchement du travail chez les primipares car il accuse ce procédé d'être responsable d'une augmentation du taux de césariennes. Les césariennes réalisées lors du déclenchement ou de la maturation cervicale iatrogène précédant le déclenchement ont été par abus classées dans la catégorie « césarienne en urgence en cours de travail ». Les césariennes en cours de travail concernent 4 patientes.

- Une patiente (primipare) a bénéficié d'un dispositif vaginal à 38SA et 5 jours, échec du déclenchement, nouvelle tentative à 41SA et 2 jours, césarienne pour dystocie cervicale
- Deux patientes ont été césarisées pour souffrance fœtale aiguë lors de la maturation cervicale par propress® et à 5cm
- Une patiente (multipare) a été césarisée à 4cm pour diagnostic inopiné d'une présentation du siège par la pose d'un ballonnet extra-amniotique et macrosomie fœtale

Nous ne connaissons pas la parité des patientes césarisées pour souffrance fœtale aiguë mais le très faible nombre de césariennes (1 ou 3) qui pourraient être imputables au procédé du déclenchement, ne nous permet en aucun cas de confirmer les propos de ST.Chasen.

Notre étude n'a pas la puissance statistique nécessaire pour infirmer les propos de ST. Chasen.

□ Mode d'anesthésie : (tableaux XXV et XXVI)

Il convient de différencier le cas des patientes à dose unique quotidienne d'HBPM à but prophylactique du deuxième groupe de patientes traitées par HBPM à doses ajustées à leurs poids ou par HNF car nous avons vu que les modalités du traitement anticoagulant ont une influence sur le mode d'anesthésie.

Il n'existe pas de différence significative entre la population étudiée et la population témoin concernant le taux de patientes ayant accouché par les voies naturelles sans anesthésie. Toute patiente, sous anticoagulant ou pas, peut présenter un travail rapide et une dilatation cervicale avancée à son admission en salle de naissance, ne permettant pas la pose d'une anesthésie péri-médullaire. Cette similitude entre les populations concernant l'absence d'anesthésie conforte notre politique de gestion du 9^{ème} mois de grossesse chez les patientes sous anticoagulants. Peu de patientes accouchent de manière inopinée en dehors des déclenchements prévus.

Il nous semble inutile de remplacer systématiquement les HBPM par les HNF dans le but d'éviter aux patientes le risque d'accoucher sans anesthésie lors d'un travail spontané. Cependant en cas d'hémorragie de la délivrance ou de doute sur le caractère complet du produit de la délivrance, une intervention immédiate est préconisée chez ces patientes recevant un traitement anticoagulant [57,64]. En cas d'accouchement par les voies naturelles sans analgésie péridurale, l'équipe médicale doit être prête à réaliser une anesthésie générale.

L'arrêt des anticoagulants pendant un laps de temps minimum, impératif pour la pose d'une anesthésie péri-médullaire est surtout problématique pour les patientes traitées à dose efficace, à haut risque thromboembolique, nécessitant impérativement une anesthésie (césarienne, révision utérine, extraction instrumentale). Cette catégorie de patientes justifie la plupart des recours à l'anesthésie générale, même si notre effectif est insuffisant pour le prouver statistiquement.

La rachianesthésie est significativement plus utilisée dans la population étudiée.

La pose d'une rachianesthésie est moins traumatisante que celle d'une analgésie péridurale, ce mode d'anesthésie péri-médullaire doit être privilégié chez les patientes sous anticoagulant lorsque le choix est possible [58].

Nous pouvons ainsi constater qu'aucune césarienne programmée n'a été réalisée sous analgésie péridurale dans la population étudiée. La population témoin comporte un nombre total de rachianesthésies très inférieur au nombre de césariennes programmées, soit ces césariennes programmées ont été réalisées sous analgésie péridurale, soit sous rachianesthésie-péridurale séquentielle (notifiée APL dans les bases de données AUDIPOG) pour gérer l'analgésie du post-partum. Cette dernière hypothèse reste à vérifier auprès de la population témoin.

d. Cas des patientes traitées à doses efficaces

Nous avons exposé en détail les 13 cas cliniques des patientes traitées à doses efficaces en raison de la très grande hétérogénéité des situations cliniques et des traitements choisis rendant difficile l'interprétation sans préalable du tableau de synthèse.

La gestion du traitement anticoagulant chez ces patientes est plus délicate. Nous pouvons remarquer qu'il n'existe pas d'attitude univoque y compris au sein des catégories des patientes traitées à but curatif et de celles à risque élevé de thrombophlébite.

□ Faut-il effectuer un relais par HNF chez les patientes traitées par HBPM ?

Seules 4 patientes sur les 10 patientes traitées par HBPM ont bénéficié d'un relais par HNF. L'intérêt des HNF est de pouvoir être antagonisées par le sulfate de protamine en cas d'hémorragie de la délivrance et d'avoir une demi-vie plus courte que les HBPM. Ainsi, les HNF offrent une relative souplesse dans la gestion du traitement anticoagulant et dans les possibilités anesthésiques.

Les accouchements et les pose d'anesthésies péri-médullaires doivent être évités dans les 6 heures suivant dans la dernière injection d'HNF et dans les 24 heures suivant une injection d'HBPM. Ce fractionnement en courtes périodes de 6 heures permet d'être plus facilement en zone de sécurité vis-à-vis du risque hémorragique et de pouvoir traiter les patientes efficacement jusqu'à 6 heures avant tout acte obstétrical ou anesthésique.

La période durant laquelle le traitement n'est plus effectif « la fenêtre thérapeutique » doit être la plus courte possible, particulièrement pour les patientes présentant un risque élevé de récurrence thromboembolique. Pour les auteurs australiens [62], cette fenêtre thérapeutique peut débuter avec la dernière injection d'HNF à l'entrée du travail.

Le nombre de cas d'hémorragie de la délivrance ne semble pas être augmenté par les anticoagulants car ceux-ci ne sont pas la cause de l'hémorragie mais un amplificateur. Il s'agit de la sévérité de l'hémorragie de la délivrance qui s'accroît avec les posologies d'anticoagulant. Nous avons vu que le pourcentage d'accouchements inopinés sous traitement anticoagulant est faible et acceptable mais nous devons néanmoins nous méfier des effets secondaires.

Il est particulièrement difficile de chiffrer le risque de récurrence thromboembolique et de le comparer au risque d'hémorragie de la délivrance même si C.Kearon et J.Hirsch avancent le chiffre de risque de récurrence de 1% par jour sans anticoagulant si la patiente est traitée pour un accident thromboembolique survenu dans le mois précédant l'accouchement [66].

Les auteurs français et australiens ne recommandent cette substitution que si l'accident thromboembolique est survenu dans les 4 semaines précédant l'accouchement [2,62] ; pour les auteurs américains [5] cette substitution ne doit être effectuée que si les deux événements sont séparés de moins de deux semaines.

Au total, si les HNF permettent de gérer plus facilement la balance avantages (couverture maximale de la patiente avec réduction de la fenêtre thérapeutique) / inconvénients (risque d'hémorragie de la délivrance) d'un traitement anticoagulant, cette substitution est recommandée que si la patiente présente un risque thromboembolique équivalent à un accident thromboembolique récent.

Seuls les cas cliniques n°1,3, 6 et 13 justifieraient alors une substitution par HNF ou la poursuite du traitement par HNF à proximité du terme. Il ne s'agit que de recommandations d'experts et non des essais cliniques. Le traitement par HNF sous-cutané sur une courte période présente comme inconvénients de surveiller étroitement la posologie par une crase, et d'augmenter les injections de deux à trois par jour. Ces inconvénients sont acceptables face à

des risques hémorragiques ou risques thromboemboliques majeurs. Cette décision doit être prise au cas par cas en fonction du contexte obstétrical ; le dialogue et la compréhension de la patiente sont primordiaux.

□ Quand faut-il réaliser cette substitution ?

ST.Chasen [64] oppose deux attitudes pour les accouchements voie basse : substitution des HBPM par les HNF à partir de 37SA et travail spontané ou maintien des HBPM et déclenchement du travail vers 39SA.

En cas de traitement à doses efficaces, et en cas de risques hémorragiques ou thromboemboliques faisant opter pour une substitution par les HNF, la gestion de l'accouchement doit être programmée avec un déclenchement du travail. Le choix pour des HNF va de paire avec celui de déclencher le travail.

L'âge gestationnel où sont introduites les HNF est fonction du risque d'accouchement spontané, de la parité et de la dilatation cervicale. L'âge gestationnel de 37SA est en faveur d'une attitude prudente.

e. Cas des patientes traitées par dose unique quotidienne d'HBPM à but prophylactique

Une patientes sur quatre n'est pas traitée par une dose d'HBPM recommandée, 14 patientes ont reçu pour prophylaxie une injection unique d'énoxaparine 2000UI.

La voie basse est favorisée dans ce groupe, et la grande majorité des patientes ont bénéficié d'un déclenchement du travail. Les 9 cas de travail spontané ne sont pas un choix thérapeutique mais tous correspondaient à un accouchement inopiné avant la date de déclenchement prévu.

Nous avons vu que seulement 12.90% de ces patientes n'ont pas bénéficié d'une anesthésie ce qui était comparable à la population témoin.

Le temps séparant l'arrêt des HBPM et l'accouchement est plus long que dans le groupe des patientes traitées à deux injections quotidiennes à posologie adaptée au poids.

La gestion des accouchements des patientes traitée par dose unique d'HBPM est homogène et conforme aux recommandations.

- Aucun relais par HNF n'a été effectué. Nous avons vu que ce relais n'est préconisé que si les patientes comportent un risque élevé thromboembolique ou si un risque hémorragique doit rendre possible l'introduction de sulfate de protamine. Dans ce groupe de patientes, nous jugeons que le relais par HNF n'est pas nécessaire.
- Les HBPM sont arrêtées 24 heures avant le déclenchement ou la maturation cervicale.
- Le temps séparant l'arrêt des HBPM et l'accouchement a les mêmes moyennes et médiane de 36 heures ce qui est acceptable pour le faible risque de récurrence thromboembolique dans cette fenêtre thérapeutique.
- Les taux de travail spontané et d'accouchement sans anesthésie, d'accouchement sous anesthésie générale sont comparables à ceux de la population témoin, ce qui constitue un indicateur du succès de notre attitude thérapeutique.

f. Adéquation aux recommandations

L'objectif ultime de ce travail est de réfléchir à nos pratiques professionnelles et de les améliorer.

Les recommandations [2, 6, 35] s'appuient sur des essais cliniques qui n'ont pris en compte que l'énoxaparine 4000 UI/j, aucun essai clinique essentiel n'a été effectué à partir d'énoxaparine 2000UI/j. Néanmoins, si ce travail doit faire l'objet d'un audit clinique, il est indispensable de rappeler aux acteurs de santé que seule la posologie de 4000 UI d'énoxaparine a fait preuve de son bénéfice en obstétrique.

Près d'une prescription sur 5 n'a pas d'indication définie par les recommandations. Les indications décrites par la SFAR ou l'HAS ne peuvent pas être exhaustives, nous avons dû ainsi ajouter la catégorie « autre recommandation ».

En obstétrique, la pression des affaires médico-légales est importante et sous cette pression, il peut paraître rassurant pour un praticien de prescrire des HBPM chez une patiente présentant un risque modéré thromboembolique ». Nous avons détaillé les 14 cas dits de « prescription excessive » car les situations exposées sont fort diverses et variées. Beaucoup de prescriptions sont empiriques sans être démontrées : aucune recommandation ne peut couvrir toutes les indications s'imposant à un praticien. D'autres prescriptions, comme en cas de varices des membres inférieurs, nous semblent injustifiées.

Nous avons vu que les HBPM présentent un taux de complications acceptable, mais il ne s'agit pas pour autant d'un traitement anodin. Les complications relatives peuvent être graves, il ne faut pas oublier que les hémorragies de la délivrance représentent la première cause de mortalité. Le traitement anticoagulant requiert de la part de la patiente une acceptation qui peut être difficile. Il s'agit également d'un traitement contraignant pour les soignants, nécessitant la mobilisation d'une équipe pluridisciplinaire. Il convient de rappeler le coût élevé des HBPM ont également un coût non négligeable auquel il convient d'ajouter les contrôles de numération plaquettaire et les frais infirmiers.

g. Post-partum

Aucune prescription d'héparine non fractionnée n'a été faite pour la période du post-partum. Les HBPM sont toujours majoritairement prescrites, il s'agit de l'anticoagulant de choix pour une durée inférieure ou égale à 6 semaines. Lorsque la patiente nécessite un traitement anticoagulant au-delà de 6 semaines, notamment au long cours, les anti-vitamines K sont choisies. Nous rappelons que conformément aux données de la littérature, la coumadine est prescrite en cas d'allaitement à la sortie des patientes de la maternité de Nancy.

Le taux de prescriptions d'HBPM est certainement excessif au détriment des anti-vitamines K car souvent les patientes peuvent repartir du service de suites de couches avec une prescription d'HBPM accompagnées d'une lettre adressée à leur médecin traitant qui assurera par la suite la prescription et la surveillances des anti-vitamines K.

Nous avons vu qu'une minorité de patientes, nancéiennes pour la plupart, sont revues au delà des 6 semaines définissant le post-partum. Une enquête prospective nous permettrait de connaître les complications du post-partum relatives au traitement anticoagulant.

CONCLUSION

La grossesse est une période à risque de développer une maladie thromboembolique et celle-ci est une des principales causes de mortalité maternelle dans les pays occidentaux.

Nous avons assisté lors de ces 20 dernières années à l'émergence des traitements anticoagulants lors de la grossesse afin de diminuer ce risque de maladie thromboembolique veineuse mais aussi celui de pathologies vasculaires placentaires et de maladie abortive, et à la publication de plusieurs recommandations nationales [2, 5, 6, 35] abordant le sujet.

Nous avons voulu au cours de ce travail, retrouver les patientes traitées par anticoagulant lors de leur grossesse afin de décrire les indications et les complications afin de comparer nos pratiques professionnelles à ces recommandations.

Les héparines de bas poids moléculaires sont désormais l'anticoagulant de choix lors de la grossesse et ont été choisies pour 90.33% de l'effectif total. Les indications et les complications du traitement anticoagulant sont conformes aux données de la littérature. Notre étude confirme la sûreté d'emploi des HBPM et des autres anticoagulants chez la femme enceinte avec toutefois l'application indispensable de quelques règles de sécurité.

Le groupe des patientes traitées par HBPM à dose unique quotidienne dans un but prophylactique est majoritaire. Dans ce groupe, la césarienne et le déclenchement de travail sont programmés 24h après l'arrêt des HBPM vers 39SA. Cette politique d'établissement s'avère être fiable sans augmentation du taux de complications, sans augmentation du taux de césarienne ou d'accouchement sans anesthésie péri-médullaire par rapport à notre population témoin.

La distinction de ce groupe de patientes traitées à faible dose d'anticoagulant de celui des patientes traitées à doses élevées d'anticoagulant - dans un but thérapeutique ou parce qu'elles comportent un risque majeur de maladie thromboembolique- est primordial pour appréhender la gestion du traitement anticoagulant.

Le groupe de patientes traitées à doses élevées d'anticoagulant s'est avéré être particulièrement hétérogène quant aux situations cliniques, aux modalités de traitement et à la gestion de l'accouchement. Nous pensons que le relais par héparine non fractionnée pour ces patientes, à proximité de leur accouchement, avec un déclenchement systématique du travail si une voie basse est autorisée, est la gestion de l'accouchement la plus sûre.

Au cours de l'enquête de nos pratiques professionnelles, 30.67% des patientes ne bénéficiaient pas d'un traitement selon les indications et les modalités décrites par les recommandations de références. Un grand nombre de patientes ont été traitées par une posologie inadéquate d'énoxaparine et le port des bas de contention, qui est une mesure essentielle dans la prévention du risque thromboembolique, ne requiert pas suffisamment l'attention de nos praticiens.

Malgré un taux de complications acceptable, ces données nous obligent à réfléchir à nos pratiques cliniques et à la diffusion de ces recommandations. Aussi la grande hétérogénéité des pratiques professionnelles dans le groupe des patientes traitées à doses élevées d'anticoagulant, et la gestion délicate de ces patientes nécessitant l'attention pluridisciplinaire des acteurs de santé devraient aboutir à la définition d'une politique d'établissement définie par un protocole.

BIBLIOGRAPHIE

1. de Swiet M: Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *American Journal Obstetric and Gynecology* 2000;182:760-766.
2. ANAES: [Thrombophilia and pregnancy. Prevention of thrombotic maternal and placental risks (March 2003)]. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2003;31:876-885.
3. McColl MD, Ellison J, Greer IA, et al.: Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *British Journal of Haematology* 2000;108:272-274.
4. Biguzzi E, Mozzi E, Alatri A, et al.: The post-thrombotic syndrome in young women: retrospective evaluation of prognostic factors. *Thrombosis Haemostasis* 1998;80:575-577.
5. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS: Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:627S-644S.
6. Benhamou D, Mignon A, Aya G, et al.: [Prophylaxis of thromboembolic complications in obstetrics and gynaecology]. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2005;24:911-920.
7. Clagett GP, Anderson FA, Jr., Geerts W, et al.: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998;114:531S-560S.
8. Seligsohn U, Lubetsky A: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1222-1231.
9. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ: Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *American Journal of Obstetric and Gynecology* 2005;193:216-219.
10. Bates SM, Ginsberg JS: How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002;100:3470-3478.
11. James AH, Abel DE, Brancazio LR: Anticoagulants in pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006;61:59-69; quiz 70-72.
12. Verspyck E, Le Cam-Duchez V, Borg JY, Marpeau L: [Inherited thrombophilia and pregnancy]. *Journal de Gynécologie, d'Obstétrique et de Biologie de la Reproduction (Paris)* 2000;29:227-229.
13. Franchini M: Haemostasis and pregnancy. *Thrombosis Haemostasis* 2006;95:401-413.
14. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al.: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Annals of Internal Medicine* 2005;143:697-706.

15. Phillips OP: Venous thromboembolism in the pregnant woman. *Journal of Reproductive Medicine* 2003;48:921-929.
16. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al.: The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *British Journal of Haematology* 2006;135:386-391.
17. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *American Journal of Obstetric and Gynecology* 2006;194:1311-1315.
18. Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV: Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006;4:496-500.
19. Chan WS, Ray JG, Murray S, et al.: Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Archives of Internal Medicine* 2002;162:1170-1175.
20. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G: Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thrombosis Haemostasis* 1989;61:189-196.
21. Nijkeuter M, Geleijns J, De Roos A, et al.: Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004;2:1857-1858.
22. Greer IA: Anticoagulants in pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006;21:57-65.
23. Toggia MR, Weg JG: Venous thromboembolism during pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1996;335:108-114.
24. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K: Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstetrics & Gynecology* 1999;94:595-599.
25. Deneux-Tharoux C, Carmona E, Bouvier-Colle MH, Breart G: Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstetrics & Gynecology* 2006;108:541-548.
26. Larsen TB, Sorensen HT, Gislum M, Johnsen SP: Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A population-based nested case-control study. *Thrombosis Research* 2007.
27. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, et al.: Obesity and thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2007;33:223-233.
28. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al.: Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British Journal of Haematology* 2006;132:171-196.

29. Kujovich JL: Thrombophilia and pregnancy complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191:412-424.
30. De Carolis S, Ferrazzani S, De Stefano V, et al.: Inherited thrombophilia: treatment during pregnancy. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2006;21:281-286.
31. Larciprete G, Gioia S, Angelucci PA, et al.: Single inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2007;33:423-430.
32. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V: How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology Reproductive Biology* 2002;101:6-14.
33. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, et al.: Preeclampsia and fetal loss in women with a history of venous thromboembolism. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2001;21:874-879.
34. Krivak TC, Zorn KK: Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *Obstetrics & Gynecology* 2007;109:761-777.
35. Gris JC, Mercier E, Quere I, et al.: Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695-3699.
36. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al.: Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thrombosis Haemostasis* 2007;97:186-190.
37. Greer IA: Venous thromboembolism and anticoagulant therapy in pregnancy. *Gender Medicine* 2005;2 Suppl A:S10-17.
38. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al.: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003;28:172-197.
39. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quere I, Marès P: Monitoring the Effects and Managing the Side Effects of Anticoagulation during Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2006;33:397-411.
40. Casele H, Haney EI, James A, et al.: Bone density changes in women who receive thromboprophylaxis in pregnancy. *American Journal of Obstetric and Gynecology* 2006;195:1109-1113.
41. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, et al.: Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thrombosis Haemostasis* 2002;87:182-186.
42. LOVENOX enoxaparine sodique. *dictionnaire VIDAL* 2007:1263-1266.

43. FRAGMINE daltéparine sodique. dictionnaire VIDAL 2007:906-908.
44. FRAXODI nadroparine calcique. dictionnaire VIDAL 2007:912-914.
45. FRAXIPARINE nadroparine calcique. dictionnaire VIDAL 2007:910-912.
46. Greer IA, Nelson-Piercy C: Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-407.
47. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, M G, al e: Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. Safety of Withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2000;343:1439-1444.
48. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al.: Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Biology* 2001;108:1134-1140.
49. centre de recherche des agents tératogènes: embryopathie due aux vitamines K. In "www.lecrat.org." 2007.
50. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J: Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:122S-131S.
51. Conard J: [Use of antithrombotic agents in pregnant women]. *Journal de Gynécologie, d'Obstétrique et de Biologie de la Reproduction (Paris)* 2005;34:757-762.
52. Mehta R, Golichowski A: Treatment of heparin induced thrombocytopenia and thrombosis during the first trimester of pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004;2:1665-1666.
53. Furlan A, Vianello F, Clementi M, Prandoni P: Heparin- induced thrombocytopenia occurring in the first trimester of pregnancy: successful treatment with lepirudin. A case report. *Haematologica* 2006; 91:ECR40.
54. Harenberg J, Jorg I, Bayerl C, Fiehn C: Treatment of a woman with lupus pernio, thrombosis and cutaneous intolerance to heparins using lepirudin during pregnancy. *Lupus* 2005;14: 411-412.
55. Mazzolai L, Hohlfeld P, Spertini F, et al.: Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy. *Blood* 2006;108: 1569-1570.
56. Harnett MJ, Walsh ME, McElrath TF, Tsen LC: The use of central neuraxial techniques in parturients with factor V leiden mutation. *Anesthesia and Analgesia* 2005;101: 1821-1823.
57. Akkad A, Oppenheimer C, Mushambi M, Pavord S: Intrapartum care for women on full anticoagulation. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2003;12: 188-192.

58. SFAR: Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Recommandations pour la Pratique Clinique 2006.
59. Tryba M: European Practice guidelines: Thromboembolism prophylaxis and Regional Anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain medicine*
60. Horlocker TT, Wedel DJ: Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1998; 23: 164-177.
61. Vandermeulen E: Guidelines on anticoagulants and the use of LR anesthesia. *Acta Anaesthesiologia of Belgian* 2001; 52: 425-429.
62. Hague WM, North RA, Gallus AS, et al.: Anticoagulation in pregnancy and the puerperium. *The Medical Journal of Australia* 2001; 175: 258-263.
63. Simpson E, Lawrenson R, AL N, al e: Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;108:56-60.
64. Chasen S: Peripartum and Perioperative Management of the Anticoagulated Patient. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2006;33:493-497.
65. Vahratian A, Zhang J, Troendle J, al e: Labor progression and risks of cesarean delivery in electively induced nulliparas. *Obstetrics & Gynecology* 2005;105:698-704.
66. Kearon C, Hirsh J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1506-1511.
67. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al.: The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106: 517-524.
68. Alguet G, Vormittag R, Simanek R, et al.: Preeclampsia and pregnancy loss in women with a history of venous thromboembolism and prophylactic low-molecular-weight heparin (LMWH) during pregnancy. *Thrombosis Haemostasis* 2006;96:285-289.
69. Lissalde-Lavigne G, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, et al.: The association between hereditary thrombophilias and pregnancy loss. *Haematologica* 2005; 90: 1223-1230.
70. James AH, Brancazio LR, Gehrig TR, et al.: Low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical heart valves. *Journal of Maternal, Fetal and Neonatal Medicine* 2006;19:543-549.
71. Allen DJ, Chae-Kim SH, Trousdale DM: Risks and complications of neuraxial anesthesia and the use of anticoagulation in the surgical patient. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2002; 15: 369-373.
72. Bombeli T, Raddatz Mueller P, Fehr J: Evaluation of an optimal dose of low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in pregnant women at risk of thrombosis using coagulation activation markers. *Haemostasis* 2001; 31: 90-98.

73. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, et al.: Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thrombosis Haemostasis* 2000;83:693-697.
74. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, et al.: Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Annals of Internal Medicine* 1996;125:955-960.
75. Ginsberg JS, Bates SM: Management of venous thromboembolism during pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003;1:1435-1442.
76. Gogarten W, Van Aken H, Wulf H, et al.: [Para-spinal regional anesthesia and prevention of thromboembolism/anticoagulation. Recommendations of the German Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, October 1997]. *Urologe A* 1998; 37: 347-351.
77. Holzman RS, Bessim S: Regional anesthesia for a parturient with venous sinus thrombosis and placental abruption undergoing fractional heparin therapy. *Anesthesiology* 2006; 105: 423-424.
78. Kozek-Langenecker SA, Fries D, Gutl M, et al.: [Locoregional anesthesia and coagulation inhibitors. Recommendations of the Task Force on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine]. *Anaesthesist* 2005; 54: 476-484.
79. Kupfermanc MJ: Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive and Biological Endocrinology* 2003;1:111.
80. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al.: Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 9-13.
81. Llau JV, de Andres J, Gomar C, et al.: [Drugs that alter hemostasis and regional anesthetic techniques: safety guidelines. Consensus conference]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2001;48:270-278.
82. Nelson SM, Greer IA: Thrombophilia and the Risk for Venous Thromboembolism during Pregnancy, Delivery, and Puerperium. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2006; 33: 413-427.

ANNEXES

- Annexe 1 / grade des recommandations

Niveau de preuve	Rapport bénéfice-risque	Puissance méthodologique
1A	Evident	Etudes randomisées sans limitations
1C+	Evident	Pas d'étude randomisée mais extrapolation
1B	Evident	Etudes randomisées avec limitation
1C	Evident	Etudes observationnelles
2A	Non évident	Etudes randomisées sans limitations
2B	Non évident	Etudes randomisées avec limitations
2C	Non évident	Etudes observationnelles

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
---	---------------------------

Niveau 1

- Essais comparatifs randomisés de forte puissance
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
- Analyse de décision basée sur des études bien menées

A

Preuve scientifique établie

Niveau 2

- Essais comparatifs randomisés de faible puissance
- Etudes comparatives non randomisés bien menées
- Etudes cohorte

B

Présomption scientifique

Niveau 3

- Etudes cas-témoins

C

Niveau 4

- Etudes comparatives comportant des biais importants
- Etudes rétrospectives
- Séries de cas

Faible niveau de preuve

- **Annexe 2 : ANAES :conférence de consensus « THROMBOPHILIE ET GROSSESSE – Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires » mars 2003**

Tableau 2. Facteurs biologiques de risque de thrombophilie

Facteurs biologiques de risque de thrombophilie	Dosage (technique)	Interférences	Précautions	Intérêt particulier
Antithrombine (AT)	<ul style="list-style-type: none"> • Activité co facteur de l'héparine (méthode chromogénique) • Antigène si activité diminuée (ELISA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Héparine • Insuffisance hépatique • Thromboses extensives • CIVD* 	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle sans héparine si déficit 	<ul style="list-style-type: none"> • Le dosage d'activité dépiste tous les déficits • Le dosage antigénique différencie déficit quantitatif et qualitatif
Protéine C (PC)	<ul style="list-style-type: none"> • Activité (méthode chromogénique plus fiable que chromométrique) • Antigène si activité diminuée (ELISA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carence vitamine K ou traitement par antivitamine K • Insuffisance hépatique • Thromboses extensives • CIVD 	<ul style="list-style-type: none"> • TQ normal • Arrêt des AVK 15 jours 	<ul style="list-style-type: none"> • Le dosage d'activité dépiste la majorité des déficits • Le dosage antigénique différencie déficit quantitatif et qualitatif
Protéine S (PS)	<ul style="list-style-type: none"> • Antigène libre (ELISA) seul ou avec activité 	<ul style="list-style-type: none"> • Carence vitamine K ou traitement par AVK • Insuffisance hépatique • CIVD • Œstrogènes • Grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> • TQ normal • Arrêt des AVK 15 jours • Arrêt contraception OP** 1 mois ou relais par progestatif seul • Contrôle 2 mois après l'accouchement 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic de déficit constitutionnel parfois difficile (intérêt de l'enquête familiale)
Facteur V Leiden (FV Leiden)	<ul style="list-style-type: none"> • RPCA*** par test chromométrique • Biologie moléculaire (facteur V Leiden) 	<ul style="list-style-type: none"> • RPCA acquise possible si grossesse, OP ou LA 	<ul style="list-style-type: none"> • Si RPCA, test génétique obligatoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Déterminer le caractère homo ou hétérozygote
Allèle 20210A du gène de la prothrombine (F II 20210A)	<ul style="list-style-type: none"> • Biologie moléculaire 			<ul style="list-style-type: none"> • Déterminer le caractère homo ou hétérozygote

* CIVD = coagulation intravasculaire disséminée ; ** OP = œstroprogestatifs ; *** RPCA = résistance à la protéine C activée.

Tableau 3. Autres examens biologiques.

Facteurs biologiques de risque de MTEV	Technique de dosage	Interférences	Précautions	Intérêt particulier
Homocystéine	• Chromatographie liquide haute performance		• Nombreuses causes d'augmentation (insuffisance rénale, carence vitaminique, etc.)	• Rechercher une hyperhomocystéinémie > 18 µmol/L (N : 6 à 15 µmol/L)
Allèle 677T de la MTHFR*	• Biologie moléculaire		• À rechercher si hyperhomocystéinémie	• Déterminer le caractère homo ou hétérozygote
NFS plaquettes				• Rechercher une thrombocytémie • Référence avant traitement par HNF ou HBPM
TQ				• Élimine une carence en vitamine K
Fibrinogène, temps de thrombine				• Dépister les dysfibrinogénémies
TCA et recherche anticoagulant circulant lupique (LA)				• Suspecter un ACC si allongement du TCA

Tableau 3 (suite). Autres examens biologiques.

Anticorps anticardiolipine (ACL)	• Technique ELISA β2GPI dépendante		• Nouveau dosage obligatoire si résultat positif 6 semaines après	• Indispensable pour le diagnostic de SAPL
Anticorps anti-β2GPI (AB2GPI)	• ELISA			• Diagnostique de SAPL
Antiphospholipides (APL)	• ELISA			• Pas en routine
Anticorps antiprothrombine et anti-annexine V	• Du domaine de la recherche			• Pas en routine

*MTHFR = méthylène-tétrahydrofolate réductase

Tableau 4. Examens complémentaires à demander en fonction du contexte clinique.

Contexte clinique	Examens de 1 ^{re} intention	Examens de 2 ^e intention	Examens non recommandés
Grossesse avec thrombose évolutive ou antécédent personnel de MTEV	<ul style="list-style-type: none"> • NFS plaquettes, TQ, TCA • AT • PC • FV Leiden • FII 20210A • ACL 	<ul style="list-style-type: none"> • Si TCA allongé : recherche d'ACC • Si TCA normal : recherche ACC par méthodes sensibles • Anti-β2GP1 si ACL ou LA 	<ul style="list-style-type: none"> • PS • Homocystéinémie
Femme enceinte avec antécédents familiaux de MTEV dans le cadre d'un SAPL	<ul style="list-style-type: none"> • ACL • LA 	<ul style="list-style-type: none"> • Si ACL négatif : anti-β2GP1 	<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • PS • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A • Sauf MTEV familiale
Femme enceinte avec antécédents familiaux de MTEV sans diagnostic étiologique	<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A 		<ul style="list-style-type: none"> • PS
Femme enceinte avec antécédents familiaux de MTEV et anomalie héréditaire connue	<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A 		<ul style="list-style-type: none"> • PS
Femme enceinte avec antécédent de : <ul style="list-style-type: none"> • 1 ou plusieurs pertes fœtales après 12 SA • 1 ou plusieurs naissances avant 34 SA et PE • PVP sévère ou accidents multiples 	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'un SAPL (ACL, LA) • AT • PC • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A 	<ul style="list-style-type: none"> • Si ACL négatif : anti-β2GP1 	<ul style="list-style-type: none"> • PS
Femme enceinte avec antécédent de PE ou RCIU			<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • PS • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A • Sauf si accidents multiples ou sévères ou recherche clinique
Femme non gravide avec au moins 3 FCS avant 10 SA	<ul style="list-style-type: none"> • ACL • TCA et recherche d'ACC • NFS • Homocystéinémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Si ACL et ACC négatifs : anti-β2GP1 • Si hyperhomocystéinémie : MTHFR 677T 	<ul style="list-style-type: none"> • AT • PC • PS • RPCA ou FV Leiden • FII 20210A
Femme enceinte avec PVP sévère en cours	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'un SAPL • AT 		<ul style="list-style-type: none"> • PC • FV Leiden • FII 20210A • Sauf à titre documentaire pour la grossesse suivante si accidents multiples ou sévères ou recherche clinique



MATERNITÉ RÉGIONALE « A. PINARD » - NANCY

10, rue du Docteur Heydenreich - B.P 4213 - 54042 NANCY Cedex - Tél. : 03.83.34.44.44. - Télécopie : 03.83.34.44.10

Phase Test
SDN.403.PS.009

Version
1

DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL

Date d'application :
1^{er} mars 2004

Page 1 / 10

	Rédacteur	Vérificateurs	Approbateurs
Fonction	Obstétricien	Obstétriciens	Obstétricien Staff du 5 février 2004 Sages-femmes cadres BTO et pré-travail
Nom	Dr O. Thiébaugeorges	Pr. J.L. Boutroy Pr. M. Schweitzer Drs Delaporte, Ribon	Dr A. Miton Mmes J. Jurek, A. Sarazain
Date	29/12/03	29/01/03	29/01/03
Visa			

HISTORIQUE

Date	Nature des modifications
05/02/04	Création

I - OBJET

Cette procédure définit les modalités de prise en charge des patientes dans le cadre du déclenchement artificiel du travail pour un enfant viable.

II - DOMAINE D'APPLICATION

Cette procédure s'adresse aux praticiens hospitaliers, sages femmes, élèves sages femmes, étudiants en médecine de la Maternité Régionale

III - DOCUMENTS ET REFERENCE

- Version du protocole non validé, préparée en juin 2002
- Bibliographie (cf. fin de document)

IV - DESCRIPTIF DU PROCESSUS

La programmation d'un déclenchement se fait par un praticien senior qui :

- Pose l'indication du déclenchement (cf. section 1)
- Vérifie l'absence de contre indication au déclenchement (cf. section 2)
- Evalue le statut cervical pour préciser les modalités du déclenchement (cf. section 3)
- Notifie dans le dossier sa démarche et organise le déclenchement dans le respect des modalités décrites dans le présent protocole (cf. section 4).

La conduite de la maturation et du déclenchement est sous la responsabilité du praticien senior de garde.



Code : SDN.403.PS.009	Version 1	DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL	Date d'application : 1 ^{er} mars 2004	Page 2/ 10
--------------------------	--------------	-------------------------------------	---	------------

1. Indications

1.A. Principales indications médicales :

- Prééclampsie sévère après 34 SA, sans signes péjoratifs fœto-maternels
- Toxémie gravidique modérée et équilibrée après 37 SA
- HTA traitée et équilibrée après 37 SA
- RCIU et souffrance fœtale chronique : si col favorable après 34 SA (surveillance +++ du bien être fœtal et césarienne facile)
- Rupture prématurée des membranes : après 36 SA, maturation et/ou déclenchement si pas de mise en travail spontanée après 12 à 24 heures de surveillance clinique (objectif d'une naissance avant 48 heures).

⇒ fera l'objet d'un protocole spécifique

- Grossesse gémellaire : si J1 en présentation céphalique et dès 38 SA
- Diabète insuliné et diabète gestationnel déséquilibré : à décider au cas par cas dès 38 SA
- Cholestase gravidique sévère
- Malformations fœtales évolutives : après avis multidisciplinaire
- Pathologies maternelles : cardiopathie, neuropathie, néphropathie chronique, pathologie générale inflammatoire, immunologique ou infectieuses à discuter au cas par cas
- Terme dépassé (terme > 41 SA)

⇒ la chronologie à respecter fera l'objet d'un protocole spécifique

1.B. Indications non établies mais envisageables

Dans le cadre d'une politique concertée, déclenchement permettant de réguler les prises en charge, sans qu'il existe d'arguments dans la littérature permettant d'affirmer l'intérêt materno-fœtal du déclenchement.

- Antécédent d'HRP échographique ou clinique après 37 SA
- Malformations ou pathologies fœtales nécessitant une prise en charge néonatale spécialisée
- Traitement anticoagulant (afin de pouvoir réaliser une analgésie péridurale si désir de la patiente)
- Domicile éloigné (trajet > 1 heure) et risque d'accouchement rapide (antécédent, bishop >7)

1.C. Conditions de déclenchement de principe ou de convenance

Résulte d'un accord entre la patiente et le praticien (responsabilité médico-légale plus importante)

- Consentement éclairé écrit et signé doit figurer dans le dossier (annexe)
- à partir de 39 SA
- col favorable sans maturation cervicale (Bishop ≥ 6)



MATERNITÉ RÉGIONALE « A. PINARD » - NANCY

10, rue du Docteur Heydenreich - B.P 4213 - 54042 NANCY Cedex - Tél. : 03.83.34.44.44. - Télécopie : 03.83.34.44.10

Code : SDN.403.PS.009	Version 1	DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL	Date d'application : 1 ^{er} mars 2004	Page 3/ 10
--------------------------	--------------	-------------------------------------	---	------------

2. Contre-indications :

2.A. Contre indication absolue :

- Placenta praevia (vérification de l'échographie)
- Présentation dystocique ou non stabilisée
- Grande prématurité (<34 SA)
- Utérus bi cicatriciel

2.B. Contre indication relative :

- Utérus cicatriciel (Danger de la maturation par prostaglandines)
confrontation foeto -pélvienne (évaluation clinique +/- échographie et radiopelvimétrie)
- Souffrance fœtale (césarienne d'emblée)
- Grande multiparité
- Présentation du siège (indication médicale, condition très favorable
avis préalable du staff indispensable)

2.C. Dans le cas particulier du déclenchement de principe ou de convenance

- Grossesse de moins de 39 SA
- Conditions locales défavorables (< 6)

3. Modalités du déclenchement selon le statut cervical

3.A. Moyens de maturation et de déclenchement

3.A.1. Rupture artificielle des membranes – amniotomie

Conditions : en salle, sous contrôle du RCF, dans les deux heures après le début du SYNTOCINON®.

Risque principal : procidence du cordon (nécessitant une extraction par césarienne en urgence) donc prudence si présentation haute et mobile.

3.A.2. Ballon extra-amniotique

Mécanisme : effet de maturation cervicale par inflammation et irritation du segment inférieur provoquant CU et synthèse locale de prostaglandines.

Contre indications : risque infectieux, allergie latex, rupture prématurée des membranes, obstacle praevia, tête élevée ou présentation instable.

Complication : hémorragie génitale.

Remarque : dans certains cas, intérêt de la pose d'un ballon en début de travail.
Intérêt en cas de fœtus fragile ou d'utérus cicatriciel

Jed



Code : SDN.403.PS.009	Version 1	DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL	Date d'application : 1 ^{er} mars 2004	Page 4/ 10
--------------------------	--------------	-------------------------------------	---	------------

3.A.3. Procédés pharmacologiques

3.A.3.a. Ocytocine (SYNTOCINON®)

Mécanisme : analogue de l'hormone post-hypophysaire permettant d'induire le travail par augmentation de l'amplitude et de la force des CU.

Conditions : bishop favorable (≥ 6), en salle de travail, par voie IV, sous contrôle du RCF, de la tocographie externe et de la TA.

Effets secondaires : hypercinésie dynamique (plus de 5 contractions de plus de 30 seconde en 10 minutes, durant 20 minutes), hypertonie utérine (contractions durant plus de 2 minutes sans relâchement), intoxication à l'eau, hyponatrémie (par effet antidiurétique de l'ocytocine), rarement effet vasodilatateur et hypotenseur.

3.A.3.b. Prostaglandines E2

Présentation : gel intra-vaginal (PROSTINE® 1 ou 2 mg) ou tampon intra-vaginal (PROPESS® 10 mg).

Mécanisme : action essentiellement locale de maturation cervicale (par action sur la structure du tissu conjonctif et modification des protéoglycanes) ; effet ocytocique si absorption vaginale rapide ou doses répétées.

Conditions :

- Bishop peu favorable (< 6)
- Surveillance du RCF avant et après la pose
- Application en secteur d'hospitalisation

Délai entre deux poses de PROSTINE® d'au moins 4 heures, délai avant perfusion de SYNTOCINON® d'au moins 3 heures.

3.B. Méthodes :

3.B.1. Préalables indispensables au déclenchement :

Vérifier que le jour du déclenchement :

- La consultation anesthésique sera faite (avis favorable pour analgésie péridurale).
- On disposera du résultat du PV systématique pour rechercher le strepto B.
- On disposera d'une NF de moins de 1 mois et de RAI de moins de 3 jours (Ainsi que des autres examens nécessaires sur indication médicale)
- En cas de pré éclampsie, bilan vasculo-rénal initial : numération plaquettaire dans les 24 heures, TGO, fibrinogène, acide urique.
- Indication du déclenchement écrite et signée dans le dossier (cf. paragraphe 4.B.2.)

3.B.2 Maturation en vue d'un déclenchement sur col très défavorable (Bishop ≤ 3)

3.B.2.a. par ballon extra-amniotique

- ⇒ Contrôles préalables : PV et localisation placentaire
- ⇒ Sous spéculum, pose supra-cervicale du côté opposé à la localisation placentaire d'une sonde de Dufour n° 9 à double entrée avec ballon gonflé par 60 à 80 CC de sérum physiologique après désinfection cervico-vaginale.
- ⇒ Vérification du TV et de la présentation
- ⇒ Enregistrement du RCF : pendant 30 min avant et 1 heure après la pose
- ⇒ En cas de complication, l'ablation du ballon est immédiate



Code : SDN.403.PS.009	Version 1	DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL	Date d'application : 1 ^{er} mars 2004	Page 5/ 10
--------------------------	--------------	-------------------------------------	---	------------

3.B.2.b. Maturation cervicale par prostaglandines

⇒ **PROPESS[®]** 10 mg : application intra-vaginale dans le cul de sac postérieur. Retrait au bout de 12 heures (RCF pendant ½ heure)

⇒ Vérification de la présentation avant la pose

⇒ Durée d'enregistrement du RCF : 30 min avant et 2 heures après si CU ou RPM

Cas particulier des RPM : ⇒ Maturation par **PROSTINE[®]**

Le lendemain : nouvelle maturation si col toujours défavorable, avec changement de modalité si absence totale d'efficacité (Figure 2).

Déclenchement dans tous les cas le troisième jour par SYNTOCINON[®] + RAM

3.C. Déclenchement sur col modérément défavorable (Bishop 4-5) par prostaglandines

⇒ **PROSTINE[®]** : Première dose de 2 mg chez la primipare et de 1 mg chez la multipare. Dose suivante en fonction des modifications cervicales et des CU. Durée entre deux applications : 4 heures. Maximum 3 doses (cf Figure 1).

⇒ Vérification de la présentation avant la pose

⇒ Durée d'enregistrement du RCF : 30 min avant et 2 heures après si CU ou RPM.

NB. : Il s'agit d'un déclenchement et non d'une maturation. Une naissance dans les 24 heures est à prévoir.

3.D. Déclenchement sur col favorable (Bishop ≥ 6)

ocytocine (SYNTOCINON[®]) + RAM

⇒ **Conditionnement** : ampoule de 1 ml à la concentration du 5 UI/ml

⇒ **5 UI dans 500 ml de Ringer lactate isotonique sur chrono-diffuseur**

⇒ **paliers de 2.5 mUI/min, soit 15 ml/heure pour la dilution ci dessus**

toutes les 20 à 45 minutes en fonction des contractions utérines.

⇒ Au dessus de 120 ml/heure :

-concentrer le SYNTOCINON[®] 10 UI dans 500 ml. Rythme 60 ml/heure, paliers de 7 ml/heure.

-discuter la pose d'une tocographie interne

⇒ **Maximum = 30 mUI/min soit 90 ml/heure (en concentration 10 UI/500ml)**

⇒ **Pose de la péridurale dès que possible, avant la rupture artificielle des membranes (RAM).**

⇒ **Efficacité maximale si association à une RAM, dans les 2 premières heures du protocole par la sage femme.**

⇒ **Si tête haute et mobile : Senior de garde présent et salle disponible pour césarienne**



MATERNITÉ RÉGIONALE « A. PINARD » - NANCY

10, rue du Docteur Heydenreich - B.P 4213 - 54042 NANCY Cedex - Tél. : 03.83.34.44.44. - Télécopie : 03.83.34.44.10

Code : SDN.403.PS.009	Version 1	DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL	Date d'application : 1 ^{er} mars 2004	Page 6/ 10
--------------------------	--------------	-------------------------------------	---	------------

⇒ Si impossibilité de RAM après 3 heures de protocole ou pas de dilatation complète après 8 heures : prévenir le senior de garde qui doit juger des conditions de poursuite.

3.E. Conduite à tenir en cas d'hypertonie (avec altération du RCF)

- ⇒ retrait si PROPESS[®],
- ⇒ DLG,
- ⇒ oxygène
- ⇒ Appel médecin de garde
- ⇒ Tocolyse d'urgence (cf. protocole spécifique)

4. Organisation pratique et aspect médico-légal

4.A. programmation :

La programmation se fait en contactant la sage femme du secteur de pré-travail (poste 4671). Une feuille de programmation est ensuite remplie et transmise (feuille rose).

En semaine :

- 3 déclenchements par jour sont programmables (ITG comprises) :
 - un ou deux déclenchements dits à risques soit déclenchement d'indication médicale et un ou deux déclenchements de principe.
 - En aucun cas trois déclenchements d'indication médicale ne doivent être acceptés.
 - En cas de sur-occupation de la salle de travail, hiérarchisation avec choix privilégié des indications médicales par le senior de garde. Possibilité de différer en début d'après-midi les déclenchements de principe.
- 2 maturations (col très défavorable) par jour sont possibles.

Week-end :

- 1 déclenchement possible le samedi pour indication médicale.
- 1 seule maturation au pré travail le dimanche.

N.B. :

Cette programmation n'inclut pas les déclenchements pour poche rompue ou terme dépassé qui viennent s'ajouter.

Les déclenchements sur col moyennement défavorables font partie des 3 déclenchements par jour.

Idéalement un déclenchement sera débuté dès 6 heures du matin, ce qui implique une entrée de la patiente la veille au soir avant 16 h .

En principe une entrée est possible à 9 h (voire 7 h 30) pour débiter une maturation sur col très défavorable.



MATERNITÉ RÉGIONALE « A. PINARD » - NANCY

10, rue du Docteur Heydenreich - B.P 4213 - 54042 NANCY Cedex - Tél. : 03.83.34.44.44. - Télécopie : 03.83.34.44.10

Code : SDN.403.PS.009	Version 1	DECLENCHEMENT ARTIFICIEL DU TRAVAIL	Date d'application : 1 ^{er} mars 2004	Page 7 / 10
--------------------------	--------------	-------------------------------------	---	-------------

4.B. Procédure du déclenchement et responsabilité des différents intervenants :

1. Indication clairement et explicitement écrite dans le dossier par le médecin prescripteur du déclenchement (+ feuille rose de programmation + prescription des produits nécessaires sur ordonnance).

2. Pose des PG par la sage-femme ou d'un ballon par médecin :

Evaluation par la sage-femme (score de Bishop, contractilité utérine et RCF) et en l'absence de modification de la situation clinique (générale et obstétricale) : application de la prescription. En cas de modification, appel du médecin senior de garde ou discussion au staff.

3. Dans tous les cas, information spécifique du senior de garde des cas de déclenchement et de maturation du jour.

Tout déclenchement en dehors du présent protocole doit faire l'objet d'une concertation préalable avec le médecin senior de garde.

NB : Dans le cas où ce protocole n'est pas ~~n'est pas~~ appliqué, le praticien responsable notifie dans le dossier les raisons de « sortie de protocole ». Il est préférable de passer par une concertation préalable en staff ou pour le moins avec les praticiens pouvant intervenir dans la prise en charge. Dans le cas contraire, le praticien s'engage à suivre lui-même la patiente.

VU

NANCY, le 14 septembre 2007

Le Président de Thèse

Professeur Ph. JUDLIN

NANCY, le 1^{er} octobre 2007

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 4 octobre 2007

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Nous avons effectué une étude descriptive rétrospective de la grossesse et de l'accouchement chez 75 patientes ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant. Les indications, les modalités du traitement anticoagulant ont été comparés aux recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Les complications ont été recensées ; l'accouchement et le mode d'anesthésie de ces patientes ont été décrits.

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ont été utilisées chez 90.33% de nos patientes. Le taux de complications relevées ne semble pas augmenté par rapport à la population témoin.

Pour les patientes traitées par faible dose d'HBPM, la césarienne ou le déclenchement de travail sont programmés autour de 39SA, 24h après l'arrêt des HBPM. Nous n'avons pas relevé d'augmentation des taux de complications, de césarienne ou d'accouchement sans anesthésie péri-médullaire.

La gestion de l'accouchement et du traitement anticoagulant des patientes traitées par doses élevées d'anticoagulant est plus délicate et révèle une grande hétérogénéité de nos pratiques.

Chez 32% des patientes, le traitement ne répondait pas aux indications et modalités décrites par les recommandations de références. Malgré un taux de complications acceptable, ce pourcentage nous oblige à réfléchir à nos pratiques cliniques et à la diffusion de ces recommandations.

TITRE EN ANGLAIS:

PREGNANCY FOLLOW-UP AND DELIVERIES OF ANTICOAGULATED PATIENTS IN A.PINARD MATERNITY HOME OF NANCY (FRANCE)

THESE MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2007

MOTS CLEFS:

- Anticoagulants et grossesse
- Enquête des pratiques professionnelles
- Recommandations françaises de l'ANAES et de la SFAR

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex.

RESUME EN ANGLAIS

This is a descriptive retrospective study of 75 women who received anticoagulant therapy during their pregnancy. Indications, modalities of anticoagulant therapy have been compared to French recommendations. Complications of this anticoagulant therapy have been carefully notified and deliveries and anesthesia procedures have been described.

Low Molecular Weight Heparins (LMWH) was used in 90.33% of ours patients. The rate of complications with LMWH use during pregnancy was not higher than for controls.

LMWH are discontinued 24 hours before labor induction or cesarean section and no substitution for unfractionned heparin is made for patients receiving low-dose of LMWH. This method is safe and rates of complications, cesarean sections and deliveries without anesthesia are not increased.

For women treated with adjusted doses of anticoagulants, management of deliveries and anticoagulant therapy is delicate and reveals heterogeneity of our practices.

Thirty-two percent of women did not receive therapy according to referenced recommendations. Rate of complications is quite low but this percentage should make us to discuss our professional practices and diffusion of recommendations.