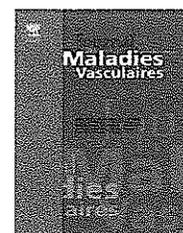




Disponible en ligne sur  
ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com



## RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

# Grossesse et maladie thromboembolique veineuse. À propos des recommandations nord-américaines et européennes

*Pregnancy and venous thromboembolism. North-American and European guidelines*

J. Conard\*, M.H. Horellou, M.M Samama

Service d'hématologie biologique, hôpital Hôtel-Dieu, Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04, France

### MOTS CLÉS

Grossesse ;  
Postpartum ;  
Césarienne ;  
Thrombophilie ;  
Valve cardiaque  
mécanique

### Résumé

Des recommandations concernant la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez la femme enceinte ont été élaborées par l'*American College of Chest Physicians* et publiées dans *Chest* en 2008. Dans cette revue, elles ont été comparées aux recommandations européennes et commentées en fonction de travaux publiés depuis la rédaction du document dans *Chest*. Les recommandations sont pour la plupart de faible niveau d'évidence en raison du manque d'études randomisées au cours de la grossesse et il s'agit souvent d'avis professionnels. Les décisions de traiter ou non, les doses d'anticoagulants et la date de début du traitement sont souvent décidées au cas par cas après une évaluation minutieuse du risque de thrombose lié à la grossesse, d'une part, et à la femme, d'autre part. L'existence de facteurs de risque (âge supérieur à 35 ans, obésité, antécédents de thrombose avec ou sans séquelles, fécondation in vitro) ou de thrombophilie est à prendre en compte. Des scores en cours d'évaluation pourraient permettre une standardisation et une estimation plus précise du risque individuel de thrombose.

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jacqueline.conard@htd.aphp.fr (J. Conard).

**KEYWORDS**

Pregnancy;  
Postpartum;  
Caesarean section;  
Thrombophilia;  
Mechanical heart  
valve

**Summary**

Guidelines concerning the prevention and treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism (VTE) have been elaborated by the American College of Chest Physicians and published in *Chest* in 2008. In this review, they have been compared with European guidelines and discussed taking into account the papers published since 2008. Most recommendations are of low grade of evidence because randomized studies are lacking during pregnancy and many reflect guidelines proposed by experts. The decisions on the most appropriate prophylaxis, dose to be administered and moment of pregnancy for starting prophylaxis are often decided case by case after careful assessment of the risk of pregnancy-associated VTE, on one hand, and the risk for the mother, on the other. Risk factors (age  $\geq 35$ , obesity, history of VTE with or without sequelae, in vitro fertilization) or thrombophilia have to be taken into account. Scores have been proposed to improve standardisation and evaluation of the risk of VTE and they should be validated.

**Introduction**

Les auteurs des recommandations de l'*American College of Chest Physicians (ACCP)* concernant la grossesse, parues dans *Chest* en juin 2008, ont fait un travail remarquable [1]. Le résumé des recommandations ci-joint ne doit pas occulter le texte intégral qui a envisagé les nombreux aspects du traitement et de la prévention des thromboses dans une situation, la grossesse, où il n'existe pratiquement pas d'études randomisées contrôlées, en raison de leur difficulté. Les complications de la grossesse (fausses-couches, retard de croissance intra-utérin, éclampsie, etc.) ainsi que le cas particulier des porteuses de valves cardiaques font partie de ce chapitre qui est essentiellement consacré à la prévention et au traitement des thromboses veineuses. Dans cette revue, nous n'aborderons que les recommandations concernant les thromboses (en excluant les complications de la grossesse). Leur traduction en français pourrait permettre une meilleure application de ces recommandations dans les pays francophones.

Dans les recommandations de l'ACCP, deux notions soulignées par les auteurs sont importantes : l'évaluation du risque et les préférences de la femme, d'autant que de nombreuses recommandations de ce chapitre sont de faible niveau d'évidence (Grade 2C) et la décision du traitement est souvent prise au cas par cas en fonction de l'avis d'experts. Toutefois, le nombre de recommandations a augmenté, et ce chapitre en comprend maintenant un certain nombre de Grade 1A et 1B. Des situations étaient absentes des précédentes recommandations ou sont plus détaillées. C'est le cas des prothèses cardiaques mécaniques et de l'attitude en cas de césarienne ou de lactation. Les recommandations publiées en 2008 sont plus complètes que celles publiées en 2004, comme en témoigne le plus grand nombre de références (230 vs 119). On peut toutefois remarquer qu'en dehors d'une lettre publiée en 2007, qui concerne l'administration de fondaparinux pendant la grossesse [2], les dernières références du chapitre datent de 2006, donc environ 18 mois avant la parution de *Chest*, une limite qui nous a incités à les actualiser. De nombreuses sociétés nord-américaines, britanniques ou françaises ont publié des recommandations. Bien qu'elles soient issues des mêmes publications et que certains auteurs aient participé à différents groupes de travail pour l'établissement de recommandations, elles

diffèrent parfois sur certains points. De plus, les niveaux d'évidence sont exprimés de façon non uniforme.

Dans cette revue, nous présentons les recommandations de l'ACCP et nous les comparons aux recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2003 [3] et de la Société française d'anesthésie réanimation (Sfar) de 2005 [4] et aussi à celles du Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) de 2007 et 2009 [5,6] et de l'European Society of Cardiology (ESC) publiées en 2008 pour l'embolie pulmonaire [7], en 2007 pour les porteuses de valves cardiaques [8]. Les recommandations de l'ACCP sont encadrées et suivies des commentaires qui tiennent compte des publications parues après 2006, non mentionnées dans l'article de l'ACCP.

**Texte des recommandations de l'ACCP et commentaires**

**Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Maladie thromboembolique veineuse, thrombophilie, traitement antithrombotique et grossesse. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8e édition). Chest 2008;133:844S-86S.**

Description des différentes posologies d'héparine non fractionnée (HNF) et d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

**HNF dose prophylactique :** 5000 U par voie sous-cutanée (SC) toutes les 12 heures.

**HNF dose intermédiaire :** voie SC toutes les 12 heures à doses adaptées pour avoir un taux d'anti-Xa cible de 0,1 à 0,3 U/ml.

**HNF dose ajustée :** voie SC toutes les 12 heures à doses ajustées en ciblant un temps de céphaline + activateur (TCA) dans la zone thérapeutique à mi-distance entre deux injections.

**HBPM prophylactique :** par exemple, daltéparine 5000 U voie SC par 24 heures, tinzaparine 4500 U voie SC par 24 heures ou énoxaparine 40 mg voie SC par 24 heures (une modification de dose peut être nécessaire pour les poids extrêmes).

**HBPM dose intermédiaire :** par exemple, daltéparine 5000 U ou énoxaparine 40 mg voie SC toutes les 12 heures.

**HBPM dose ajustée :** HBPM dose thérapeutique ajustée sur le poids, administrée une ou deux fois par jour (par exemple, daltéparine SC 200 U/kg ou tinzaparine 175 U/kg une fois par jour, ou daltéparine 100 U/kg toutes les 12 heures ou énoxaparine 1 mg/kg toutes les 12 heures).

**Commentaire.** Les HBPM sont recommandées en raison de l'absence de passage placentaire, de leur efficacité démontrée, de leur plus grande facilité d'administration (une ou deux injections sous-cutanées par jour). Le moindre risque d'ostéoporose chez la femme enceinte a été confirmé récemment avec la daltéparine [9] mais contesté dans deux études concernant l'énoxaparine [10,11]. La dose intermédiaire d'HBPM correspond à une dose double de la dose prophylactique. Les HBPM mentionnées sont celles qui ont été le plus souvent administrées dans les études publiées : l'énoxaparine (Lovenox®) [12,13], la daltéparine (Fragmine®) [9,12], ainsi que la tinzaparine (Innohep®) [14,15], qui n'a pas actuellement l'AMM en France dans cette indication. Cette dernière HBPM a un mécanisme d'action plus proche de celui de l'HNF que les autres HBPM et des cas de fractures avaient été signalés en Angleterre chez trois femmes enceintes qui avaient aussi d'autres facteurs de risque [16]. Toutefois, la tinzaparine a maintenant été administrée avec une bonne tolérance chez la femme enceinte dans plusieurs études récentes, y compris une étude française [5,17-20]. Curieusement, la nadroparine (Fraxiparine®, Fraxodi®) ne figure plus dans les recommandations nord-américaines.

L'HNF garde une place non négligeable, plus importante aux États-Unis que celle qui lui est attribuée en France. Il était important que les doses et le type de surveillance des traitements par HNF soient mentionnés dans des recommandations à visée internationale car les HBPM ne sont pas utilisées dans tous les pays, souvent en raison de leur coût.

La surveillance biologique a une part réduite dans les recommandations de l'ACCP : le TCA est indispensable sous HNF à dose curative et le dosage de l'activité anti-Xa n'est mentionné que pour adapter les traitements préventifs d'HNF à dose intermédiaire (le prélèvement étant probablement fait à mi-distance entre deux injections). Ce dosage n'est pas recommandé pour la surveillance des HBPM mais, compte tenu des modifications du volume de distribution des HBPM et des variations de poids pendant la grossesse, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. La mesure de l'activité anti-Xa a tendance à prendre de l'importance. La surveillance de la numération des plaquettes est abordée plus loin.

- Anticoagulants du postpartum : antagonistes de la vitamine K pendant quatre à six semaines avec INR-cible entre 2,0 et 3,0 et chevauchement initial avec HNF ou HBPM jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2,0$  ou dose prophylactique d'HBPM pendant quatre à six semaines.

**Commentaire.** En pratique, dans le postpartum, en dehors des cas de traitement anticoagulant au long cours, la poursuite des HBPM est souvent préférée aux AVK qui nécessitent des prises de sang répétées pour ajuster l'INR.

- De plus, le terme **surveillance** correspond à une vigilance clinique et une investigation objective appropriée des femmes ayant des symptômes de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP).

**Commentaire.** La surveillance de l'échographie-Doppler n'est pas recommandée pendant la grossesse pour décider d'une éventuelle mise au traitement prophylactique par HBPM et cela était déjà mentionné dans les recommandations de 2004. La réalisation d'un dosage de D-dimères n'est pas non plus envisagée et, en l'absence d'étude pertinente, cet examen ne doit pas être utilisé en routine pour prédire un risque de thrombose et débiter ou modifier une prophylaxie.

## 2.1. Exposition du fœtus aux antagonistes de la vitamine K in utero

- 2.1.1. Pour les femmes recevant un traitement anticoagulant pour la gestion d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) qui débutent une grossesse, nous recommandons de remplacer les antagonistes de la vitamine K par l'HNF ou une HBPM (**Grade 1A**).
- 2.1.2. Pour les femmes avec valves mécaniques qui débutent une grossesse, nous suggérons soit HNF ou HBPM à dose ajustée deux fois par jour pendant toute la grossesse, ou HBPM ou HNF à dose ajustée deux fois par jour jusqu'à la 13<sup>e</sup> semaine avec remplacement par les antagonistes de la vitamine K jusqu'à la reprise d'une HBPM ou d'HNF près de l'accouchement (**Grade 1C**). Chez les femmes enceintes avec valves mécaniques à haut risque (par exemple valve en position mitrale d'ancienne génération ou antécédent thromboembolique), nous suggérons l'utilisation des anticoagulants oraux plutôt que celle de l'héparine (**Grade 2C**).

**BÉNÉFICES ATTENDUS ET CHOIX PRÉFÉRENTIELS (Underlying values and preferences) :** La suggestion d'utiliser les antivitamines K pendant les 12 premières semaines de la grossesse accorde une importance comparable au fait d'éviter les complications thromboemboliques chez la mère et d'éviter les risques chez le fœtus.

**Commentaire.** Le risque des AVK pour le fœtus est rappelé : risque d'embryopathie entre la sixième et la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse, considéré comme négligeable avant la sixième semaine, et risque hémorragique en fin de grossesse. D'une manière générale, il est donc préférable de remplacer les AVK par HNF ou HBPM mais les femmes

porteuses d'une valve cardiaque mécanique constituent un cas particulier (voir plus loin). La poursuite des AVK est également parfois envisagée chez des femmes enceintes ayant des antécédents de thrombose veineuse sévère avec séquelles importantes dans des pays où le traitement par HBPM ou HNF n'est pas possible en raison soit de l'indisponibilité de ces produits, soit de leur coût trop élevé.

## 2.2. Prise en charge des femmes qui reçoivent des antivitamines K au long cours et envisagent une grossesse

2.2.1. Chez les femmes ayant des antivitamines K au long cours qui souhaitent une grossesse, et sont candidates à un remplacement par HNF ou HBPM, nous suggérons la réalisation de fréquents tests de grossesse et le remplacement des antivitamines K par HNF ou HBPM dès le diagnostic de grossesse (Grade 2C).

**BÉNÉFICES ATTENDUS ET CHOIX PRÉFÉRENTIELS :** Cette recommandation donne une plus grande importance au fait d'éviter les risques, à la contrainte et au coût des traitements par HNF ou HBPM d'une durée incertaine dans l'attente de la grossesse, en comparaison du fait de minimiser les risques de fausse-couche précoce associés au traitement par les antivitamines K.

*Commentaire.* Les auteurs soulignent l'importance de l'information de ces patientes dès qu'elles envisagent une grossesse, avant le début de celle-ci. Il n'est pas recommandé de faire le relais AVK-HBPM avant la conception.

## 2.3 à 2.8. Exposition du fœtus aux autres anticoagulants in utero

L'aspirine aux doses de 50 à 150 mg par jour ne pose pas de problème pendant les deuxième et troisième trimestres. Pendant le premier trimestre, elle a été associée dans une étude à un risque de gastroschisis mais cela demande confirmation. Compte tenu de l'absence de risque évident, les cliniciens peuvent prescrire de l'aspirine pendant le premier trimestre si l'indication est claire et s'il n'y a pas d'alternative thérapeutique.

Le danaparoïde n'est pas associé à une toxicité fœtale dans les études disponibles mais l'évidence est faible.

L'hirudine recombinante est réservée aux femmes enceintes ayant des réactions allergiques sévères aux héparines (en particulier TIH) et ne pouvant pas recevoir de danaparoïde.

Avec le pentasaccharide, il n'a pas été observé de passage placentaire dans un modèle in vitro, mais une activité anti-Xa a été trouvée dans le sang de cordon de nouveau-nés dont la mère avait reçu du fondaparinux. Bien que de rares cas de femmes enceintes traitées aient été rapportés, il est préférable d'éviter son utilisation sauf en cas de thrombopénie à l'héparine si le danaparoïde n'est pas possible.

L'utilisation des thrombolytiques doit être réservée à des thromboses mettant la vie de la mère en danger.

*Commentaire.* Des publications parues en 2007 et 2009 suggèrent aussi la bonne tolérance du fondaparinux (Arixtra®) chez la femme enceinte bien qu'il semble exister un passage trans-placentaire et que des taux d'activité anti-Xa mesurables aient été observés [2,21,22]. Il est sans doute prudent d'attendre la confirmation de l'innocuité de ce produit chez la femme enceinte. Les nouveaux anticoagulants comme le dabigatran (Pradaxa® Boehringer) ou le rivaroxaban (Xarelto® Bayer) ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte.

## 3.0 Utilisation des anticoagulants chez la femme qui allaite

3.0.1. Chez les femmes qui reçoivent de la warfarine ou de l'HNF qui souhaitent allaiter, nous recommandons la poursuite de ces traitements (Grade 1A).

3.0.2. Chez les femmes qui reçoivent des HBPM, du danaparoïde ou de l'hirudine recombinante qui souhaitent allaiter, nous suggérons de continuer ces traitements (Grade 2C).

3.0.3. Chez les femmes qui allaitent, nous suggérons des traitements autres que le pentasaccharide (Grade 2C).

*Commentaire.* Le ximélagatran, qui a été retiré du commerce, avait été administré pendant l'allaitement et la tolérance avait été jugée satisfaisante [23] mais les informations manquent concernant le dabigatran et le rivaroxaban, de même d'ailleurs que pour le Sintrom® et le Préviscan®. Il est donc préférable d'administrer HBPM, HNF ou Coumadine® pendant l'allaitement.

## Traitement par HBPM

4.2.1. Chez les femmes enceintes, nous suggérons HBPM plutôt qu'HNF pour le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique (Grade 2C).

*Commentaire.* À noter qu'en France, les HBPM sont beaucoup plus souvent utilisées en raison de leur commodité d'emploi.

## 5.1. Risque de MTEV après césarienne

5.1.1. Nous suggérons l'évaluation du risque de thrombose chez toute femme ayant une césarienne pour déterminer la nécessité d'une thromboprophylaxie (Grade 2C).

5.1.2. Chez les patientes sans autre facteur de risque ayant une césarienne, notre recommandation est contre l'utilisation d'une thromboprophylaxie spécifique en dehors d'une mobilisation précoce (Grade 1B).

## 5.2. Thromboprophylaxie après césarienne

- 5.2.1. Chez les femmes considérées comme à haut risque de MTEV après césarienne en raison de la présence d'au moins un facteur de risque en plus de la grossesse et de la césarienne, nous suggérons une thromboprophylaxie pharmacologique (HBPM ou HNF à dose prophylactique), ou une prophylaxie mécanique (bas de compression graduée ou compression pneumatique intermittente) pendant l'hospitalisation suivant l'accouchement (Grade 2C).
- 5.2.2. Chez les femmes ayant plusieurs facteurs de risque de MTEV qui ont une césarienne et sont considérées à très haut risque de MTEV, nous suggérons l'association d'une prophylaxie pharmacologique et de l'utilisation de chaussettes de compression graduée et/ou une compression pneumatique intermittente (Grade 2C).
- 5.2.3. Pour des femmes sélectionnées à haut risque chez lesquelles des facteurs de risque significatifs persistent après l'accouchement, nous suggérons de prolonger la prophylaxie (jusqu'à quatre à six semaines après l'accouchement) après la sortie de l'hôpital (Grade 2C).

**Commentaire.** Dans les recommandations de la Sfar, la césarienne élective, en l'absence d'autre facteur de risque, est considérée comme à faible risque de thrombose, et le traitement anticoagulant systématique n'est pas recommandé mais seulement le port de bas de contention élastique et le lever précoce [4]. En revanche, l'existence d'un IMC > 30, d'un poids > 90 kg chez une femme de plus de 35 ans, ayant d'autres facteurs de risque (pré-éclampsie ou immobilisation par exemple) peut inciter à l'administration d'une prophylaxie pendant cinq jours environ [6].

## 6.1. Traitement de MTEV pendant la grossesse

**Commentaire.** Le diagnostic de thrombose n'est pas abordé dans ce chapitre. L'importance du diagnostic documenté de thrombose pendant la grossesse doit être soulignée car l'existence d'une thrombose conditionne non seulement la prise en charge pendant la grossesse mais aussi la contraception future et les grossesses ultérieures. Les tests de probabilité clinique qui existent en dehors de la grossesse n'ont pas été vraiment adaptés à la femme enceinte qui présente souvent des lourdeurs de jambes et un souffle court. Le dosage des D-dimères dont le taux normal est un bon critère d'exclusion de thrombose en dehors de la grossesse peut aussi avoir un intérêt chez la femme enceinte. En effet, le taux s'élève pendant la grossesse mais environ 50 % des femmes enceintes ont un taux normal de D-dimères à la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse [24]. L'intérêt du dosage Simpli-Red sur sang total a été souligné [25]. Bien que la probabilité d'un test négatif soit plus faible chez la femme enceinte, son dosage est néanmoins recommandé par l'ESC [7]. Un taux normal a surtout un intérêt si la probabilité clinique est faible. En cas de suspicion clinique, l'échographie-Doppler est l'examen de

choix chez la femme enceinte. Si le résultat est négatif malgré une probabilité clinique élevée, le traitement anticoagulant est poursuivi et l'examen est répété une semaine plus tard, ou bien, exceptionnellement, la phlébographie est envisagée [5]. Une IRM est parfois proposée en cas de suspicion de thrombose proximale.

En cas de suspicion d'embolie pulmonaire, l'échographie-Doppler est également l'examen de première intention mais la confirmation du diagnostic est indispensable. La scintigraphie de ventilation-perfusion et l'angioscanner sont ensuite envisagés si le résultat d'échographie-Doppler est négatif et la probabilité clinique élevée. La scintigraphie de perfusion (sans ventilation) est conseillée par l'ESC à condition de vérifier que la radiographie pulmonaire est normale [7] mais il ne s'agit pas d'une attitude consensuelle. L'angioscanner a l'avantage d'une irradiation plus faible du fœtus mais pourrait comporter un faible risque de cancer du sein chez la mère, ce qui incite à la prudence s'il existe un antécédent familial de cancer du sein [5]. Les produits de contraste iodés peuvent entraîner une hypothyroïdie fœtale transitoire. En cas de suspicion clinique de MTEV, l'administration sans délai d'une dose d'HBPM est conseillée dans l'attente de la confirmation du diagnostic par l'échographie-Doppler ou autre examen.

- 6.1.1. Chez les femmes enceintes ayant un épisode aigu de MTEV, nous recommandons que le traitement initial soit, soit une dose ajustée d'HBPM, soit une dose ajustée d'HNF (bolus i.v., puis perfusion continue pour maintenir le temps de céphaline + activateur [TCA] dans la zone thérapeutique, ou traitement par voie sous-cutanée ajusté sur le TCA pour avoir un TCA dans la zone thérapeutique six heures après l'injection) pendant au moins cinq jours (Grade 1A).

**Commentaire.** Le niveau d'évidence du traitement des thromboses chez la femme enceinte, qui était C+ en 2004, est donc devenu 1A. Les Grades C+ ont été supprimés de tous les chapitres de Chest en 2008. Pour le traitement initial, à la différence des recommandations de 2004, il n'est plus mentionné de faire deux injections d'HBPM par jour plutôt qu'une seule. Un traitement par HBPM ou HNF est recommandé pendant au moins cinq jours. L'HNF par voie sous-cutanée n'est pratiquement plus administrée, mais la voie intraveineuse a encore une place les premiers jours du traitement d'une embolie pulmonaire massive ou d'une thrombose proximale chez des patientes à risque très élevé de thrombose, ou en cas de thrombose les dernières semaines de la grossesse. Dans l'étude de Knight et al., concernant 143 patientes ayant eu une embolie pulmonaire en cours de grossesse, 49 % des femmes ont reçu une seule injection par jour d'HBPM et il s'agissait d'énoxaparine (32 cas), tinzaparine (23 cas) ou daltéparine (11 cas) [16].

Le cas particulier des femmes ayant un déficit congénital en AT n'est pas abordé. Chez ces patientes, le traitement par HNF peut être moins efficace que chez les patientes n'en ayant pas en raison de la diminution permanente du taux d'AT qui peut être majorée par le traitement.

La diminution d'AT est faible ou nulle avec les HBPM. À la phase aiguë de la thrombose, l'addition aux HBPM de concentrés en AT peut être envisagée les deux ou trois premiers jours bien qu'il n'y ait pas d'étude contrôlée dans ce déficit très rare et cette situation particulière qu'est la grossesse. Deux concentrés d'AT sont disponibles : l'un d'origine plasmatisque et pasteurisé, l'autre d'origine recombinante [26].

La surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire en dehors de la grossesse, la dose étant choisie en fonction du poids. Chez la femme enceinte, l'ajustement de la dose en fonction du poids en cours de grossesse et en fonction du taux d'anti-Xa est discuté. Une surveillance est demandée par l'Anaes [3] pour adapter la dose d'HBPM au cours de la grossesse en recherchant une zone thérapeutique comprise entre 0,5 et 1 U/mL, mais qui varie d'une HBPM à une autre. Différentes études ont montré que l'activité anti-Xa diminuait au cours de la grossesse chez les femmes recevant de l'énoxaparine [27-29] ou de la tinzaparine [14] mais il n'a pas été démontré qu'une activité élevée d'anti-Xa soit nécessaire pendant 24 heures. Dans l'étude multicentrique réalisée au Royaume-Uni et en Irlande et publiée en 2008, le dosage de l'activité anti-Xa a été réalisé chez 90 % des femmes selon des modalités variables : une fois par mois, une fois par semaine ou un autre intervalle, le plus souvent deux à cinq heures après l'injection, mais pas toujours, et les zones thérapeutiques recherchées étaient variables d'un centre à un autre [17]. Malgré les différences de surveillance biologique, dans cette étude, il n'y a pas eu de récurrences sous traitement. La question de la nécessité de la surveillance n'est donc pas résolue mais un dosage fiable de l'activité anti-Xa doit pouvoir être disponible pour les patientes ayant des poids extrêmes (moins de 50 kg ou plus de 100 kg), en cas de saignement ou en cas de récurrence de thrombose en particulier, comme cela a été souligné dans les recommandations britanniques [5].

La numération des plaquettes n'est pas recommandée en routine pendant la grossesse chez les femmes traitées par HBPM ni par l'ACCP ni par le RCOG. En revanche, l'Anaes préconisait en 2003 de faire une numération deux fois par semaine les trois premières semaines de l'administration, puis une fois par semaine, ce qui était prévu en dehors de la grossesse pour des traitements courts mais cette attitude est excessive dans le cas de la grossesse. En général, en France, après les trois premières semaines, la numération est demandée environ une fois par mois jusqu'à l'accouchement.

La pose d'un filtre cave temporaire est parfois envisagée en cas d'événement thromboembolique survenant dans les deux semaines précédant l'accouchement s'il existe une contre-indication aux anticoagulants [4,7,30].

6.1.2. Chez les femmes enceintes ayant un épisode aigu de MTEV, après le traitement initial, nous recommandons la poursuite de l'HBPM ou HNF par voie sous-cutanée pendant toute la grossesse (Grade 1B).

**Commentaire.** Dans tous les cas, le traitement par héparine est poursuivi jusqu'à l'accouchement en

raison de la thrombose observée, de l'hypercoagulabilité associée à la grossesse et de la stase. La dose d'HBPM à maintenir pendant la grossesse est discutée. Compte tenu de la sécurité et de la tolérance habituelle des HBPM, une dose thérapeutique peut être poursuivie pendant toute la grossesse. Toutefois, dans les études récentes, la dose d'HBPM est souvent réduite après une période variable à dose thérapeutique [17,31], comme cela a été fait dans l'étude CLOT chez les patients ayant un cancer, qui ont aussi un risque thrombotique élevé après la phase initiale [32]. La nature de l'événement thromboembolique devrait probablement être prise en compte et une thrombose veineuse distale pourrait être traitée pendant au moins trois mois à dose efficace puis à une dose plus faible, intermédiaire entre la dose thérapeutique et la dose préventive (par exemple 60 à 80 mg d'énoxaparine une fois par jour) jusqu'à l'accouchement en association avec la compression mécanique. En revanche, dans le cas d'une embolie pulmonaire, la poursuite du traitement à dose thérapeutique paraît justifiée. En fin de grossesse, l'HBPM est parfois remplacée par de l'HNF par voie intraveineuse chez les femmes à risque très élevé de thrombose (exemple : TVP proximale ou EP dans le mois précédant l'accouchement) avec arrêt de la perfusion quatre à six heures avant l'accouchement, ou par de l'HNF par voie sous-cutanée à raison de deux injections par jour en raison de son élimination plus rapide que celle des HBPM. L'analgésie péridurale est contre-indiquée dans les 24 heures suivant l'administration d'une dose thérapeutique [3, 5].

6.1.3. Chez les femmes enceintes ayant un épisode aigu de MTEV, nous suggérons la poursuite des anticoagulants pendant au moins six semaines postpartum (avec une durée totale minimum de six mois) (Grade 2C).

**Commentaire.** Les modalités de la reprise du traitement anticoagulant à doses curatives ne sont pas précisées. Un délai de 12 heures est conseillé après accouchement par voie basse ou après anesthésie péridurale, de 24 heures après césarienne (3,5-6,33). La reprise précoce d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique expose à un risque hémorragique qui peut secondairement augmenter le risque de récurrence de thrombose, en particulier si une réintervention pour saignement a été nécessaire [34]. La reprise à dose prophylactique (Lovenox 40 mg ou Fragmine 5000 unités) peut précéder les doses thérapeutiques [5]. Le relais par les AVK est fait après le troisième jour, de préférence entre le cinquième et le septième jour, pour éviter le risque d'hémorragie postpartum [5,6]. En pratique, si un traitement au long cours n'est pas envisagé, les HBPM sont souvent poursuivies après l'accouchement car elles ne nécessitent pas de surveillance biologique et sont compatibles avec l'allaitement. En cas d'embolie pulmonaire antepartum, un traitement postpartum d'au moins trois mois est préconisé par l'ESC [7], donc plus long que celui suggéré par l'ACCP.

6.1.4. Chez les femmes enceintes recevant un traitement à dose ajustée d'HBPM ou HNF, nous recommandons l'arrêt de l'héparine au moins 24 heures avant un déclenchement programmé du travail (Grade 1C).

*Commentaire.* Ce délai permet l'analgésie péridurale.

7.2 Prévention de la MTEV chez les femmes enceintes

7.2.1. Chez les femmes enceintes ayant un seul antécédent de MTEV associé à un facteur de risque transitoire qui n'est plus présent et en l'absence de thrombophilie, nous recommandons une surveillance clinique antepartum et une prophylaxie anticoagulante postpartum (Grade 1C).

*Commentaire :* Dans les recommandations de l'ACCP, la prévention est envisagée dans deux grands groupes de patientes : celles qui ont des antécédents personnels de thrombose et celles qui ont une thrombophilie associée ou non à des antécédents personnels. Un autre groupe peut être individualisé : les femmes qui ont plusieurs facteurs de risque (âge supérieur à 35 ans, obésité, immobilisation, chirurgie, tabac, varices, voyage en avion de plus de quatre heures par exemple) [6,35]. Dans une étude prospective, une prévention par Fragmine a été administrée pendant la grossesse à partir du moment où il existait plusieurs facteurs de risque (trois ou plus) et poursuivie au moins sept jours postpartum [31]. Les résultats de cette étude incitent à considérer une prophylaxie chez les femmes de ce groupe avec facteurs de risque sans antécédent personnel ni thrombophilie.

Dans la recommandation de l'ACCP ci-dessus, concernant les femmes ayant un antécédent personnel associé à un facteur transitoire, sans thrombophilie, il est surprenant de constater qu'il s'agit d'une recommandation de niveau d'évidence élevé (Grade 1C) qui reposait sur une seule étude, certes prospective, qui comportait un nombre relativement faible de patientes, admises en moyenne dans l'étude après la 15<sup>e</sup> semaine de grossesse [36]. Toutefois, le risque faible ou nul dans cette situation a été confirmé [37]. Un délai d'au moins 12 heures est requis après injection d'héparine à dose prophylactique pour permettre l'analgésie péridurale [3,6]. La prophylaxie postpartum est reprise plus de quatre à huit heures après l'accouchement en fonction du type d'anesthésie et d'accouchement, en l'absence d'hémorragie du postpartum [6].

7.2.2. Si le facteur de risque transitoire associé à la thrombose antérieure est la grossesse, ou s'il est lié à un estrogène, nous suggérons antepartum une surveillance clinique ou une prophylaxie (dose prophylactique d'HBPM ou HNF ou dose intermédiaire d'HBPM ou HNF) et une prophylaxie postpartum, plutôt qu'une prise en charge de routine (Grade 2C).

*Commentaire :* Une mention spéciale concerne donc les antécédents de thrombose liée à un climat hormonal (contraception orale ou grossesse). Il s'agit d'une suggestion (Grade 2C) mais le risque plus élevé de récurrence dans ces situations a été confirmé depuis la publication dans Chest [17,37,38]. Dans l'étude de De Stefano et al., alors qu'aucune thrombose n'a été observée lorsque l'antécédent était associé à un facteur de risque transitoire (0 sur 36), une récurrence est survenue dans 4,2 % des cas si l'antécédent était idiopathique, 9,5 % lié à une contraception, 9,8 % lié à une grossesse [37]. Le risque de récurrence de thrombose lié à une grossesse est également plus élevé dans l'étude de White et al., lorsque le premier épisode était lié à une grossesse [38]. Dans l'étude de Voke et al., 15 des 16 patientes ayant eu une thrombose antepartum avaient un antécédent thromboembolique lié à une contraception orale ou une grossesse [17]. Compte tenu des travaux publiés depuis l'ACCP, une prophylaxie antepartum semble généralement préférable à une surveillance clinique et la prophylaxie postpartum reste justifiée.

7.2.3. Chez les femmes enceintes ayant eu un seul épisode idiopathique de MTEV mais sans thrombophilie et sans traitement anticoagulant au long cours, plutôt qu'une prise en charge de routine ou une anticoagulation ajustée, nous recommandons une dose prophylactique d'HBPM ou HNF ou une dose intermédiaire d'HBPM ou HNF ou une surveillance clinique pendant toute la grossesse et des anticoagulants postpartum (Grade 1C).

*Commentaire.* Lorsque l'antécédent de thrombose était idiopathique, une anticoagulation ajustée est écartée et la recommandation est de Grade 1C mais le choix est large entre la surveillance clinique ou la prévention par HBPM à raison d'une ou deux injections par jour. Le jugement clinique prend là toute son importance et il faut sans doute distinguer les thromboses veineuses distales, proximales ou les embolies pulmonaires, ainsi que l'existence éventuelle de séquelles.

En cas de prophylaxie, la date de début n'est pas mentionnée dans les recommandations de l'ACCP car le risque est considéré comme similaire pendant toute la grossesse. Un risque plus élevé d'EP fatale et de TVP a même été rapporté pendant le premier trimestre dans différentes études [6]. Un traitement préventif dès le diagnostic de grossesse est donc généralement conseillé. En fait, un risque plus élevé est observé en fin de grossesse dans des études récentes et, en particulier, le risque de thrombose proximale et iliofémorale tandis que le risque de thrombose distale et poplitée serait le même pendant les trois trimestres [17,39]. De plus, les femmes qui ont un épisode de thrombose veineuse en début de grossesse, semblent avoir plus souvent d'autres facteurs de risque (en particulier, obésité, âge > 35 ans, thrombophilie, voyage en avion de plus de quatre heures) ou des antécédents de thrombose liés à une contraception ou à une autre grossesse avant la grossesse en question [6,17,34,40]. Le risque lié aux thrombophilies est abordé plus loin. Une immobilisation en fin de grossesse est aussi un facteur de risque de throm-

bose [34]. Ces éléments devraient permettre de distinguer des femmes qui nécessitent une prophylaxie pendant toute la grossesse et d'autres chez lesquelles la prophylaxie peut être commencée au deuxième ou même seulement au troisième trimestre en prenant aussi en compte les facteurs de risque supplémentaires qui peuvent inciter à avancer la date de la prophylaxie. Dans les recommandations françaises de l'Anaes, et aussi dans notre pratique à l'Hôtel Dieu depuis plusieurs années, un traitement est conseillé pendant le troisième trimestre et débuté éventuellement plus tôt s'il existe des facteurs de risque surajoutés [3,4]. Cette attitude ne repose pas sur des études précises mais sur l'avis d'experts.

**7.2.4.** Chez les femmes enceintes avec thrombophilie (anomalie biologique confirmée) qui ont un seul antécédent de MTEV avant la grossesse et qui ne reçoivent pas d'anticoagulants au long cours, plutôt qu'une prise en charge de routine ou une anticoagulation ajustée, nous recommandons antepartum une dose prophylactique ou intermédiaire d'HBPM ou une dose prophylactique ou intermédiaire d'HNF ou une surveillance clinique pendant toute la grossesse et des anticoagulants postpartum (Grade 1C).

**Commentaire.** Cette recommandation en présence de thrombophilie (hors les thrombophilies à risque élevé mentionnées plus loin) et d'un antécédent est donc identique à celle suggérée pour les patientes sans thrombophilie qui ont un antécédent de thrombose idiopathique [2-3,7].

**7.2.5.** Chez les femmes ayant une thrombophilie à « risque plus élevé » (par exemple, déficit en antithrombine, présence persistante d'anticorps anticardiolipine, hétérozygote composite du variant prothrombine 20210A et facteur V Leiden, ou homozygote pour ces anomalies) qui ont un seul antécédent de MTEV et ne reçoivent pas de traitement anticoagulant au long cours, nous suggérons en plus de la prophylaxie postpartum, une dose prophylactique ou intermédiaire d'HBPM ou une dose prophylactique ou intermédiaire d'HNF plutôt qu'une surveillance clinique (Grade 2C).

**Commentaire.** La simple surveillance clinique est donc déconseillée pour les thrombophilies à risque élevé qui ont déjà eu un épisode de thrombose, et la dose d'HBPM n'est pas définie de façon précise (prophylactique ou intermédiaire) mais ce n'est pas une dose thérapeutique.

**7.2.6.** Chez les femmes enceintes ayant eu plusieurs ( $\geq 2$ ) épisodes TEV qui ne reçoivent pas d'anticoagulants au long cours, nous suggérons antepartum une dose prophylactique, intermédiaire ou ajustée d'HBPM ou une dose prophylactique ou intermédiaire d'HNF et des anticoagulants postpartum plutôt qu'une surveillance clinique (Grade 2C).

**Commentaire.** Le choix est en faveur d'une prophylaxie antepartum par une héparine mais la dose est très variable. Le type de thrombose et l'existence de séquelles ou autres facteurs de risque doit permettre de définir la dose la plus appropriée.

**7.2.7.** Chez les femmes enceintes recevant des anticoagulants au long cours en raison d'antécédent MTEV, nous recommandons HBPM ou HNF pendant toute la grossesse (soit dose ajustée d'HBPM ou HNF, soit 75 % de la dose ajustée d'HBPM, soit une dose intermédiaire d'HBPM) avec reprise des anticoagulants au long cours postpartum (Grade 1C).

**Commentaire.** Chez les femmes dont la grossesse débute alors qu'elles ont un traitement par les AVK au long cours, la conduite à tenir proposée en 2008 diffère de celle des recommandations de l'ACCP de 2004 et de celles de l'Anaes et de la Sfar [3,4]. En effet, la dose d'HBPM recommandée n'est plus obligatoirement une dose thérapeutique pendant toute la grossesse mais elle peut aussi être une dose correspondant à 75 % de la dose thérapeutique ou même une dose dite intermédiaire, c'est-à-dire une dose voisine de 4500 unités anti-Xa deux fois par jour. Cette attitude n'est pas choquante, car il paraît légitime de ne pas avoir la même attitude selon le type de thrombose ayant motivé le traitement par les AVK, le délai entre la thrombose antérieure et la grossesse et l'existence ou non de séquelles. Le délai entre l'accouchement et la reprise du traitement anticoagulant dépend du type d'accouchement : voie basse (12 heures) ou césarienne (24 heures), et la dose est adaptée au risque de thrombose. La reprise d'une dose thérapeutique peut être précédée d'une dose prophylactique en cas de risque élevé. La voie intraveineuse est parfois préférée transitoirement à la voie sous-cutanée.

**7.2.8.** Pour toutes les femmes ayant eu une TVP, nous suggérons l'utilisation de bas de compression élastique graduée à la fois ante- et postpartum (Grade 2C).

**BÉNÉFICES ATTENDUS ET CHOIX PRÉFÉRENTIELS :** Cette recommandation attribue un bénéfice important aux bas malgré le caractère incertain de ce bénéfice et une importance faible au souhait d'éviter l'inconfort et la gêne.

**Commentaire.** L'intérêt de la compression élastique est indiquée bien que le niveau soit de Grade 2C en l'absence d'études pertinentes.

**8.1 Risque de MTEV liée à la grossesse chez les femmes ayant une thrombophilie**

**8.1.1.** Pour les femmes enceintes ayant une thrombophilie mais pas d'antécédent de MTEV, nous recommandons aux médecins de ne pas utiliser en routine de prophylaxie médicamenteuse antepartum mais plutôt de réaliser une évaluation du risque à l'échelon individuel (Grade 1C).

**Commentaire.** Cela souligne l'abstention de toute attitude systématique et l'importance d'un interrogatoire orienté avant une grossesse ou à son début.

## 8.2 Prévention de la MTEV liée à la grossesse chez les femmes ayant une thrombophilie

- 8.2.1. Pour les femmes enceintes sans antécédent de MTEV mais ayant un déficit en antithrombine, nous suggérons une prophylaxie ante- et postpartum (Grade 2C).
- 8.2.2. Pour les autres femmes enceintes ayant une thrombophilie et pas d'antécédent de MTEV, nous suggérons antepartum une surveillance clinique ou une dose prophylactique d'HBPM ou HNF plus des anticoagulants postpartum (Grade 2C).

**Commentaire.** Le déficit en AT qui est classiquement associé au risque le plus élevé de thrombose lié à la grossesse [41] est donc la seule thrombophilie où une prophylaxie est suggérée antepartum en l'absence d'antécédent personnel. L'attitude est la même dans les recommandations de l'Anaes [3] mais elle est différente dans celles de la Sfar : le risque est considéré comme modéré et la prophylaxie n'est pas conseillée pendant la grossesse [4]. Dans la revue publiée par Robertson, curieusement les déficits en AT ont un risque plus faible (4,69, IC 95 % 1,30-16,96) que les mutations FVL ou FII 20210A homozygotes (FVL 34,40, 9,86-120,05 ; FII 20210A 26,36, 1,24-559,29) ou même hétérozygotes (8,32, 5,44-12,70 et 6,80, 2,46-18,77) [42]. Les larges intervalles de confiance suggèrent un faible nombre de patientes ayant les thrombophilies les plus rares. Cette revue ne reflète pas l'expérience clinique, à moins que le risque associé aux déficits en AT n'ait été surévalué. Il ne faut pas oublier que certains déficits en AT (ceux de type II HBS) ont un risque modéré ou nul de thrombose veineuse [43]. Devant tout déficit en AT, il est donc important de distinguer les types I des types II, HBS en particulier.

Les mutations FVL ou FII 20210A homozygotes ou hétérozygotes composites ne nécessitent donc plus obligatoirement une prophylaxie par HBPM pendant la grossesse selon l'ACCP. Dans les recommandations de l'Anaes, cette catégorie de patientes, sans antécédent personnel, fait partie du groupe à risque élevé (le déficit en AT est à risque majeur) et une prophylaxie est conseillée pendant le troisième trimestre [3]. Dans celles de la Sfar, le risque est modéré : pas de prophylaxie pendant la grossesse [4]. Dans l'étude Procure, qui comportait 50 femmes FVL homozygotes ayant une première grossesse, 25 ont eu une thrombose antepartum mais aucune n'est survenue pendant le premier trimestre [44]. Dans une étude rétrospective à l'Hôtel-Dieu comparant les mutations FII G20210A hétérozygotes et/ou FVL hétérozygotes, les thromboses étaient plus fréquentes chez les patientes ayant une anomalie combinée par rapport à la mutation FII G20210A ou FVL isolée (17,8, 6,2, 10 % respectivement) mais moins fréquentes que dans les déficits en AT (hors HBS) (29 %) [45].

Enfin, antepartum, dans les recommandations de l'ACCP, il n'est pas précisé dans quelle thrombophilie faire seulement une surveillance clinique mais c'est

généralement le cas pour les mutations FV Leiden ou FII 20210A hétérozygotes sans antécédent, dont le risque de thrombose antepartum est très faible s'il n'existe pas d'autre facteur de risque associé [46]. L'ACOG [6] et l'Anaes [3] font les mêmes recommandations. La Sfar ajoute à ces mutations hétérozygotes les mutations homozygotes ou combinées et même les déficits en AT sans antécédents [4].

En ce qui concerne le postpartum, bien que la recommandation soit de niveau faible, il existe un consensus pour prescrire une prophylaxie pendant environ six semaines après l'accouchement dans toutes les thrombophilies. Cette durée est à rapprocher du délai de retour à la normale des différents paramètres de la coagulation, du dosage de la PS en particulier. De plus, le risque de thrombose est plus élevé pendant cette période [39].

## 9. Risque de complications de la grossesse chez les femmes

**Commentaire.** Non traité ici.

## 10. Prévention d'une prééclampsie récidivante chez des femmes sans thrombophilie

**Commentaire.** Non traité ici.

## 11.1 Gestion des anticoagulants chez les femmes enceintes ayant des prothèses valvulaires mécaniques

- 11.1.1. Chez les femmes enceintes ayant des valves cardiaques mécaniques, nous recommandons d'inclure dans la décision de la gestion des anticoagulants pendant la grossesse l'évaluation des autres facteurs de risque thromboembolique comme le type de valve, sa position et les antécédents thromboemboliques et d'accorder une grande importance aux préférences de la patiente (Grade 1C).
- 11.1.2. Chez les femmes enceintes qui ont des valves cardiaques mécaniques, nous recommandons l'un des protocoles anticoagulants suivants plutôt que l'absence d'anticoagulation :
- (a) HBPM à dose ajustée deux fois par jour pendant toute la grossesse (Grade 1C). Nous suggérons que les doses soient ajustées pour atteindre le pic d'anti-Xa préconisé par le fabricant quatre heures après l'injection sous-cutanée (Grade 2C) ;
  - (b) HNF à dose ajustée pendant toute la grossesse, administrée par voie sous-cutanée toutes les 12 heures pour maintenir à mi-distance le TCA au moins au double du témoin ou un taux d'anti-Xa de 0,35 à 0,70 U/mL (Grade 1C) ;
  - (c) HNF ou HBPM (comme ci-dessus) jusqu'à la 13<sup>e</sup> semaine puis remplacement par la warfarine jusqu'à un moment proche de l'accouchement où l'HNF ou l'HBPM sont reprises (Grade 1C).

Chez les femmes considérées à très haut risque thromboembolique, chez lesquelles l'efficacité et la tolérance de l'HNF ou de l'HBPM aux doses ci-dessus sont mises en doute (par exemple, prothèses d'ancienne génération en position mitrale ou antécédent thromboembolique), nous suggérons les antivitamines K pendant toute la grossesse avec remplacement par HNF ou HBPM (comme ci-dessus) à proximité de l'accouchement, plutôt que l'un des protocoles ci-dessus, après discussion minutieuse des risques et bénéfices potentiels de cette attitude (Grade 2C).

**BÉNÉFICES ATTENDUS ET CHOIX PRÉFÉRENTIELS :** À la différence de nos autres recommandations, qui donnent une grande importance au fait d'éviter le risque fœtal, la recommandation chez les femmes à très haut risque thromboembolique donne la même importance au fait d'éviter des complications maternelles.

**Commentaire.** Chez ces patientes, la mortalité maternelle est estimée à 1 à 4%. Elle est essentiellement liée à des événements thromboemboliques et le risque est particulièrement élevé avec les valves mitrales [8]. Les AVK sont efficaces mais associés à un risque d'embryopathie dans 5% des cas, risque qui est plus faible si la dose de warfarine est  $\leq 5$  mg par jour [47-49]. La Société européenne de cardiologie considère que la warfarine est le traitement le plus sûr pour la mère pendant le premier trimestre [8]. Elle est recommandée pendant le premier trimestre si la dose est  $\leq 5$  mg par jour, après information de la patiente, et pendant les deuxième et troisième trimestres jusqu'à la 36<sup>e</sup> semaine de grossesse, l'HNF est administrée dans les autres situations en surveillant la coagulation de très près. Les HBPM ne font pas partie des recommandations de l'ESC, car l'expérience est jugée trop limitée et les doses mal définies. Une étude a montré, en dehors de la grossesse, que les HBPM peuvent avoir une efficacité satisfaisante chez les porteuses de valves mécaniques [50]. Les anticoagulants sont administrés aux mêmes doses thérapeutiques que celles utilisées en dehors de la grossesse.

11.1.3 Chez les femmes enceintes ayant des prothèses valvulaires à haut risque thromboembolique, nous recommandons l'addition de petites doses d'aspirine, 75 à 100 mg/j (Grade 2C).

**Commentaire :** La Société européenne de cardiologie n'envisage pas l'addition d'aspirine [8].

## Conclusions et attitude pratique

Bien que les recommandations de l'ACCP concernant la grossesse aient, dans l'ensemble, un faible niveau d'évidence, elles correspondent à des accords professionnels et ont été établies par un groupe d'experts qui ont analysé très soigneusement les données de la littérature disponibles jusqu'en 2006. La décision du clinicien devant une grossesse chez une femme à risque veineux nécessite donc le plus souvent une évaluation individuelle du risque tenant compte des antécédents personnels de thrombose veineuse et/ou de l'existence d'une thrombophilie, parfois d'antécédent très sévère de thrombose ou embolie pulmo-

naire liée à la grossesse chez une sœur ou la mère de la patiente. L'évaluation des facteurs de risque associés à la grossesse, d'une part, et à la femme, d'autre part, est essentielle. L'âge de la patiente, l'obésité, la multiparité, l'existence ou non de thrombose avant la grossesse et la présence de séquelles sont des facteurs de risque reconnus qui modifient le risque chez les femmes ayant une thrombophilie. Le risque de thrombose après stimulation ovarienne, fécondation in vitro et possiblement don d'ovocytes mérite aussi d'être rappelé bien qu'il ne soit pas du tout mentionné dans les recommandations de l'ACCP [34,51-53].

Lorsqu'une prévention par HBPM est préconisée, le moment de la mise en route du traitement est mal défini. Les recommandations de l'ACCP supposent une prévention pendant toute la grossesse, tandis que celles de l'Anaes suggéraient dans certains cas une prévention pendant le troisième trimestre de la grossesse seulement, bien que cela ne repose sur aucune étude. Ces différences résultent des controverses concernant le risque de thrombose pendant les trois trimestres de la grossesse qui était considéré comme le même par certains, plus élevé pendant le troisième trimestre par d'autres. Des études récentes rapportent, d'une part, un risque plus élevé pendant le troisième trimestre, d'autre part, une fréquence plus élevée de thrombophilie et autres facteurs de risque chez les femmes ayant eu une thrombose pendant le premier trimestre. La réalisation répétée d'une échographie-Doppler des membres inférieurs est déconseillée et le dosage des D-dimères n'est pas évoqué pendant la grossesse pour déterminer le moment opportun de l'administration d'un traitement anticoagulant préventif. Toutefois, une échographie-Doppler est utile avant ou en début de grossesse en cas d'antécédent personnel de thrombose pour juger l'état veineux de base de la patiente et interpréter plus valablement les résultats de cet examen en cas de signes cliniques et suspicion de thrombose pendant la grossesse.

L'évaluation individuelle du risque est donc complexe pour le clinicien, car elle doit tenir compte de nombreux facteurs cliniques, biologiques et génétiques. Une consultation dans un centre spécialisé dans les problèmes de thrombose et grossesse (comprenant en particulier gynécologue, hématologue, pneumologue, angiologue) peut être conseillée avant une grossesse chez les femmes à risque élevé de thrombose veineuse pour déterminer avec la patiente et de manière pluridisciplinaire l'attitude thérapeutique la plus appropriée pendant la grossesse. Notre expérience personnelle nous a conduit à adopter à l'Hôtel-Dieu une attitude, à usage interne, non validée par une étude contrôlée, résumée dans les Tableaux 1-3. Des scores pourraient faciliter la standardisation et la quantification du risque. Un score reposant sur les antécédents de thrombose, l'âge, l'IMC, une chirurgie, une maladie systémique et le groupe sanguin avait été proposé par un groupe américain il y a presque dix ans [54]. D'autres scores sont en cours de validation par deux groupes français [55-57]. Dans cette attente, il faut sans doute avoir toujours à l'esprit la mention soulignée par l'ACCP concernant l'évaluation individuelle du risque et la participation de la patiente à la décision.

Depuis la rédaction de cette revue, un chapitre de ce journal a été consacré à la recherche de facteurs biologiques de risque de maladie thromboembolique veineuse, la question de la grossesse y est brièvement abordée [58].

**Tableau 1** Évaluation du risque de thrombose veineuse avant la grossesse.*Evaluation of risk of venous thromboembolism before pregnancy.***Antécédents personnels**

TVS seulement

TVP distale, proximale, et/ou EP

Avec facteur déclenchant : contraception estroprogestative/grossesse ou autre

Existence de séquelles : avoir échographie-Doppler récente

**Thrombophilie héréditaire**

Déficit en AT, PC, PS

FVL ou FII 20210A hétérozygote ou homozygote

Anomalie combinée

*Autres facteurs de risque : âge > 35 ans, obésité, immobilisation...**Antécédent familial 1<sup>er</sup> degré d'EP fatale ou MTEV sévère pendant une grossesse***Tableau 2** Prévention des thromboses veineuses ante- et postpartum en l'absence de thrombophilie biologique connue. Attitude Hôtel-Dieu.*Ante- and postpartum prevention of venous thrombosis in patients free of known biological thrombophilia. Hôtel-Dieu protocol.*

	Antécédent personnel	Antepartum	Postpartum
<b>≥ 3 Facteurs de risque<sup>a</sup></b>			
Sans thrombophilie connue	Non	HBPM 4000 u/jour	HBPM 4000 u/j 7 jours
<b>Un seul antécédent sans thrombophilie</b>			
Pas d'AVK en début grossesse	Oui	HBPM 4000 à 6000 u/j toute la grossesse si antécédent EP et/ou TVP proximale HBPM 4000 à 6000 u/j 3 <sup>e</sup> trimestre si antécédent TVP distale <sup>b</sup>	HBPM 4000 u/j ≥ 6 semaines HBPM 4000 u/j ≥ 6 semaines
AVK en début de grossesse	Oui	HBPM 4000 à 6000 u 2 fois/j toute la grossesse si EP et/ou TVP proximale HBPM 4000 à 6000 u/j dans les autres cas	HBPM dose adaptée selon mode d'accouchement, reprise AVK 3 <sup>e</sup> au 5 <sup>e</sup> jour
<b>Plusieurs antécédents de TVP/EP sans thrombophilie</b>			
Pas d'AVK en début grossesse	Oui	HBPM 4000 à 6000 u/j toute la grossesse	HBPM 4000 u/j ≥ 6 semaines
AVK en début de grossesse	Oui	HBPM 4000 à 6000 u 2 fois/j toute la grossesse, anti-Xa voisin 0,5-0,7 u/mL	HBPM dose adaptée selon mode accouchement, reprise AVK 3 <sup>e</sup> au 5 <sup>e</sup> jour
Antécédent familial de 1 <sup>er</sup> degré de TVP/EP massive pendant une grossesse sans thrombophilie	Non	HBPM 4000-5000 u/j à considérer	HBPM à considérer

<sup>a</sup> Facteurs de risque : âge > 35 ans, obésité (IMC ≥ 30), immobilisation, grossesse gémellaire, voyage en avion > 4 heures, césarienne.<sup>b</sup> La prophylaxie par HBPM peut être instituée ou débutée plus tôt en cas de facteurs de risque, ou d'antécédent de thrombose pendant une grossesse ou pendant une contraception estroprogestative ou de séquelles importantes de thrombose.

**Tableau 3** Prévention des thromboses veineuses ante- et post-partum en présence de thrombophilie biologique héréditaire connue. Attitude Hôtel-Dieu.  
*Ante- and post-partum prevention of venous thrombosis in patients with known biological thrombophilia. Hôtel-Dieu protocol.*

Thrombophilie	Anté-cédent personnel	ANTE-PARTUM	POST-PARTUM
Déficit en AT (hors HBS)	NON	HBPM 4 à 6.000/jour pendant toute la grossesse	HBPM 6 semaines
	OUI	HBPM 4 à 6.000 2 fois par jour pendant toute la grossesse	HBPM ≥ 6 semaines
FVL ou FII 20210A hétérozygote ou déficit en PS	NON	Surveillance clinique*	HBPM 4 à 6 semaines
	OUI	HBPM 4 à 6.000/j toute la grossesse ou partie seulement*	HBPM 6 semaines
FVL ou FII 20210A homozygote ou FVL+FII 20210A composite ou déficit en PC	NON	HBPM 4.000-5.000/j pendant 3 <sup>e</sup> trimestre*	HBPM 6 semaines
	OUI	HBPM 4.000-5.000/j pendant 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> trimestre au moins*	HBPM ≥ 6 semaines

\* La prophylaxie par HBPM peut être instituée ou débutée plus tôt en cas de facteurs de risque : âge > 35 ans, obésité (BMI ≥30), immobilisation, grossesse gémellaire, voyage en avion >4h, antécédent de thrombose lors d'une grossesse ou pendant une contraception oestroprogestative, ou séquelles importantes de thrombose.

### Conflits d'intérêts

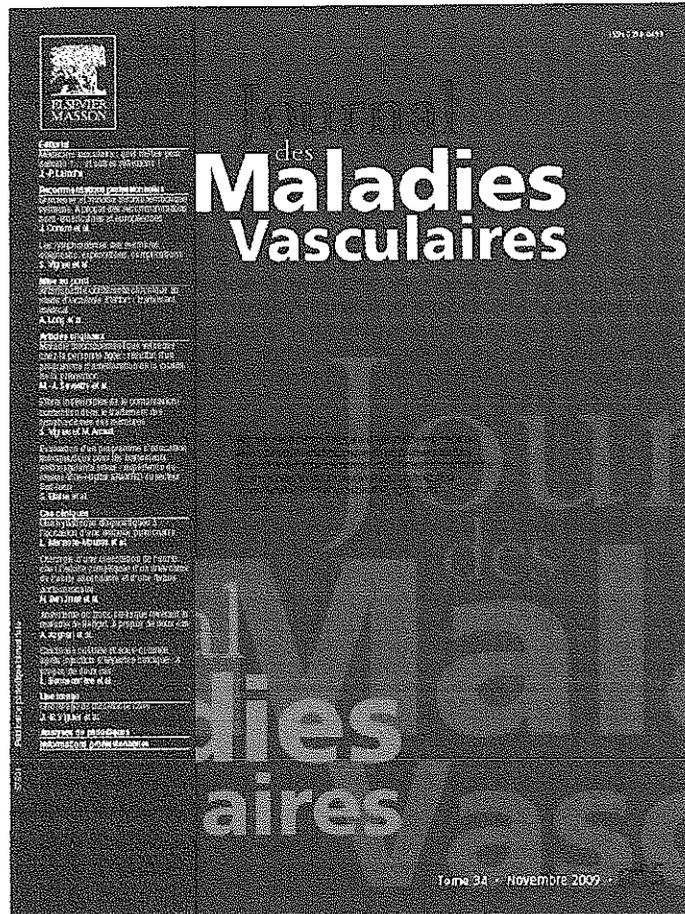
Aucun.

### Références

- [1] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. American College of Chest Physicians Evidenced-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:844S-865S.
- [2] Harenberg J. Treatment of a woman with lupus and thromboembolism and cutaneous intolerance of heparins using fondaparinux during pregnancy [letter]. Thromb Res 2007;119:385-8.
- [3] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (Anaes). Thrombophilie et grossesses. Recommandations 2003.
- [4] Benhamou D, Mignon A, Aya G, Brichant JF, Bonnin M, Chateaur C, et al. Maladie thromboembolique peropératoire et obstétricale. Ann Fr Anesth Reanim 2005;24:911-20.
- [5] Greer IA, Thomson AJ, for the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Green Top Guideline No 28. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists;2007.
- [6] Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L. Reducing the risk of thromboembolism during pregnancy, birth and puerperium. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Green-top Guideline No 37, April 2009.
- [7] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galié N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008;29:2276-315.
- [8] Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2007;28:230-68.
- [9] Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, Hodsmann A, Kovacs MJ, Clement AM, et al., for the TIPPS investigators. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized trial. J Thromb Haemost 2007;5:1600-6.
- [10] Casele H, Haney EI, James A, Rosen-Montella K, Carson M. Bone density changes in women who receive thromboprophylaxis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1109-13.
- [11] Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low-molecular-weight heparin versus control. Hum Reprod 2004;19:1211-4.
- [12] Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. Thromb Haemost 1999;81:668-72.
- [13] Lepercq J, Conard J, Borel-Derton A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 2001;108:1134-40.
- [14] Smith MP, Norris LA, Steer PJ, Savidge GF, Bonnar J. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004;190:495-501.
- [15] Jorgensen M, Nielsen JD. The low molecular weight heparin, tinzaparin, is effective and safe in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolic disease during pregnancy; Blood 2004;104:1774S.
- [16] Byrd LM, Johnston TA, Schiach C, Hay CRM. Osteoporotic fracture and low molecular weight heparin. J Obstet Gynaecol 2004;24(Suppl. 1):S11.

- [17] Voke J, Keidan J, Pavord S, Spencer NH, Hunt BJ. The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland: a prospective multicentre observational survey. *Br J Haematol* 2008;139:545-58.
- [18] Knight M, UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115: 453-461.
- [19] Ni Ainle F, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Hassan T, et al. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood Coag Fibrinol* 2008;19:689-92.
- [20] Parent F, Deruelle P, Jilwan F, Sanchez O, Wolf M, Jaïs X, Simonneau G. Treatment of VTE during pregnancy with a once-daily regimen of LMWH. *Thromb Res* 2009;123(Suppl. 2): S144.
- [21] Gerhardt A, Zotz RB, Stocksclaeder M, Scharf, RE. Fondaparinux is an effective alternative anticoagulant in pregnant women with high risk of venous thromboembolism and intolerance to low-molecular-weight heparins and heparinoids. *Thromb Haemost* 2007;97:496-7.
- [22] Winkler AM, Duncan A. The use of fondaparinux in pregnancy. *Thromb Res* 2009;(Suppl. 2):S146.
- [23] Hellgren M, Johansson S, Eriksson UG, Wahlander K. The oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, an alternative for anticoagulant treatment during the puerperium and lactation. *BJOG* 2005;112:579-83.
- [24] Chabloz P, Reber G, Boehlen F, de Moerloose P. TAFI and d-dimer antigen levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150-2.
- [25] Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination d-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med*. 2007;147:165-70.
- [26] Tiede A, Tait RC, Shaffer DW, Baudo F, Boneu B, Dempfle CE, Horellou MH, et al. Antithrombin alpha in hereditary antithrombin deficient patients. A phase 3 study of prophylactic intravenous administration in high risk situations. *Thromb Haemost* 2008;99:616-22.
- [27] Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:113-7.
- [28] Sephton V, Farquharson RG, Topping J, Quenby SM, Cowan C, Back DJ, et al. A longitudinal study of maternal dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:1307-11.
- [29] Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Serreau R, Ankri A, Conard J, et al. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:370-7.
- [30] British Committee for Standards in Haematology Writing Group, Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol* 2006;134:590-5.
- [31] Bauersachs RM, Dudénhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007;98:1237-45.
- [32] Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
- [33] James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:326-31.
- [34] Jacobsen AF, Skjeldested FE, Sandset PM. Ante- and post-natal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6:905-12.
- [35] 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. *Thromb Res* 2007;120:505-9.
- [36] Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C et al for the Recurrence of clot in this pregnancy study group. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439-44.
- [37] De Stefano V, Rossi E, Za T, Leone G. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. *Sem Thromb Hemost* 2006;32:767-80.
- [38] White RH, Chan W-S, Zhou H, Ginsberg JS. Recurrent venous thromboembolism after pregnancy-associated versus unprovoked thromboembolism. *Thromb Haemost* 2008;100:246-52.
- [39] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the post-partum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632-7.
- [40] Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberri R, Gutierrez R, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007;97:186-90.
- [41] McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-8.
- [42] Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
- [43] Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987;58:1094.
- [44] Procare Group. Risk of venous thromboembolism during pregnancy in homozygous carriers of the factor V Leiden mutation: are there any predictive factors? *J Thromb Haemost*. 2004;2:359-60.
- [45] Samama MM, Rached RA, Horellou MH, Aquilanti S, Mathieux VG, Plu-Bureau G, et al. Pregnancy-associated venous thromboembolism (VTE) in combined heterozygous factor V Leiden (FVL) and prothrombin (FII) 20210A mutation and in heterozygous single gene mutation alone. *Br J Haematol* 2003;123:327-34.
- [46] Dizon-Townson D, Miller C, Sibal B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005;106:517-24.
- [47] Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.
- [48] van Kuilenburg JT, Verheugt FW, van Dijk AP. Prosthetic heart valve thrombosis, anticoagulation and pregnancy: a case report and review of literature. *Neth Heart J* 2007;15:306-9.
- [49] Shannon MS, Edwards MB, Long F, Taylor KM, Bagger JP, De Swiet M. Anticoagulant management of pregnancy following heart valve replacement in the United Kingdom, 1986-2002. *J Heart Valve Dis* 2008;17:526-32.
- [50] Montalescot G, Polle V, Collet JP, Leprince P, Bellanger A, Gandjbakhch I, Thomas D. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000;101:1083-6.
- [51] Stewart JA, Hamilton J, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Hum Reprod* 1997;12:2167-73.
- [52] Chan WS, Dixon ME. The 'ART' of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res* 2008;121:713-26.
- [53] Nelson SM, Greer IA. Artificial reproductive technology and the risk of venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost* 2006;4:1661-3.

- [54] Weiss N, Bernstein PS. Risk factor scoring for predicting venous thromboembolism in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1073-5.
- [55] Dargaud Y, Rugeri L, Ninet J, Negrier C, Trzeciak MC. Management of pregnant women with increased risk of venous thrombosis. *Int J Gynecol Obstet* 2005;90:203-7.
- [56] Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, et al. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2009, [Epub ahead of print].
- [57] Chauleur C, Quenet S, Varlet MN, Seffert P, Laporte S, Decousus H, et al. Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in pregnant women: a prospective cohort of 2736 women. *Thromb Res* 2008;122:478-84.
- [58] Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc* 2009;34:156-203.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>