



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact de deux procédures de gestion péri partum de l'anticoagulation  
curative sur le taux d'analgésie péri médullaire de l'accouchement.  
Etude avant/après à la maternité Jeanne de Flandre de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre à 18h  
au Pôle Formation

**Par Paul LOUVEL**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Madame le Professeur Sophie SUSEN**

**Monsieur le Docteur Pierre RICHART**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Anne-Sophie BOUTHORS**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>12</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>13</b>
1. Contexte.....	13
2. Gestion de l'anticoagulation à la maternité du CHRU de Lille .....	15
a) Avant 2012 .....	15
b) Après 2012 .....	16
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>17</b>
1. Population .....	17
a) Critères d'inclusion : .....	17
b) Critères d'exclusion : .....	17
c) Définition des groupes étudiés .....	17
d) Récupération de la base de patientes concernées.....	18
2. Objectifs de l'étude.....	18
a) Objectif principal:.....	18
b) Objectifs secondaires: .....	18
3. Recueil des données.....	19
4. Critères de jugement.....	20
a) Critère de jugement principal :.....	20
b) Critères de jugement secondaires : .....	20
5. Analyse statistique .....	21
<b>Résultats .....</b>	<b>22</b>
1. Description de la population .....	22
2. Résultats dans l'ensemble de notre population.....	23
a) Taux de succès.....	23
b) Critères de jugement secondaires.....	24
3. Résultats selon les groupes en ITT .....	25
a) Taux de succès.....	25
b) Critères de jugement secondaires.....	26
4. Résultats des 2 groupes en per protocole.....	27
a) Taux de succès.....	27
b) Critères de jugement secondaires.....	28
5. Résultats selon qu'il y ait une fenêtre thérapeutique ou non.....	28
a) Taux de succès.....	28
b) Critères de jugement secondaires.....	29
<b>Discussion .....</b>	<b>32</b>
1. Présentation des résultats.....	32
2. Limites et points forts de l'étude .....	35
<b>Conclusion.....</b>	<b>38</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>39</b>

## RESUME

**Contexte** : Chez les patientes anticoagulées par des héparines de bas poids moléculaires (HBPM) à dose curative (>100UI/kg), un délai de 24h est nécessaire entre la dernière injection d'HBPM et la réalisation d'un geste d'analgésie péri-médullaire (APM). Deux stratégies ont été mises en place selon l'époque, au CHRU de Lille pour permettre l'accès à l'APM à ces patientes. L'objectif de ce travail était d'étudier le taux de succès de prise en charge dans l'ensemble de la population et de comparer le taux de succès des deux stratégies mises en place.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à la maternité du CHRU de Lille entre 2009 et 2015. Le succès de la prise en charge était défini dans notre étude par un accouchement voie basse, sous APM, sans hémorragie de la délivrance (HDD), travail prolongé ou récurrence de thrombose veineuse. Une valeur de  $p < 0,05$  définit le seuil de significativité.

**Résultats** : 62 patientes ont été incluses dans l'étude, et ont été séparées en 2 groupes selon la période (groupe 1 : 2009-2011, groupe 2 : 2012-2015) où chaque protocole était mis en place. Le taux de succès dans l'ensemble de notre population était de 53% et nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes (57% vs 51%  $p = 0,658$ ). Nos résultats montraient également l'absence de différence significative entre les 2 groupes pour le type de prise en charge et les complications anesthésiques (AG), obstétricales (césarienne, HDD, travail prolongé, extraction instrumentale), périnatales ou médicales.

**Conclusion** : La mise en place de protocoles de gestion de l'anticoagulation curative en per partum a permis à 53% de nos patientes de bénéficier d'un accouchement sous APM sans complications périnatales majeures. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur nos critères de jugement. Ces résultats, bien que présentant un manque de puissance, apportent un éclairage nouveau sur la prise en charge de ces patientes.

## Introduction

### 1. Contexte

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie relativement fréquente avec une incidence évaluée à 0,42 cas pour 1000 femmes par an chez les patientes de 20 à 39 ans sans hormonothérapie (1). Cette fréquence est multipliée par 4 à 5 (2) pendant la période de la grossesse pouvant se retrouver dans 1 à 2 cas /1000 grossesses(3,4). La MTEV représente en France la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité maternelle après les hémorragies et les complications hypertensives (5). Cette maladie est assez bien connue de nos jours et de nombreuses recommandations sont sorties depuis 15 ans pour guider le praticien dans la gestion des risques de survenue d'évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) (6–9). Les facteurs de risque de survenue de cette maladie sont nombreux et importants à rechercher lors des consultations de suivi de grossesse (10). En effet, il existe des traitements et des moyens de prévention efficaces pour prévenir la survenue ou la récurrence de ces ETEVE.

La prise en charge de ces risques a fait l'objet en 2005 d'une recommandation pour la pratique clinique dans les annales françaises d'anesthésie réanimation (AFAR), et par l'american college of chest physicians (ACCP) en 2012 (9). Ces recommandations sont toujours d'actualité à ce jour. Selon le niveau de risque évalué (faible, modéré, élevé et majeur), une stratégie de gestion des risques est donc proposée et adaptée pour chaque patiente (7). Ainsi, les patientes ayant déjà présenté de multiples ETEVE, un ETEVE associé à un facteur de risque biologique ou un ETEVE survenu au cours d'une grossesse précédente sont considérées comme à risque élevé ou majeur. Ces différentes patientes sont donc traitées par héparine non fractionnée (HNF) à dose curative ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à une dose supérieure à 100UI.kg-1 par jour en plus d'une contention mécanique par le port de bas de contention élastiques aux membres inférieurs (7,9).

Le traitement de choix pour l'anticoagulation de la femme enceinte semble être les HBPM (11,12). Elles possèdent une plus longue durée d'action et une meilleure biodisponibilité qui apportent plus de confort pour la patiente et donc une

meilleure compliance. De plus, il semble que comparativement aux HNF, la prise en charge par HBPM provoque moins de saignements, moins d'hémorragie du post partum (HDD), moins d'allergie, moins de thrombopénie induite par l'héparine et moins d'ostéoporose, pour une efficacité accrue sur la survenue de thromboses (13–15).

La prise en charge anesthésique de l'accouchement chez ces patientes est problématique. Le traitement de référence pour la prise en charge anesthésique de l'accouchement reste aujourd'hui l'analgésie péri médullaire (APM) et plus spécifiquement la pose d'un cathéter dans l'espace péri-dural (APD) (16). Celui-ci permet un meilleur contrôle de la douleur par la généralisation de l'analgésie péri-durale contrôlée par le patient (PCEA). Cette méthode permet à la patiente de contrôler elle-même la profondeur de l'analgésie souhaitée, réduit le risque de blocs moteurs et améliore la satisfaction des patientes (17). Elle permet aussi par la présence d'un cathéter dans l'espace péri-dural de maintenir l'analgésie pendant le temps du travail (qui est par définition impossible à prévoir). Tous ces avantages, bénéfiques sur l'analgésie et la satisfaction des parturientes, s'accompagnent en plus d'une augmentation de la sécurité en réduisant le risque de survenue d'anesthésie générale (AG). En effet, chez ces patientes, l'AG s'accompagne d'un risque de mortalité plus élevé qu'une anesthésie régionale type APM (18).

Toutefois, même s'il s'agit d'une technique assez sûre, aux complications rares (19,20), il est important de connaître le risque d'hématome péri médullaire. Sa survenue au décours d'une APM est rare dans la population générale (1/150000 pour les APD et 1/220000 pour les rachianesthésie (RA)) (21,22) mais très grave (23). Il peut entraîner, dans le pire des cas, un déficit neurologique central non récupérable par ischémie médullaire et une paraplégie. Cette complication est crainte par les anesthésistes réanimateurs, d'autant plus que son diagnostic est parfois retardé. Le traitement d'un hématome péri médullaire est presque exclusivement chirurgical mais selon sa gravité et son importance, une abstention thérapeutique est parfois envisageable (24,25).

Une récente méta analyse a repris les cas d'hématome péri médullaire survenus sur les 60 dernières années aux Etats Unis. Ce travail a montré que sur les 60 dernières années, aucun hématome péri médullaire n'a été recensé après

réalisation d'une APM chez des patientes traitées par anticoagulant (26). Toutefois, pour diminuer au maximum ce risque chez les parturientes sous anticoagulation curative, il est convenu qu'un délai de 24h est à respecter entre la dernière injection d'HBPM et la réalisation d'une APM (27,28). Ce délai est diminué à 12h dans les cas de patientes sous anticoagulation à dose prophylactique (< 100 UI/kg).

Selon les centres, on retrouve différentes façon de gérer l'anticoagulation des patientes en période du péri partum. Le but de ces différentes stratégies est d'assurer la meilleure balance bénéfique / risque entre, d'une part le bénéfice apporté par une APD ou une RA sur l'analgésie de la patiente, son confort au cours du travail, la diminution du recours à l'AG, et d'autre part assurer la sécurité de la patiente en ayant le risque le plus faible de développer un hématome péri médullaire. Cette prise en charge est rendue particulièrement difficile par la survenue du travail spontané qui est par définition impossible à prévoir (28).

## **2. Gestion de l'anticoagulation à la maternité du CHRU de Lille**

La maternité Jeanne de Flandre du centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Lille est une maternité de niveau 3 réalisant environ 6000 accouchements par an. Comme dans beaucoup d'autres centres en France, un protocole a été mis en place à la maternité Jeanne de Flandre du CHRU de Lille pour organiser la prise en charge des patientes traitées par anticoagulation à dose préventive (< 100 UI/kg) et curative (> 100 UI/kg). Ce protocole a été changé en 2012 et résulte d'une concertation pluridisciplinaire entre les obstétriciens, les hématologues et les anesthésistes.

### **a) Avant 2012**

Le protocole antérieur à 2012 consistait en la mise en place d'une fenêtre thérapeutique avec déclenchement du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée (SA). La patiente était convoquée à une date décidée par les obstétriciens en accord avec l'équipe anesthésique, le traitement par HBPM était stoppé, et le travail déclenché médicalement par injection d'ocytocine. Le but était de favoriser une

période de 24h entre la dernière injection d'HBPM et la pose d'APD. Ce protocole avait comme principal avantage d'éviter la survenue aléatoire dans le temps du travail spontané. En effet, cette fenêtre permettait de poser une péridurale sans s'exposer à un risque d'hématome mais exposait au risque obstétrical d'un échec de déclenchement et d'une fenêtre thérapeutique prolongée.

## **b) Après 2012**

Depuis 2012, le protocole a été modifié. Il n'est maintenant plus prévu d'organiser de déclenchement de ces patientes. Elles sont averties que lors du début du travail ressenti avec le rapprochement des contractions utérines, elles doivent stopper leurs injections d'HBPM et se rendre à la maternité. Si la patiente est effectivement en travail, l'APM est donc décidée selon le délai depuis la dernière injection d'HBPM. L'évolution de la dilatation cervicale et la survenue des contractions utérines surveillées de façon rapprochée en fin de grossesse permettent cette prise en charge. La fenêtre sans anticoagulation est ainsi limitée au maximum et le déclenchement du travail est plus spontané. Nous attendons de cette surveillance rapprochée d'obtenir un délai suffisant pour évaluer la possibilité ou non de proposer une APM. Ce protocole expose les patientes à une absence d'APM en raison d'un délai insuffisant entre la dernière injection d'HBPM et l'entrée en travail.

Aucune étude ne s'est intéressée à la population spécifique des patientes traitées par anticoagulant à visée curative et à l'impact d'une stratégie de gestion de l'anticoagulation sur leur accès à l'APM en cours de travail.



## MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique réalisée à la maternité Jeanne de Flandre du CHRU de Lille entre janvier 2009 et décembre 2015.

Elle n'a pas nécessité d'un accord du comité de protection des patients (CPP) ou du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche scientifique (CCTIRS).

### 1. Population

#### a) Critères d'inclusion :

Etaient incluses toutes les patientes suivies dans la maternité de niveau 3 du CHRU de Lille et traitées au cours de leur grossesse par une anticoagulation à visée curative, ayant accouché entre janvier 2009 et décembre 2015.

#### b) Critères d'exclusion :

Toutes les patientes pour lesquelles il y avait une insuffisance de données ou celles dont le dossier n'était pas retrouvé étaient exclues. Ont également été exclues de l'étude les patientes pour lesquelles une césarienne était programmée pendant la grossesse pour raison obstétricale.

#### c) Définition des groupes étudiés

Les groupes comparés étaient définis en fonction de l'année d'accouchement des patientes.

Le groupe 1 comprend les patientes ayant accouché entre 2009 et 2011. Epoque où le protocole en vigueur au CHRU de Lille était la mise en place d'une fenêtre thérapeutique avec déclenchement de l'accouchement.

Le groupe 2 comprend les patientes ayant accouché entre 2012 et 2015. La stratégie en place consistait alors à attendre l'entrée en travail spontané d'une patiente pour arrêter l'anticoagulation 24h avant de poser une APM.

#### **d) Récupération de la base de patientes concernées**

L'identification des patientes concernées s'est faite avec l'aide d'une équipe du CHRU de Lille ayant créé un logiciel permettant d'extraire des données issues du logiciel d'anesthésie informatisé DIANE©. Toutes les patientes ayant bénéficié d'une consultation d'anesthésie informatisée et étant traitées par HBPM à une dose supérieure à 100 UI/kg étaient donc incluses initialement. Les patientes ayant accouché avant 2009 n'ont pu être incluses en raison de l'absence de consultations d'anesthésie informatisées. La généralisation de l'informatisation de l'anesthésie à Jeanne de Flandre s'étant faite à partir de 2009.

## **2. Objectifs de l'étude**

### **a) Objectif principal:**

L'objectif principal de l'étude était d'analyser le taux de succès que nous avons eu dans la population des patientes traitées par anticoagulants à dose curative et de comparer le succès des 2 groupes en intention de traiter (ITT). Toutes les patientes incluses dans l'étude ont donc été comptées dans nos statistiques sur l'objectif principal.

### **b) Objectifs secondaires:**

Les objectifs secondaires, étaient :

De comparer le taux de succès des 2 stratégies en per protocole (PP), donc en prenant en compte uniquement les patientes pour lesquelles la stratégie prévue était respectée. Mais également de comparer le succès selon qu'une fenêtre

thérapeutique avec déclenchement ait pu ou non être mise en place quelle que soit le groupe initial.

D'analyser le type de prise en charge et les complications sur le plan anesthésique (taux d'APM, de RA, d'AG), obstétrical (travail long, HDD, extraction mécanique, césarienne), pédiatrique (poids nouveau-né, pH néonatal) et hématologique (récidive d'ETEV) dans l'ensemble de notre population, puis dans les 2 groupes en intention de traiter et en per protocole.

### **3. Recueil des données**

Tous les dossiers papiers étaient récupérés au service des archives de la maternité Jeanne de Flandre. Les données étaient ensuite récupérées manuellement.

Les données recueillies étaient : les caractéristiques des patientes, comme l'âge au moment de l'accouchement, l'indice de masse corporel (IMC) avant grossesse, la parité, les antécédents de césarienne et la présence de facteurs de risques biologiques de thrombophilie connus.

Nous avons également recueilli les informations sur l'évolution de la grossesse avec notamment la survenue de prééclampsie ou de diabète gestationnel.

Pour la période du péri partum, nous avons regardé le terme de l'accouchement, si la patiente avait bénéficié d'un déclenchement pour fenêtre thérapeutique ou non, le mode d'entrée en travail (spontané ou déclenché), la voie d'accouchement (voie basse ou césarienne en cours de travail), la survenue de manœuvre à l'accouchement (forceps, ventouse) la durée du travail et l'analgésie dont a pu bénéficier la patiente (APD, RA, AG, PCA morphine ou rien). Nous avons également noté la survenue d'HDD définie comme un saignement supérieur à 500cc. Le délai entre la dernière injection d'anticoagulant et l'accouchement était également consigné.

Nous avons regardé les complications post partum pour le bébé avec le pH artériel à la naissance et le poids du nouveau-né. Enfin, les complications du post

partum chez la patiente, comme la récurrence d'ETEV en post partum précoce les jours suivant l'accouchement, la récurrence de saignement et la durée de l'hospitalisation en post partum à la maternité.

Enfin, nous avons noté si un hématome péri médullaire avait été diagnostiqué.

#### **4. Critères de jugement**

##### **a) Critère de jugement principal :**

La comparaison du taux de succès des stratégies. Le succès de la procédure était défini par un accouchement voie basse (AVB), avec une APM (APD ou RA), sans qu'il n'y ait d'HDD, de travail prolongé (>10h pour une multipare, >12h pour une primipare), ni de récurrence d'ETEV précoce.

##### **b) Critères de jugement secondaires :**

1/ Le pourcentage de respect de la stratégie mise en place dans chaque groupe. Pour le groupe 1, la stratégie était considérée comme respectée si un déclenchement était organisé, encadré par une fenêtre d'arrêt de l'anticoagulation. Pour le groupe 2, la stratégie était respectée si la patiente entrait en travail spontanément sans que l'arrêt de l'anticoagulation n'ait été décidé antérieurement.

2/ Le type d'anesthésie reçue : AG, APD, RA ou patient controlled analgesia (PCA) de Rémifentanyl.

3/ La prise en charge et les complications obstétricales : HDD définie par un saignement supérieur à 500cc, la nécessité de réaliser une césarienne en cours de travail, l'extraction mécanique (forceps, ventouse), La durée du travail obstétrical et la durée d'hospitalisation en post partum.

4/ Les complications hématologiques comme la récurrence d'ETEV.

5/ La tolérance néo natale comme le poids du nouveau-né et le pH artériel à la naissance.

## **5. Analyse statistique**

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de deux groupes de patients (selon le groupe en ITT, en per protocole et selon la présence ou non d'une fenêtre thérapeutique) ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens, et à l'aide d'un test *t* de Student pour les paramètres continus gaussiens.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Une valeur bilatérale de  $p < 0.05$  était considérée comme significative.

## RESULTATS

### 1. Description de la population

Au total, 71 patientes bénéficiant d'une anticoagulation dite curative (HBPM > 100 UI/kg) ont été incluses entre 2009 et 2015 grâce au logiciel DIANE. Sur les 71 dossiers récupérés, 9 ont été exclus avant analyse statistiques. Les deux raisons d'exclure les patientes étaient le manque de données récupérées (2 patientes) et les patientes pour qui une césarienne était programmée pour une raison obstétricale (7 patientes).

Sur les 62 patientes restantes, 21 ont accouché entre 2009 et 2011 et représentent le groupe 1 pour lequel la fenêtre thérapeutique avec déclenchement était programmée et 41 patientes ont accouché entre 2012 et 2015 et font donc partie du groupe 2 pour lequel la stratégie de prise en charge dite libérale a été expliquée précédemment.

Pour les 62 patientes incluses dans nos statistiques, les caractéristiques ainsi que les antécédents médicaux et obstétricaux des 2 groupes sont présentés dans le tableau I.

**Tableau I : caractéristiques de la population étudiée avec comparaison des 2 groupes étudiés**

Variables	Groupe 1 (n = 21)	Groupe 2 (n = 41)	P
	Population 2009 - 2011	Population 2012 - 2015	
Age (ans)	30 [28 ; 35 ]	31 [29 ; 36]	0,256
IMC (kg.m-2)	23 [21 ; 36]	26 [22 ; 31]	0,893
Parité, n	1 [1 ; 2]	2 [1 ; 2]	0,295
Nullipares, n(%)	9 (43)	13 (32)	0,385
Tabac, n (%)	2 (10)	5 (12)	NA
Thrombophilie, n(%)	18 (86)	32 (78)	0,735
Terme accouchement (SA + j)	39 + 0 [38 +5 ; 40]	39 +2 [38 + 5 ; 39 + 6]	0,794
Prééclampsie, n (%)	2 (10)	2 (5)	NA
Diabète gestationnel, n (%)	4 (19)	3 (7)	NA

IMC pour indice de masse corporelle, SA pour semaines d'aménorrhées, j pour jours. Les variables binaires sont exprimées en fréquence (pourcentage), et les variables quantitatives sont exprimées en médiane [intervalle interquartile]

Brièvement, on peut voir que les 2 groupes sont comparables sur les différentes

variables évaluées, avec un âge médian à 30 ans [28 ; 35] pour le groupe 1 et 31 ans [29 ; 36] pour le groupe 2. On note également que la parité médiane est sans différence significative dans les 2 groupes, tout comme le taux de primipares (43% vs 32%  $p = 0,385$ ), le taux de patientes sous anticoagulation pour une thrombophilie connue (86% vs 78%  $p = 0,794$ ) et le terme d'accouchement (39 SA vs 39 SA + 2 j  $p = 0,794$ ).

## 2. Résultats dans l'ensemble de notre population.

### a) Taux de succès

Le taux de succès dans notre population tel qu'il était défini précédemment est présenté dans la figure 1. On peut y voir que sur l'ensemble des 62 patientes étudiées, 33 (53%) ont eu une stratégie considérée comme un succès.

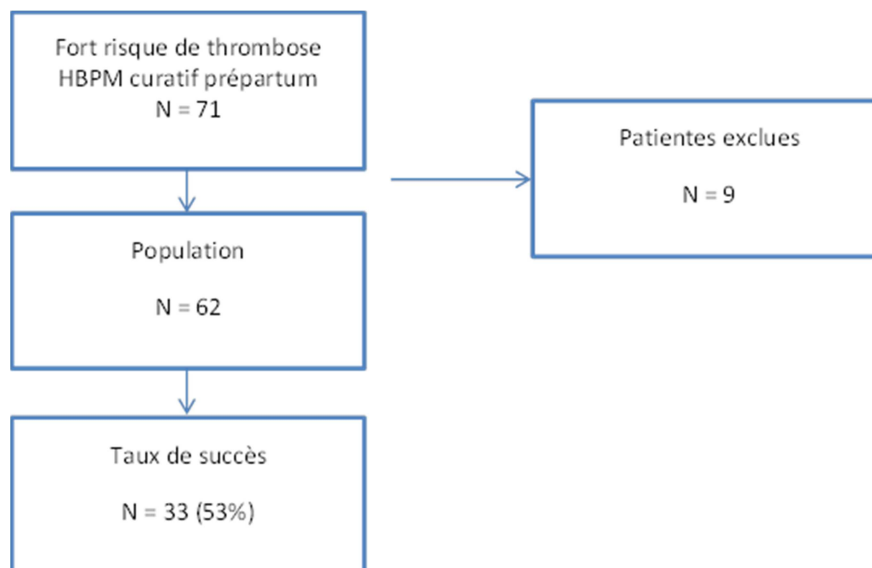


Figure 1: Taux de succès pour l'ensemble de la population étudiée. Le taux de succès est défini pour une patiente si elle a accouché par voie basse, avec une analgésie périmédullaire, sans présenter de travail prolongé, d'hémorragie de la délivrance ou de récurrence d'ETE.

## b) Critères de jugement secondaires

Nous avons étudié la survenue des critères de jugement secondaires chez l'ensemble des patientes traitées sous anticoagulant à dose curative ayant été analysées dans notre travail. Les résultats sont visibles dans le tableau II.

**Tableau II : Analyse des critères de jugement secondaires dans l'ensemble de notre population**

Variable	Parturientes (n=62)
Délai entre dernière injection et l'accouchement (h)	27 [17-35]
APM, n(%)	39 (63)
APD, n(%)	36 (58)
Rachianalgésie, n(%)	3 (5)
PCA Rémifentanyl, n(%)	14 (23)
AG, n(%)	5 (8)
Césarienne, n(%)	7 (11)
Extraction instrumentale, n(%)	15 (24)
HDD, n(%)	5 (8)
Durée travail (h)	4 [2-7]
Poids nouveau-né (g)	3188 ± 672
pH néonatal	7,29 ± 0,07
ETEV PP, n(%)	0 (0)
Hospitalisation post partum (j)	5 [4-6]
Hématome péri médullaire, n (%)	0 (0)

APM pour analgésie périmédullaire, APD pour analgésie péridurale, PCA pour patient controlled analgesia, AG pour anesthésie générale, HDD pour hémorragie de la délivrance, ETEV PP pour évènements thromboemboliques veineux post partum, h pour heures, g pour grammes, j pour jours

On peut donc voir que sur l'ensemble de notre population, 39 (63%) patientes ont pu bénéficier d'une APM dont 36, (58%) d'une APD. Seules 5 (8%) ont dû recevoir une anesthésie générale (dont 4 (6%) dans un contexte de césarienne en urgence) et 7 (11%) ont eu une césarienne en cours de travail. Le taux d'hémorragie de la délivrance est de 8% et le taux d'extraction instrumentale est de 24%. La médiane de la durée du travail obstétrical est de 4h avec un intervalle interquartile de [2-7]. Le poids moyen du nouveau-né est à 3188g ± 672g avec un ph néonatal à



7,29 ± 0,07. Il n'y a pas eu de récurrence d'évènements thromboemboliques du post partum ni d'hématomes péri médullaires dans notre population.

### 3. Résultats selon les groupes en ITT

#### a) Taux de succès

Le résultat des taux de succès des 2 stratégies en ITT est présenté dans la figure 2. On peut voir qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes sur le succès (12 (57%) vs 21 (51%)  $p = 0,658$ )

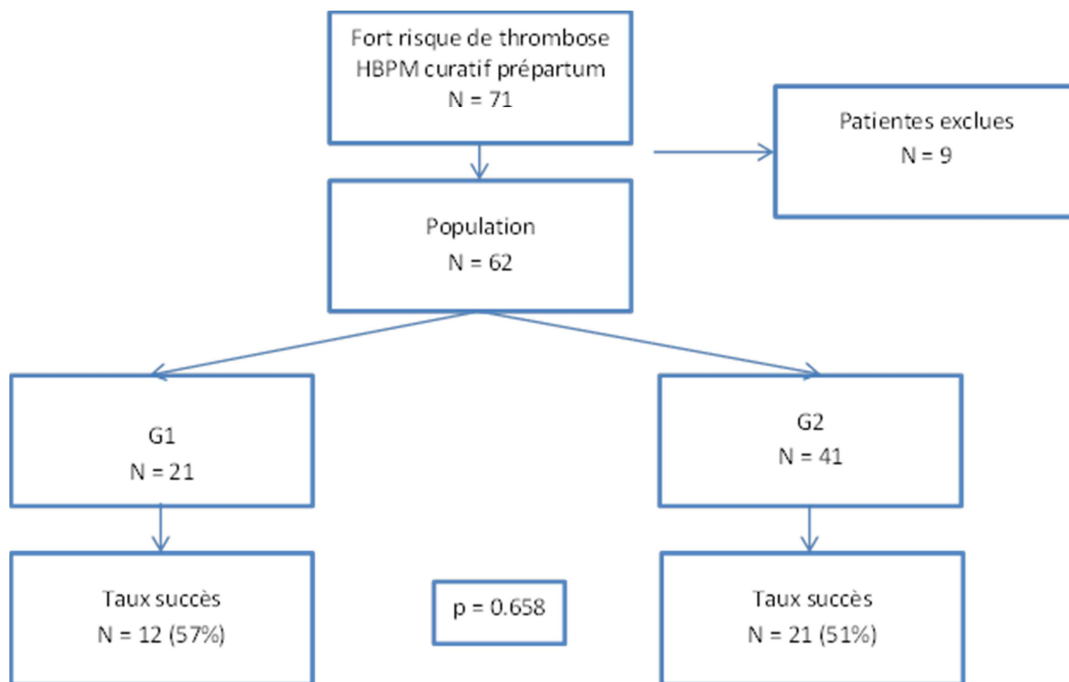


Figure 2: Taux de succès selon les groupes de population. Le taux de succès est défini pour une patiente si elle a accouché par voie basse, avec une analgésie périmédullaire, sans présenter de travail prolongé, d'hémorragie de la délivrance ou de récurrence d'ETE. G1 définit le groupe de patientes prises en charge entre 2009 et 2011 et G2 le groupe de patientes prises en charge entre 2012 et 2015.

## b) Critères de jugement secondaires

L'analyse des critères de jugement secondaires est présentée dans le tableau III.

**Tableau III : Analyse univariée des critères de jugements secondaires entre les groupes en ITT**

Variable	Groupe 1 (n = 21)	Groupe 2 (n = 41)	p
	Population 2009 - 2011	Population 2012 - 2015	
Respect de la stratégie, n (%)	11 (52)	27 (66)	0,303
HDD, n(%)	2 (10)	3 (7)	NA
APD, n(%)	13 (62)	23 (56)	0,661
Rachianalgésie, n(%)	0 (0)	3 (7)	NA
PCA Rémifentanyl, n(%)	3 (14)	11 (27)	0,346
AG, n(%)	2 (10)	3 (7)	NA
Césarienne, n(%)	1 (5)	6 (15)	NA
Extraction instrumentale, n(%)	8 (38)	7 (17)	0,067
Durée travail (h)	4 [3-8]	5 [2-7]	0,776
ETEV PP, n(%)	0 (0)	0 (0)	NA
pH néonatal	7,30 ± 0,06	7,28 ± 0,07	0,374
Hospitalisation post partum (j)	5 [5-6]	4 [3-5]	0,034

Le respect de la stratégie du groupe 1 est défini par un accouchement avec déclenchement dans un contexte de fenêtre thérapeutique. Le respect de la stratégie pour le groupe 2 se définit par un accouchement sans déclenchement ni fenêtre programmée. HDD pour hémorragie de la délivrance, APD pour analgésie péridurale, PCA pour patient controlled analgesia, AG pour anesthésie générale, ETEV PP pour évènements thromboemboliques veineux post partum, h pour heures, j pour jours. En fonction de leurs normalités, les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne ± déviation standard ou médiane (intervalle interquartile) puis comparées par un test de T de Student ou un test de Mann and Withney. Les variables binaires sont présentées sous forme de fréquence (pourcentage) et comparées par un test de Chi2 ou de Fisher en fonction de leurs normalités. Une valeur de  $p < 0,05$  définit le seuil de significativité.

On peut voir que la stratégie était respectée de façon identique selon les groupes (11 (52%) vs 27 (66%)  $p = 0,303$ ).

Les 2 groupes ne présentent pas de différence significative sur leur taux d'APD (13 (62%) vs 23 (56%)  $p = 0,661$ ), de RA (0 (0%) vs 3 (7%)) ou d'HDD (2 (10%) vs 3 (7%)). En revanche, sur le plan obstétrical, on retrouve dans le groupe 1 une tendance à avoir plus d'extractions instrumentales (8 (38%) vs 7 (17%)  $p = 0,067$ ). La durée du travail n'est pas significativement différente dans les 2 groupes (4h [3-8] vs 5h [2-7]  $p = 0,776$ ), tout comme le pH néonatal (7,30 ± 0,06 vs 7,28 ± 0,07  $p = 0,374$ ).

## 4. Résultats des 2 groupes en per protocole

### a) Taux de succès

Nous nous sommes intéressés aux taux de succès dans les 2 groupes, mais en prenant en compte uniquement les patientes pour lesquelles la stratégie proposée avait bien été respectée. Les résultats sont présentés dans la figure 3.

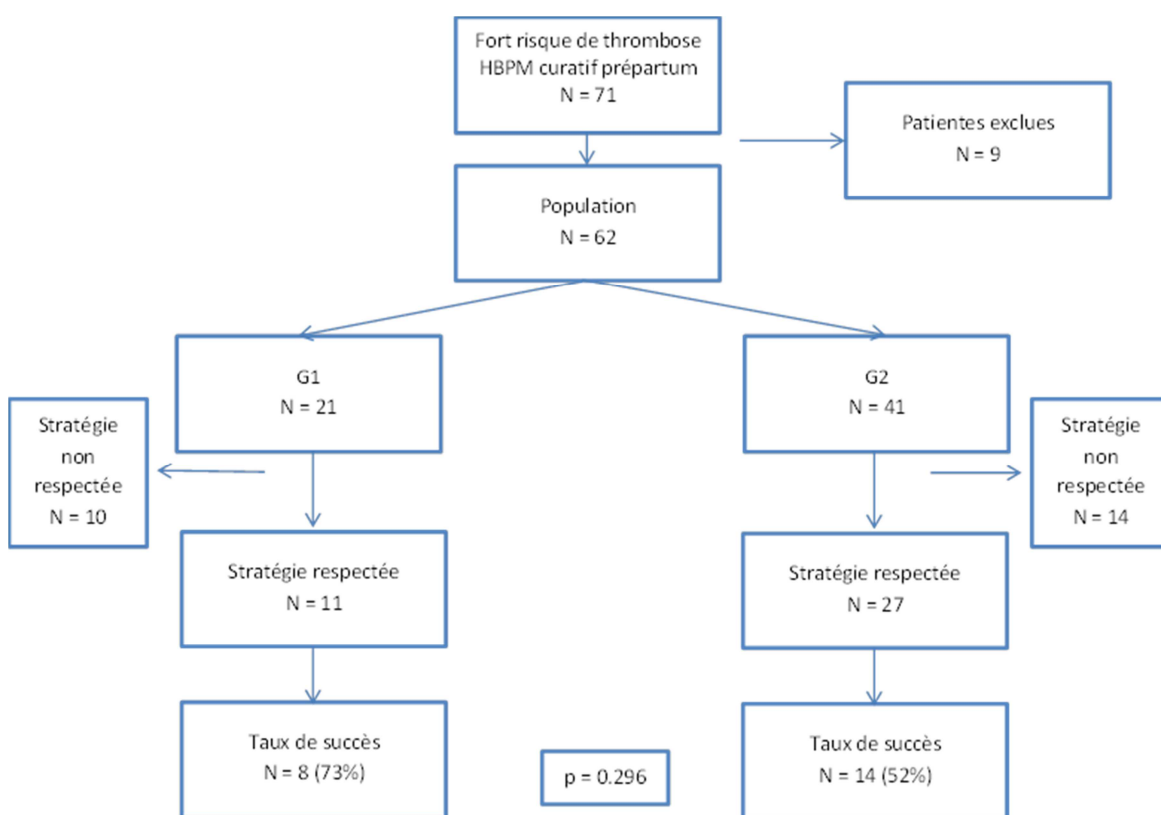


Figure 3 : Taux de succès selon les groupes de population quand la stratégie était respectée. G1 définit le groupe de patientes prises en charge entre 2009 et 2011 et G2 le groupe de patientes prises en charge entre 2012 et 2015. Le respect de la stratégie du groupe 1 est défini par un accouchement avec déclenchement dans un contexte de fenêtre thérapeutique. Le respect de la stratégie pour le groupe 2 se définit par un accouchement sans déclenchement ni fenêtre programmée. Le taux de succès est défini pour une patiente si elle a accouché par voie basse, avec une analgésie péri médullaire, sans présenter de travail prolongé, d'hémorragie de la délivrance ou de récurrence d'EDEV.

Il ne semble pas y avoir de différence significative entre le taux de succès des 2 groupes en per protocole (8 (73%) vs 14 (52%)  $p = 0.296$ )

## b) Critères de jugement secondaires

La comparaison des différents critères de jugement secondaires selon les groupes en per protocole est présentée dans le tableau 2. Seules les patientes pour lesquelles la stratégie était respectée rentrent donc dans l'analyse statistique.

**Tableau IV: Analyse des critères de jugement secondaires selon les groupes en per protocole**

Variable	Groupe 1 (n = 11)	Groupe 2 (n = 27)	p
	Population 2009 - 2011	Population 2012 -2015	
HDD, n(%)	1 (9)	2 (7)	NA
APD, n(%)	8 (73)	14 (52)	0,296
Rachianalgésie, n(%)	0 (0)	2 (7)	NA
PCA morphine, n(%)	0 (0)	7 (26)	0,229
AG, n(%)	1 (9)	1 (4)	NA
Césarienne, n(%)	0 (0)	3 (11)	NA
Extraction instrumentale, n(%)	5 (46)	7 (26)	0,272
Durée travail (h)	5[4-9]	3 [2-6]	0,190
EDEV PP, n(%)	0 (0)	0 (0)	NA
pH néonatal	7,30 ± 0,06	7,28 ± 0,08	0,780
Hospitalisation post partum (j)	5 [5-6]	4 [3-5]	0,161

HDD pour hémorragie de la délivrance, APD pour analgésie péridurale, PCA pour patient controlled analgesia, AG pour anesthésie générale, EDEV PP pour événements thromboemboliques veineux post partum, h pour heures, j pour jours. En fonction de leurs normalités, les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne ± déviation standard ou médiane (intervalle interquartile) puis comparées par un test de T de Student ou un test de Mann and Withney. Les variables binaires sont présentés sous forme de fréquence (pourcentage) et comparées par un test de Chi2 ou de Fisher en fonction de leurs normalités. Une valeur de p <0,05 définit le seuil de significativité.

## 5. Résultats selon qu'il y a une fenêtre thérapeutique ou non.

### a) Taux de succès

Enfin nous avons voulu comparer le taux de succès selon qu'une fenêtre thérapeutique avec déclenchement ait été mise en place ou non. Quel que soit le groupe initialement prévu, toute patiente pour qui un déclenchement de l'accouchement était organisé sous couvert d'un arrêt de l'anticoagulation programmé, était considérée comme ayant bénéficié d'une fenêtre thérapeutique. Le

résultat est présenté dans la figure 4. Il ne semble pas y avoir de différence significative sur le taux de succès de la procédure qu'une fenêtre thérapeutique soit organisée ou non.

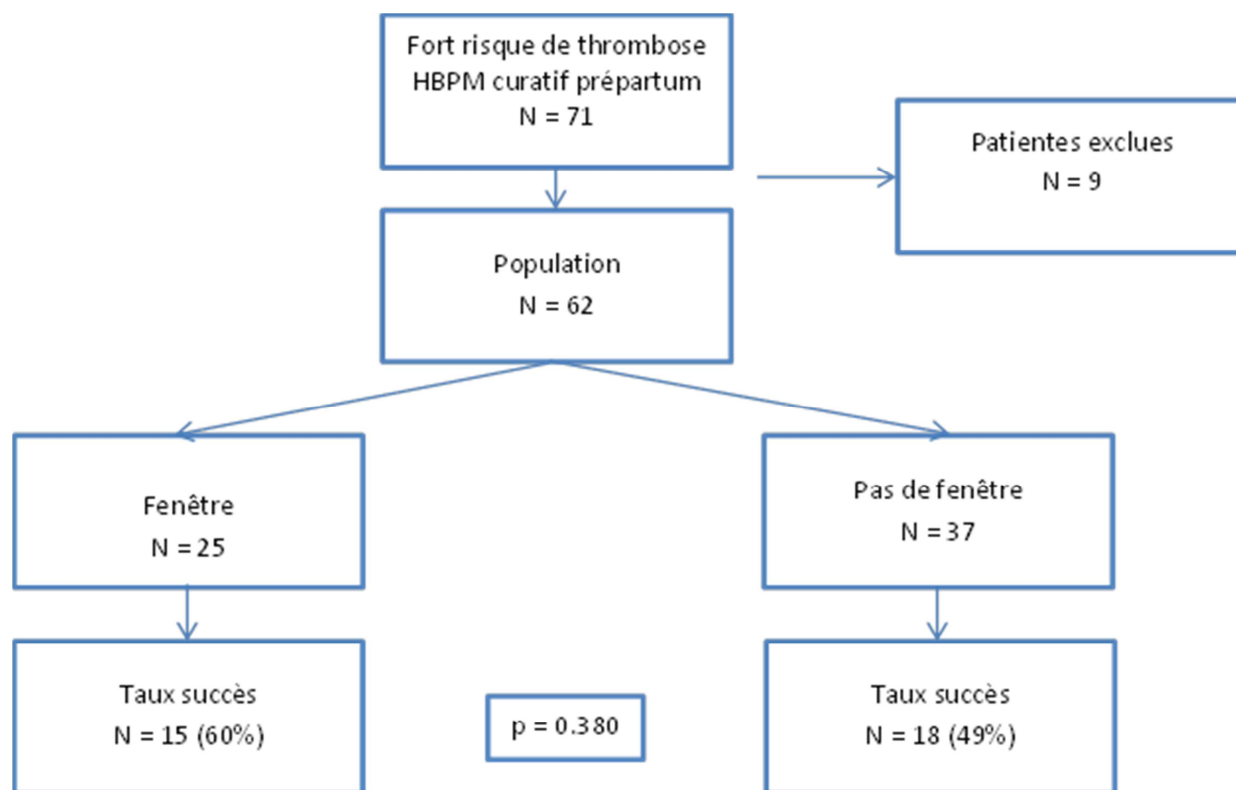


Figure 4 : Taux de succès selon l'organisation d'une fenêtre thérapeutique avec déclenchement ou non. Le taux de succès est défini pour une patiente si elle a accouché par voie basse, avec une analgésie périmédullaire, sans présenter de travail prolongé, d'hémorragie de la délivrance ou de récurrence d'ETE.

### b) Critères de jugement secondaires

Nous avons voulu regarder la survenue de différentes complications anesthésiques, obstétricales et hématologiques péri partum. Nous avons donc analysé leur survenue selon que les patientes ont été prises en charge avec une fenêtre thérapeutique ou non, quel que soit leur groupe initial. Le résultat est présenté dans le tableau II

Tableau V : Critères de jugement secondaires selon qu'il y ait une fenêtre thérapeutique ou non

Variable	Fenêtre thérapeutique avec déclenchement (n = 25)	Pas de fenêtre thérapeutique ni déclenchement (n = 37)	p
HDD, n(%)	2 (8)	3 (8)	NA
APD, n(%)	17 (68)	19 (51)	0,193
Rachianalgésie, n(%)	3 (12)	2 (5)	NA
PCA morphine, n(%)	4 (16)	10 (27)	0,308
AG, n(%)	3 (12)	2 (5)	NA
Césarienne, n(%)	4 (11)	3 (12)	NA
Extraction instrumentale, n(%)	5 (20)	10 (27)	0,526
Durée travail (h)	5 [4-9]	3 [2-6]	0,014
ETEV PP, n(%)	0 (0)	0 (0)	NA
pH néonatal	7,30 ± 0,06	7,29 ± 0,08	0,608
Hospitalisation post partum (j)	5 [4-6]	5 [4-6]	0,258

HDD pour hémorragie de la délivrance, APD pour analgésie péridurale, PCA pour patient controlled analgesia, AG pour anesthésie générale, ETEV PP pour évènements thromboemboliques veineux post partum, h pour heures, j pour jours. En fonction de leurs normalités, les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne±deviation standard ou médiane (intervalle interquartile) puis comparées par un test de T de Student ou un test de Mann and Withney. Les variables binaires sont présentés sous forme de fréquence (pourcentage) et comparées par un test de Chi2 ou de Fisher en fonction de leurs normalités. Une valeur de  $p < 0,05$  définit le seuil de significativité.

On peut voir tout d'abord que sur le plan anesthésique, il n'y a pas de différence significative entre les patientes ayant eu une fenêtre thérapeutique et celles n'en ayant pas eu. En effet, les taux d'APD (68% vs 51%  $p = 0,193$ ), de PCA morphine (16% vs 27%  $p = 0,308$ ), de RA (12% vs 5%) et d'AG (12% vs 5%) sont comparables dans les 2 populations.

Au niveau des complications obstétricales, on peut voir que dans les 2 populations de patientes, le taux d'HDD est similaire (8% vs 8%) tout comme le taux de césarienne en cours de travail qui est comparable dans les 2 groupes de patientes (11% vs 12%). De même, le taux d'extraction mécanique semble comparable quelle que soit la stratégie mise en place (20% vs 27%  $p = 0,526$ ). En revanche, la durée du travail obstétrical en heures est significativement plus importante chez les patientes ayant eu une fenêtre thérapeutique avec déclenchement par rapport à celles pour lesquelles il n'y avait pas de fenêtre programmée (5h [4-9] vs 3h [2-6]  $p=0,014$ ). On voit en revanche qu'il ne semble pas y avoir de différence significative au niveau du pH néonatal dans les 2 stratégies

mises en place ( $7,30 \pm 0,06$  vs  $7,29 \pm 0,08$   $p=0,608$ ).

Enfin, on voit que dans les 2 populations il n'y a pas de différence au niveau de la survenue d'ETEV en post partum (0% vs 0%), ni au niveau de la durée d'hospitalisation postpartum en maternité en nombre de jours (5 [4-6] vs 5jours [4-6]  $p = 0,258$ ).

## Discussion

### 1. Présentation des résultats

Ce travail décrit la gestion péri partum de l'anticoagulation curative, dans une optique d'évaluer l'accès de ces patientes à une analgésie péri médullaire au cours du travail obstétrical. Il étudie également la prise en charge et les complications obstétricales, anesthésiques et médicales chez ces mêmes patientes. L'objectif de notre étude était de montrer le taux de succès défini par un AVB sous APM, sans HDD, travail prolongé ni récurrence d'ETEV, chez toutes les patientes anticoagulées à visée curative ( $> 100$  UI/kg), puis de comparer ce taux de succès selon les stratégies mises en place.

Parmi les résultats de l'objectif principal, on voit tout d'abord que le taux de succès tel qu'il était défini dans notre travail est de 53% dans l'ensemble de la population étudiée. Plus de la moitié des patientes anticoagulées à dose curative, et prises en charge au CHRU de Lille entre 2009 et 2015 ont donc pu bénéficier d'un AVB sous APM sans HDD, travail prolongé, ni récurrence de thrombose veineuse. Il s'agit d'un chiffre important car il tendrait à montrer que les protocoles mis en place pour ces patientes, ont eu une efficacité réelle en leur permettant d'avoir accès au confort et au bénéfice d'une APM sans les exposer à un risque majoré de complications périnatales majeures, obstétricales, anesthésiques ou médicales.

En regardant la comparaison du taux de succès selon les stratégies mises en place au CHRU de Lille, on voit qu'il n'existe pas de différence ni sur le taux de succès ni sur les autres paramètres évalués qu'une fenêtre thérapeutique avec déclenchement soit prévue ou pas. Ce résultat montre que peu importe la stratégie initialement proposée aux patientes, plus de la moitié ont bénéficié d'un accouchement sans complication majeure et se sont vues proposer une APM au cours du travail. Ce travail ne permet pas de conclure à la supériorité d'un protocole par rapport à l'autre, mais permet de montrer que nos 2 stratégies possèdent un taux satisfaisant d'APM avec un taux faible de complications. Il peut permettre au praticien d'avoir le choix quant à la prise en charge d'une patiente traitée par



anticoagulation curative pendant le péri partum, aucune des stratégies présentées n'étant inférieure à l'autre sur les critères présentés.

Au niveau anesthésique, lorsqu'on s'intéresse au taux d'APM dans notre étude, on voit que 39 patientes (63%) ont pu en bénéficier. Sur les 39 patientes ayant eu une APM, 36 (58%) ont notamment pu avoir une APD. Bien qu'inférieurs à la population générale où le taux d'APD était évalué à 70% en 2010 (29), ces résultats se rapprochent d'une plus grande série réalisée par Boilot et Al sur des patientes traitées par HBPM au cours de la grossesse (30). Dans cette étude, 61% des patientes traitées par anticoagulants pouvaient bénéficier d'une APD. En revanche, leur taux de RA était beaucoup plus important et était de 23% contrairement à notre étude où il n'était que de 5%. Une autre étude américaine par Maslovitz et al s'intéressait également aux patientes anticoagulées au cours de la grossesse et, dans leur série de 284 patientes, 78% d'entre elles avaient pu bénéficier d'une APM (32). Leur taux d'APM beaucoup plus élevé s'explique facilement par le fait que dans leur population on ne distinguait pas les patientes traitées par anticoagulation préventive de celles traitées par anticoagulation curative. En regardant leurs résultats dans le détail, on voit d'ailleurs que presque 50% des APM avaient été réalisées entre 12 et 24h après la dernière injection d'HBPM, délai contre indiqué chez les patientes traitées à dose curative. Nos résultats sont en dessous de ceux de la population générale mais restent satisfaisants compte tenu de la complexité de la gestion du délai de 24h incompressible entre la dernière injection d'anticoagulants et la pose d'une APD, et d'autre part, le caractère imprévisible de l'entrée en travail.

Il semble toutefois que nos patientes soient plus exposées à recevoir une AG (8%) que le reste de la population générale ou le taux d'AG en cours d'accouchement avoisinait les 2% en 2010 (29) . Ce chiffre assez élevé s'explique aisément. En effet, les patientes n'ayant pas d'APD pour une raison de délais, ne pouvaient pas être soulagées par RA ou réinjection de bolus dans l'APD en cas d'extraction mécanique, de césarienne en cours de travail en urgence ou de révision utérine en post partum. La seule façon de soulager leur douleur et de permettre le geste était alors une AG avec induction séquence rapide et intubation oro-trachéale.

Au niveau des complications obstétricales, on s'aperçoit là aussi, que les chiffres sont semblables à ceux trouvés dans la littérature médicale chez des

groupes de patientes saines. Le taux d'HDD retrouvé dans notre travail était de 8% (5 patientes). Dans le reste de la population, ce chiffre a tendance à varier selon les études pouvant aller de 2% à 11% (32–34). Là aussi, ce chiffre est satisfaisant dans la mesure où les stratégies mises en place permettent de limiter le risque de saignement. En effet, cette population de patientes anticoagulées à forte dose a un risque théorique de saignement plus élevé que le reste de la population (35).

Par ailleurs, il n'y avait pas plus de césariennes dans notre travail que dans la plupart des grandes études épidémiologiques sur l'accouchement (29,36). Nous avons dans notre étude 7 patientes (11%) qui avaient eu une conversion en césarienne en cours de travail. Lorsqu'on ajoute les 7 patientes anticoagulées en curatif exclues avant analyse statistique pour des césariennes programmées, on retrouve un taux de 20% de césarienne. Ce taux est satisfaisant même s'il reste au-delà des 15% de césariennes, recommandé par l'organisation mondiale de la santé (37).

En revanche, le taux de récurrence d'ETEV est nul puisque sur les 62 patientes étudiées, nous n'avons eu aucune récurrence d'ETEV au cours du post partum immédiat. Toutes les patientes ayant été examinées cliniquement avant leur sortie de l'hôpital, aucun signe pouvant évoquer une TVP ou EP n'était consigné dans le dossier médical.

Il ne semble pas y avoir plus de complications pour l'enfant chez les patientes sous anticoagulants à dose curative. En effet, les complications néonatales étaient faibles, avec un pH moyen à 7,29 et un poids moyen de 3188 g chez les nouveaux nés. Seuls 4 nouveaux nés (6%) ont nécessité un transfert dans une unité de soins intensifs néonataux. Ces résultats semblent cohérents avec les études épidémiologiques traitant sur le sujet (29).

Dans notre travail, lorsqu'on s'intéresse plus précisément aux 2 stratégies mises en place dans le service, on voit qu'elles ont des résultats semblables dans la plupart des variables étudiées. Tout d'abord les taux de respect de chaque protocole sont semblables dans les 2 groupes (52% vs 66%) et sont cohérents avec une autre étude où la programmation d'une fenêtre thérapeutique avec déclenchement n'était respectée que dans 58% des cas (38). Les 2 stratégies sont donc, l'une comme

l'autre, applicables en pratique clinique quotidienne de façon équivalente. Il s'agit d'un résultat important car, lorsqu'un protocole est facilement applicable, il a plus de chance d'être mis en place, respecté et donc d'être bénéfique pour les patients concernés. Dans le cas de notre étude, on peut voir qu'aucune des 2 stratégies ne se démarque négativement par rapport à l'autre sur ce point précis.

La comparaison entre les 2 groupes des prises en charge anesthésiques et obstétricales et de leurs complications revient là aussi sans différence significative pour de nombreux résultats. On peut toutefois voir que dans le groupe avec fenêtre thérapeutique et déclenchement le travail est significativement plus long que dans l'autre groupe. Ce résultat est probablement lié au déclenchement plus qu'à la fenêtre thérapeutique en elle-même. En effet, un déclenchement médicamenteux entraîne une prolongation du travail, surtout lorsque réalisé trop tôt et sur un col pas assez mature (39).

## **2. Limites et points forts de l'étude**

Ce travail est une étude rétrospective mono centrique et contient donc certains biais inhérents à ce genre d'étude. Tout d'abord le caractère mono centrique en limite la validité externe, même si les caractéristiques de notre population présentées dans le tableau I correspondent à celles retrouvées dans les autres études traitant sur le sujet (30,38).

Parmi les principaux points négatifs de notre travail, on peut également noter un manque de puissance important dans notre étude. Ceci est dû à un effectif faible pour une étude rétrospective. Mais, conformément à la littérature médicale disponible sur le sujet, on retrouve que les patientes traitées par HBPM à dose curative ne représentent qu'une partie minime des patientes traitées par anticoagulants en cours de grossesse (30,33,38,40), qui sont, elles-mêmes, une faible part des parturientes. Nous avons recensé dans notre centre seulement 71 patientes ayant accouché avec un traitement par HBPM à une dose supérieure à 100 UI/kg sur la période allant de 2009 à 2015 à la maternité du CHRU de Lille. Ce faible effectif rend difficilement interprétable la plupart de nos résultats non significatifs. L'absence de différence entre nos 2 groupes pouvant être due au manque de puissance de notre étude aussi bien qu'à une réelle absence de différence au niveau des résultats dans les groupes.

Toutefois, le fait que le temps de travail soit significativement plus long dans le groupe avec déclenchement, en rapport avec le reste de la littérature traitant du sujet (39) semble montrer qu'une différence réelle entre les 2 groupes pour le taux de succès aurait pu être détectée dans notre travail.

Le caractère rétrospectif entraîne des pertues de vue, bien que l'utilisation de consultations d'anesthésie informatisées pour retrouver les patientes traitées par HBPM à dose curative nous ait permis d'avoir une base de données exhaustive. De plus, sur l'ensemble des patientes identifiées, nous n'avons pas pu retrouver de dossier médical complet pour 2 patientes seulement.

Le taux de respect des stratégies de 62% dans l'ensemble de la population ne nous a pas permis d'obtenir des résultats significatifs dans l'étude en per protocole. Le fait qu'il s'agisse d'une pathologie peu fréquente et dont la prise en charge est, par définition, pluridisciplinaire rend les protocoles difficiles à mettre en application. En effet, chaque praticien peut avoir tendance à prendre des libertés vis-à-vis d'une stratégie selon le besoin et si la situation l'impose. Par ailleurs, comme nous l'avons déjà souligné auparavant, la survenue du travail est un évènement qui en l'absence de déclenchement survient spontanément, ce qui rend une prise en charge planifiée périlleuse.

Enfin, dans les points négatifs de notre étude on doit noter l'absence de résultats sur le ressenti et la satisfaction des patientes. En effet, l'APD restant un traitement de confort proposé aux patientes en per partum, un critère de jugement basé sur une échelle de satisfaction ressentie par les patientes sur leur prise en charge aurait eu son intérêt, le vécu des patientes étant trop peu analysé à l'heure actuelle.

Parmi les points positifs, il y a tout d'abord son caractère innovant. Ce résultat est une nouveauté car dans les études précédentes réalisées sur le sujet, les résultats du taux d'APM étaient présentés sans qu'il n'y ait de distinction selon l'anticoagulation reçue par les patientes(30,38). Or, Il semble difficile d'étudier dans un même groupe, d'une part, des patientes ayant un faible risque thrombotique, une anticoagulation à faible dose (< 100 UI/kg) leur permettant l'accès à une APM au bout de 12h après injection d'HBPM, et d'autre part, une population de patientes

avec un fort risque thrombotique, une anticoagulation à plus forte dose et ne pouvant pas recevoir d'APM avant 24h après la dernière injection d'HBPM.

En ciblant donc cette population, nous apportons une vision nouvelle et intéressante sur la prise en charge de ces patientes et sur les spécificités de leur gestion en péri partum. En comparant 2 stratégies pour la gestion de l'anticoagulation curative au moment du peri partum, et en montrant que ces 2 stratégies ne présentent pas de différence significative quant à leur succès ou la survenue de complications, cette étude permet de montrer que malgré le caractère pluridisciplinaire de la prise en charge de ces patientes, un protocole peut être mis en place et reste applicable dans plus de la moitié des cas, tout en ayant un bénéfice pour les patientes.

## CONCLUSION

La gestion de l'anticoagulation curative en péri partum par la mise en place de protocoles a permis un taux de succès défini par un AVB avec APM, sans HDD, travail prolongé ni récurrence d'ETEV dans 53% des cas dans notre population. Nous avons également observé dans notre population un taux de complications anesthésiques obstétricales (HDD, extraction instrumentale, césarienne) semblables à ceux retrouvés dans la population générale. Seul le nombre d'AG semble plus important dans la population des patientes traitées par une anticoagulation curative. Par ailleurs, nous n'avons pas observé de différence entre les différentes stratégies sur le taux de succès, ni sur la survenue de complications anesthésiques et obstétricales.

Bien que le niveau de preuve de ce travail soit faible en raison du faible nombre de patientes, il apporte des résultats nouveaux pour une population jusqu'alors peu étudiée. De plus, il incite les praticiens à mettre en place des protocoles pour la prise en charge de ces patientes au moment du péri partum.

Un travail prospectif et multi centrique sur ce sujet, bien que difficile à mettre en place en raison de la faible incidence de ce traitement, permettrait de confirmer et d'affiner nos résultats.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. [Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism]. *Rev Mal Respir.* févr 2012;29(2):254-66.
2. 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.* avr 2008;6(4):632-7.
3. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? *J Thromb Haemost JTH.* juin 2013;11 Suppl 1:180-91.
4. Chan N, Merriman E, Hyder S, Woulfe T, Tran H, Chunilal S. How do we manage venous thromboembolism in pregnancy? A retrospective review of the practice of diagnosing and managing pregnancy-related venous thromboembolism at two major hospitals in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* oct 2012;42(10):1104-12.
5. Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle M-H, Le Comité national d'experts sur la mortalité maternelle. [Maternal mortality in France, 2007-2009]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* nov 2013;42(7):613-27.
6. Fournié A. [Thrombophilia and pregnancy: prevention of thrombotic and placental risk. Yearly conference consensus Gynécol Obstét Fertil 2003;31:876-885. ]. *Gynecol Obstet Fertil.* nov 2003;31(11):994-5.
7. Benhamou D, Mignon A, Aya G, Brichant J-F, Bonnin M, Chauleur C, et al. [Prophylaxis of thromboembolic complications in obstetrics and gynaecology]. *Ann Fr Anesth Reanim.* août 2005;24(8):911-20.
8. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost JTH.* févr 2013;11(2):270-81.
9. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest.* févr 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
10. Chauleur C, Gris J-C, Seffert P, Mismetti P. [Latest developments on risk factors and prophylaxis of thromboembolic disease in obstetrics]. *Gynecol Obstet Fertil.* mai 2012;40(5):301-7.
11. Greer IA. Venous thromboembolism and anticoagulant therapy in pregnancy. *Gend Med.* 2005;2 Suppl A:S10-17.

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.* mai 1999;81(5):668-72.
13. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 15 juill 2005;106(2):401-7.
14. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 18 mai 1995;332(20):1330-5.
15. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol.* mai 1997;176(5):1062-8.
16. Bergeret S, Loffredo P, Bosson JL, Palot M, Seebacher J, Benhamou D, et al. Enquête nationale prospective sur les alternatives à l'analgésie péridurale obstétricale\*\*Ce travail a été présenté en partie à l'occasion du 40e Congrès national d'anesthésie et de réanimation, Paris, 24–27 septembre 1998. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 août 2000;19(7):530-9.
17. Gogarten W. Patient-controlled epidural analgesia is the technique of choice for epidural analgesia in labour. *Int J Obstet Anesth.* oct 2005;14(4):328-9.
18. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology.* févr 1997;86(2):277-84.
19. Bateman BT, Mhyre JM, Ehrenfeld J, Kheterpal S, Abbey KR, Argalious M, et al. The risk and outcomes of epidural hematomas after perioperative and obstetric epidural catheterization: a report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group Research Consortium. *Anesth Analg.* juin 2013;116(6):1380-5.
20. D'Angelo R, Smiley RM, Riley ET, Segal S. Serious complications related to obstetric anesthesia: the serious complication repository project of the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology.* juin 2014;120(6):1505-12.
21. Tryba M. European practice guidelines: thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* déc 1998;23(6 Suppl 2):178-82.
22. Horlocker T, Kopp S. Epidural hematoma after epidural blockade in the United States: it's not just low molecular heparin following orthopedic surgery anymore. *Anesth Analg.* juin 2013;116(6):1195-7.
23. Elahmadi B, Awab A, El Moussaoui R, El Hijri A, Azzouzi A, Alilou M. [Subdural hematoma complicating epidural anesthesia in vascular surgery]. *Pan Afr Med J.* 2014;18:231.
24. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Réanimation.* juill 2007;26(7-8):720-52.



25. 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.* déc 2010;27(12):999-1015.
26. Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, Carvalho B, Houle TT, Landau R. Neuraxial Anesthesia in Obstetric Patients Receiving Thromboprophylaxis With Unfractionated or Low-Molecular-Weight Heparin: A Systematic Review of Spinal Epidural Hematoma. *Anesth Analg.* juill 2017;125(1):223-31.
27. Butwick AJ, Carvalho B. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving anticoagulant and antithrombotic drugs. *Int J Obstet Anesth.* avr 2010;19(2):193-201.
28. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med.* févr 2010;35(1):64-101.
29. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* juin 2012;41(4):e1-15.
30. Boilot T, Raia-Barjat T, Ollier E, Chapelle C, Laporte S, Chauleur C. [Influence of anticoagulant therapy during pregnancy on the peripartum and anesthesia delivery terms]. *Gynecol Obstet Fertil.* août 2015;43(7-8):502-8.
31. Maslovitz S, Many A, Landsberg JA, Varon D, Lessing JB, Kupfermanc MJ. The safety of low molecular weight heparin therapy during labor. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* janv 2005;17(1):39-43.
32. Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg J-Y, Rodger M, Talbot DJ, Stinson J, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* déc 2011;159(2):293-9.
33. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* nov 2001;108(11):1134-40.
34. Andersen AS, Berthelsen JG, Bergholt T. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(1):15-21.
35. Knol HM, Schultinge L, Veeger NJGM, Kluin-Nelemans HC, Erwich JJHM, Meijer K. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res.* sept 2012;130(3):334-8.
36. Brennan DJ, Robson MS, Murphy M, O'Herlihy C. Comparative analysis of international cesarean delivery rates using 10-group classification identifies significant variation in spontaneous labor. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2009;201(3):308.e1-8.

37. Appropriate technology for birth. *Lancet Lond Engl.* 24 août 1985;2(8452):436-7.
38. Philippe A, Ruivard M, Auclair C, Accoceberry M, Bonnin M, Pouly J-L, et al. [Anticoagulation and peripartum management]. *Gynecol Obstet Fertil. mars* 2015;43(3):187-90.
39. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Sciscione AC, Hoffman MK. Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. *Obstet Gynecol. avr* 2005;105(4):698-704.
40. Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol. sept* 2000;107(9):1116-21.

**AUTEUR : Nom : LOUVEL**

**Prénom : Paul**

**Date de Soutenance : 10 octobre 2017**

**Titre de la Thèse :** Impact de deux procédures de gestion péri partum de l'anticoagulation curative sur le taux d'analgésie péri médullaire de l'accouchement. Etude avant/après à la maternité Jeanne de Flandre de Lille.

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement :** Anesthésie

**DES + spécialité :** Anesthésie Réanimation

**Mots-clés :**

**Contexte :** Chez les patientes anticoagulées par des héparines de bas poids moléculaires (HBPM) à dose curative (>100 UI/kg), un délai de 24h est nécessaire entre la dernière injection d'HBPM et la réalisation d'un geste d'analgésie péri médullaire (APM). 2 stratégies ont été mises en place selon l'époque, au CHRU de Lille pour permettre l'accès à l'APM à ces patientes. L'objectif de ce travail était d'étudier le taux de succès de prise en charge dans l'ensemble de la population et de comparer le taux de succès des 2 stratégies mises en place.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à la maternité du CHRU de Lille entre 2009 et 2015. Le succès de la prise en charge était défini dans notre étude par un accouchement voie basse, sous APM, sans hémorragie de la délivrance (HDD), travail prolongé ou récurrence de thrombose veineuse. Une valeur de  $p < 0,05$  définit le seuil de significativité.

**Résultats :** 62 patientes ont été incluses dans l'étude, et ont été séparées en 2 groupes selon la période (groupe 1 : 2009-2011, groupe 2 : 2012-2015) ou chaque protocole était mis en place. Le taux de succès dans l'ensemble de notre population était de 53% et nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les 2 groupes (57% vs 51%  $p = 0,658$ ). Nos résultats montraient également l'absence de différence significative entre les 2 groupes pour le type de prise en charge et les complications anesthésiques (AG), obstétricales (césarienne, HDD, travail prolongé, extractions instrumentales), périnatales ou médicales.

**Conclusion :** La mise en place de protocoles de gestion de l'anticoagulation curative en per partum a permis à 53% de nos patientes de bénéficier d'un accouchement sous APM sans complications périnatales majeures. Il n'y avait pas de différences significatives entre les 2 groupes sur nos critères de jugement. Ces résultats, bien que présentant un manque de puissance, apportent un éclairage nouveau sur la prise en charge de ces patientes.

**Composition du Jury :**

**Président : M. le professeur Gilles LEBUFFE**

**Assesseurs :**

**M. le professeur Damien SUBTIL**

**Mme. le professeur Sophie SUSEN**

**M. le docteur Pierre RICHART**

**Mme. le docteur Anne-Sophie BOUTHORS**