



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Les femmes sous anticoagulants à dose préventive pendant la grossesse  
doivent elles bénéficier d'une programmation de l'accouchement ?**

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2017 à 18h  
au Pôle Recherche  
**Par Florence Feucht**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Philippe Deruelle**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Benoît Tavernier**

**Monsieur le Docteur Pierre Richart**

**Madame le Dr Nathalie Trillot**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Damien Subtil**

---

## Résumé

### Position du problème

Lorsqu'un accouchement par voie basse est envisagé chez une femme sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM), l'analgésie locorégionale est contre-indiquée pendant 12 à 24 heures suivant la dernière injection. Arrêter les injections puis déclencher l'accouchement pourrait résoudre cette difficulté, mais s'accompagner d'une augmentation des risques de césarienne et de thrombose.

### Objectif

Evaluer la proportion de patientes sous HBPM qui bénéficient d'une analgésie locorégionale à l'accouchement selon que celui-ci est programmé (déclenchement après arrêt des injections) ou au contraire non programmé (arrêt des injections juste au début du travail).

### Matériel et méthodes

Etude rétrospective hospitalière 2013-2015. Les patientes sous HBPM étaient incluses si la grossesse était unique, l'âge gestationnel  $\geq 38$  SA et l'accouchement par voie basse était envisagé. Le critère de jugement principal était le taux d'analgésie locorégionale. Les critères secondaires étaient les risques de césarienne, de thrombose veineuse profonde et d'hémorragie du post-partum.

### Résultats

129 patientes correspondaient aux critères d'inclusion pendant la période, dont 54 ont eu un accouchement programmé par déclenchement après arrêt des HBPM (41.9%). En pratique, seulement 44 d'entre elles ont effectivement été déclenchées (81.5%) et 54 des 75 patientes du groupe non programmé ont eu un accouchement spontané (72.0%). Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux

d'anesthésie locorégionale entre les groupes "programmé" et "non programmé" (52/54 (96.3%) vs 66/75 (88.0%) ( $p=0,12$ )). De la même façon, il n'y avait pas de différence concernant le risque de césarienne, d'hémorragie ou de thrombose selon que l'accouchement avait été programmé ou non.

### **Conclusion/discussion**

Chez une femme enceinte sous HBPM à dose préventive, programmer ou ne pas programmer l'accouchement offrent des taux d'accès très élevés à l'anesthésie locorégionale. Il n'est pas certain que la programmation de l'accouchement soit une stratégie réellement avantageuse.

## Introduction

Pendant la grossesse, le risque thromboembolique est multiplié par 5 (1) et l'embolie pulmonaire constitue l'une des premières causes de décès maternels dans les pays développés (Angleterre, Etats-Unis, Pays-Bas, France) (1–4). Dans ces conditions, les femmes enceintes qui ont un risque de thrombose veineuse élevée doivent bénéficier d'un traitement anticoagulant à titre préventif pendant la grossesse. Depuis les années 2000, on a montré que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) étaient utilisables pendant la grossesse, sans augmentation du risque hémorragique à l'accouchement (5,6).

Au moment de l'accouchement, une analgésie locorégionale réalisée dans les 12 heures qui suivent une injection d'HBPM à dose préventive faible et 24h à dose préventive forte expose la femme à une augmentation du risque d'hématome péri-médullaire, avec un risque de séquelles neurologiques graves (7). Dans ces conditions, les femmes sous HBPM ne peuvent bénéficier d'analgésie péridurale que si la dernière injection a eu lieu au moins douze/ vingt-quatre heures auparavant (7,8). Différentes stratégies ont été envisagées afin de permettre au plus grand nombre de femmes enceintes d'accéder à l'analgésie locorégionale alors qu'un accouchement par voie vaginale est envisagé (1,9,10).

Dans notre pays, deux stratégies prédominent. La première est la programmation de l'accouchement, c'est-à-dire l'arrêt des HBPM suivi d'un déclenchement, avec le risque d'augmenter le taux de césarienne pour échec de déclenchement ainsi que le risque de thrombose veineuse profonde pendant l'arrêt de l'anticoagulation. La seconde est

la non programmation de l'accouchement, c'est-à-dire l'attente d'un travail spontané et l'absence d'injection d'HBPM une fois survenues les premières contractions utérines ressenties. Le risque de cette seconde stratégie est de diminuer le nombre de patientes pouvant accéder à une analgésie locorégionale du fait d'un délai insuffisant depuis la dernière injection d'HBPM.

Afin de comparer ces deux stratégies entre elles et d'éclairer les femmes sur la meilleure conduite à adopter en cas d'HBPM prescrits de manière préventive, nous nous avons décidé de mener une étude comparative entre ces deux stratégies.

## Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective entre janvier 2013 et décembre 2015 dans notre maternité universitaire de type 3. Les patientes étaient éligibles si i). elles recevaient un traitement par HBPM au long cours à dose préventive au moment de l'accouchement, c'est-à-dire une dose quotidienne unique inférieure ou égale à 100UI/kg, ii). un accouchement par voie basse était possible iii). s'il n'existait pas de contre-indication à l'analgésie locorégionale. Les grossesses multiples, les accouchements survenus avant 38 SA, les césariennes programmées, les interruptions médicales de grossesse ainsi que les décès in utero étaient exclus de l'étude.

Pour chaque patiente, la dose d'HBPM prescrite avait été définie pendant la grossesse en fonction du risque thromboembolique de la patiente, selon un protocole établi conjointement avec les spécialistes de l'hémostase de notre centre. Nous avons distingué les doses préventives faibles (moins de 80UI/kg/jour) des doses préventives fortes (au moins 80 UI/kg/jour). Pour chaque patiente, le choix du caractère programmé ou non programmé de l'accouchement était décidé après discussion avec la patiente en consultation prénatale et d'anesthésie. Dans le groupe programmé, la patiente était hospitalisée vers 39 semaines d'aménorrhée, les HBPM étaient arrêtés 12 ou 24 h avant le déclenchement - selon la dose faible ou forte, respectivement-, puis l'accouchement était déclenché selon l'état du col utérin et les habitudes du service (maturation cervicale, ballonnet intra utérin, amniotomie, perfusion d'ocytocine). En cas de nécessité d'anesthésie locorégionale à l'accouchement, le

délai minimum nécessaire entre la dernière injection d'HBPM et le geste était fixé à 12 heures pour les doses préventives faibles et de 24h pour des doses préventives fortes.

A l'aide des dossiers obstétricaux et d'anesthésie, les variables suivantes ont été recueillies : âge, indice de masse corporelle (IMC), parité, tabagisme. Nous avons recueilli les conditions de l'accouchement : âge gestationnel, existence d'un déclenchement, réalisation d'une anesthésie locorégionale et motif de non réalisation, durée totale d'interruption des HBPM (délai entre la dernière injection d'HBPM et la première réinjection du post-partum), durée du travail, voie d'accouchement, hémorragie du post partum modérée ( $\geq 500\text{ml}$ ) ou sévère ( $\geq 1000\text{ ml}$ ). Les critères néonataux suivants ont été recueillis: poids du nouveau-né, pH artériel au cordon ombilical à la naissance, le transfert du nouveau-né en soins intensifs, le décès périnatal). Enfin, nous avons recueilli les évènements thromboemboliques survenus dans le post partum.

L'étude était exploratoire et sa durée a été fixée à trois années. En effet, 60 patientes enceintes sous HBPM sont suivies dans notre centre chaque année. Avec un taux d'analgésie locorégionale de 90% en cas de déclenchement, l'inclusion de 180 patientes au total permettait théoriquement de mettre en évidence une diminution de 20% de ce taux dans le groupe non programmé, en supposant un tiers d'exclusions a posteriori et une distribution équilibrée des deux groupes (test bilatéral,  $\alpha=0.05$ ,  $1-\beta=0.20$ ).

Lors de l'analyse, nous avons comparé le groupe programmé et le groupe non programmé pour ce qui concerne les caractéristiques des patientes, la prise en charge

anesthésique et les issues de grossesse. Ces comparaisons ont été réalisées en intention de traiter : chaque patiente a été maintenue dans le groupe programmé ou non programmé selon ce qui avait été décidé pendant la grossesse, même si des événements intercurrents ont modifié la conduite (par exemple : une patiente du groupe non programmé ayant eu un déclenchement pour diabète gestationnel déséquilibré a été gardée dans le groupe non programmé pour l'analyse). Dans un deuxième temps, nous avons étudié le taux d'analgésie péridurale selon que l'accouchement avait été réellement déclenché ou non.

Les données ont été analysées avec le logiciel Epi Info (Version 6.04, Atlanta, USA). Les comparaisons entre pourcentages ont fait appel au test du  $\chi^2$ . En cas d'effectifs faibles, les données ont été rassemblées et les comparaisons ont fait appel au test exact de Fischer. Les comparaisons entre moyennes ont fait appel au test non paramétrique de Kruskal et Wallis. Les pourcentages figurent entre parenthèses et les moyennes sont données avec l'écart-type de la distribution. Les comparaisons étaient considérées comme significatives lorsque la valeur du risque de première espèce  $p$  était inférieure à 0.05.

## Résultats

16 254 accouchements ont été réalisés dans notre établissement pendant la période d'étude, dont 192 patientes étaient sous HBPM à dose préventive en fin de grossesse et éligibles pour notre étude (1.2% IC95 [1.0 – 1.4] (Figure 1). Parmi elles, 63 ont été exclues : 45 du fait d'un accouchement avant 38 SA, 14 du fait d'une césarienne programmée, et 4 du fait d'autres causes. Parmi les 129 patientes incluses dans notre étude, 54 avaient décidé d'un accouchement programmé, c'est-à-dire d'un déclenchement précédé d'un arrêt programmé des HBPM (41.9%), tandis que pour les 75 autres l'accouchement était envisagé de manière non programmée (58.1%).

Les groupes programmé et non programmé sont comparés au Tableau 1. Les deux groupes étaient comparables concernant leur âge et leur index de masse corporelle, mais on comptait environ deux fois moins de patientes nullipares dans le groupe programmé (16.7 vs 37.3%,  $p=0.01$ ). Par ailleurs, les patientes ayant des HBPM à dose préventive faible étaient davantage présentes dans le groupe programmé (72.2 vs 54.7%,  $p=0.04$ ). De manière corollaire, les patientes à dose préventive forte étaient plus souvent dans le groupe non programmé (27.8 vs 45.3,  $p=0.04$ ). Les indications du traitement par HBPM ne différaient pas selon le groupe étudié. Comme attendu, l'âge gestationnel à l'accouchement était plus faible d'une semaine environ dans le groupe programmé que dans le groupe non programmé. En pratique finalement, 44 des 54 patientes du groupe programmé ont effectivement été déclenchées (81.5%) et 54 des 75 patientes du groupe non programmé ont effectivement eu un accouchement spontané (72.0%).

En ce qui concerne le critère de jugement principal de notre étude (Tableau 1), le taux d'analgésie locorégionale était très élevé quel que soit le groupe d'étude, sans différence significative entre les groupes programmé et non programmé ((52/54 (96.3%) vs 66/75 (88.0%),  $p=0.12$ ). Cette absence de différence était visible quelle que soit la dose d'HBPM utilisée de manière préventive (faible ou forte) et quelle que soit la parité de la patiente (nullipare ou multipare).

En ce qui concerne les autres critères de jugement de notre étude, le taux de césarienne était pratiquement identique entre les groupes programmé et non programmé (5/54 (9.3%) vs 9/75 (12.0%),  $p=0.62$ ). Le risque de thrombose veineuse profonde observé pendant la période du post-partum était très faible: un seul cas de thrombose profonde a été déploré (0.8%). Il s'agissait d'une patiente du groupe non programmé, avec une fenêtre de 54 heures sans HBPM. Par ailleurs, le risque d'hémorragie était pratiquement identique dans les deux groupes, quel que soit le seuil retenu.

Les données selon qu'un déclenchement avait été réalisé ou non - sans tenir compte du caractère programmé ou non de l'accouchement - sont présentées au Tableau 2. Parmi les 65 déclenchements réalisés, 20 ont été réalisés par ballonnet (30.8%), 11 par prostaglandines (16.9%), 11 à la fois par ballonnet et par prostaglandines (16.9%) et 23 par amniotomie-ocytocine seule (35.4%). Le pourcentage de patientes ayant bénéficié d'une analgésie locorégionale était identique selon que l'accouchement avait finalement été déclenché ou non ((62/64 (95.4%) vs 66/65 (87.5%),  $p=0.11$ ), sauf dans le sous-groupe de patientes recevant une dose préventive forte d'HBPM où le déclenchement était associé à une élévation significative du taux ((21/21 (100.0%) vs

22/28 (78.6%),  $p=0.03$ ). Le déclenchement était par ailleurs lié à une augmentation du risque de césarienne (16.9 vs 4.7%,  $p=0.025$ ), sans élévation des risques de thrombose ou d'hémorragie.

## Discussion

Notre étude a montré l'équivalence des stratégies de programmation ou de non programmation de l'accouchement chez les femmes traitées par HBPM dans notre centre, qu'il s'agisse du taux d'analgésie locorégionale – très élevé quel que soit le sous-groupe – ou bien des risques de césarienne ou de thrombose, ce dernier apparaissant très faible.

La différence non significative de 8% concernant le taux d'analgésie péridurale que nous avons observée dans notre étude exploratoire est très inférieure à la différence de 20% que nous avons utilisée pour calculer le nombre de sujet à inclure dans notre étude rétrospective. En outre, elle est plus faible que celle de 12% qui a été observée dans deux études publiées récemment. Dans la première en 2015, Philippe et al. ont comparé deux groupes de femmes sous HBPM à dose préventive ou curative dans lesquels l'accouchement était programmé - y compris par césarienne: un groupe où la planification était respectée, l'autre non. Ils trouvaient un taux d'analgésie locorégionale un peu plus important en cas de respect de la planification initiale (83% versus 71%) (11) mais cette différence de 12% entre les deux taux d'analgésie locorégionale n'était pas significative selon nos calculs (57/69 vs 36/51,  $p=0.12$ ). Dans la seconde plus récemment, Roueli et al ont étudié un groupe de 100 femmes traitées à dose préventive, avec un accouchement programmé dans tous les cas. En réalité, la planification n'a pu avoir lieu que chez 74 d'entre elles, avec un taux d'analgésie péridurale significativement supérieur de 12 % par rapport aux 26 patientes pour lesquelles la programmation n'était pas respectée (100% vs 88.4% - 74/74 vs 23/26,  $p=0.02$  d'après nos calculs).

Dans notre étude, cette différence de seulement 8% a pu cacher une différence plus ou moins importante selon que la dose d'HBPM était préventive faible ou forte. Dans le sous-groupe de patientes dont la dose préventive était faible en effet, la différence de taux d'analgésie locorégionale selon que l'accouchement était programmé ou non était très faible ( $94.9 - 92.7 = 2\%$ ), y compris si l'on comparait les taux selon que l'accouchement était déclenché ou non ( $93.2 - 94.4 = -1\%$ ). A l'inverse dans le sous-groupe de patientes dont la dose préventive était forte, il existait un abaissement non significatif de 18% du taux d'analgésie locorégionale selon que l'accouchement était programmé ou non ( $100.0$  vs  $82.4\%$ ) ; et un abaissement significatif de 22% selon que l'accouchement était déclenché ou non ( $100.0$  vs  $78.6\%$ ). Finalement, nos données indiquent que la programmation de l'accouchement ne s'accompagne d'aucune diminution du taux d'analgésie locorégionale sous HBPM à dose préventive faible. Sous HBPM à dose préventive forte, une diminution de 20% est possible mais le taux d'analgésie reste très élevé, aux alentours de 80 %.

En ce qui concerne le risque de césarienne observé dans notre étude, il n'était pas modifié en cas de programmation de l'accouchement. Il était en revanche significativement augmenté en cas de déclenchement effectif de l'accouchement. Une augmentation du risque de césarienne en cas de déclenchement de convenance a été mise en évidence lors d'études antérieures (12,13). Il est d'autant plus élevé que le score de Bishop est plus faible (14). Le score de Bishop n'a pas été relevé dans notre étude où les modalités du déclenchement ont été diversifiées et adaptées à l'état du col pour chaque patiente.

Pour ce qui concerne le risque d'hémorragie du post partum, les études antérieures indiquent que le traitement par HBPM n'augmente pas le risque hémorragique à l'accouchement (15,16). Les données observées dans notre étude vont également dans ce sens. Dans les groupes non programmé ou non déclenché de notre étude en effet, environ un tiers des patientes ont accouché dans les 24 heures suivant la dernière injection d'HBPM, à un moment où les HBPM étaient encore actives, puisque leur demi-vie est de 6 h environ (17,18). Les taux d'hémorragie > 500 ml ou > 1000 ml qui ont été observés - 14.7% et 4.0%, respectivement – n'étaient ni différents de ceux observés dans le groupe non programmé, ni supérieurs à ceux observés chez l'ensemble des patientes accouchées dans notre établissement pendant la période d'étude (> 500 ml : 15.1% IC95[14.5-15.6]) ; > 1000 ml : (4.1% IC95[3.8-4.4]), respectivement (données non montrées).

En ce qui concerne le risque de thrombose enfin, ce risque est apparu inférieur à 1% dans notre étude (1 cas parmi 129 patientes). Le seul cas que nous ayons observé est survenu dans le groupe non déclenché, alors que le délai entre la dernière injection et l'accouchement s'était élevé à 54 heures, dans le dernier quartile des délais observés. Chez les femmes aux antécédents thromboemboliques, le risque de thrombose est estimé autour de 6°% pendant la grossesse et entre 6 et 8°% en post partum en l'absence de traitement (1,19,20) mais inconnu en cas d'arrêt récent des HBPM en fin de grossesse. Dans leur série de 120 patientes sous HPBM à doses préventives et curatives, Philippe et al. ont observé deux cas de thrombose veineuse survenus dans le groupe d'accouchements non programmés. Le premier est survenu à trois jours de l'accouchement et faisait suite à un arrêt de 12 heures d'une anticoagulation curative. Le second faisait suite à un arrêt de 44 heures de l'anticoagulation préventive chez

une patiente porteuse de syndrome des anti-phospholipides. Une thrombose de la veine porte est survenue à sept jours de l'accouchement et a entraîné le décès de la patiente. Plus récemment, Roueli et al n'ont constaté qu'une seule thrombose veineuse profonde parmi 100 patientes dont l'accouchement avait été programmé après arrêt des HBPM à dose préventive faible. Le temps médian entre la dernière injection d'HBPM et le début du travail était de 46 heures. Cette thrombose est survenue de manière très retardée, à 6 semaines du post-partum. En joignant les données de ces deux études aux nôtres, le risque de thrombose du post-partum chez les patientes traitées par HBPM en fin de grossesse peut être estimé à 4 parmi 349, soit 1.2% IC95 [0.3 – 2.9]).

Finalement, notre étude est la première à analyser les critères de jugement en intention de traiter - selon que les accouchements étaient programmés ou non - mais aussi selon qu'ils étaient réellement déclenchés ou non. Le fait que les résultats soient similaires selon le type d'analyse est rassurant : programmer ou ne pas programmer, déclencher ou ne pas déclencher l'accouchement offrent des taux d'accès très élevés à l'anesthésie locorégionale. D'un côté, cela laisse la possibilité aux patientes de choisir la méthode qui leur convient le mieux. De l'autre, trois raisons nous incitent plutôt à leur proposer de poursuivre le traitement par HBPM. La première est que l'arrêt des HBPM peut s'accompagner d'un risque de thrombose qui est certes rare mais potentiellement très dangereux, voire mortel (11). La seconde est que le déclenchement sans motif obstétrical pourrait augmenter le risque de césarienne (12) même si cela pourrait n'être vrai qu'en cas de col défavorable (14). La dernière est que la programmation de l'accouchement est une stratégie interventionniste et coûteuse (hospitalisation, maturation et/ou déclenchement) avec ses désagréments propres,

notamment un déclenchement du travail plus douloureux que s'il était spontané (21). Puisque la poursuite des HBPM permet la réalisation d'une analgésie locorégionale dans la grande majorité des cas, qu'il s'agisse de doses préventives faibles (plus de 90 % d'analgésie locorégionale) ou de doses préventives fortes (environ 80% d'analgésie locorégionale) ces trois raisons pourraient faire préférer la poursuite des HBPM à la majorité des patientes. Dans l'avenir, des études concernant la satisfaction des patientes pourraient venir utilement compléter cette comparaison entre stratégies.

Figure 1. Diagramme des flux de l'étude

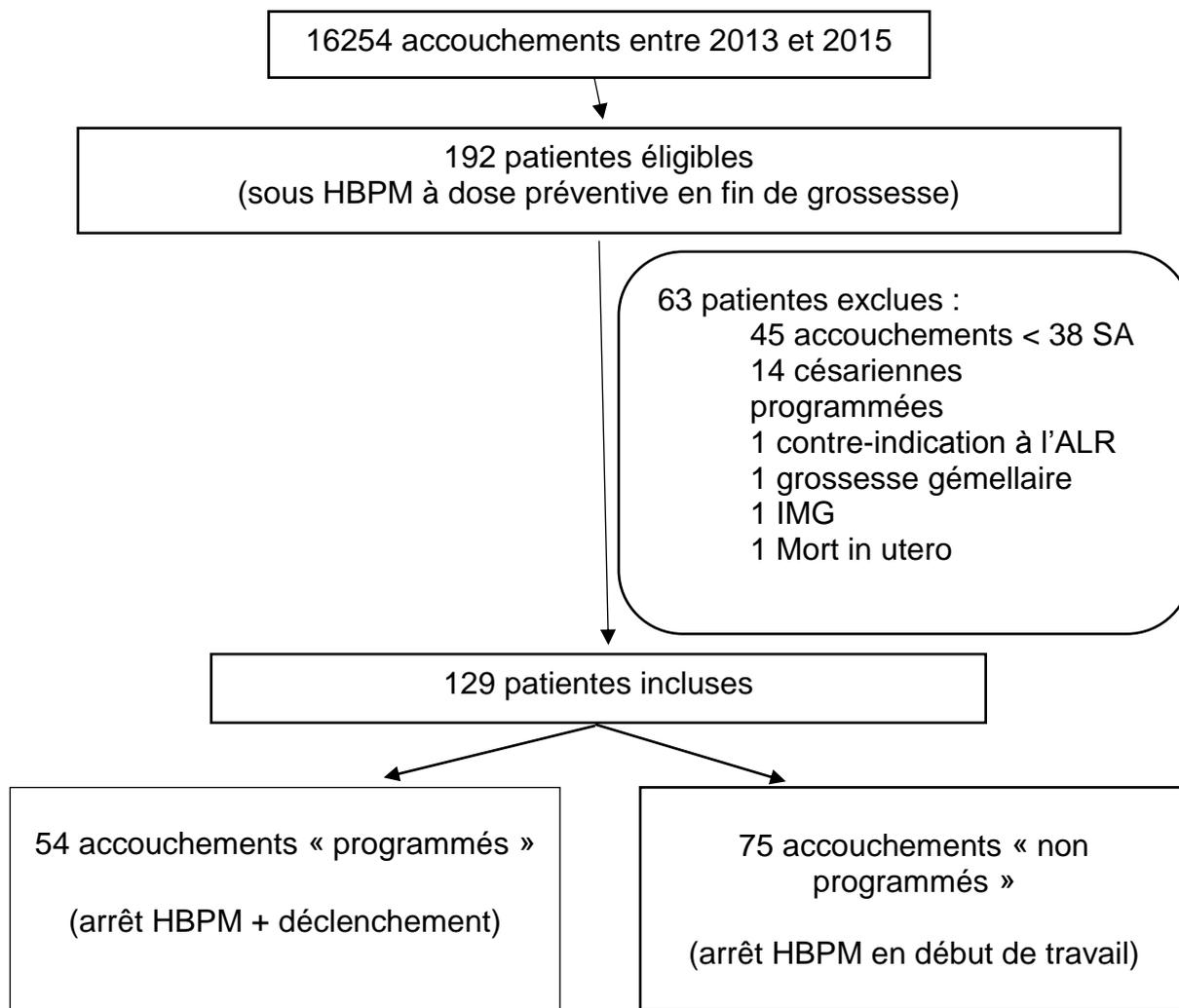


Tableau 1. Caractéristiques des patientes, et issues de grossesse selon la programmation ou non de l'accouchement.

	Programmé n=54	Non programmé n=75	p
Age (années)	32.8 ± 5.4	31.2 ± 5.0	0.08
Nulliparité	9 (16.7)	28 (37.3)	0.01
Tabac	7 (13.0)	4 (5.3)	0.20
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.7 ± 5.5	25.3 ± 6.3	0.52
Dosage d'HBPM préventif			
Faible (< 80 UI/kg)	39 (72.2)	41 (54.7)	0.04
Fort (≥ 80 UI/kg/j)	15 (27.8)	34 (45.3)	
Indication du traitement par HBPM			
ATCD MTEV	34 (63.0)	58 (77.3)	0.20
Thrombophilie	5 (9.3)	4 (5.3)	
Autre	15 (27.8)	13 (17.3)	
Nature du travail			
Spontané	10 (18.5)	54 (72.0)	<0.001
Déclenché	44 (81.5)	21 (28.0)	
Age gestationnel à l'accouchement (SA)	39.1 ± 0.6	40.1 ± 0.9	<0.001
Délai injection HBPM – accouchement (h)	40 [29 ; 52]	33 [19 ; 44]	0.012
Analgésie locorégionale :	52 (96.3)	66 (88.0)	0.12
Dose préventive faible	37/39 (94.9)	38/41 (92.7)	>0.99
Dose préventive forte	15/15 (100.0)	28/34 (82.4)	0.16
Nullipares	9/9 (100.0)	27/28 (96.4)	>0.99
Multipares	43/45 (95.6)	39/47 (83.0)	0.09
Césarienne	5 (9.3)	9 (12.0)	0.62
avant travail	1	1	
pendant travail	4	8	

Durée du travail (heures)	5.1 ± 2.7	5.4 ± 3.1	0.60
Poids du nouveau-né (m± et)	3260 ± 470	3330± 420	0.37
pH artériel ombilical	7.25 ± 0.07	7.23 ± 0.07	0.25
pH inférieur à 7.10	1 (1.9)	2 (2.7)	> 0.99
Hémorragie du post partum			
> 500 ml	8 (14.8)	11 (14.7)	0.98
> 1000 ml	1 (1.9)	3 (4.0)	0.64
Thrombose veineuse. profonde (p.partum)	-	1 (1.33)	> 0.99

---

Tableau 2. Taux d'analgésie locorégionale, de césarienne et d'hémorragie du post-partum selon le caractère déclenché ou non déclenché de l'accouchement

	Déclenché n=64	Non déclenché n=65	p
Délai injection HBPM – accouchement (h)	52 [31 ; 57]	30 [17 ; 40]	< 0.001
Anesthésie locorégionale :	62 (95.4)	56 (87.5)	0.11
Dose préventive faible	41/44 (93.2)	34/36 (94.4)	>0.99
Dose préventive forte	21/21 (100.0)	22/28 (78.6)	0.03
Césarienne	11 (16.9)	3 (4.7)	0.025
avant travail	1	1	
pendant travail	10	2	
Hémorragie du post partum			
> 500 ml	8 (14.8)	11 (14.7)	0.98
> 1000 ml	1 (1.9)	3 (4.0)	0.64
Thrombose veineuse. profonde (p.partum)	0 (0.0)	1(1.6)	> 0.99

## Bibliographie

1. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012.
2. Bowyer L. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003–2005. The Seventh Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the UK. Obstet Med. 2008.
3. Schutte J, Steegers E, Schuitemaker N, Santema J, de Boer K, Pel M, et al. Rise in maternal mortality in the Netherlands. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2010.
4. Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle M-H. Maternal mortality in France, 2007-2009. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2013.
5. Greer IA. Anticoagulants in pregnancy. J Thromb Thrombolysis. 2006.
6. Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy--how safe are they? Curr Opin Obstet Gynecol. 2007.
7. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth Pain Med. 2003.
8. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2010.
9. Collins J, Bowles L, MacCallum PK. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. Br J Hosp Med Lond Engl 2005. 2016.
10. Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M, for the Swedish Society of Obstetrics and Gynecology (SFOG) Working Group on Hemostatic Disorders (Hem-ARG). Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011.
11. Philippe A, Ruivard M, Auclair C, Accoceberry M, Bonnin M, Pouly J-L, et al. [Anticoagulation and peripartum management]. Gynecol Obstet Fertil. 2015.
12. Boulvain M, Marcoux S, Bureau M, Fortier M, Fraser W. Risks of induction of labour in uncomplicated term pregnancies. Paediatr Perinat Epidemiol. 2001.
13. Cammu H, Martens G, Ruyssinck G, Amy J-J. Outcome after elective labor induction in nulliparous women: a matched cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2002.
14. Le Ray C, Carayol M, Bréart G, Goffinet F, PREMODA Study Group. Elective induction of labor: failure to follow guidelines and risk of cesarean delivery. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007.

15. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoal C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2001.
16. 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.
17. Weitz JI. Low-Molecular-Weight Heparins. *N Engl J Med*. 1997.
18. Bara L, Samama M. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand Suppl*. 1988.
19. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost JTH*. 2005.
20. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol*. 2006.
21. Henderson J, Redshaw M. Women's experience of induction of labor: a mixed methods study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013.
22. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *The Lancet*. 2010.
23. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost JTH*. 2008.
24. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997.
25. Chan W-S, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2010.
26. Kjellberg U, Andersson NE, Rosén S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost*. 1999.
27. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, Zogg M, Kalloway S, Degen JL, et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med*. 2003.
28. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005.
29. James AH, Jamison MG, Branciazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006.
30. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest*. 2001.

## ANNEXE

### **Rappels concernant le risque thromboembolique de la grossesse**

L'embolie pulmonaire constitue la deuxième cause de décès maternels en France, après l'hémorragie du post partum, et la moitié des cas de décès par embolie pulmonaire seraient évitables (4).

La constitution d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire dépend de trois facteurs, appelés classiquement la triade de Virchow : stase veineuse, hypercoagulabilité, et effraction vasculaire (22). Ces trois éléments étant réunis lors de la grossesse et de l'accouchement, le risque de maladie thromboembolique veineuse est alors multiplié par 5 (23).

La stase veineuse est liée à la majoration du volume sanguin, à l'augmentation du poids, à la réduction de l'activité physique, à la compression de la veine cave inférieure et des veines pelviennes par l'utérus (24). Lorsqu'une thrombose veineuse profonde survient chez une femme enceinte, elle atteint plus fréquemment le membre inférieur gauche (25).

L'hypercoagulabilité est liée à l'activation physiologique de la coagulation en vue de l'accouchement : les facteurs pro coagulants (II, VII, VIII, X, le fibrinogène) augmentent, la protéine S diminue, la résistance à la protéine C activée augmente, la fibrinolyse diminue : cet état pro coagulant se résout dans les six semaines suivant l'accouchement (26). La modulation de la coagulation pendant la grossesse joue un rôle dans le développement du trophoblaste (27).

L'effraction vasculaire, élément déclencheur de la formation du thrombus, survient notamment au moment de l'accouchement. Le risque thromboembolique est particulièrement élevé lors de la première semaine du post partum (28).

Lorsque la patiente est identifiée comme à risque thromboembolique, un traitement par HBPM doit être instauré pendant la grossesse et le post partum. Si les facteurs de risque principaux sont les antécédents de phlébite ou d'embolie pulmonaire et la présence d'une thrombophilie, il en existe d'autres (pathologie cardiaque, obésité, hémoglobinopathie...) (29).

Pour les femmes sous HBPM au moment de l'accouchement : l'anesthésiste doit respecter un délai de 12h depuis la dernière injection d'HBPM (à dose préventive faible) ou 24h (à dose préventive forte) pour réaliser une analgésie locorégionale afin de limiter le risque d'hématome péri-médullaire. Lors d'une ALR, ce risque est évalué entre 1/200000 et 1/250000 à l'accouchement: il est probablement majoré par les HBPM mais la prévalence de l'hématome péri-médullaire dans ce contexte n'est pas connue (7). Les délais de 12h (2 demi-vies d'élimination des HBPM) et de 24h font l'objet d'un consensus professionnel (9,18).

La meilleure stratégie à adopter pour qu'une femme sous HBPM puisse bénéficier, si elle le souhaite, d'une analgésie loco-régionale lors de l'accouchement n'est pas consensuelle. Aux Etats Unis, l'American College of Chest Physicians recommande une discussion multidisciplinaire pour définir la stratégie à proposer à la patiente. En cas de traitement par HBPM à dose préventive, il est proposé de n'administrer que 50% de la dose la veille de l'accouchement. En cas de traitement par HBPM à dose

curative, le traitement doit être suspendu minimum 24h avant induction du travail ou césarienne. Un relais par héparine non fractionnée en intraveineuse arrêtée 4 à 6 h avant le travail peut également être envisagé (30). En Angleterre, où la maladie thromboembolique veineuse était la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité maternelle entre 2009 et 2013, les recommandations du Royal College of Obstetricians and Gynaecologists sont en faveur d'un arrêt du traitement anticoagulant par la patiente lorsqu'elle ressent les premières contractions douloureuses (9). En Suède, l'injection d'une demi-dose d'HBPM deux fois par jour est recommandée pendant la période de fin de grossesse aux patientes sous HBPM à dose préventive, sans programmation de l'accouchement(10).

**AUTEUR : Nom :** FEUCHT

**Prénom :** Florence

**Date de Soutenance :** 9 octobre 2017

**Titre de la Thèse :** Les femmes sous anticoagulants à dose préventive pendant la grossesse doivent-elles bénéficier d'une programmation de l'accouchement ?

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement :** gynécologie obstétrique, **DES + spécialité :** gynécologie obstétrique

**Mots-clés :** héparine, anticoagulation, grossesse, fenêtre thérapeutique.

**Résumé :** Les femmes sous anticoagulants à dose préventive pendant la grossesse doivent-elles bénéficier d'une programmation de l'accouchement ? Feucht F, Subtil D.

### **Position du problème**

Lorsqu'un accouchement par voie basse est envisagé chez une femme sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM), l'analgésie locorégionale est contre-indiquée pendant 12 à 24 heures suivant la dernière injection. Arrêter les injections puis déclencher l'accouchement pourrait résoudre cette difficulté, mais s'accompagner d'une augmentation des risques de césarienne et de thrombose.

### **Objectif**

Evaluer la proportion de patientes sous HBPM qui bénéficient d'une analgésie locorégionale à l'accouchement selon que celui-ci est programmé (déclenchement après arrêt des injections) ou au contraire non programmé (arrêt des injections juste au début du travail).

### **Matériel et méthodes**

Etude rétrospective hospitalière 2013-2015. Les patientes sous HBPM étaient incluses si la grossesse était unique, l'âge gestationnel  $\geq 38$  SA et l'accouchement par voie basse était envisagé. Le critère de jugement principal était le taux d'analgésie locorégionale. Les critères secondaires étaient les risques de césarienne, de thrombose veineuse profonde et d'hémorragie du post-partum.

### **Résultats**

129 patientes correspondaient aux critères d'inclusion pendant la période, dont 54 ont eu un accouchement programmé par déclenchement après arrêt des HBPM (41.9%). En pratique, seulement 44 d'entre elles ont effectivement été déclenchées (81.5%) et 54 des 75 patientes du groupe non programmé ont eu un accouchement spontané (72.0%). Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux d'anesthésie locorégionale entre les groupes "programmé" et "non programmé" (52/54 (96.3%) vs 66/75 (88.0%) ( $p=0,12$ )). De la même façon, il n'y avait pas de différence concernant le risque de césarienne, d'hémorragie ou de thrombose selon que l'accouchement avait été programmé ou non.

### **Conclusion/discussion**

Chez une femme enceinte sous HBPM à dose préventive, programmer ou ne pas programmer l'accouchement offrent des taux d'accès très élevés à l'anesthésie locorégionale. Il n'est pas certain que la programmation de l'accouchement soit une stratégie réellement avantageuse.

**Composition du Jury : Président : Monsieur le Professeur Philippe Deruelle**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Benoît Tavernier**

**Monsieur le Docteur Pierre Richart**

**Madame le Dr Nathalie Trillot**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Damien Subtil**

