

# Thromboembolie veineuse et traitement antithrombotique pendant la grossesse

La présente directive clinique a été rédigée par le groupe de travail sur la directive clinique traitant de la TEV pendant la grossesse, analysée par le comité de médecine fœto-maternelle et le comité consultatif des médecins de famille, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## AUTEURS PRINCIPAUX

Wee-Shian Chan, MD, Vancouver (C.-B.)

Evelyne Rey, MD, Montréal (Québec)

Nancy E. Kent, MD, Vancouver (C.-B.)

## GROUPE DE TRAVAIL SUR LA DIRECTIVE CLINIQUE TRAITANT DE LA TEV PENDANT LA GROSSESSE

Wee-Shian Chan, MD (coprésidente), Vancouver (C.-B.)

Nancy E. Kent, MD (coprésidente), Vancouver (C.-B.)

Evelyne Rey, MD (coprésidente), Montréal (Québec)

Thomas Corbett, MD, Edmonton (Alb.)

Michèle David, MD, Montréal (Québec)

M. Joanne Douglas, MD, Vancouver (C.-B.)

Paul S. Gibson, MD, Calgary (Alb.)

Laura Magee, MD, Vancouver (C.-B.)

Marc Rodger, MD, Ottawa (Ont.)

Reginald E. Smith, Pharm D, Victoria (C.-B.)

Tous les collaborateurs nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

## Résumé

**Objectif :** Présenter une approche, fondée sur les données actuelles, envers le diagnostic, la prise en charge et la thromboprophylaxie de la thromboembolie veineuse pendant la grossesse et la période postpartum.

**Résultats :** La littérature publiée a été récupérée par l'intermédiaire de recherches menées dans PubMed, Medline, CINAHL et *The Cochrane Library* entre novembre 2011 et juillet 2013 au moyen d'un vocabulaire contrôlé (p. ex. « pregnancy », « venous thromboembolism », « deep vein thrombosis », « pulmonary embolism », « pulmonary thrombosis ») et de mots clés (p. ex. « maternal morbidity », « pregnancy complications », « thromboprophylaxis », « antithrombotic therapy ») appropriés. Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles publiés en anglais ou en français. Aucune restriction n'a été imposée en matière de dates. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

**Valeurs :** La qualité des résultats est évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

## Recommandations

1. La tenue d'un examen objectif s'avère requise lorsque la présence d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire est soupçonnée sur le plan clinique. (II-2A)
2. Pour diagnostiquer la présence d'une thrombose veineuse profonde, il est recommandé d'avoir recours à une échographie; lorsque l'examen initial donne des résultats négatifs, il est recommandé de mener une nouvelle échographie à au moins une reprise au cours des sept jours suivants. Dans le cadre de chacun des examens, l'intégralité du système veineux (de la veine iliaque externe à la veine poplitée) doit être visualisée et des manœuvres de compression doivent être appliquées de la veine fémorale à la veine poplitée. (II-2B)
3. Pour diagnostiquer la présence d'une embolie pulmonaire, tant la scintigraphie de ventilation-perfusion que l'angiographie

J Obstet Gynaecol Can 2014;36(6):e1–e32

**Mots clés :** Venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thromboprophylaxis, assisted reproductive technology, heparin, neuraxial analgesia, adverse pregnancy outcomes, pregnancy or puerperal complications

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

**Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs**

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

\*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>187</sup>.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>187</sup>.

par tomодensitométrie peuvent être utilisées. (II-2A) Chez les femmes enceintes, la scintigraphie de ventilation-perfusion constitue le test à privilégier. (III-B)

4. Ni la seule détermination du taux de D-dimères ni l'application de règles de prédiction cliniques ne devraient être utilisées pour écarter la présence possible d'une thromboembolie veineuse chez les femmes enceintes sans avoir recours à un examen objectif. (III-D)
5. Les femmes enceintes ayant obtenu un diagnostic de thromboembolie veineuse aiguë devraient être hospitalisées ou encore faire l'objet d'un suivi étroit en clinique externe au cours des deux premières semaines suivant l'établissement du diagnostic initial. (III-C)
6. L'héparine de bas poids moléculaire est l'agent pharmacologique à privilégier, par rapport à l'héparine non fractionnée, pour la prise en charge de la thromboembolie veineuse pendant la grossesse. (II-2A)
7. Il est extrêmement rare de constater une thrombocytopénie induite par l'héparine chez les femmes enceintes. La consultation d'un hématologue ou d'un spécialiste de la thrombose est recommandée au moment d'envisager l'utilisation d'héparanoïdes pour la prise en charge d'une thromboembolie veineuse, le cas échéant. (II-3B)
8. L'utilisation d'antagonistes de la vitamine K pour la prise en charge de la thromboembolie veineuse pendant la grossesse ne devrait être envisagée que dans des circonstances exceptionnelles. (II-2A)
9. Nous nous prononçons contre l'utilisation des inhibiteurs du facteur Xa et des inhibiteurs directs de la thrombine administrés par voie orale pour la prise en charge de la thromboembolie veineuse pendant la grossesse. (III-D)
10. Pour la prise en charge de la thromboembolie veineuse aiguë pendant la grossesse, nous recommandons le respect de la

posologie recommandée par le fabricant pour chacune des héparines de bas poids moléculaire, en fonction du poids actuel de la patiente. (II-1A) L'héparine de bas poids moléculaire peut être administrée une ou deux fois par jour, selon l'agent sélectionné. (III-C)

11. Chez les femmes enceintes dont le traitement initial fait appel à de l'héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique, la numération plaquettaire devrait être déterminée au départ, puis l'être à nouveau une semaine plus tard, aux fins du dépistage de la thrombocytopénie induite par l'héparine. (III-C)
12. Chez les femmes enceintes qui présentent une thromboembolie veineuse aiguë, nous recommandons la mise en œuvre d'une anticoagulation thérapeutique pendant au moins trois mois. (I-A)
13. À la suite du traitement initial, l'intensité de l'anticoagulation peut être atténuée en passant à une dose intermédiaire ou prophylactique pour le reste de la grossesse et pour une période d'au moins six semaines à la suite de l'accouchement. (III-C)
14. Chez les femmes enceintes qui présentent une thrombose veineuse profonde aiguë proximale de la jambe, l'utilisation de bas de contention gradués peut être envisagée pour le soulagement des symptômes. (III-C)
15. Le recours à la thrombolyse pendant la grossesse ne devrait être envisagé qu'en présence d'une embolie pulmonaire massive ou d'une thrombose veineuse profonde menaçant l'intégrité d'un membre. (III-C)
16. Les filtres de veine cave ne devraient être utilisés que chez les femmes enceintes qui présentent une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire aiguë et des contre-indications à l'anticoagulation. (III-C)
17. Une veinographie par tomодensitométrie et/ou une imagerie par résonance magnétique devraient être menées pour écarter la présence possible (lorsque celle-ci est soupçonnée) d'une thrombose veineuse cérébrale. (I-C)

18. Une anticoagulation faisant appel à une dose thérapeutique devrait être mise en œuvre lorsque la présence d'une thrombose veineuse cérébrale est confirmée. (II-2A)
19. À la suite d'une thrombose veineuse cérébrale, la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie devrait être envisagée dans le cadre des grossesses subséquentes. (II-1C)
20. Dans les cas de thrombophlébite superficielle, une échographie de compression devrait être menée pour écarter la présence possible d'une thrombose veineuse profonde; (II-2A) de plus, une échographie de compression devrait être menée à nouveau lorsqu'une aggravation de la phlébite mène les fournisseurs de soins à soupçonner la présence d'une propagation proximale. (III-C)
21. L'administration d'héparine de bas poids moléculaire (selon des doses prophylactiques ou intermédiaires) pendant de 1 à 6 semaines est recommandée chez les femmes qui présentent une thrombophlébite superficielle bilatérale, chez les femmes très symptomatiques et chez les femmes qui présentent une thrombophlébite superficielle située à  $\leq 5$  cm du système veineux profond (jonctions saphénofémorale et saphéno-poplitée) ou affectant  $\geq 5$  cm d'une veine. (I-A)
22. La seule mise en œuvre d'une observation est recommandée chez les femmes présentant une thrombophlébite superficielle qui sont exposées à de faibles risques de thrombose veineuse profonde et chez les femmes qui ne nécessitent pas la mise en œuvre d'une maîtrise des symptômes. Ces femmes devraient faire l'objet d'un suivi clinique mené dans les sept à dix jours; de plus, une nouvelle échographie de compression devrait être menée chez ces femmes dans un délai d'une semaine. (I-A)
23. La tomodensitométrie et/ou l'imagerie par résonance magnétique (avec ou sans angiographie) sont les modalités d'imagerie de référence pour ce qui est d'écarter la présence possible d'une thrombose de la veine ovarienne. (II-2A)
24. Lorsque la présence d'une thrombose de la veine ovarienne est confirmée, nous recommandons l'administration d'antibiotiques à large spectre par voie parentérale; nous recommandons également que ce traitement se poursuive pendant au moins 48 heures à la suite de la défervescence et de l'amélioration clinique. (II-2A) Une antibiothérapie de plus longue durée s'avère nécessaire en présence d'une septicémie ou d'infections compliquées. (III-C)
25. Lorsque la présence d'une thrombose de la veine ovarienne est confirmée, la mise en œuvre d'une anticoagulation (selon des doses thérapeutiques) pourrait être envisagée pendant de 1 à 3 mois. (III-C)
26. Le dépistage systématique de toutes les thrombophilies héréditaires chez toutes les femmes connaissant un premier épisode de thromboembolie veineuse diagnostiqué pendant la grossesse ne s'avère pas indiqué. (III-C)
27. Le dépistage des déficits en protéine S, en protéine C et en antithrombine s'avère indiqué à la suite d'un épisode de thromboembolie veineuse pendant la grossesse, en présence d'antécédents familiaux où figurent ces thrombophilies particulières ou lorsqu'une thrombose se manifeste à un endroit inhabituel. (III-C)
28. Le dépistage des anticorps antiphospholipides s'avère indiqué lorsque les résultats d'un tel dépistage affecteraient la durée de l'anticoagulation. (III-C)
29. Une évaluation du risque personnel de connaître une thromboembolie veineuse devrait être menée avant toutes les grossesses et une fois la présence d'une grossesse confirmée; une telle évaluation devrait également être menée à nouveau tout au long de la grossesse, au fur et à mesure que se manifestent de nouvelles situations cliniques. Les préférences et les valeurs de la patiente devraient être prises en considération lorsque l'on envisage d'avoir recours à la thromboprophylaxie antepartum. (III-B)
30. Les femmes qui sont exposées à un risque accru devraient être avisées des symptômes de la thromboembolie veineuse. (III-B)
31. L'héparine de bas poids moléculaire est l'agent pharmacologique à privilégier, par rapport à l'héparine non fractionnée, aux fins de la thromboprophylaxie antepartum. (III-A) Les doses d'héparine de bas poids moléculaire devraient être utilisées conformément aux recommandations des fabricants. (III-C)
32. L'administration systématique d'un agent anti-Xa et la surveillance du taux de plaquettes ne sont pas recommandées lorsque la patiente fait l'objet d'une thromboprophylaxie selon une dose prophylactique. (II-2E)
33. Nous recommandons la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie thérapeutique au cours de la grossesse dans les situations suivantes :

- a. une anticoagulation thérapeutique à long terme a été utilisée avant la grossesse en raison d'une indication persistante; (III-B)

## ABRÉVIATIONS

AAS	acide acétylsalicylique
AFD	AAS à faible dose
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
ASRA	<i>American Society of Regional Anesthesia</i>
AT	antithrombine
ATDM	angiographie par TDM
EGC	échographie de compression
EP	embolie pulmonaire
FVL	facteur V de Leiden
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HNF	héparine non fractionnée
IMC	indice de masse corporelle
IRM	imagerie par résonance magnétique
LED	lupus érythémateux disséminé
MGP	mutation du gène 20210A de la prothrombine
PC	protéine C
PS	protéine S
RCIU	retard de croissance intra-utérin
SAPL	syndrome des antiphospholipides
SHO	syndrome d'hyperstimulation ovarienne
TCA	temps de céphaline activée
TDM	tomodensitométrie
TEV	thromboembolie veineuse
TIH	thrombocytopenie induite par l'héparine
TPA	techniques de procréation assistée
TVC	thrombose veineuse cérébrale
TVP	thrombose veineuse profonde
TS	thrombophlébite superficielle
TVO	thrombose de la veine ovarienne
VQ	ventilation/perfusion

- b. des antécédents personnels de multiples thromboembolies veineuses. (III-B)
34. Nous recommandons la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie intermédiaire ou thérapeutique au cours de la grossesse dans la situation suivante :
- a. des antécédents personnels de thromboembolie veineuse et de thrombophilie à risque élevé (déficit en antithrombine, syndrome des antiphospholipides) n'ayant pas auparavant fait l'objet d'un traitement d'anticoagulation. (III-B)
35. Nous recommandons la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie selon une dose prophylactique au cours de la grossesse dans les situations suivantes (risque absolu > 1 %) :
- a. des antécédents personnels de thromboembolie veineuse non provoquée; (II-2A)
- b. des antécédents personnels de thromboembolie veineuse associée aux contraceptifs oraux ou à la grossesse; (II-2A)
- c. des antécédents personnels de thromboembolie veineuse provoquée et de quelque thrombophilie à faible risque que ce soit; (I-A)
- d. la présence d'un facteur V de Leiden homozygote asymptomatique; (II-2A)
- e. la présence d'une mutation du gène 20210A de la prothrombine homozygote asymptomatique; (III-B)
- f. la présence d'une thrombophilie combinée asymptomatique; (III-B)
- g. la présence d'un déficit en antithrombine asymptomatique; (III-B)
- h. la tenue d'une chirurgie non obstétricale pendant la grossesse, s'accompagnant d'une thromboprophylaxie dont la durée dépend de l'intervention et de la patiente; (III-B)
- i. un allègement strict antepartum pendant  $\geq 7$  jours chez une femme dont l'indice de masse corporelle était  $> 25 \text{ kg/m}^2$  au moment de sa première consultation prénatale. (II-2B)
36. La mise en œuvre d'une thromboprophylaxie antepartum en raison de la présence isolée d'un des facteurs de risque associés à la grossesse n'est pas recommandée. (III-E)
37. La mise en œuvre d'une thromboprophylaxie antepartum devrait être envisagée en présence de multiples facteurs de risque cliniques ou associés à la grossesse lorsque l'on estime que le risque absolu global de TEV est supérieur à 1 %, particulièrement chez les patientes qui sont hospitalisées en vue d'un allègement. (II-2B)
38. La mise en œuvre systématique d'une thromboprophylaxie ne s'avère pas nécessaire chez toutes les femmes qui subissent un déclenchement de l'ovulation. (III-C)
39. Lorsque le recours aux techniques de procréation assistée donne lieu à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave, nous recommandons la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie à l'héparine de bas poids moléculaire pour une durée d'au moins 8 à 12 semaines à la suite de la résolution de ce syndrome. (III-B)
40. La mise en œuvre d'une thromboprophylaxie à l'héparine de bas poids moléculaire devrait être envisagée, au moment de la stimulation ovarienne, chez toutes les femmes exposées à un risque accru de thromboembolie veineuse qui ont recours à des techniques de procréation assistée. (III-B)
41. Les femmes qui en viennent à présenter une thromboembolie veineuse en association avec le recours aux techniques de procréation assistée, mais qui n'obtiennent pas une grossesse dans le cadre du cycle en question, devraient être traitées au moyen d'une anticoagulation thérapeutique pendant au moins trois mois. (II-3A) Les femmes qui obtiennent une grossesse dans le cadre du cycle de procréation assistée en question devraient être traitées conformément aux recommandations 12 et 13 traitant de la présence d'une thromboembolie veineuse aiguë pendant la grossesse. (I-A, III-C)
42. Les femmes faisant l'objet d'une anticoagulation thérapeutique ou administrée selon une dose prophylactique ou intermédiaire devraient être avisées de leurs options en matière d'analgésie / anesthésie avant l'accouchement. (III-B)
43. À terme (37 semaines), le passage de l'héparine de bas poids moléculaire thromboprophylactique à l'héparine non fractionnée administrée selon une dose prophylactique pourrait être envisagé de façon à permettre l'offre d'un plus grand nombre d'options en matière d'analgésie pendant le travail. (III-L)
44. Le traitement à l'héparine non fractionnée ou à l'héparine de bas poids moléculaire administrée selon une dose prophylactique ou intermédiaire doit être suspendu à l'apparition spontanée du travail ou au cours de la journée précédant la tenue planifiée d'un déclenchement du travail ou d'une césarienne. (II-3B)
45. Une numération plaquettaire récente devrait être disponible au moment de l'admission en salle de travail ou avant la tenue d'une césarienne pour les femmes qui ont reçu ou qui reçoivent des anticoagulants. (III-B)
46. Chez les femmes qui reçoivent de l'héparine de bas poids moléculaire, une anesthésie centrale peut être administrée comme suit :
- a. dose prophylactique : de 10 à 12 heures après la dernière dose, au minimum; (III-B)
- b. dose thérapeutique : 24 heures à la suite de la dernière dose. (III-B)
47. Chez les femmes qui reçoivent de l'héparine non fractionnée, une anesthésie centrale peut être administrée comme suit :
- a. dose prophylactique (maximum 10 000 U/jour) : sans délai; (III-B)
- b. perfusion thérapeutique : au moins 4 heures après l'arrêt de la perfusion et lorsque le temps de céphaline activée est normal; (III-B)
- c. héparine non fractionnée sous-cutanée à dose thérapeutique : lorsque le temps de céphaline activée est normal (cela pourrait prendre 12 heures ou plus à la suite de la dernière injection). (III-B)
48. La mise en œuvre d'une anesthésie centrale doit être évitée chez les femmes ayant fait l'objet d'une anticoagulation exhaustive ou en présence de symptômes indiquant une altération de la coagulation. (II-3A)
49. Le retrait d'un cathéter péridural / rachidien laissé *in situ* postpartum ne devrait être effectué que 4 heures, de 10 à 12 heures ou 24 heures à la suite de l'administration d'héparine non fractionnée à dose prophylactique (maximum 10 000 U/jour), d'héparine de bas poids moléculaire à dose prophylactique (une seule dose quotidienne) ou d'héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique, respectivement, ou, dans le cas de l'administration d'héparine non fractionnée à dose thérapeutique, que lorsque le temps de céphaline activée est normal. (II-3B)
50. L'administration d'héparine de bas poids moléculaire à dose prophylactique (une seule dose quotidienne) peut être démarrée ou redémarrée quatre heures après le retrait d'un cathéter péridural / rachidien, pour autant que l'on constate une récupération neurologique totale et l'absence de symptômes indiquant des saignements évolutifs ou une coagulopathie. (III-B)

51. L'administration d'héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique peut être démarrée ou redémarrée au moins 24 heures après un bloc central en injection unique et au moins 4 heures après le retrait d'un cathéter péridural / rachidien, pour autant que l'on constate une récupération neurologique totale et l'absence de symptômes indiquant des saignements évolutifs ou une coagulopathie. (III-B)
52. L'administration d'héparine non fractionnée par voie sous-cutanée peut être démarrée ou redémarrée au moins 1 heure après un bloc central en injection unique, pour autant que l'on constate une récupération neurologique totale et l'absence de symptômes indiquant des saignements évolutifs ou une coagulopathie. (III-B)
53. N'administrez pas des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (acide acétylsalicylique ou anti-inflammatoires non stéroïdiens) et de l'héparine de façon concomitante lorsqu'un cathéter péridural / rachidien est laissé *in situ* postpartum. (III-D)
54. Les femmes qui reçoivent une anticoagulation thérapeutique et qui ont subi une anesthésie centrale devraient faire l'objet d'une surveillance étroite visant l'apparition possible d'un hématome spinal. (III-B)
55. La mise en œuvre universelle d'une thromboprophylaxie postpartum n'est pas recommandée. (III-D)
56. Cherchez à déterminer la présence d'un risque accru de thromboembolie veineuse postpartum après chaque accouchement, en fonction des facteurs de risque antepartum, intrapartum et postpartum, et répétez le processus au fur et à mesure que se manifestent de nouvelles situations cliniques. (II-2B)
57. L'héparine de bas poids moléculaire est l'agent pharmacologique à privilégier, par rapport à l'héparine non fractionnée, aux fins de la thromboprophylaxie postpartum. (III-A) Les doses d'héparine de bas poids moléculaire devraient être utilisées conformément aux recommandations des fabricants. (III-C)
58. La mise en œuvre d'une thromboprophylaxie postpartum pharmacologique est recommandée dans les situations suivantes :
- Présence d'un des facteurs de risque suivants (chacun de ces facteurs de risque donnant lieu à un risque absolu de thromboembolie veineuse > 1 %) :
- quelque antécédent de thromboembolie veineuse que ce soit; (II-2A)
  - quelque thrombophilie à risque élevé que ce soit : syndrome des antiphospholipides, déficit en antithrombine, présence d'une mutation du gène 20210A de la prothrombine ou d'un facteur V de Leiden homozygote, thrombophilie combinée; (II-2B)
  - alitement strict avant l'accouchement pendant 7 jours ou plus; (II-2B)
  - perte sanguine peripartum ou postpartum > 1 litre ou remplacement des produits sanguins et tenue concomitante d'une chirurgie postpartum; (II-2B)
  - infection peripartum / postpartum. (II-2B)
59. La mise en œuvre d'une thromboprophylaxie postpartum devrait être envisagée en présence de multiples facteurs de risque cliniques ou associés à la grossesse, lorsque l'on estime que le risque absolu global est supérieur à 1 % :
- présence de deux des facteurs de risque suivants (chacun de ces facteurs de risque donnant lieu à un risque absolu de thromboembolie veineuse < 1 %) :
    - indice de masse corporelle  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> au moment de la première consultation antepartum; (II-2B)
    - fait de fumer > 10 cigarettes/jour pendant la période antepartum; (II-2B)
    - prééclampsie; (II-2B)
    - retard de croissance intra-utérin; (II-2B)
    - placenta prævia; (II-2B)
    - césarienne d'urgence; (II-2B)
    - perte sanguine peripartum ou postpartum > 1 litre ou remplacement des produits sanguins; (II-2B)
    - quelque thrombophilie à faible risque que ce soit : déficit en PC ou en PS, présence d'une mutation du gène 20210A de la prothrombine ou d'un facteur V de Leiden hétérozygote; (III-B)
    - cardiopathie maternelle, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, varices, diabète gestationnel; (III-B)
    - accouchement préterme; (III-B)
    - mortinaissance. (III-B)
  - présence d'au moins trois des facteurs de risque suivants (chacun de ces facteurs de risque donnant lieu à un risque absolu de thromboembolie veineuse < 1 %) :
    - âge > 35 ans; (II-2B)
    - parité  $\geq 2$ ; (II-2B)
    - utilisation de quelque technique de procréation assistée que ce soit; (II-2B)
    - grossesse multiple; (II-2B)
    - décollement placentaire; (II-2B)
    - rupture prématurée des membranes; (II-2B)
    - césarienne planifiée; (II-2B)
    - cancer maternel. (III-B)
60. L'utilisation d'appareils de compression pneumatique intermittente ou séquentielle constitue une solution de rechange lorsque l'héparine est contre-indiquée pendant la période postpartum. Lorsque le risque de thromboembolie veineuse postpartum est élevé, ces appareils peuvent être utilisés conjointement avec de l'héparine de bas poids moléculaire ou de l'héparine non fractionnée. (III-B)
61. Les femmes qui présentent des facteurs de risque évolutifs et persistants devraient faire l'objet d'une thromboprophylaxie postpartum pendant au moins six semaines à la suite de l'accouchement. (II-3B)
62. Les femmes qui présentent des facteurs de risque antepartum ou intrapartum transitoires devraient faire l'objet d'une thromboprophylaxie postpartum jusqu'à l'obtention de leur congé de l'hôpital ou pendant jusqu'à deux semaines à la suite de l'accouchement. (III-C)
63. Le dépistage universel des thrombophilies n'est pas indiqué chez les femmes qui connaissent des issues de grossesse indésirables (prééclampsie grave, retard de croissance intra-utérin, mortinaissance). (II-2D)
64. Les femmes qui connaissent des pertes fœtales tardives ou des fausses couches récurrentes devraient faire l'objet d'un dépistage visant le syndrome des antiphospholipides. (I-B)
65. L'utilisation d'acide acétylsalicylique à faible dose (avec ou sans héparine de bas poids moléculaire) est recommandée pendant la grossesse pour les femmes chez qui la présence du syndrome des antiphospholipides est confirmée. (I-C)

66. Lorsque la présence du syndrome des antiphospholipides n'a pas été confirmée, l'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique à faible dose et d'héparine de bas poids moléculaire n'est pas recommandée chez les femmes qui présentent des antécédents de fausses couches récurrentes. (I-E)
67. L'héparine de bas poids moléculaire ne devrait pas être utilisée de façon systématique aux fins de l'atténuation du risque de complications à médiation placentaire récurrentes chez les femmes qui présentent ou non une thrombophilie (en l'absence du syndrome des antiphospholipides). (I-C)

Le résumé du présent document a été  
publié antérieurement dans :

J Obstet Gynaecol Can 2014;36(6):554-558

## INTRODUCTION

La présente directive clinique résume les données disponibles et la qualité des résultats probants en vue d'offrir des approches pratiques envers le diagnostic, la prise en charge et la prévention de la TEV pendant la grossesse. La TEV demeure une cause importante de morbidité et de mortalité maternelles au Canada, l'incidence globale de la TVP et de l'EP se situant à 12,1 par 10 000 et à 5,4 par 10 000 grossesses, respectivement<sup>1</sup>. La TEV se manifeste à un taux de 5,4 par 10 000 grossesses pendant la période antepartum, de 7,2 par 10 000 grossesses pendant la période peripartum et de 4,3 par 10 000 grossesses pendant la période postpartum<sup>1</sup>. Ces taux concordent avec ceux que signale la littérature publiée à l'échelle internationale<sup>2-4</sup>. Les premier et deuxième trimestres de la grossesse sont exposés à des risques similaires en matière de TVP, tandis qu'un risque accru est constaté pendant le troisième trimestre et les trois premières semaines de la période postpartum<sup>5,6</sup>. L'EP se manifeste plus couramment pendant la période postpartum; son incidence décline après les six premières semaines<sup>3,7</sup>.

La présente directive clinique passe en revue, de façon séquentielle, les composantes clés de l'atténuation du risque de TEV pendant la grossesse (dont l'établissement d'un diagnostic précis de TVP et d'EP et leur prise en charge, la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie antepartum pour les patientes chez qui cela s'avère approprié, la prise en charge peripartum des anticoagulants et la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie postpartum) et se termine par une discussion au sujet de l'utilisation d'héparine aux fins de la prévention des issues de grossesse indésirables.

La prise de décisions quant à la prise en charge de chaque patiente peut s'avérer difficile et complexe. Dans la mesure du possible, la présente directive clinique tente de résumer et d'organiser les données existantes qui soutiennent les recommandations; elle a été rédigée de façon à s'inscrire

en complémentarité avec les autres directives cliniques internationales traitant du sujet<sup>8-15</sup>.

## THROMBOEMBOLIE VEINEUSE AIGÛE PENDANT LA GROSSESSE

En raison des influences hormonales qui s'exercent sur le tonus vasculaire et des effets de compression qui s'exercent sur les veines au fur et à mesure de l'augmentation du volume utérin, la TVP se manifeste généralement dans les membres inférieurs pendant la grossesse, la jambe gauche présentant une prédisposition particulière à cet égard (de 70 % à 80 %)<sup>16,17</sup>. Contrairement à la façon dont elles se manifestent chez les patientes n'étant pas enceintes, les TVP sont souvent confinées à la veine iliaque et/ou fémorale pendant la grossesse (61 %)<sup>18</sup>. Par conséquent, les approches diagnostiques dont l'utilisation est préconisée chez les patientes n'étant pas enceintes doivent être modifiées en vue de leur utilisation pendant la grossesse<sup>8</sup>.

### Diagnostic de TEV pendant la grossesse

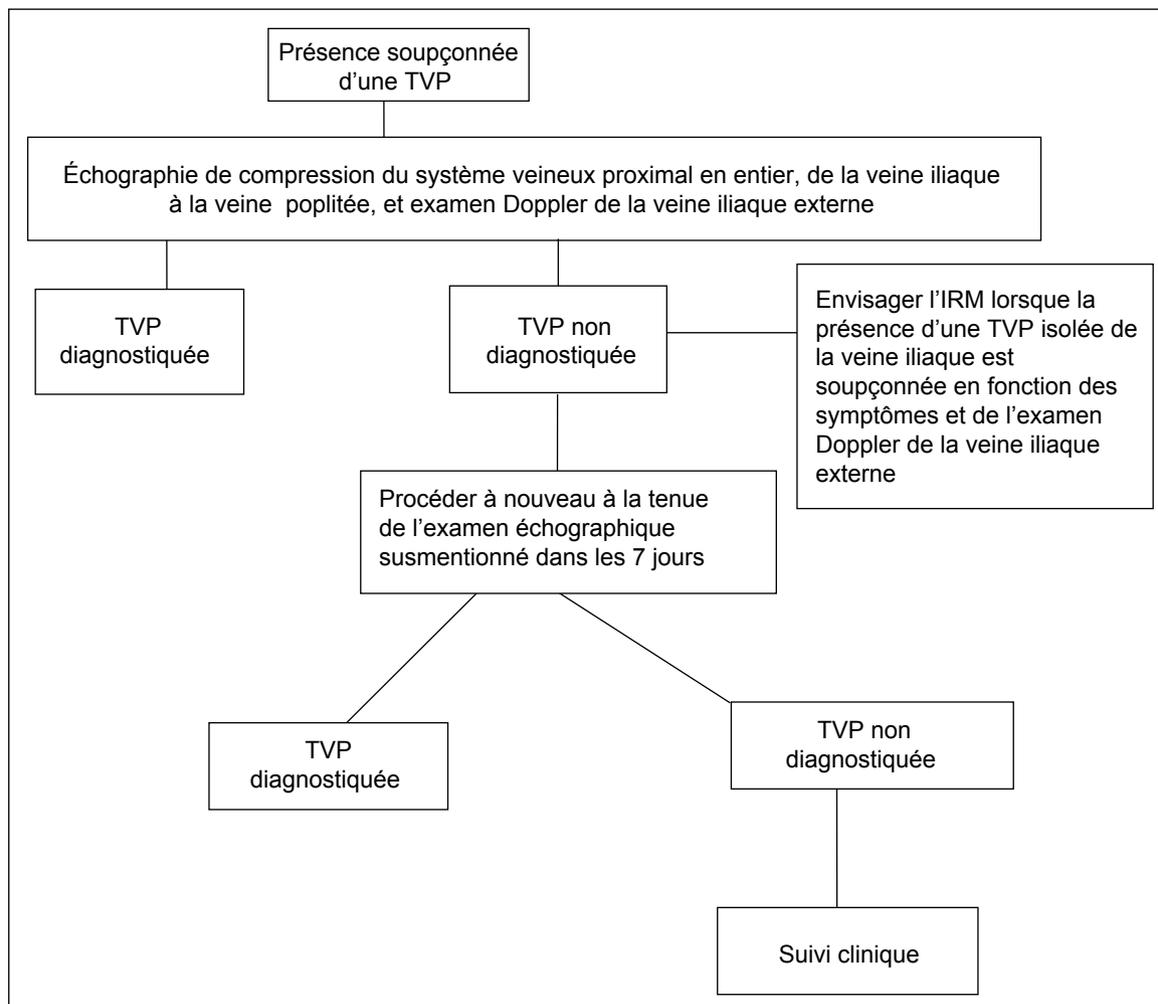
Chez les patientes n'étant pas enceintes, les approches diagnostiques visant la TEV font appel à une combinaison de règles de prédiction cliniques structurées et validées, avec ou sans recours à la détermination du taux de D-dimères, le tout étant suivi par la tenue d'un examen objectif au moyen d'une EGC<sup>8</sup>. L'extrapolation de la même approche à la grossesse est difficile puisque :

1. les règles de prédiction structurées n'ont pas été validées chez les femmes enceintes,
2. la présentation anatomique de la TVP chez les femmes enceintes (généralement dans les membres inférieurs) pourrait affecter la sensibilité de l'EGC<sup>18</sup> et
3. les seuils de taux de D-dimères actuellement validés sont d'une utilité limitée<sup>19,20</sup>.

Bien que l'utilisation potentielle d'une règle de prédiction structurée et de seuils de D-dimères propres à la grossesse ait été signalée<sup>21-23</sup>, ni l'une ni l'autre de ces modalités ne devraient pour l'instant être utilisées seules ou en combinaison pour diagnostiquer la TEV ou en écarter la présence, et ce, jusqu'à ce que d'autres études de validation soient tenues.

L'algorithme diagnostique que nous recommandons pour ce qui est de la TVP pendant la grossesse apparaît à la Figure 1. Lorsque l'on soupçonne la présence d'une TVP chez une femme enceinte, cette dernière devrait faire l'objet d'une échographie comprenant la visualisation directe du système veineux proximal en entier, de la veine iliaque à la veine poplitée<sup>24</sup>. Des études Doppler devraient être menées au niveau de la veine iliaque pour

Figure 1 Algorithme visant le diagnostic de la thrombose veineuse profonde chez les patientes enceintes



que l'on puisse s'assurer de la présence d'un débit. Des manœuvres de compression devraient être mises en œuvre le long du système veineux en entier, de la veine fémorale à la veine poplitée. La sensibilité et le coefficient de prévision d'un test négatif de cette méthode sont de 90,9 % (IC à 95 %, 69,4 - 98,4) et de 98,9 % (IC à 95 %, 95,5 - 99,8), respectivement<sup>24</sup>. Nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de données probantes publiées suffisantes pour soutenir l'innocuité de la tenue d'un seul examen échographique pour ce qui est des femmes enceintes chez qui l'on soupçonne la présence d'une TVP. Ainsi, nous recommanderions la tenue à nouveau d'un examen faisant appel à l'EGC et à l'imagerie Doppler (tel que susmentionné) au moins à une autre reprise au cours des sept jours suivants, lorsque les résultats de l'étude initiale sont négatifs. Lorsque la présence d'une obstruction isolée de la veine iliaque (c.-à-d. l'absence de débit) est soupçonnée au moment de l'examen Doppler, deux options s'offrent à nous :

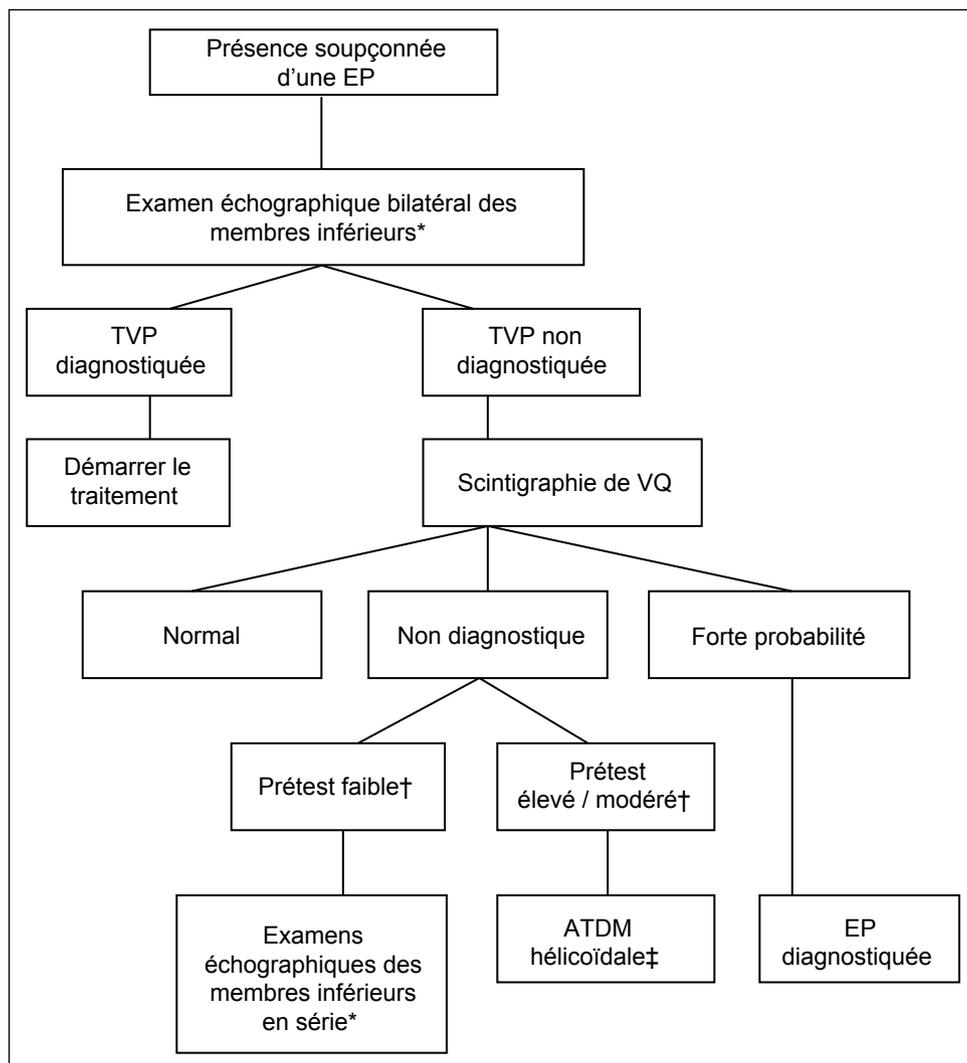
1. mettre en œuvre une anticoagulation thérapeutique suivie de la tenue d'une nouvelle EGC de 2 à 3 jours plus tard ou
2. procéder à une IRM.

L'option choisie dépend des préférences de la patiente, de la disponibilité de l'expertise requise et de l'accès à l'imagerie. La spécificité et la sensibilité de l'IRM et les modalités de la technique à utiliser pour diagnostiquer la TVP pendant la grossesse demeurent incertaines<sup>25,26</sup>.

En présence de soupçons cliniques en ce qui concerne l'EP, l'établissement d'un diagnostic définitif nécessite le recours à l'imagerie diagnostique. Plusieurs facteurs devraient être pris en considération au moment de choisir d'avoir recours à la scintigraphie de VQ ou à l'ATDM :

1. les risques maternels et fœtaux associés à ces tests (rayonnement et produit de contraste),

**Figure 2** Algorithme visant le diagnostic de l'embolie pulmonaire chez les patientes enceintes au moyen de la scintigraphie de VQ privilégiée



\*L'échographie bilatérale devrait comprendre l'examen des veines iliaques au moyen de manœuvres Doppler

†Prétest déterminé par l'évaluation subjective du clinicien

‡La modification du protocole de TDM hélicoïdale devrait être envisagée pour les patientes enceintes

2. la sensibilité de ces tests et
3. leur disponibilité.

Tant en ce qui concerne la scintigraphie de VQ que l'ATDM, le risque dû aux rayonnements calculé auquel est exposé le fœtus est faible, les intensités d'exposition se situant en deçà du seuil de 50 mGy (soit le seuil utilisé pour ce qui est du risque de voir subséquemment apparaître des tumeurs malignes de l'enfance)<sup>27-29</sup>. La dose de rayonnement minimale calculée à laquelle chaque sein est exposé chez une femme moyenne de 60 kg est de 20 à 35 mGy, dans le cas de l'ATDM, et de 0,28 mGy, dans celui de la scintigraphie de VQ<sup>30,31</sup>. Bien que nous n'en sachions peu au sujet des effets à long terme de

l'exposition aux rayonnements sur le tissu mammaire pendant la grossesse, nous disposons de données qui lient les interventions d'imagerie à une hausse du risque de cancer du sein<sup>32</sup>. Le produit de contraste iodé dont l'utilisation est nécessaire aux fins de la tenue d'une angiographie par tomodynamométrie pour diagnostiquer l'EP traverse le placenta et peut théoriquement donner lieu à une hypothyroïdie fœtale ou néonatale. Toutefois, ce risque ne s'est pas avéré significatif dans le cadre d'une étude observationnelle ayant porté sur plus de 300 grossesses<sup>33</sup>.

Pendant la grossesse, la sensibilité et les coefficients de prévision d'un test négatif constatés pour ce qui est de l'ATDM et de la scintigraphie de VQ semblent être

élevés, en utilisant le résultat clinique à titre de critère de substitution<sup>34-38</sup>. Bien que la spécificité de l'ATDM pendant la grossesse ne puisse être établie, des études menées auprès de patientes n'étant pas enceintes semblent indiquer que l'ATDM pourrait être moins spécifique chez les jeunes patientes<sup>39</sup>. La décision d'avoir recours à l'ATDM ou à la scintigraphie de VQ est également déterminée par la disponibilité et l'expertise locales. La technique d'ATDM qui est utilisée pour diagnostiquer l'EP chez les patientes n'étant pas enceintes devrait être modifiée, puisque de 5 % à 36 % des interventions d'ATDM peuvent s'avérer inadéquates pendant la grossesse en raison de changements physiologiques<sup>32,40-42</sup>. Nous préconisons actuellement l'utilisation de la scintigraphie de VQ à titre de test diagnostique pendant la grossesse, dans la mesure du possible, pour les raisons susmentionnées. Toutefois, lorsque l'ATDM est utilisée, il est important d'offrir des services de counseling aux patientes en ce qui a trait au rayonnement auquel les seins seront exposés et de s'assurer que les ressources locales sont au courant de la nécessité de modifier la technique utilisée.

Comme l'illustre la Figure 2, le dépistage initial de l'EP devrait raisonnablement commencer par la tenue d'une EGC bilatérale. Bien que la probabilité de constater une TVP asymptomatique soit faible, lorsqu'une TVP est diagnostiquée en présence d'une dyspnée, d'une tachycardie ou de douleurs thoraciques inexplicables, la présence d'une EP peut être présumée et l'on peut alors éviter d'avoir recours à la scintigraphie de ventilation-perfusion. Lorsque l'EGC donne des résultats négatifs ou que les résultats de l'examen initial bilatéral des jambes par EGC ne sont pas disponibles, une scintigraphie de ventilation-perfusion devrait être menée. Lorsque les résultats de la scintigraphie sont normaux, aucun autre test ne s'avère nécessaire; lorsque la scintigraphie donne des résultats indiquant une forte probabilité, une anticoagulation devrait être mise en œuvre. Pour ce qui est des scintigraphies donnant des résultats non diagnostiques, une ATDM ou des EGC en série devraient être menés, en fonction des soupçons cliniques et de la présence de facteurs de risque. Lorsque l'on choisit d'avoir recours à l'ATDM, l'obtention de résultats négatifs permettra d'écarter la présence d'une EP, tandis que l'obtention de résultats positifs s'avérera diagnostique. Lorsque les résultats de l'ATDM ne sont pas concluants ou qu'ils s'avèrent inadéquats, la tenue d'examen échographiques en série visant la jambe en entier ou celle d'une nouvelle scintigraphie de VQ est recommandée<sup>43</sup>.

### Recommandations

1. La tenue d'un examen objectif s'avère requise lorsque la présence d'une thrombose veineuse

profonde ou d'une embolie pulmonaire est soupçonnée sur le plan clinique. (II-2A)

2. Pour diagnostiquer la présence d'une thrombose veineuse profonde, il est recommandé d'avoir recours à une échographie; lorsque l'examen initial donne des résultats négatifs, il est recommandé de mener une nouvelle échographie à au moins une reprise au cours des sept jours suivants. Dans le cadre de chacun des examens, l'intégralité du système veineux (de la veine iliaque externe à la veine poplitée) doit être visualisée et des manœuvres de compression doivent être appliquées de la veine fémorale à la veine poplitée. (II-2B)
3. Pour diagnostiquer la présence d'une embolie pulmonaire, tant la scintigraphie de ventilation-perfusion que l'angiographie par tomographie par ordinateur peuvent être utilisées. (II-2A) Chez les femmes enceintes, la scintigraphie de ventilation-perfusion constitue le test à privilégier. (III-B)
4. Ni la seule détermination du taux de D-dimères ni l'application de règles de prédiction cliniques ne devraient être utilisées pour écarter la présence possible d'une thromboembolie veineuse chez les femmes enceintes sans avoir recours à un examen objectif. (III-D)

## PRISE EN CHARGE DE LA TEV AIGÜE

### Contexte

Une fois la présence d'une TEV aiguë confirmée, une anticoagulation thérapeutique devrait être mise en œuvre sans délai. Aucune étude ne confirme l'innocuité de la prise en charge en clinique externe pendant la grossesse pour ce qui est des femmes qui présentent une TEV aiguë. Compte tenu des préoccupations additionnelles en ce qui concerne le fœtus, l'hospitalisation des femmes enceintes qui présentent une EP aiguë et/ou une TVP proximale de grande envergure devrait être envisagée; lorsque de telles patientes demeurent stables sur le plan hémodynamique, la mise en œuvre d'un suivi étroit en clinique externe au cours des deux premières semaines suivant l'établissement du diagnostic devrait alors être envisagée.

### Recommandation

5. Les femmes enceintes ayant obtenu un diagnostic de thromboembolie veineuse aiguë devraient être hospitalisées ou encore faire l'objet d'un suivi étroit en clinique externe au cours des deux premières semaines suivant l'établissement du diagnostic initial. (III-C)

**Tableau 2 Incidence des effets indésirables associés à l'utilisation d'héparines de bas poids moléculaire pendant la grossesse**

	Dose thérapeutique	Dose prophylactique	Quelque dose que ce soit	Références
Saignements antepartum	0 % - 0,57 %	0,42 %	0 % - 0,43 %	51, 171 - 173
Saignements postpartum	1,15 % - 5,6 %	0,92 %	0,94 % - 1,6 %	51, 171 - 173
Hématome de plaie	1,39 %	0 %	0,5 % - 0,61 %	51, 171 - 173
Allergie / réaction cutanée majeure	1,15 %	0,96 %	0,5 % - 1,8 %	51, 173
Ostéoporose	0 %	0,26 %	0,04 % - 0,2 %	51, 173
TIH	0 %	0 %	0 %	51, 173

### Choix d'un anticoagulant

L'utilisation d'antagonistes de la vitamine K (tels que la warfarine) ne devrait pas être envisagée pour la prise en charge de la TEV pendant la grossesse, sauf dans des circonstances exceptionnelles. Ces anticoagulants traversent le placenta et l'exposition à de telles substances au cours du premier trimestre peut être à l'origine d'une embryopathie de la warfarine (hypoplasie médiofaciale et des membres, calcinose fœtale épiphysaire chondrodystrophique)<sup>44,45</sup>. Ils sont également associés à la fausse couche et à une anticoagulation fœtale au moment de l'accouchement<sup>46</sup>.

L'HNF et l'HBPM ne traversent pas le placenta, et ne sont pas à l'origine d'une tératogénicité ou de saignements fœtaux<sup>47-52</sup>. Une TIH se manifeste chez 3 % des patientes n'étant pas enceintes qui reçoivent de l'HNF; son apparition n'a jamais été signalée chez une femme enceinte recevant de l'HBPM<sup>51</sup>. En l'absence d'une grossesse, la manifestation d'une TIH n'a été signalée que dans de rares cas<sup>53</sup>.

En raison de son profil inférieur en matière d'effets indésirables et de la facilité de son administration, l'HBPM est à privilégier par rapport à l'HNF chez les femmes enceintes. Le Tableau 2 décrit les estimations du risque groupées pour ce qui est des effets indésirables associés à l'utilisation de l'HBPM pendant la grossesse. La préparation particulière d'HBPM qui est utilisée dépend de la disponibilité et des coûts. Nous ne disposons actuellement d'aucune donnée probante indiquant la supériorité d'une préparation d'HBPM en particulier.

Le danaparoiide et le fondaparinux sont des molécules héparanoïdes qui ne connaissent pas une réaction croisée avec les anticorps de la TIH. Ils font tous deux partie des options de traitement pour les femmes enceintes qui présentent des symptômes de TIH ou des réactions allergiques aux héparines<sup>54,55</sup>. Ces agents ne devraient être utilisés qu'à la suite d'une consultation auprès d'un spécialiste approprié.

Nous ne disposons actuellement d'aucune donnée sur l'innocuité des inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran) et des inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban et apixaban)

administrés par voie orale pendant la grossesse. Compte tenu de leurs poids moléculaires très faibles, ces inhibiteurs sont susceptibles de traverser le placenta et devraient être évités.

### Recommandations

6. L'héparine de bas poids moléculaire est l'agent pharmacologique à privilégier, par rapport à l'héparine non fractionnée, pour la prise en charge de la thromboembolie veineuse pendant la grossesse. (II-2A)
7. Il est extrêmement rare de constater une thrombocytopénie induite par l'héparine chez les femmes enceintes. La consultation d'un hématologue ou d'un spécialiste de la thrombose est recommandée au moment d'envisager l'utilisation d'héparanoïdes pour la prise en charge d'une thromboembolie veineuse, le cas échéant. (II-3B)
8. L'utilisation d'antagonistes de la vitamine K pour la prise en charge de la thromboembolie veineuse pendant la grossesse ne devrait être envisagée que dans des circonstances exceptionnelles. (II-2A)
9. Nous nous prononçons contre l'utilisation des inhibiteurs du facteur Xa et des inhibiteurs directs de la thrombine administrés par voie orale pour la prise en charge de la thromboembolie veineuse pendant la grossesse. (III-D)

### Anticoagulants : Posologie et surveillance

Les doses recommandées pour ce qui est des anticoagulants sont présentées au Tableau 3. La posologie de chaque HBPM est conforme aux recommandations des fabricants, en fonction du poids de la femme au moment de la présentation.

Certaines incertitudes subsistent quant aux schémas posologiques : la nécessité de mettre en œuvre une surveillance et les augmentations de dose en fonction du gain pondéral qui sont associées à l'utilisation thérapeutique d'HBPM pendant la grossesse<sup>56</sup>. Bien que l'HBPM soit administrée sous forme d'une seule dose quotidienne chez les patientes n'étant pas enceintes, une posologie ayant recours à l'administration de deux doses par jour est souvent utilisée pendant la grossesse, particulièrement au

Tableau 3 Posologie des anticoagulants

	Dose prophylactique	Dose intermédiaire	Dose thérapeutique
HNF	5 000 U SC deux fois par jour Obésité : 7 500 U SC deux fois par jour	10 000 U SC deux fois par jour	IV : bolus de 80 U/kg (max. 5 000 U) suivi de 18 U/kg et corrigé en fonction du nomogramme local SC : 150 - 200 U/kg deux fois par jour Une dose moindre devrait être envisagée chez les femmes dont le poids est inférieur à 50 kg <sup>175</sup> TCA cible : 1,5 - 2,5 × valeur de référence
Daltéparine	5 000 U SC une ou deux fois par jour > 20 semaines Obésité : 7 500 U SC par jour	100 U/kg SC par jour ou 5 000 U SC deux fois par jour	200 U/kg par jour ou 100 U/kg SC deux fois par jour
Enoxaparine	40 mg SC par jour ou 30 mg SC deux fois par jour Obésité : 60 mg SC par jour	40 mg SC deux fois par jour	1 mg/kg SC deux fois par jour ou 1,5 mg/kg SC par jour
Nadroparine	2 850 U SC par jour	Sans objet	171 U/kg SC par jour
Tinzaparine	4 500 U SC par jour Obésité : 75 U/kg par jour	4 500 U SC deux fois par jour ou 9 000 U SC par jour	175 U/kg SC par jour
Danaparoiide	750 U SC deux fois par jour	Sans objet	2 000 U SC deux fois par jour

SC : sous-cutanée

cours du premier mois (soit lorsque le risque de récurrence est à son maximum). Cette pratique résulte des effets du gain pondéral et de l'altération de l'élimination rénale de l'HBPM, ces phénomènes affectant tous deux l'activité anti-Xa chez les femmes enceintes<sup>9,14,50,52,57-59</sup>. Ainsi, pour ce qui est de la prise en charge de la TEV aiguë (particulièrement la TEV proximale majeure et l'EP), il faudrait envisager la mise en œuvre d'une surveillance initiale de l'activité anti-Xa, seulement au cours du premier mois de traitement, pour cibler un taux se situant entre 0,6 et 1,0 U/ml 4 heures après l'injection, tout en ne perdant pas de vue que les taux cibles varieront en fonction de l'HBPM utilisée. Cependant, les coûts associés au dosage, le manque de corrélation avec les événements cliniques et la variabilité constatée d'un dosage à l'autre font de l'utilité de la surveillance de l'activité anti-Xa pendant la grossesse une question controversée<sup>9</sup>.

Lorsque l'on choisit d'avoir recours à l'HNF aux fins du traitement initial, son administration devrait d'abord prendre la forme d'un bolus, pour ensuite prendre celle d'une perfusion continue, tout en faisant appel à un nomogramme fondé sur le poids pour estimer les doses requises et en adaptant la perfusion de façon à maintenir le TCA à 1,5 - 2,5 fois sa valeur de départ. À la suite du traitement initial, il est possible de passer à l'HNF ou à l'HBPM à dose thérapeutique par voie sous-cutanée. Lorsque l'on choisit d'avoir recours à l'HNF, celle-ci devrait être administrée par voie sous-cutanée, deux fois par jour, en adaptant les doses à mi-intervalle thérapeutique (c.-à-d. 6 heures après la dernière dose) de façon à maintenir le TCA à 1,5 - 2,5 fois sa valeur de départ pendant la grossesse.

Pour les femmes qui présentent une insuffisance rénale importante (DFG < 30 ml/minute), nous recommandons l'utilisation de l'HNF plutôt que celle de l'HBPM.

### Recommandations

10. Pour la prise en charge de la thromboembolie veineuse aiguë pendant la grossesse, nous recommandons le respect de la posologie recommandée par le fabricant pour chacune des héparines de bas poids moléculaire, en fonction du poids actuel de la patiente. (II-1A) L'héparine de bas poids moléculaire peut être administrée une ou deux fois par jour, selon l'agent sélectionné. (III-C)
11. Chez les femmes enceintes dont le traitement initial fait appel à de l'héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique, la numération plaquettaire devrait être déterminée au départ, puis l'être à nouveau une semaine plus tard, aux fins du dépistage de la thrombocytopenie induite par l'héparine. (III-C)

### Durée de l'anticoagulation thérapeutique

Lorsqu'une TEV aiguë est diagnostiquée tôt au cours de la grossesse, les fournisseurs de soins disposent de l'option de diminuer l'intensité de l'anticoagulation après trois mois en faisant alors appel à une dose intermédiaire ou prophylactique (faible) d'HBPM pour la durée de la grossesse; cependant, nous ne disposons pas de données probantes confirmant ou contestant l'innocuité de cette option. Au cours de la période postpartum, tant l'HBPM que la warfarine peuvent être utilisées.

### Recommandations

12. Chez les femmes enceintes qui présentent une thromboembolie veineuse aiguë, nous recommandons la mise en œuvre d'une anticoagulation thérapeutique pendant au moins trois mois. (I-A)
13. À la suite du traitement initial, l'intensité de l'anticoagulation peut être atténuée en passant à une dose intermédiaire ou prophylactique pour le reste de la grossesse et pour une période d'au moins six semaines à la suite de l'accouchement. (III-C)

### Prévention du syndrome postphlébitique

Le syndrome postphlébitique est une constellation de symptômes (enflure chronique des jambes, décoloration, douleur au cours de la marche ou en position debout) qui se manifestent chez de 20 % à 40 % des patientes n'étant pas enceintes qui en viennent à présenter une TVP proximale<sup>60</sup>. On estimait auparavant que le port de bas de contention gradués exerçant une pression de 30 à 40 mmHg au niveau des chevilles pendant deux ans entraînait la baisse de ce taux<sup>61</sup>. Un récent ECR avec placebo de grande envergure (N = 803) a indiqué que les bas de contention ne prévenaient pas le syndrome postphlébitique et qu'ils n'exerçaient pas non plus une influence sur la gravité ou le taux de récurrence à la suite d'une première TVP proximale au sein d'une population de patientes âgées n'étant pas enceintes<sup>62</sup>. Les études observationnelles menées pendant la grossesse sont limitées; ainsi, la nécessité d'une utilisation prolongée de bas de contention gradués chez les femmes enceintes demeure incertaine et nous n'en recommandons donc le port qu'à des fins de soulagement des symptômes.

### Recommandation

14. Chez les femmes enceintes qui présentent une thrombose veineuse profonde aiguë proximale de la jambe, l'utilisation de bas de contention gradués peut être envisagée pour le soulagement des symptômes. (III-C)

### Thrombolyse

La thrombolyse a été utilisée avec succès chez des femmes enceintes qui présentaient une EP massive et une instabilité hémodynamique<sup>63,64</sup>. La streptokinase, le r-tPA et l'urokinase ne semblent pas faire l'objet d'un transfert direct par le placenta. Le risque de saignement catastrophique qui accompagne leur utilisation doit être mis en balance avec le risque de décès maternel et fœtal. La présence d'une EP massive ou d'une TVP menaçant l'intégrité d'un membre constitue la seule indication de la thrombolyse pendant la grossesse<sup>8</sup>.

### Recommandation

15. Le recours à la thrombolyse pendant la grossesse ne devrait être envisagé qu'en présence d'une embolie pulmonaire massive ou d'une thrombose veineuse profonde menaçant l'intégrité d'un membre. (III-C)

### Filtres de veine cave

La mise en place de filtres de veine cave est rarement requise pendant la grossesse<sup>65-68</sup>. La mise en place d'un filtre récupérable peut être envisagée lorsqu'une patiente présente une EP aiguë dans les deux semaines de l'accouchement ou lorsqu'un traitement d'anticoagulation doit être interrompu en raison de préoccupations majeures en matière de saignements. L'insertion d'un filtre au moyen de la radiologie d'intervention nécessite une planification rigoureuse afin de minimiser l'exposition fœtale aux rayonnements.

### Recommandation

16. Les filtres de veine cave ne devraient être utilisés que chez les femmes enceintes qui présentent une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire aiguë et des contre-indications à l'anticoagulation. (III-C)

### THROMBOSE VEINEUSE CÉRÉBRALE

L'incidence de la TVC se situe entre 0,01 % et 0,04 % en Occident<sup>69</sup>. La grossesse et la puerpéralité, la césarienne, la déshydratation, l'anémie, la thrombophilie et l'hypertension font partie des facteurs de risque identifiés<sup>69-71</sup>. Parmi les symptômes, on trouve la céphalée diffuse, l'altération de la conscience, les crises épileptiques et les déficits neurologiques en foyers. Une veinographie par TDM et/ou des études d'IRM devraient être menées lorsque la présence d'une TVC est soupçonnée chez les femmes dont les résultats des modalités d'imagerie initiales sans contraste sont négatifs ou non décisifs.

Une fois la TVC diagnostiquée, une anticoagulation faisant appel à une dose thérapeutique devrait être mise en œuvre. Outre celle d'hématologues et de spécialistes de la thrombose, la présence d'autres sous-spécialistes médicaux et chirurgicaux pourrait s'avérer requise, selon les complications neurologiques en cause.

### Recommandations

17. Une veinographie par tomodensitométrie et/ou une imagerie par résonance magnétique devraient être menées pour écarter la présence possible (lorsque celle-ci est soupçonnée) d'une thrombose veineuse cérébrale. (I-C)
18. Une anticoagulation faisant appel à une dose thérapeutique devrait être mise en œuvre lorsque

la présence d'une thrombose veineuse cérébrale est confirmée. (II-2A)

19. À la suite d'une thrombose veineuse cérébrale, la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie devrait être envisagée dans le cadre des grossesses subséquentes. (II-1C)

### **THROMBOPHLÉBITE SUPERFICIELLE**

La thrombophlébite superficielle est une inflammation (avec ou sans thrombose) d'une veine superficielle, isolée ou associée à des cathéters périphériques ou périduraux. Son incidence pendant la grossesse est de 0,068 %<sup>72</sup>. Bien que la TS soit habituellement spontanément résolutive, elle peut se propager au système veineux profond et/ou réapparaître. Parmi les facteurs associés à la TVP, on trouve la TS bilatérale, la TS se manifestant près du système veineux profond (jonctions saphénofémorale et saphénopoplitée), l'infection générale, l'absence de varices et des antécédents de TVP<sup>73,74</sup>. La présence concomitante d'une EP est diagnostiquée chez 4 % des personnes chez qui l'on constate une TS affectant  $\geq 5$  cm d'une veine<sup>75</sup>.

Le traitement à privilégier contre la TS chez les femmes enceintes demeure incertain. Un essai mené récemment auprès de patientes n'étant pas enceintes a révélé que le fondaparinux (2,5 mg par jour pendant 45 jours) entraînait une baisse significative de l'incidence de la TVP et de la propagation et de la récurrence de la TS<sup>76</sup>. Une méta-analyse Cochrane récente a indiqué que l'administration d'HBPM (doses prophylactiques et thérapeutiques) et celle d'AINS pendant de 8 à 12 jours étaient plus efficaces qu'un placebo pour ce qui est de l'atténuation de la propagation ou de la récurrence de la TS, sans toutefois entraîner une baisse du taux de TVP symptomatique<sup>77</sup>. Puisque les données sur l'innocuité du recours au fondaparinux sont limitées et que l'utilisation prolongée d'AINS est déconseillée pendant la grossesse après 26 - 28 semaines de gestation, nous recommandons l'administration d'HBPM (selon des doses prophylactiques ou intermédiaires) pendant de 1 à 6 semaines chez les femmes symptomatiques et chez les femmes qui présentent une TS bilatérale, une TS de 5 cm ou plus, ou une TS située à moins de 5 cm du système veineux profond. La seule mise en œuvre d'une observation est recommandée chez les femmes présentant une TS qui sont exposées à de faibles risques de TVP et chez celles qui ne nécessitent pas la mise en œuvre d'une maîtrise des symptômes. Ces femmes devraient faire l'objet d'un suivi clinique mené dans les sept à dix jours; de plus, une nouvelle EGC devrait être menée chez ces femmes dans un délai d'une semaine.

### **Recommandations**

20. Dans les cas de thrombophlébite superficielle, une échographie de compression devrait être menée pour écarter la présence possible d'une thrombose veineuse profonde; (II-2A) de plus, une échographie de compression devrait être menée à nouveau lorsqu'une aggravation de la phlébite mène les fournisseurs de soins à soupçonner la présence d'une propagation proximale. (III-C)
21. L'administration d'héparine de bas poids moléculaire (selon des doses prophylactiques ou intermédiaires) pendant de 1 à 6 semaines est recommandée chez les femmes qui présentent une thrombophlébite superficielle bilatérale, chez les femmes très symptomatiques et chez les femmes qui présentent une thrombophlébite superficielle située à  $\leq 5$  cm du système veineux profond (jonctions saphénofémorale et saphénopoplitée) ou affectant  $\geq 5$  cm d'une veine. (I-A)
22. La seule mise en œuvre d'une observation est recommandée chez les femmes présentant une thrombophlébite superficielle qui sont exposées à de faibles risques de thrombose veineuse profonde et chez les femmes qui ne nécessitent pas la mise en œuvre d'une maîtrise des symptômes. Ces femmes devraient faire l'objet d'un suivi clinique mené dans les sept à dix jours; de plus, une nouvelle échographie de compression devrait être menée chez ces femmes dans un délai d'une semaine. (I-A)

### **THROMBOSE DE LA VEINE OVARIENNE**

La thrombose de la veine ovarienne est un événement peu courant qui complique de 0,05 % à 0,18 % des grossesses et qui affecte la veine droite dans une proportion pouvant atteindre 90 % des cas<sup>78,79</sup>. Parmi les facteurs de risque, on trouve la césarienne, la gestation multiple et l'infection<sup>79</sup>. Parmi les complications, on trouve la propagation du thrombus à la veine cave et/ou aux veines rénales et la septicémie. Une EP se manifeste dans 13 % des cas<sup>80</sup>. Parmi les symptômes de la TVO, on trouve la nausée, le vomissement, la défense musculaire, une douleur constante affectant la partie inférieure de l'abdomen ou le flanc, des masses abdominales douloureuses et palpables en forme de saucisse, la fièvre, le rigor et la leucocytose au cours des 15 premiers jours à la suite d'un accouchement, d'un avortement ou d'une rupture de grossesse ectopique. Une échographie pelvienne devrait initialement être menée et être suivie d'une TDM et/ou d'une IRM, en présence de résultats négatifs ou équivoques<sup>81</sup>.

L'administration d'antibiotiques à large spectre par voie parentérale devrait être mise en œuvre au moment de

l'établissement d'un diagnostic de TVO et se poursuivre pendant au moins 48 heures à la suite de la défervescence et de l'amélioration clinique<sup>82,83</sup>. Un traitement prolongé s'avère requis en présence d'une septicémie. Même si une étude randomisée de faible envergure (N = 14) n'a pas signalé de différences en matière de résolution de la fièvre dans le cadre d'une comparaison entre le seul recours à des antibiotiques et le recours à des antibiotiques et à de l'PHNF<sup>78</sup>, la mise en œuvre d'une anticoagulation concomitante est souvent recommandée<sup>79,82-84</sup>. Nous recommandons la mise en œuvre d'une anticoagulation pendant de 1 à 3 mois. Nous ne disposons pas d'études permettant d'orienter les fournisseurs de soins en ce qui a trait au risque de récurrence de la TVO et à la nécessité de mettre en œuvre une thromboprophylaxie dans le cadre des grossesses subséquentes. Le risque est probablement faible<sup>84</sup>.

### Recommandations

23. La tomodensitométrie et/ou l'imagerie par résonance magnétique (avec ou sans angiographie) sont les modalités d'imagerie de référence pour ce qui est d'écarter la présence possible d'une thrombose de la veine ovarienne. (II-2A)
24. Lorsque la présence d'une thrombose de la veine ovarienne est confirmée, nous recommandons l'administration d'antibiotiques à large spectre par voie parentérale; nous recommandons également que ce traitement se poursuive pendant au moins 48 heures à la suite de la défervescence et de l'amélioration clinique. (II-2A) Une antibiothérapie de plus longue durée s'avère nécessaire en présence d'une septicémie ou d'infections compliquées. (III-C)
25. Lorsque la présence d'une thrombose de la veine ovarienne est confirmée, la mise en œuvre d'une anticoagulation (selon des doses thérapeutiques) pourrait être envisagée pendant de 1 à 3 mois. (III-C)

### DÉPISTAGE DE LA THROMBOPHILIE À LA SUITE D'UN DIAGNOSTIC DE TEV AIGUË

La question de savoir si les patientes doivent ou non être soumises à un dépistage de la thrombophilie après avoir reçu un diagnostic de TEV aiguë lorsqu'elles ne sont pas enceintes ne fait pas l'objet d'un consensus. Ni la prise en charge aiguë de la grossesse en cours ou des grossesses subséquentes ni les conseils offerts à la patiente en ce qui concerne les risques subséquents de TEV ne sont généralement modifiés par le fait de connaître le statut en matière de thrombophilie. Toutefois, les patientes qui présentent une TEV et des antécédents familiaux connus de déficit en PS, en PC ou en AT tireraient avantage de la tenue d'un dépistage, puisque ces facteurs pourraient affecter la durée de l'anticoagulation requise pour ce qui est de l'épisode initial<sup>85</sup>. Il ne s'avère pas

nécessaire de procéder au dépistage d'autres thrombophilies héréditaires, puisque la présence de celles-ci n'entraînerait pas la modification de la prise en charge<sup>86,87</sup>.

Le dépistage de la thrombophilie acquise (c.-à-d. le SAPL) est préconisé pour les patientes n'étant pas enceintes, puisque l'obtention persistante de résultats positifs au dépistage (sur une période de 12 semaines) pourrait affecter la durée de l'anticoagulation<sup>86</sup>. Certaines préoccupations ont été soulevées quant à la mise en œuvre d'un tel dépistage chez les femmes enceintes :

1. le risque d'obtenir un résultat faux positif (source d'anxiété pour la patiente) est considérable;
2. la nécessité de prolonger l'anticoagulation au-delà de la durée habituellement recommandée pour ce qui est des patientes enceintes qui présentent un SAPL demeure incertaine; et
3. la tenue d'un nouveau dépistage est requise de 8 à 12 semaines à la suite de l'accouchement.

Nous nous prononçons donc contre le dépistage systématique du SAPL pendant la grossesse, sauf en présence d'une thrombose se manifestant à un endroit inhabituel ou lorsque les résultats d'un tel dépistage en viendraient à affecter la durée de l'anticoagulation.

### Recommandations

26. Le dépistage systématique de toutes les thrombophilies héréditaires chez toutes les femmes connaissant un premier épisode de thromboembolie veineuse diagnostiqué pendant la grossesse ne s'avère pas indiqué. (III-C)
27. Le dépistage des déficits en protéine S, en protéine C et en antithrombine s'avère indiqué à la suite d'un épisode de thromboembolie veineuse pendant la grossesse, en présence d'antécédents familiaux où figurent ces thrombophilies particulières ou lorsqu'une thrombose se manifeste à un endroit inhabituel. (III-C)
28. Le dépistage des anticorps antiphospholipides s'avère indiqué lorsque les résultats d'un tel dépistage affecteraient la durée de l'anticoagulation. (III-C)

### PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT D'ANTICOAGULATION CHEZ LES FEMMES ENCEINTES QUI PRÉSENTENT DES VALVULES CARDIAQUES MÉCANIQUES

Pour ce qui est de la prise en charge du traitement d'anticoagulation chez ces patientes, nous demandons aux cliniciens de se reporter aux lignes directrices publiées par le *American College of Chest Physicians*<sup>9</sup>.

## **THROMBOPROPHYLAXIE ANTEPARTUM**

Le fait de reconnaître que la présence d'une grossesse donne lieu à un risque accru de TEV ne constitue que la première étape du processus permettant de déterminer l'identité des femmes qui tireront avantage de la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie pendant la grossesse. Bien qu'il soit alors décuplé par comparaison avec le risque de base, le risque absolu de TEV pendant la grossesse n'en demeure pas moins faible (0,5 par 1 000 grossesses)<sup>1</sup>; de plus, l'HBPM ne constitue pas un médicament exempt de risques (reportez-vous au Tableau 2). Ainsi, la difficulté consiste à concilier, dans le cadre de la pratique clinique, le faible risque absolu de TEV et le faible risque d'effets indésirables qui est associé à la thromboprophylaxie.

La détermination d'un niveau raisonnable de risque absolu de TEV permettant de recommander la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie constituait la première étape de l'élaboration de la présente directive clinique. La plupart des spécialistes s'entendraient pour affirmer que les femmes enceintes exposées à un risque absolu estimé de TEV se situant au-delà de 10 % devraient recevoir une thromboprophylaxie, tandis que celles qui sont exposées à un risque estimé de TEV inférieur à 1 % pourraient ne pas devoir en recevoir une. Lorsque le risque se situe entre 1 % et 10 %, la décision d'offrir une thromboprophylaxie dépendrait de l'ampleur du risque de TEV, des conséquences associées à la présence d'une TVP ou d'une EP, des risques associés à la thromboprophylaxie et des préférences de la patiente et du médecin<sup>88</sup>. Dans le cadre de la présente directive clinique, nous avons privilégié les mesures permettant d'éviter la TEV pendant la grossesse, tout en minimisant le nombre des femmes qui en viendraient à connaître les effets indésirables de l'héparine. Ainsi, nous recommandons la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie antepartum lorsque le risque absolu estimé global de TEV est supérieur à 1 %.

Malheureusement, l'ampleur de l'augmentation attribuable aux facteurs biologiques additionnels au cours de la période antepartum, en ce qui concerne le risque auquel est exposée une patiente donnée, n'est pas signalée de façon précise dans la littérature (reportez-vous au Tableau 4). La mise à contribution de spécialistes appropriés devrait être envisagée dans les cas où subsiste une incertitude sur le plan clinique.

Les antécédents de TEV ayant fait l'objet d'une documentation objective qui n'ont pas été provoqués ou qui étaient associés à l'hormonothérapie ou à la grossesse sont ceux qui donnent lieu au risque le plus élevé de récurrence pendant la grossesse et qui justifient le recours à la thromboprophylaxie antepartum<sup>89-92</sup>. Les

cas idiopathiques ou non provoqués de TEV sont ceux qui se manifestent en l'absence de facteurs de risque cliniques tels que la chirurgie, l'hospitalisation ou l'immobilisation plâtrée dans un délai d'un mois et le cancer.

Les thrombophilies, qu'elles soient héréditaires ou acquises, présentent une propension variable à donner lieu à une TEV. Parmi les thrombophilies à risque élevé, on trouve le déficit en AT, le SAPL, la présence d'une MGP ou d'un FVL homozygote et les thrombophilies combinées<sup>93,94</sup>. Les thrombophilies héréditaires plus prévalentes, comme le FVL et la MGP hétérozygotes, donnent lieu à un risque de TEV moins élevé que celui qui est associé aux thrombophilies héréditaires plus rares, comme les déficits en PS et en PC<sup>95,96</sup>. Puisque les données permettant de guider l'utilisation de la thromboprophylaxie en présence de thrombophilies asymptomatiques peu courantes sont sommaires, nos recommandations dans de tels cas sont fondées sur les risques absolus estimés de TEV au sein de la population générale<sup>97-99</sup>, plutôt que sur les données issues d'études familiales rétrospectives<sup>100-103</sup>, particulièrement en ce qui concerne le déficit en PC. Il est intéressant de noter qu'un groupe de travail sur le SAPL a récemment recommandé l'utilisation d'hydroxychloroquine à des fins de thromboprophylaxie chez les patientes présentant tant le LED que le SAPL<sup>104</sup>, et ce, bien que l'avantage d'une telle recommandation n'ait pas été prouvé en présence d'une grossesse.

Chez les femmes ayant déjà connu une TEV, le dépistage de la thrombophilie ne devrait être mené que lorsque les résultats d'une telle intervention en viendraient à modifier la prise en charge dans le cadre de la grossesse en cours, qu'en présence d'antécédents familiaux en ce qui concerne une thrombophilie héréditaire à risque élevé et que lorsque la patiente a bénéficié, avant la tenue d'un tel dépistage, de services de counseling exhaustifs au sujet des implications de l'obtention de résultats positifs. La mise en œuvre d'un dépistage visant particulièrement le SAPL devrait être envisagée chez les femmes ayant déjà connu une TEV non provoquée ou des TEV situées à des endroits inhabituels.

La seule présence d'antécédents familiaux de TEV, en l'absence d'antécédents personnels ou d'autres facteurs de risque de TEV, n'entraîne pas une hausse suffisante du risque personnel de TEV pour justifier la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie antepartum<sup>105</sup>.

L'apport de divers facteurs de risque de TEV cliniques et associés à la grossesse a été établi à partir de plusieurs études observationnelles en population générale (Tableau 5)<sup>2,3,106-108</sup>. Toutefois, une étude cas-témoins de grande envergure

**Tableau 4 Analyse de la littérature quant à l'incidence de la TEV antepartum symptomatique sans prophylaxie, en fonction de divers facteurs de risque cliniques et biologiques**

	Incidence de la TEV symptomatique			
	< 1 %	1 % - 5 %	> 5 % - 10 %	> 10 %
<b>Antécédents personnels de TEV</b>				
À une reprise, non provoquée		••91,92	•89	
Associée à la grossesse		•92	•91	
Associée aux CO		•92	•91	•90
À une reprise, provoquée (autre qu'associée aux CO ou à la grossesse)	•91	••89,90		
FVL (hétérozygotisme et homozygotisme)	•100	•89		
Homozygotisme FVL		•100		
Hétérozygotisme combiné FVL et MGP				•94
Déficit en AT				••176,177
<b>Thrombophilie asymptomatique</b>				
Homozygotisme FVL		••••101,178,181,182	•••96,98,179	
Homozygotisme MGP				•96
Hétérozygotisme combiné FVL et MGP	••98,182	•••94,96,179		
Déficit en AT	••179,183	••99,174	••98,103	••177,183
Hétérozygotisme FVL	••••••96-99,178-180			
Hétérozygotisme MGP	••••96,98,101,179	•94		
Déficit en PC	•••98,99,179	••102,185	••176,183	
Déficit en PS	•••103,183,185		•176	
<b>Antécédents familiaux de thrombophilie symptomatique et état inconnu</b>				
FVL	•••97,101,178			
MGP	••102,184			
Déficit en PC	••99,103			
Déficit en PS	•••103,183,185			
<b>Combinaison de facteurs de risque associés à la grossesse</b>				
Alitement strict $\geq 7$ jours + IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> au moment de la première consultation prénatale			•109	

CO : Contraceptifs oraux

\*Chaque point représente une étude; les numéros apparaissant en exposant sont ceux qui sont attribués aux études en question dans la liste des références.

ayant porté sur 613 232 naissances dont 559 cas de TEV antepartum et postpartum (incidence globale de 1/1 000 naissances vivantes) a indiqué que, pris isolément, la plupart des facteurs de risque associés à la grossesse auparavant identifiés n'entraînaient pas la hausse du risque absolu de TEV antepartum au-delà de 1 %<sup>109</sup>. Cette constatation a récemment été soutenue par une étude de cohorte en population générale de grande envergure menée au Royaume-Uni<sup>4</sup>. Par exemple, bien que l'obésité maternelle ait été identifiée à titre de facteur de risque, le risque absolu de TEV associé à la seule présence d'une obésité maternelle ne permettrait pas de justifier la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie, même en tenant compte des diverses définitions de l'IMC accru qui apparaissent dans la littérature<sup>107,110</sup>. Il est toutefois intéressant de constater que

la combinaison de l'alitement prénatal pendant  $\geq 7$  jours (défini comme étant un alitement dont la durée équivaut à  $> 90$  % du temps) et d'un IMC de  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> au moment de la première consultation prénatale faisait passer le risque de TEV prénatale à environ 6 % dans le cadre de l'étude cas-témoins de grande envergure<sup>109</sup>, ce qui justifiait la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie antepartum en présence de cette combinaison de facteurs cliniques (reportez-vous au Tableau 4). Bien que nous reconnaissons que l'alitement strict s'avère rarement indiqué de nos jours chez les femmes hospitalisées au service d'obstétrique, nous ne soulignerons jamais assez l'importance de la hausse du risque de TEV qui est attribuable à la mise en œuvre d'une telle mesure. Ainsi, la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie antepartum devrait être envisagée en présence de multiples facteurs de

**Tableau 5 Analyse de la littérature quant à l'incidence de la TEV antepartum symptomatique sans prophylaxie, en fonction de divers facteurs de risque cliniques ou associés à la grossesse**

	Incidence de la TEV symptomatique		
	< 0,3 %	0,3 % - 0,5 %	> 0,5 % - < 1,0 %
<b>Facteurs de risque maternels avant la grossesse</b>			
Âge > 35 ans	.....2,4,108,109		
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> ou poids > 90 kg au moment de la première consultation prénatale	.....4,106,108-110		•107
Poids > 120 kg au moment de la première consultation prénatale		•110	
Parité ≥ 2	.....2,4,106,109	•108	
Tabagisme > 10 cigarettes/jour <u>ou</u> situation actuelle vs absence à vie de tabagisme	.....2,4,107-109		
Diabète préexistant		•4	
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin		•4	
Varices	•4		
Cancer	•4		
<b>Facteurs de risque associés à la grossesse en cours</b>			
Grossesse multiple	...2,4,109	•106	
TPA (monofœtale)		...3,109	•109
TPA (gémellaire)			•109
Alitement strict ≥ 7 jours + IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> au moment de la première consultation prénatale	•186		•109
Prééclampsie / hypertension préexistante	...4,109		
RCIU	•109		
Prééclampsie + RCIU	•109		
Diabète gestationnel	...3,109		

\*Chaque point représente une étude; les numéros apparaissant en exposant sont ceux qui sont attribués aux études en question dans la liste des références.

risque cliniques ou associés à la grossesse lorsque l'on estime que le risque absolu global de TEV est supérieur à 1 %, particulièrement chez les patientes qui sont hospitalisées (pour lesquelles un alitement est souvent prescrit).

En raison de son profil moindre en matière d'effets indésirables, l'HBPM est l'agent pharmacologique à privilégier, par rapport à l'HNF, aux fins de la thromboprophylaxie antepartum. Le Tableau 3 présente, conformément aux recommandations des fabricants, les doses des héparines qui sont actuellement offertes au Canada. Toutefois, certaines femmes pourraient nécessiter une modification posologique en raison de leur poids (et le poids augmente au fur et à mesure de la grossesse).

Les femmes chez qui la nécessité de mettre en œuvre une thromboprophylaxie antepartum est connue devraient commencer à recevoir de l'HBPM dès que la décision d'y avoir recours est prise et que la patiente devient enceinte. Pour ce qui est des autres femmes, l'évaluation continue de la nécessité d'avoir recours à une thromboprophylaxie antepartum devrait se poursuivre tout au long de la

grossesse, tout en tenant compte des facteurs de risque et des préférences de la patiente, et des effets indésirables qui sont associés à l'HBPM. La thromboprophylaxie antepartum devrait se poursuivre jusqu'à l'apparition du travail et être mise à nouveau en œuvre à la suite de l'accouchement (reportez-vous aux sections pertinentes).

### Recommandations

29. Une évaluation du risque personnel de connaître une thromboembolie veineuse devrait être menée avant toutes les grossesses et une fois la présence d'une grossesse confirmée; une telle évaluation devrait également être menée à nouveau tout au long de la grossesse, au fur et à mesure que se manifestent de nouvelles situations cliniques. Les préférences et les valeurs de la patiente devraient être prises en considération lorsque l'on envisage d'avoir recours à la thromboprophylaxie antepartum. (III-B)
30. Les femmes qui sont exposées à un risque accru devraient être avisées des symptômes de la thromboembolie veineuse. (III-B)

31. L'héparine de bas poids moléculaire est l'agent pharmacologique à privilégier, par rapport à l'héparine non fractionnée, aux fins de la thromboprophylaxie antepartum. (III-A) Les doses d'héparine de bas poids moléculaire devraient être utilisées conformément aux recommandations des fabricants. (III-C)
32. L'administration systématique d'un agent anti-Xa et la surveillance du taux de plaquettes ne sont pas recommandées lorsque la patiente fait l'objet d'une thromboprophylaxie selon une dose prophylactique. (II-2E)
33. Nous recommandons la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie thérapeutique au cours de la grossesse dans les situations suivantes :
  - a. une anticoagulation thérapeutique à long terme a été utilisée avant la grossesse en raison d'une indication persistante; (III-B)
  - b. des antécédents personnels de multiples thromboembolies veineuses. (III-B)
34. Nous recommandons la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie intermédiaire ou thérapeutique au cours de la grossesse dans la situation suivante :
  - a. des antécédents personnels de thromboembolie veineuse et de thrombophilie à risque élevé (déficit en antithrombine, syndrome des antiphospholipides) n'ayant pas auparavant fait l'objet d'un traitement d'anticoagulation. (III-B)
35. Nous recommandons la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie selon une dose prophylactique au cours de la grossesse dans les situations suivantes (risque absolu > 1 %) :
  - a. des antécédents personnels de thromboembolie veineuse non provoquée; (II-2A)
  - b. des antécédents personnels de thromboembolie veineuse associée aux contraceptifs oraux ou à la grossesse; (II-2A)
  - c. des antécédents personnels de thromboembolie veineuse provoquée et de quelque thrombophilie à faible risque que ce soit; (I-A)
  - d. la présence d'un facteur V de Leiden homozygote asymptomatique; (II-2A)
  - e. la présence d'une mutation du gène 20210A de la prothrombine homozygote asymptomatique; (III-B)
  - f. la présence d'une thrombophilie combinée asymptomatique; (III-B)
  - g. la présence d'un déficit en antithrombine asymptomatique; (III-B)
  - h. la tenue d'une chirurgie non obstétricale pendant la grossesse, s'accompagnant d'une thromboprophylaxie dont la durée dépend de l'intervention et de la patiente; (III-B)

- i. un alitement strict antepartum pendant  $\geq 7$  jours chez une femme dont l'indice de masse corporelle était > 25 kg/m<sup>2</sup> au moment de sa première consultation prénatale. (II-2B)
36. La mise en œuvre d'une thromboprophylaxie antepartum en raison de la présence isolée d'un des facteurs de risque associés à la grossesse n'est pas recommandée. (III-E)
37. La mise en œuvre d'une thromboprophylaxie antepartum devrait être envisagée en présence de multiples facteurs de risque cliniques ou associés à la grossesse lorsque l'on estime que le risque absolu global de TEV est supérieur à 1 %, particulièrement chez les patientes qui sont hospitalisées en vue d'un alitement. (II-2B)

## TECHNIQUES DE PROCRÉATION ASSISTÉE

Chez les femmes qui ont recours aux TPA, on estime que le risque de TEV se situe à 0,11 % par cycle de fécondation *in vitro*<sup>111</sup>; toutefois, en présence d'un SHO grave, il atteint pas moins de 0,78 %<sup>112</sup>. De plus, jusqu'à 70 % des cas de TEV constatés en présence d'un SHO affectent les membres supérieurs, soit une incidence beaucoup plus élevée que prévu<sup>113,114</sup>. La TEV qui est associée aux TPA et au SHO peut également se manifester des semaines, voire des mois, après la résolution du SHO<sup>115</sup>. Nous ne disposons à l'heure actuelle que de peu de données pour guider les cliniciens quant à l'utilisation de la thromboprophylaxie chez les femmes qui ont recours aux TPA. En extrapolant à partir de données observationnelles issues d'études menées chez des femmes enceintes, nous estimons que, chez les femmes exposées à des risques élevés de TEV (ceux qui sont identifiés au Tableau 4), il serait raisonnable de mettre en œuvre une thromboprophylaxie au début de la stimulation ovarienne et de la maintenir pour la durée du recours aux TPA. Lorsqu'une grossesse est obtenue, la thromboprophylaxie devrait être maintenue pendant la période antepartum.

Pour ce qui est des femmes qui ont recours à la FIV et qui ne présentent aucun facteur de risque de TEV, la mise en œuvre systématique d'une thromboprophylaxie ne s'avère pas nécessaire. Toutefois, chez les femmes qui en viennent à présenter un SHO grave, la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie devrait être envisagée pour une durée d'au moins 8 à 12 semaines à la suite de la résolution du SHO. La nécessité de poursuivre la thromboprophylaxie dépendrait de l'obtention ou non d'une grossesse dans le cadre du cycle en question et de la présence d'autres facteurs de risque antepartum (tels que ceux qui apparaissent au Tableau 5).

## Recommandations

38. La mise en œuvre systématique d'une thromboprophylaxie ne s'avère pas nécessaire chez toutes les femmes qui subissent un déclenchement de l'ovulation. (III-C)
39. Lorsque le recours aux techniques de procréation assistée donne lieu à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave, nous recommandons la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie à l'héparine de bas poids moléculaire pour une durée d'au moins 8 à 12 semaines à la suite de la résolution de ce syndrome. (III-B)
40. La mise en œuvre d'une thromboprophylaxie à l'héparine de bas poids moléculaire devrait être envisagée, au moment de la stimulation ovarienne, chez toutes les femmes exposées à un risque accru de thromboembolie veineuse qui ont recours à des techniques de procréation assistée. (III-B)
41. Les femmes qui en viennent à présenter une thromboembolie veineuse en association avec le recours aux techniques de procréation assistée, mais qui n'obtiennent pas une grossesse dans le cadre du cycle en question, devraient être traitées au moyen d'une anticoagulation thérapeutique pendant au moins trois mois. (II-3A) Les femmes qui obtiennent une grossesse dans le cadre du cycle de procréation assistée en question devraient être traitées conformément aux recommandations 12 et 13 traitant de la présence d'une thromboembolie veineuse aiguë pendant la grossesse. (I-A, III-C)

## ANTICOAGULATION PERIPARTUM ET ANESTHÉSIE CENTRALE

### Prise en charge avant l'accouchement et anesthésie centrale

Les lignes directrices de consensus actuelles quant à l'utilisation de l'analgésie ou de l'anesthésie centrale (péridurale, spinale, spinale-péridurale combinée) chez des patientes recevant des anticoagulants traitent, dans une large mesure, de la prise en charge de patientes n'étant pas enceintes<sup>10,116,117</sup>. Des recommandations semblables visant les patientes enceintes sont extrapolées à partir de recommandations visant les patientes qui ne sont pas enceintes et de données probantes « faibles » (p. ex. exposés de cas, séries de cas, études pharmacocinétiques), et ne tiennent pas compte des modifications physiologiques de la grossesse. Ces modifications altèrent généralement la pharmacocinétique de l'héparine (tant l'HBPM que l'HNF) au cours du troisième trimestre de façon telle

que, au cours de ce trimestre, une dose alors considérée comme étant « prophylactique » pourrait être supérieure à la dose qui est considérée comme étant « prophylactique » aux débuts de la grossesse. Les recommandations que contient le présent document sont principalement inspirées de celles qui ont été formulées par l'ASRA<sup>10</sup>. Il est important de noter que les lignes directrices issues d'autres sociétés pourraient être différentes<sup>117</sup> et que les recommandations en matière de chronologie du traitement pourraient ne pas s'appliquer à tous les types d'HBPM. La tenue précoce d'une consultation auprès d'un anesthésiologiste pour une évaluation des risques et des avantages permettra à la patiente de connaître ses options en ce qui a trait à l'anesthésie intrapartum. Le consentement pleinement éclairé de la patiente doit être obtenu pour la mise en œuvre d'une analgésie centrale et les raisons motivant la décision d'y avoir ou non recours doivent être documentées.

Dans la mesure du possible, les femmes devraient suspendre leur thromboprophylaxie à l'apparition du travail ou après avoir pris leur dose la journée précédant la tenue planifiée d'un déclenchement du travail ou d'une césarienne. Pour ce qui est des femmes qui reçoivent une anticoagulation thérapeutique, la planification de la date et du mode de l'accouchement est recommandée pour contribuer à simplifier la prise en charge peripartum.

À terme (37 semaines), le passage de l'HBPM à dose thromboprophylactique à l'HNF à dose prophylactique pourrait permettre l'offre d'un plus grand nombre d'options en matière d'analgésie pendant le travail, et ce, puisque la mise en œuvre d'une anesthésie centrale est contre-indiquée pendant au moins de 10 à 12 heures après l'administration d'HBPM, tandis qu'aucun délai n'est recommandé après l'administration d'une dose maximale de 10 000 unités d'HNF par jour<sup>118</sup>. Bien que les lignes directrices de l'ASRA affirment qu'aucun délai n'est nécessaire à la suite de l'administration de jusqu'à 10 000 unités d'HNF par jour, de nombreux anesthésiologistes préfèrent attendre un minimum de quatre heures. Pour ce qui est des femmes qui reçoivent de l'HBPM selon une dose intermédiaire ou thérapeutique, les risques et les avantages de l'abandon de l'HBPM par voie sous-cutanée et du passage à l'HNF administrée selon une dose thérapeutique par voie sous-cutanée ou intraveineuse (pour permettre la mise en œuvre d'une anesthésie centrale une fois le TCA normal) pourraient être pris en considération. Toutefois, ce passage n'est pas nécessairement avantageux puisque, à ces doses, la coagulation pourrait être altérée pour une durée semblable à celle qui est associée à l'une ou l'autre des héparines. Bien que cela ne soit pas requis dans le cas

**Tableau 6 Chronologie recommandée pour ce qui est des interventions associées à l'anesthésie centrale, en fonction de la posologie d'anticoagulants, chez les femmes enceintes**

	Dose prophylactique	Dose thérapeutique
Délai entre la dernière dose d'anticoagulant et l'anesthésie centrale		
HNF	Maximum : 10 000 UI/j  Aucun délai, sauf en présence de symptômes indiquant une coagulation anormale <sup>10</sup>	> 4 heures après avoir mis fin à la perfusion IV, lorsque le TCA est normal.  Lorsque le TCA est normal après la fin de l'administration d'HNF par voie sous-cutanée, pourrait être > 12 heures.
HBPM	10 - 12 heures <sup>10</sup>	> 24 heures <sup>10</sup>
Délai entre la dernière dose d'anticoagulant et le retrait du cathéter péridural / rachidien		
HNF	4 heures	Lorsque le TCA est normal
HBPM	Minimum : 10 - 12 heures	Minimum : 24 heures
Délai entre l'anesthésie centrale et le redémarrage du traitement aux anticoagulants		
HNF	1 - 8 heures <sup>120</sup>	1 - 8 heures <sup>120</sup>
HBPM	De 6 à 8 heures après la mise en œuvre de la technique d'anesthésie centrale > 4 heures après le retrait du cathéter péridural / rachidien <sup>10,120</sup>	> 24 heures après la mise en œuvre de la technique d'anesthésie centrale > 4 heures après le retrait du cathéter péridural / rachidien <sup>120</sup>

des femmes qui reçoivent 10 000 unités d'HNF ou moins, certains anesthésiologistes procèdent à la mesure du TCA chez toutes les femmes recevant de l'HNF avant de mettre en œuvre une anesthésie centrale.

Les recommandations quant à l'intervalle devant être respecté entre la dernière dose administrée d'héparine et l'insertion ou le retrait d'un cathéter péridural / rachidien ou d'un bloc central apparaissent au Tableau 6. Une numération plaquettaire récente devrait être disponible dans la salle de travail ou avant la tenue d'une césarienne pour les femmes qui reçoivent des anticoagulants. Dans la situation exceptionnelle où une femme enceinte a connu une TEV au cours des deux à quatre semaines précédentes, l'utilisation peripartum d'HNF par voie intraveineuse au cours de la phase latente du travail pourrait s'avérer nécessaire. Chez ces femmes, le risque lié à la suspension du traitement à l'héparine devrait être mis en balance avec l'avantage lié à la mise en œuvre d'une anesthésie centrale, en fonction de la durée anticipée du travail et du mode prévu d'accouchement. Dans une telle situation, la mise en œuvre d'une anesthésie centrale pourrait être envisagée quatre heures à la suite de la suspension du traitement à l'HNF par intraveineuse, lorsque la numération plaquettaire et le TCA sont normaux.

Bien que l'hématome spinal constitue une complication rare (son incidence estimée est < 1:150 000, dans le cas de l'anesthésie péridurale, et < 1:220 000, dans le cas de l'utilisation d'anesthésiques spinaux, chez des patientes en santé<sup>119</sup>), il peut mener à un dysfonctionnement neurologique permanent<sup>10,120</sup>. Lorsque la présence d'un hématome spinal est soupçonnée (symptômes neurologiques évolutifs ou

d'apparition nouvelle, dorsalgie ou dysfonctionnement intestinal / vésical), une confirmation précoce par IRM devrait être obtenue et une intervention chirurgicale devrait être menée, dans les situations où cela s'avère justifié, afin d'assurer l'obtention de meilleures issues<sup>10,121,122</sup>. Chez les femmes qui reçoivent de l'héparine, la coexistence de tout facteur pouvant accroître le risque d'hématome spinal (p. ex. AINS, AFD en combinaison avec de l'héparine, thrombocytopenie, de multiples tentatives d'anesthésie centrale, ponction traumatique) devrait mener à une réévaluation de l'administration d'une anesthésie centrale, sans égard à la présente directive clinique. L'AAS ne semble pas à lui seul entraîner une hausse du risque de voir apparaître des hématomes du SNC. Toutefois, des hématomes périduraux ont été signalés dans la littérature non obstétricale chez des patientes ayant reçu une combinaison d'héparine et d'AAS, même selon une dose de 81 mg<sup>123</sup>. La mise en œuvre d'une anesthésie centrale doit être évitée chez les femmes ayant fait l'objet d'une anticoagulation exhaustive ou en présence de symptômes indiquant une altération de la coagulation (p. ex. pétéchies, contusion, altération du TCA sans SAPL, coagulation intravasculaire disséminée chez des patientes présentant le syndrome HELLP).

### Recommandations

42. Les femmes faisant l'objet d'une anticoagulation thérapeutique ou administrée selon une dose prophylactique ou intermédiaire devraient être avisées de leurs options en matière d'analgésie / anesthésie avant l'accouchement. (III-B)
43. À terme (37 semaines), le passage de l'héparine de bas poids moléculaire thromboprophylactique à

L'héparine non fractionnée administrée selon une dose prophylactique pourrait être envisagée de façon à permettre l'offre d'un plus grand nombre d'options en matière d'analgésie pendant le travail. (III-I)

44. Le traitement à l'héparine non fractionnée ou à l'héparine de bas poids moléculaire administrée selon une dose prophylactique ou intermédiaire doit être suspendu à l'apparition spontanée du travail ou au cours de la journée précédant la tenue planifiée d'un déclenchement du travail ou d'une césarienne. (II-3B)
45. Une numération plaquettaire récente devrait être disponible au moment de l'admission en salle de travail ou avant la tenue d'une césarienne pour les femmes qui ont reçu ou qui reçoivent des anticoagulants. (III-B)
46. Chez les femmes qui reçoivent de l'héparine de bas poids moléculaire, une anesthésie centrale peut être administrée comme suit :
  - a. dose prophylactique : de 10 à 12 heures après la dernière dose, au minimum; (III-B)
  - b. dose thérapeutique : 24 heures à la suite de la dernière dose. (III-B)
47. Chez les femmes qui reçoivent de l'héparine non fractionnée, une anesthésie centrale peut être administrée comme suit :
  - a. dose prophylactique (maximum 10 000 U/jour) : sans délai; (III-B)
  - b. perfusion thérapeutique : au moins 4 heures après l'arrêt de la perfusion et lorsque le temps de céphaline activée est normal; (III-B)
  - c. héparine non fractionnée sous-cutanée à dose thérapeutique : lorsque le temps de céphaline activée est normal (cela pourrait prendre 12 heures ou plus à la suite de la dernière injection). (III-B)
48. La mise en œuvre d'une anesthésie centrale doit être évitée chez les femmes ayant fait l'objet d'une anticoagulation exhaustive ou en présence de symptômes indiquant une altération de la coagulation. (II-3A)

### Prise en charge postpartum de l'anticoagulation à la suite d'une anesthésie centrale

Après l'accouchement chez les femmes ayant subi une anesthésie centrale, un traitement prophylactique à l'héparine peut être mis en œuvre ou rétabli une fois l'hémostase confirmée, en l'absence de symptômes de complications neurologiques et après un minimum de quatre heures à la suite du retrait du cathéter péridural / rachidien (reportez-vous au Tableau 6 pour connaître les délais à respecter). Chez les femmes qui reçoivent de l'HBPM selon une dose

intermédiaire ou thérapeutique, la première dose postpartum ne devrait pas être administrée avant que 24 heures ne se soient écoulées depuis l'accouchement ni avant qu'au minimum quatre heures ne se soient écoulées depuis le retrait du cathéter péridural / rachidien<sup>124</sup>. Le cathéter péridural / rachidien doit être retiré avant l'administration de la première dose d'HBPM<sup>10</sup>. Pour ce qui est des femmes qui nécessitent un traitement continu à l'héparine (dose thérapeutique), nos recommandations seraient les suivantes : (1) HNF par intraveineuse : redémarrer le traitement, sans bolus, selon une posologie de 18 U/kg/h et mesurer le TCA toutes les six heures; ou (2) HBPM par voie sous-cutanée : redémarrer le traitement au moyen d'une faible dose (5 000 U) après un délai minimal de quatre heures à la suite du retrait du cathéter péridural / rachidien et passer à une dose thérapeutique d'HBPM après 24 heures. Chez ces patientes, l'évaluation des risques et des avantages de l'anticoagulation devrait s'effectuer de façon continue au sein de l'équipe multidisciplinaire. L'utilisation d'appareils de compression pneumatique intermittente pendant la période postpartum devrait être envisagée chez les femmes qui sont exposées à un risque accru de thrombose veineuse.

### Recommandations

49. Le retrait d'un cathéter péridural / rachidien laissé *in situ* postpartum ne devrait être effectué que 4 heures, de 10 à 12 heures ou 24 heures à la suite de l'administration d'héparine non fractionnée à dose prophylactique (maximum 10 000 U/jour), d'héparine de bas poids moléculaire à dose prophylactique (une seule dose quotidienne) ou d'héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique, respectivement, ou, dans le cas de l'administration d'héparine non fractionnée à dose thérapeutique, que lorsque le temps de céphaline activée est normal. (II-3B)
50. L'administration d'héparine de bas poids moléculaire à dose prophylactique (une seule dose quotidienne) peut être démarrée ou redémarrée quatre heures après le retrait d'un cathéter péridural / rachidien, pour autant que l'on constate une récupération neurologique totale et l'absence de symptômes indiquant des saignements évolutifs ou une coagulopathie. (III-B)
51. L'administration d'héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique peut être démarrée ou redémarrée au moins 24 heures après un bloc central en injection unique et au moins 4 heures après le retrait d'un cathéter péridural / rachidien, pour autant que l'on constate une récupération neurologique totale et l'absence de symptômes indiquant des saignements évolutifs ou une coagulopathie. (III-B)

**Tableau 7 Analyse de la littérature quant à l'incidence de la thromboprophylaxie postpartum dont la mise en œuvre est recommandée en raison de la présence de facteurs de risque pris isolément**

	Incidence de la TEV symptomatique	
	1 % - 5 %	> 5 %
Antécédents personnels de TEV		
À une reprise	••89,140	
Thrombophilie asymptomatique		
Homozygotisme FVL	••96,181	•183
SAPL	•140	
Facteurs de risque associés à la grossesse en cours		
Alitement strict antepartum $\geq$ 7 jours	•109	
Facteurs de risque associés à l'accouchement et à la période postpartum		
Hémorragie postpartum > 1 l + chirurgie postpartum	•109	
Infection peripartum et/ou postpartum	•109	

L'incidence de la TEV postpartum symptomatique sans prophylaxie est > 1 %  
 \*Chaque point représente une étude; les numéros apparaissant en exposant sont ceux qui sont attribués aux études en question dans la liste des références.

52. L'administration d'héparine non fractionnée par voie sous-cutanée peut être démarrée ou redémarrée au moins 1 heure après un bloc central en injection unique, pour autant que l'on constate une récupération neurologique totale et l'absence de symptômes indiquant des saignements évolutifs ou une coagulopathie. (III-B)
53. N'administrez pas des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (acide acétylsalicylique ou anti-inflammatoires non stéroïdiens) et de l'héparine de façon concomitante lorsqu'un cathéter péridural / rachidien est laissé *in situ* postpartum. (III-D)
54. Les femmes qui reçoivent une anticoagulation thérapeutique et qui ont subi une anesthésie centrale devraient faire l'objet d'une surveillance étroite visant l'apparition possible d'un hématome spinal. (III-B)

## **THROMBOPROPHYLAXIE POSTPARTUM**

L'EP postpartum est l'une des principales causes de mortalité maternelle au Canada (elle est à l'origine de jusqu'à 17 décès maternels chaque année)<sup>125</sup>. Le risque « par jour » est de 15 à 35 fois supérieur au cours des six semaines suivant l'accouchement (par comparaison avec des femmes témoins appariées en fonction de l'âge n'étant pas enceintes), le risque le plus élevé se manifestant au cours des trois premières semaines<sup>3,5-7</sup>.

Les intervenants s'entendent généralement pour affirmer que la thromboprophylaxie postpartum universelle est ni rentable ni recommandée<sup>126,127</sup>.

Dans le cadre de la mise en balance des risques du traitement (particulièrement l'héparine [reportez-vous au Tableau 2]) avec la possibilité d'obtenir une issue dévastatrice, il semble raisonnable d'utiliser une fois de plus un risque absolu de TEV supérieur à 1 % au moment d'envisager la thromboprophylaxie postpartum (Tableau 7). Il est important d'évaluer rigoureusement la nécessité de mettre en œuvre une thromboprophylaxie immédiatement à la suite de chaque accouchement et de la réévaluer pendant la puerpéralité, au fur et à mesure que se manifestent des facteurs de risque additionnels. Bien que les femmes ayant fait l'objet d'une thromboprophylaxie antepartum nécessitent habituellement un traitement continu à l'héparine après l'accouchement, les raisons motivant la poursuite du traitement devraient être réexaminées. Idéalement, le plan en ce qui a trait à la thromboprophylaxie postpartum aura été passé en revue avec ces femmes avant l'accouchement. Toutefois, de nombreuses femmes nécessiteront une thromboprophylaxie pour la première fois à la suite de l'accouchement. Le rapport risques-avantages devrait être continuellement évalué au cours du processus décisionnel.

Des études observationnelles ont démontré que les facteurs de risque biologiques et cliniques de la TEV prénatale étaient différents de ceux de la TEV postpartum<sup>3,4,106,129</sup>. Dans le cadre de l'étude cas-témoins menée par Jacobsen et coll.<sup>109</sup>, la plupart des facteurs de risque postpartum (à part l'alitement strict antepartum pendant sept jours ou plus) exerçaient un effet minimal lorsqu'ils étaient pris isolément (Tableaux 8 et 9). Les associations les plus fortes ont été constatées dans le cas des risques combinés. Le Tableau 8 dresse la liste des facteurs qui, lorsque la présence de deux d'entre eux est constatée, sont à l'origine d'un risque suffisant pour justifier

la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie. Le Tableau 9 dresse la liste des associations plus faibles, nécessitant la présence de trois facteurs de risque ou plus pour entraîner la hausse du risque absolu de TEV postpartum au-delà de 1 %. L'accouchement vaginal opératoire, le travail prolongé, des traumatismes périnéaux étendus ou des réparations prolongées ont été identifiés comme étant des facteurs de risque par d'autres lignes directrices<sup>11,13</sup>. Nous ne disposons pas de données probantes pour soutenir une telle affirmation et aucun ECR ne s'est penché sur la thromboprophylaxie à la suite d'un accouchement vaginal.

Nous disposons d'ECR traitant de l'utilisation d'héparine à la suite d'une césarienne (236 femmes randomisées dans le cadre de quatre essais)<sup>130-133</sup>. Une analyse systématique Cochrane en est venue à la conclusion que les données probantes étaient insuffisantes pour soutenir les avantages ou les désavantages associés à la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie à la suite d'une césarienne, et ce, en raison de la faiblesse des échantillons et de la présence de différentes modalités de comparaison<sup>134</sup>. En général, le risque associé à quelque césarienne que ce soit est modeste<sup>4,106,109,129</sup>. Ainsi, nous nous prononçons contre la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie à la suite d'une césarienne en l'absence d'au moins un autre facteur de risque, dans le cas d'une césarienne d'urgence, et d'au moins deux autres facteurs de risque, dans le cas des césariennes planifiées.

Puisque la puerpéralité constitue une période foncièrement exposée à un risque accru de TEV, par comparaison avec l'absence de grossesse, la mise en œuvre d'une bonne hydratation et d'une mobilisation devrait être favorisée chez toutes les femmes se trouvant en période postpartum.

### Recommandations

55. La mise en œuvre universelle d'une thromboprophylaxie postpartum n'est pas recommandée. (III-D)
56. Cherchez à déterminer la présence d'un risque accru de thromboembolie veineuse postpartum après chaque accouchement, en fonction des facteurs de risque antepartum, intrapartum et postpartum, et répétez le processus au fur et à mesure que se manifestent de nouvelles situations cliniques. (II-2B)
57. L'héparine de bas poids moléculaire est l'agent pharmacologique à privilégier, par rapport à l'héparine non fractionnée, aux fins de la thromboprophylaxie postpartum. (III-A) Les doses d'héparine de bas poids moléculaire devraient être utilisées conformément aux recommandations des fabricants. (III-C)

58. La mise en œuvre d'une thromboprophylaxie postpartum pharmacologique est recommandée dans les situations suivantes :
- Présence d'un des facteurs de risque suivants (chacun de ces facteurs de risque donnant lieu à un risque absolu de thromboembolie veineuse > 1 %) :
- quelque antécédent de thromboembolie veineuse que ce soit; (II-2A)
  - quelque thrombophilie à risque élevé que ce soit : syndrome des antiphospholipides, déficit en antithrombine, présence d'une mutation du gène 20210A de la prothrombine ou d'un facteur V de Leiden homozygote, thrombophilie combinée; (II-2B)
  - alitement strict avant l'accouchement pendant 7 jours ou plus; (II-2B)
  - perte sanguine peripartum ou postpartum > 1 litre ou remplacement des produits sanguins et tenue concomitante d'une chirurgie postpartum. (II-2B)
  - infection peripartum / postpartum. (II-2B)
59. La mise en œuvre d'une thromboprophylaxie postpartum devrait être envisagée en présence de multiples facteurs de risque cliniques ou associés à la grossesse, lorsque l'on estime que le risque absolu global est supérieur à 1 % :
- présence de deux des facteurs de risque suivants (chacun de ces facteurs de risque donnant lieu à un risque absolu de thromboembolie veineuse < 1 %) :
    - indice de masse corporelle  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> au moment de la première consultation antepartum; (II-2B)
    - fait de fumer > 10 cigarettes/jour pendant la période antepartum; (II-2B)
    - prééclampsie; (II-2B)
    - retard de croissance intra-utérin; (II-2B)
    - placenta prævia; (II-2B)
    - césarienne d'urgence; (II-2B)
    - perte sanguine peripartum ou postpartum > 1 litre ou remplacement des produits sanguins; (II-2B)
    - quelque thrombophilie à faible risque que ce soit : déficit en PC ou en PS, présence d'une mutation du gène 20210A de la prothrombine ou d'un facteur V de Leiden hétérozygote; (III-B)
    - cardiopathie maternelle, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, varices, diabète gestationnel; (III-B)
    - accouchement préterme; (III-B)
    - mortinaissance. (III-B)

**Tableau 8 Analyse de la littérature quant à l'incidence de la thromboprophylaxie postpartum dont la mise en œuvre est recommandée en raison de la présence de deux facteurs de risque (quels qu'ils soient)**

	Incidence de la TEV symptomatique		
	< 0,3 %	0,3 % - 0,5 %	> 0,5 % - > 1,0 %
<b>Facteurs de risque maternels avant la grossesse</b>			
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> au moment de la première consultation prénatale	•••106,107,109	••4,140	
Tabagisme > 10 cigarettes/jour <u>ou</u> situation actuelle vs absence à vie de tabagisme	••••2,4,107,129	•109	
Cardiopathie maternelle			•••4,106,140
LED			••4,140
Drépanocytose			•140
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin		•4	
Varices		•4	
<b>Facteurs de risque associés à la grossesse en cours</b>			
Prééclampsie	•4	•••2,3,109	
Accouchement préterme	•4	•129	
RCIU		•109	
Diabète gestationnel		•109	
Placenta prævia		•3	
Mortinaissance		•4	
<b>Facteurs de risque associés à l'accouchement et à la période postpartum</b>			
Césarienne d'urgence		••3,109	
Toute césarienne	••••4,106,129,140	•2	•170
Hémorragie postpartum > 1 l ou transfusion postpartum	•4	•109	••129,140
<b>Facteurs de risque combinés</b>			
Prééclampsie + RCIU			•109

L'incidence de la TEV postpartum symptomatique sans prophylaxie est < 1 %, lorsque ces facteurs de risque sont pris isolément.

\*Chaque point représente une étude; les numéros apparaissant en exposant sont ceux qui sont attribués aux études en question dans la liste des références.

**Tableau 9 Analyse de la littérature quant à l'incidence de la thromboprophylaxie postpartum dont la mise en œuvre est recommandée en raison de la présence de trois facteurs de risque ou plus**

	Incidence de la TEV symptomatique	
	< 0,2 %	0,2 % - 0,3 %
<b>Facteurs de risque maternels avant la grossesse</b>		
Cancer	•4	
Parité ≥ 2	••4,109	•2
Âge > 35 ans	•••••2,4,5,106,109	
<b>Facteurs de risque associés à la grossesse en cours</b>		
TPA		•109
Grossesse multiple	••••2,4,109,140	
Décollement placentaire		•3
RPM	•109	
Césarienne planifiée	•109	•3

L'incidence de la TEV postpartum symptomatique sans prophylaxie est < 1 %, lorsque ces facteurs de risque sont pris isolément.

\*Chaque point représente une étude; les numéros apparaissant en exposant sont ceux qui sont attribués aux études en question dans la liste des références.

- b. présence d'au moins trois des facteurs de risque suivants (chacun de ces facteurs de risque donnant lieu à un risque absolu de thromboembolie veineuse < 1 %) :
- i. âge > 35 ans; (II-2B)
  - ii. parité ≥ 2; (II-2B)
  - iii. utilisation de quelque technique de procréation assistée que ce soit; (II-2B)
  - iv. grossesse multiple; (II-2B)
  - v. décollement placentaire; (II-2B)
  - vi. rupture prématurée des membranes; (II-2B)
  - vii. césarienne planifiée; (II-2B)
  - viii. cancer maternel. (III-B)

### Appareils de compression mécanique

Parmi les méthodes mécaniques de thromboprophylaxie, on trouve tant les bas de contention gradués que les appareils de compression pneumatique intermittente. D'anciennes données probantes affirmaient que les bas de contention gradués étaient utiles aux fins de l'atténuation de la TEV postopératoire, ce qui a mené à leur utilisation à grande échelle<sup>135</sup>. Toutefois, leur utilité a récemment été remise en question par deux essais de grande envergure qui ont porté sur des patients ayant subi un AVC (N = 5 632). Les bas-cuissardes n'ont pas mené à une atténuation de la TEV symptomatique ou de la TVP proximale<sup>136</sup> et les mi-bas ont entraîné une hausse du risque de thrombose<sup>137</sup>. À la lumière de ces nouvelles données probantes, nous ne préconisons pas l'utilisation systématique de bas de contention gradués aux fins de la diminution du risque de TEV chez les femmes en période postpartum.

L'utilisation d'appareils de compression pneumatique intermittente pendant la grossesse n'a pas fait l'objet d'études. À la suite d'une chirurgie gynécologique majeure associée à un risque élevé de TEV, de tels appareils se révèlent efficaces lorsqu'ils sont maintenus en place pendant cinq jours ou jusqu'à l'obtention du congé de l'hôpital; toutefois, ils ne sont d'aucune utilité lorsqu'ils sont retirés le jour suivant la chirurgie<sup>138</sup>. Dans le cadre d'essais portant sur la chirurgie générale, ces appareils sont associés à moins d'épisodes hémorragiques majeurs que l'héparine, mais comptent un taux de diminution du risque de TEV moindre<sup>9</sup>. La plupart de ces ECR ne disposaient pas de la puissance statistique nécessaire pour prouver l'efficacité des appareils en question pour ce qui est de la prévention postopératoire de l'EP ou de la mortalité<sup>139</sup>. Lorsque la mise en œuvre d'un traitement pharmacologique n'est pas possible (comme en présence de saignements évolutifs, d'une thrombocytopénie, d'une allergie connue à l'héparine ou d'une TIIH), l'utilisation d'appareils de compression pneumatique intermittente constitue une bonne solution

de rechange. Chez les femmes exposées à un risque très élevé de TEV postpartum (> 10 %), la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie combinée (mécanique et pharmacologique) est recommandée.

### Recommandation

60. L'utilisation d'appareils de compression pneumatique intermittente ou séquentielle constitue une solution de rechange lorsque l'héparine est contre-indiquée pendant la période postpartum. Lorsque le risque de thromboembolie veineuse postpartum est élevé, ces appareils peuvent être utilisés conjointement avec de l'héparine de bas poids moléculaire ou de l'héparine non fractionnée. (III-B)

### Thromboprophylaxie postpartum :

#### Durée de l'anticoagulation

Jusqu'à 60 % des cas d'EP postpartum surviennent dans les quatre à six semaines suivant l'accouchement<sup>3,5,7</sup>. La durée de la thromboprophylaxie varie en fonction des facteurs de risque sous-jacents. Les femmes ayant déjà connu une TEV sont celles qui sont exposées au risque le plus élevé et nécessitent donc une thromboprophylaxie d'une durée minimale de six semaines<sup>89,140</sup>. Les femmes exposées à des risques persistants qui seront présents tout au long de la puerpéralité (p. ex. thrombophilie à risque élevé ou immobilisation prolongée) devraient également faire l'objet d'une thromboprophylaxie prolongée d'une durée de six semaines complètes.

Nous ne disposons pas de données probantes pour orienter la détermination de la durée du traitement chez les femmes qui ne sont exposées qu'à des risques antepartum ou intrapartum transitoires. Compte tenu de la logistique mise en cause dans l'octroi d'un congé de l'hôpital aux femmes qui nécessitent des injections d'héparine, la durée de la thromboprophylaxie postpartum qui est mise en œuvre chez de telles femmes pourrait varier d'un établissement et d'un praticien à l'autre. D'autres lignes directrices recommandent les deux options : mise en œuvre d'une thromboprophylaxie se poursuivant au moins jusqu'à l'octroi du congé de l'hôpital à la suite du retour à une mobilité complète<sup>54,118</sup> ou d'une durée pouvant atteindre jusqu'à 1-2 semaines à la suite de l'accouchement<sup>11,15</sup>.

### Recommandations

61. Les femmes qui présentent des facteurs de risque évolutifs et persistants devraient faire l'objet d'une thromboprophylaxie postpartum pendant au moins six semaines à la suite de l'accouchement. (II-3B)
62. Les femmes qui présentent des facteurs de risque antepartum ou intrapartum transitoires devraient faire l'objet d'une thromboprophylaxie postpartum

jusqu'à l'obtention de leur congé de l'hôpital ou pendant jusqu'à deux semaines à la suite de l'accouchement. (III-C)

## **THROMBOPROPHYLAXIE VISANT À PRÉVENIR L'OBTENTION D'ISSUES DE GROSSESSE INDÉSIRABLES**

### **États indésirables pendant la grossesse :**

#### **Dépistage**

Dans les années 1990, des signalements faisant état d'une augmentation du nombre de complications de grossesse à médiation placentaire (p. ex. fausses couches récurrentes, pertes fœtales tardives, prééclampsie, décollement placentaire et retard de croissance intra-utérin) chez les femmes présentant une thrombophilie ont fait leur apparition dans la littérature<sup>141-144</sup>. Bien que ces premières études aient semblé indiquer la présence d'une faible association entre la thrombophilie héréditaire et les complications de grossesse à médiation placentaire, des études de cohorte prospectives subséquentes n'ont semblé indiquer aucune association entre la plupart des thrombophilies et la prééclampsie ou l'obtention de nouveau-nés présentant une hypotrophie fœtale<sup>127,145-149</sup>. Les femmes atteintes du SAPL sont bel et bien exposées à un risque accru de fausses couches récurrentes et tardives<sup>127,150</sup>. Toutefois, il n'existe qu'une faible association entre ces complications et le FVL, et il n'existe aucune association entre elles et la MGP<sup>149</sup>. Ainsi, le dépistage universel de la thrombophilie chez les femmes qui connaissent des issues de grossesse indésirables n'est pas indiquée<sup>148</sup>. Toutefois, la question de savoir si les complications de grossesse à médiation placentaire plus graves (p. ex. prééclampsie grave ou d'apparition précoce, hypotrophie fœtale < 3<sup>e</sup> percentile, décollement majeur) sont plus fortement associées à une forme particulière de thrombophilie et si elles peuvent être atténuées par la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie prénatale demeure sans réponse.

#### **Recommandations**

63. Le dépistage universel des thrombophilies n'est pas indiqué chez les femmes qui connaissent des issues de grossesse indésirables (prééclampsie grave, retard de croissance intra-utérin, mortinaissance). (II-2D)
64. Les femmes qui connaissent des pertes fœtales tardives ou des fausses couches récurrentes devraient faire l'objet d'un dépistage visant le syndrome des antiphospholipides. (I-B)

### **HBPM pour prévenir les états indésirables récurrents pendant la grossesse**

L'utilité de l'administration concomitante d'héparine et d'AFD aux femmes atteintes du SAPL qui connaissent

des pertes fœtales tardives ou des fausses couches récurrentes (dont la définition varie d'une étude à l'autre) est controversée<sup>151-154</sup>. Une méta-analyse s'étant penchée sur cinq essais (N = 334) a indiqué que l'administration concomitante d'HBPM et d'AFD a entraîné une hausse significative du taux de naissance vivante (74,3 %), par comparaison avec la seule administration d'AFD (55,8 %), le nombre de sujets à traiter étant de 5,6; toutefois, l'hétérogénéité était significative<sup>155</sup>. Ces données probantes soutiennent, de façon modeste, le dépistage du SAPL (chez les femmes qui connaissent des pertes fœtales tardives ou des fausses couches récurrentes) et l'utilisation d'HBPM, avec ou sans AFD, pour prévenir les fausses couches récurrentes lorsque la présence du SAPL est confirmée.

De récents ECR ont toutefois indiqué que l'HBPM (utilisée seule ou conjointement avec de l'AFD) ne conférait aucun avantage par comparaison avec l'absence de traitement ou l'AFD utilisé seul pour ce qui est de la prévention des fausses couches récurrentes chez les femmes qui ne sont pas atteintes du SAPL<sup>156-161</sup>. Bien que l'utilisation d'HBPM n'ait donné lieu à aucune complication importante dans le cadre de ces essais, des ecchymoses au point d'injection et des réactions cutanées ont été signalées, ce qui souligne le fait que l'héparine ne constitue pas un traitement bénin et qu'elle ne devrait pas être prescrite en l'absence de données probantes en soutenant l'utilisation.

Puisque la thrombose placentaire fait partie de la pathophysiologie courante des complications de grossesse à médiation placentaire, il est plausible que l'AFD utilisé seul, que l'héparine utilisée seule ou que l'utilisation concomitante d'AFD et d'HBPM pourrait prévenir la récurrence des issues de grossesses indésirables dans le cadre des grossesses subséquentes chez les femmes présentant ou non une thrombophilie<sup>162-168</sup>. Une analyse de six essais (N = 848 femmes) a indiqué que, par comparaison avec l'absence de traitement, l'HBPM a atténué le risque de prééclampsie d'apparition précoce (RR, 0,16; IC à 95 %, 0,07 - 0,36), d'accouchement avant 37 semaines (RR, 0,77; IC à 95 %, 0,62 - 0,96) et d'obtenir des nouveau-nés présentant une hypotrophie fœtale (RR, 0,42; IC à 95 %, 0,29 - 0,59), sans exercer d'effets significatifs sur la mortalité périnatale. Une baisse globale a été constatée en ce qui concerne un critère d'évaluation regroupant plusieurs complications (prééclampsie, décollement, nouveau-nés présentant une hypotrophie fœtale ou perte fœtale après 12 semaines), soit de 42,9 % à 18,7 % (RR, 0,52; IC à 95 %, 0,32 - 0,86)<sup>169</sup>. Une analyse Cochrane de 2013 ayant porté sur neuf essais (N = 979) en est venue à la conclusion que, par comparaison avec l'absence de traitement, l'héparine à dose prophylactique (HNF ou HBPM) entraînait une baisse des taux de mortalité

périnatale (RR, 0,40; IC à 95 %, 0,20 - 0,78), d'accouchement préterme < 34 semaines (RR, 0,46; IC à 95 %, 0,29 - 0,73) et d'obtention de nouveau-nés présentant une hypotrophie fœtale (RR, 0,41; IC à 95 %, 0,27 - 0,61) chez les femmes exposées à des risques élevés<sup>170</sup>. Bien que ces données semblent prometteuses, l'utilisation d'HBPM ne devrait pas être mise en œuvre de façon systématique, aux fins de l'atténuation du risque de récurrence de toutes les complications à médiation placentaire chez les femmes présentant ou non une thrombophilie, avant que des essais de plus grande envergure ou des méta-analyses fondées sur des données individuelles sur les patientes aient été publiés, et ce, en raison du fait que l'utilisation d'HBPM n'est pas exempte de risques. Le SAPL a été considéré comme étant une exception dans de nombreux centres, en extrapolant à partir de l'expérience en matière de fausses couches récurrentes. Toutefois, malgré l'utilisation courante de l'HBPM et de l'AFD pour prévenir d'autres issues de grossesse indésirables chez les femmes atteintes du SAPL, aucun essai publié ne soutient cette pratique.

### Recommandations

65. L'utilisation d'acide acétylsalicylique à faible dose (avec ou sans héparine de bas poids moléculaire) est recommandée pendant la grossesse pour les femmes chez qui la présence du syndrome des antiphospholipides est confirmée. (I-C)
66. Lorsque la présence du syndrome des antiphospholipides n'a pas été confirmée, l'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique à faible dose et d'héparine de bas poids moléculaire n'est pas recommandée chez les femmes qui présentent des antécédents de fausses couches récurrentes. (I-E)
67. L'héparine de bas poids moléculaire ne devrait pas être utilisée de façon systématique aux fins de l'atténuation du risque de complications à médiation placentaire récurrentes chez les femmes qui présentent ou non une thrombophilie (en l'absence du syndrome des antiphospholipides). (I-C)

### FUTURES PISTES DE RECHERCHE

Puisque nous comprenons maintenant mieux le diagnostic approprié de TVP chez les femmes enceintes, la tenue d'études permettant d'élucider les stratégies diagnostiques (visant l'EP pendant la grossesse) qui minimisent l'exposition fœtale et maternelle aux rayonnements s'avère toujours requise. Même si l'on constate que l'HBPM en vient à remplacer l'HNF à titre d'anticoagulant de première intention pendant la grossesse, des questions au sujet des schémas posologiques adéquats ou de la nécessité de surveiller l'activité anti-Xa demeurent toujours sans réponse.

Bien que nous acceptions sans équivoque l'importance de la prévention de la TEV à titre de stratégie visant la diminution des taux de morbidité et de mortalité maternelles, nous reconnaissons également que la thromboprophylaxie est coûteuse et qu'elle n'est pas exempte d'effets indésirables pour la mère. Pour déterminer les facteurs associés (de façon isolée ou combinée) à un risque accru de TEV qui l'emporte sur le risque attribuable à la thromboprophylaxie, nous avons extrapolé des données tirées principalement d'études rétrospectives. Des données tirées d'autres registres prospectifs de grande envergure pourraient nous offrir plus de renseignements sur les risques absolus associés à divers facteurs cliniques et biologiques (ou à une combinaison de facteurs) qui justifieraient la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie.

Nous anticipons la publication de données issues d'autres études prospectives qui nous donneront des éclaircissements quant à l'efficacité de l'HBPM, avec ou sans AFD, pour la prévention des issues de grossesse indésirables récurrentes chez les femmes présentant ou non une thrombophilie héréditaire.

### RÉFÉRENCES

1. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston R, Young D, et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:611–20.
2. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999;94:595–9.
3. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:233.e1–233.e7.
4. Sultan AA, Tata L, West J, Fiaschi L, Fleming K, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood* 2013;121:3953–61.
5. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming K, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *BJH* 2011;156:366–73.
6. Virkus RA, Lokkegaard ECL, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard O. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. *Thromb Haemost* 2011;106:304–9.
7. 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;143:697–706.
8. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e351S–e418S.
9. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. 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;141:e691S–e736S.

10. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzoni 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* 2010;35:64–101.
11. Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline no. 37a. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.
12. Greer IA, Thomson AJ. The acute management of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline no. 37b. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2007.
13. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, et al.; Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:3–13.
14. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, et al.; Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:14–22.
15. Lindqvist PG, Hellgren M. Obstetric thromboprophylaxis: the Swedish guidelines. *Adv Hematol* 2011;2011:1–6. doi:10.1155/2011/157483.
16. 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 Gynecol* 1997;104:191–7.
17. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:265–71.
18. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ* 2010;182(7):657–60.
19. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:222–3.
20. Damodaram M, Kaladindi M, Luckit J, Yoong W. D-dimers as a screening test for venous thromboembolism in pregnancy: is it of any use? *J Obstet Gynaecol* 2009;29:101–3.
21. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med* 2007;147:165–70.
22. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Crowther M, Rodger M, Ramsay T et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in «LEFB» field? *Ann Intern Med* 2009;151(2):85-92. Erratum dans : *Ann Intern Med* 2009;151(7):516.
23. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010;8:1004–11.
24. Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, Bressollette L, Robert-Ebadi H, Riberdy L, et al.; EDVIGE Study Group. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: a prospective study. *BMJ* 2012;344:e2635. doi:10.1136/bmj.e2635.
25. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89–98.
26. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2007;17:175–81.
27. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow RJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61:189–96.
28. Doll R, Wakefield R. Risk of childhood cancer from fetal radiation. *Br J Rad* 1997;70:130–9.
29. Hurwitz LM, Yoshizumi T, Reiman RE, Goodman PC, Paulson EK, Frush DP, et al. Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. *Am J Roentgenol* 2006;186:871–6.
30. Cook JV, Kyriou J. Radiation from CT and perfusion scanning in pregnancy. *BMJ* 2005;331:350.
31. Parker MS, Hui FK, Camacho MA, Chung JK, Broga DW, Sethi NN. Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *Am J Roentgenol* 2005;185:1228–33.
32. Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004;363:345–51.
33. Bourjeily G, Chalhoub M, Phornphutkul C, Alleyne TC, Woodfield CA, Chen KK. Neonatal thyroid function: effect of a single exposure to iodinated contrast medium in utero. *Radiology* 2010;256:744–50.
34. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162:1170–5.
35. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol* 2007;17:2554–60.
36. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol* 2009;114:124–9.
37. Shahir K, Goodman LR, Tali A, Thorsen KM, Hellman RS. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *Am J Roentgenol* 2010;195:214–20.
38. Bourjeily G, Khalil H, Raker C, Martin S, Auger P, Chalhoub M, et al. Outcomes of negative multidetector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung* 2012;190:105–11.
39. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743–53.
40. U-King-Im JM, Freeman SJ, Boylan T, Cheow HK. Quality of CT pulmonary angiography for suspected pulmonary embolus in pregnancy. *Eur Radiol* 2008;18:2709–15.
41. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *Am J Roentgenol* 2009;193:1223–7.
42. Ridge CA, Mhuirheartaigh JN, Dodd JD, Skehan SJ. Pulmonary CT angiography protocol adapted to the hemodynamic effects of pregnancy. *Am J Roentgenol* 2011;197:1058–63.
43. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500–12.
44. Ginsberg JS, Hirsch J, Turner DC, Levine MN, Burrows R. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61:197–203.
45. Pauli RM, Haun J. Intrauterine effects of coumarin derivatives. *Dev Brain Dysfunct* 1993;6:229–47.
46. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systemic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191–6.
47. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:570–3.

48. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK10169) does not cross the placenta during second trimester of pregnancy; study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984;34:557-60.
49. 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* 2001;108:1134-40.
50. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2001;109:1020-4.
51. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systemic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
52. Ni Ainle FN, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Tayyaba H, et al. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:689-92.
53. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulmans S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2012;141:e495S-e530S.
54. Schindewolf M, Mosch G, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E. Safe anticoagulation with danaparoid in pregnancy and lactation. *Thromb Haemost* 2004;92:211.
55. Mazzolai L, Hohlfeld P, Spertini F, Hayoz D, Schapira M, Duchosal MA. Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy. *Blood* 2006;108:1569-70.
56. Sarig G, Brenner B. Monitoring of low molecular weight heparin (LMWH) in pregnancy. *Thrombosis Res* 2005;115(Suppl 1):84-6.
57. Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1024-9.
58. Norris LA, Bonnar J, Smith MP, Steer PJ, Savidge G. Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk thromboprophylaxis during pregnancy: a pharmacokinetic study. *Thromb Haemost* 2004;92:791-6.
59. Smith MP, Norris LA, Steer PJ, Savidge GF, Bonnar J. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:495-501.
60. Kahn SR, Ginsberg JS. The post thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research. *Blood Rev* 2002;16:155-65.
61. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e494S.
62. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A multicenter randomized placebo controlled trial of compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome after proximal deep venous thrombosis: The S.O.X. Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2012;120:393.
63. Turrentine MA, Braema G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534-1.
64. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:271-6.
65. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du risque d'embolie pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409-15.
66. Aburahma AF, Mullins DA. Endovascular caval interruption in pregnant patients with deep vein thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* 2001;33:375-8.
67. Kawamata K, Chiba Y, Tanaka R, Higashi M, Nishigami K. Experience of temporary inferior vena cava filters inserted in the perinatal period to prevent pulmonary embolism in pregnant women with deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2005;41:652-6.
68. Milford W, Chadha Y, Lust K. Use of a retrievable vena cava filter in term pregnancy: case report and review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:331-3.
69. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000;31:1274-82.
70. Cantu-Brito C, Arauz A, Aburto Y, Barinagarrementeria F, Ruiz-Sandoval JL, Baizabal-Carvallo JF. Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women. *Eur J Neurol* 2011;18:819-25.
71. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr., Bushnell CD, Cucchiaron B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-92.
72. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Superficial vein thrombosis: incidence in association with pregnancy and prevalence of thrombophilic defects. *Thromb Haemost* 1998;79:741-2.
73. Lutter KS, Kerr TM, Roedersheimer LR, Lohr JM, Sampson MG, Cranley JJ. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery* 1991;110:42-6.
74. Gorty S, Patton-Adkins J, DaLanno M, Starr J, Dean S, Satiani B. Superficial venous thrombosis of the lower extremities: analysis of risk factors, and recurrence and role of anticoagulation. *Vasc Med* 2004;9:1-6.
75. Wichers IM, Di Nisio M, Buller HR, Middeldorp S. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Haematologica* 2005;90:672-7.
76. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs R, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
77. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004982.
78. Brown CE, Stettler RW, Twickler D, Cunningham FG. Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:143-8.
79. Salomon O, Dulitzky M, Apter S. New observations in postpartum ovarian vein thrombosis: experience of single center. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:16-9.
80. Dunnihoo DR, Gallaspy JW, Wise RB, Otterson WN. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:415-27.
81. Twickler DM, Setiawan AT, Evans RS, Erdman WA, Stettler RW, Brown CE, et al. Imaging of puerperal septic thrombophlebitis: prospective comparison of MR imaging, CT, and sonography. *Am J Roentgenol* 1997;169:1039-1043.
82. Garcia J, Aboujaoude R, Apuzzio J, Alvarez JR. Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;2006:15614.
83. Chen KT. Septic pelvic thrombophlebitis. Disponible : <http://www.uptodate.com>. Consulté le 15 septembre 2012.
84. Kominiarek MA, Hibbard JU. Postpartum ovarian vein thrombosis: an update. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:337-42.
85. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. Should adult patients be routinely tested for heritable thrombophilia after an episode of venous thromboembolism? *Med J Aust* 2011;195:139-42.

86. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* 2008;121:458–63.
87. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:275–81.
88. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S–453S.
89. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of clot in this pregnancy study group. *N Engl J Med* 2000;343:1439–44.
90. 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* 2005;3:949–54.
91. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006;135:386–91.
92. White RH, Chan WS, Zhou H, Ginsberg JS. Recurrent venous thromboembolism after pregnancy-associated versus unprovoked thromboembolism. *Thromb Haemost* 2008;100:246–52.
93. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus ECM, Hamulyak K, et al. Risk of venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden with a concomitant inherited thrombophilic defect: a retrospective analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:713–20.
94. Samama MM, Rached RA, Horellou MH, Aquilanti S, Mathieux VG, Plu-Bureau G, et al. Pregnancy-associated venous thromboembolism (VTE) in combined heterozygous factor V Leiden (FVL) and prothrombin (FII) 20210 A mutation and in heterozygous FII single gene mutation alone. *Br J Haematol* 2003;123:327–34.
95. Rodeghiero F, Tosetto A. The epidemiology of inherited thrombophilia: the VITA Project. Vicenza Thrombophilia and Atherosclerosis Project. *Thromb Haemost* 1997;78:636–40.
96. Jacobsen AF, Dahm A, Bergrem A, Jacobsen EM, Sandset PM. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms. *J Thromb Haemost* 2010;8:2443–9.
97. Middeldorp S, Henkens CMA, Koopman MMW, van Pampus ECM, Hamulyak K, Van der Meer J, et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with Factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:15–20.
98. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:243–59.
99. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183–8.
100. Pabinger I, Nemes L, Rintelen C, Koder S, Lechler E, Loreth R, et al. Pregnancy-associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for factor V Leiden. *Hematol J* 2000;1:37–41.
101. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K, Van der Meer J, Buller HR. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol* 2001;113:553–5.
102. Martinelli I, Battaglioli T, De Stefano V, Tormene D, Valdre L, Grandone E, et al. The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost* 2008;6:494–8.
103. Folkeringa N, Brouwer JLP, Korteweg FJ, Veegeer NJGM, Erwich JJHM, Van Der Meer J. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2007;138:110–6.
104. Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med* 2006;119:50–3.
105. Ruiz-Iratorza G, Cuadrado M, Ruiz-Arruzza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011;20:206–18.
106. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001;108:56–60.
107. Larsen TB, Sorensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007;120:505–9.
108. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115:453–61.
109. Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6:905–12.
110. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005;106:1357–64.
111. Nelson SM, Greer IA. Artificial reproductive technology and the risk of venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 2006;4:1661–3.
112. Mára M, Koryntová D, Rezábek K, Kaprál A, Drbohlav P, Jirsóvá S, et al. Thromboembolic complications in patients undergoing in vitro fertilization: retrospective clinical study. *Ceska Gynekol* 2004;69:312–6.
113. Rao AK, Chitkara U, Milki AA. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Hum Reprod* 2005;20:3307–12.
114. Salomon O, Schiby G, Heiman Z, Avivi K, Sigal C, Levran D, et al. Combined jugular and subclavian vein thrombosis following assisted reproductive technology—new observation. *Fertil Steril* 2009;92:620–5.
115. Chan WS, Dixon ME. The “ART” of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res* 2008;121:713–26.
116. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950–9.
117. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfússon G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:16–41.
118. Harnett MJ, Walsh ME, McElrath TF, Tsen LC. The use of central neuraxial techniques in parturients with Factor V Leiden mutation. *Anesth Analg* 2005;101:1821–3.
119. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165–77.
120. Butwick AJ, Carvalho B. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving anticoagulant and antithrombotic drugs. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:193–201.
121. Horlocker TT. What's a nice patient like you doing with a complication like this? Diagnosis, prognosis and prevention of spinal hematoma. *Can J Anesth* 2004;51:527–34.
122. Lee LA, Posner KL, Domino KB, Caplan RA, Cheney FW. Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2004;101:143–52.
123. Bateman BT, Mhyre JM, Ehrenfeld J, Khetarpal 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* 2013;116:1380–5.
124. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: updated recommendations to decrease risk of spinal column bleeding and paralysis in patients on low molecular weight heparins. Silver Spring (MD): US FDA; 2013. November 6, 2013. Disponible : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm373595.htm>. Consulté le 30 janvier 2014.
  125. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology* 2010;1:173–80.
  126. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2005;132:171–96.
  127. James AH. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Med* 2007;120:S26–S34.
  128. Agrément Canada. Livret sur les pratiques organisationnelles requises 2014. Ottawa : Agrément Canada, 2014. Disponible : <http://www.accreditation.ca/sites/default/files/rop-handbook-2014-fr.pdf>. Consulté le 28 février 2014.
  129. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CML, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:104–10.
  130. Gibson JL, Ekevall K, Walker I, Greer IA. Puerperal thromboprophylaxis: comparison of the anti-Xa activity of enoxaparin and unfractionated heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:795–7.
  131. Burrows RF, Gan ET, Gallus AS, Wallace EM, Burrows EA. A randomized double-blind placebo controlled trial of low molecular weight heparin as prophylaxis in preventing venous thromboembolic events after caesarean section: a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:835–9.
  132. Ellison J, Thomson AJ, Conkie JA, McCall F, Walker D, Greer IA. Thromboprophylaxis following caesarean section - a comparison of the antithrombotic properties of three low molecular weight heparins - dalteparin, enoxaparin and tinzaparin. *Thromb Haemost* 2001;86:1374–8.
  133. Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, Bowler U. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low-molecular-weight heparin. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1296–303.
  134. Toohar R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD001689.
  135. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD001484.
  136. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venable G, et al; for the CLOTS Trial Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:1958–65.
  137. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al; for the CLOTS Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:553–62.
  138. Clarke-Pearson DL, Creasman WT, Coleman RE, Synan IS, Hinshaw WM. Perioperative external pneumatic calf compression as thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: report of a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 1984;18:226–32.
  139. Clarke-Pearson DL, Abaid N. Prevention of venous thromboembolic events after gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2012;119:155–67.
  140. James AH, Jamison MG, Brancaccio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311–5.
  141. Dekker GA, de Vries JJ, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BME, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042–8.
  142. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301–4.
  143. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med* 1999;340:9–13.
  144. Kupfermanc MJ, Fait G, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Am J Obstet Gynecol* 2000;96:45–9.
  145. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcomes? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6–14.
  146. Rey E, Khan SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901–8.
  147. Howley H, Walker M, Rodger M. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:694–708.
  148. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006;10:1–110.
  149. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010;7:e1000292.
  150. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011;128:77–85.
  151. Kuttah WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584–9.
  152. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253–7.
  153. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408–13.
  154. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized controlled HepASA trial. *J Rheumatol* 2009;36:279–87.
  155. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live birth in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology* 2010;49:281–8.
  156. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2006;86:362–6.
  157. Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdellal I. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:280–4.
  158. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiya AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:33–8.

159. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low molecular weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162–7.
160. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586–96.
161. Visser J, Ulander V-M, Helmerhost FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KWM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. *Thromb Haemost* 2011;105:295–301.
162. Leduc L, Dubois E, Tasker L, Rey E, David M. Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:787–93.
163. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009;7:58–64.
164. Gris J-C, Chaleur C, Faillie J-L, Baer G, Mares P, Fabbro-Peray P, et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental complications in women with abruptio placentae (NOH-AP trial). *Thromb Haemost* 2010;104:771–9.
165. Gris J-C, Chaleur C, Molinari N, Mares P, Fabbro-Peray P, Quere I, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia (NOH-PE trial). *Thromb Haemost* 2011;106:1053–61.
166. Kupfermine MJ, Rimon E, Many A, Maslovitz S, Lessing JB, Gamzu R. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1042–5.
167. De Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JHJ, on behalf of FRUIT investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost* 2012;10:64–72.
168. Martinelli I, Ruggerenti P, Cetin I, Pardi G, Perna A, Vergani P, et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood* 2012; 119:3269–75.
169. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated complications. *Blood* 2013;123:822–8.
170. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*: 2013 24;7:CD00678.
171. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberria R, Guterrez R, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007;97:186–90.
172. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007;98:1237–45.
173. Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, Rodger M, Talbot D, Stinson J, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:293–9.
174. Blanco-Molina A, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al; for the RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010;103:306–11.
175. Clark NP, Delate T, Cleary SJ, Witt DM. Analysis of unfractionated heparin dose requirements to target therapeutic anti-Xa intensity during pregnancy. *Thromb Res* 2010;125:402–5.
176. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency: a cooperative, retrospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742–8.
177. van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999;94:2590–4.
178. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Luni S, Zerbirati P, Sartor D, et al. Factor V Leiden mutation and the risk of venous thromboembolism in pregnant women. *Haematologica* 2001;86:1305–9.
179. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:374–80.
180. Hiltunen L, Rautanen A, Rasi V, Kaaja R, Kere J, Krusius T, et al. An unfavorable combination of Factor V Leiden with age, weight, and blood group causes high risk of pregnancy-associated venous thrombosis: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007;119:423–32.
181. Procare G. Risk of venous thromboembolism during pregnancy in homozygous carriers of the Factor V Leiden mutation: are there any predictive factors? *J Thromb Haemost* 2004;2:359–60.
182. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:800–3.
183. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63:319–20.
184. Tormene D, De Stefano V, Grandone E, Za T, Perlati M, Rossi M, et al. The G20210A prothrombin variant and the risk of venous thromboembolism or fetal loss in pregnant women: a family study. *J Thromb Haemost* 2007;5:2193–6.
185. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanadari S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996;125:955–60.
186. Carr MH, Towers CV, Eastenson AR, Pircon RA, Iriye BK, Adashek JA. Prolonged bedrest during pregnancy: does the risk of deep vein thrombosis warrant the use of routine heparin prophylaxis? *J Matern Fetal Med* 1997;6:264–7.
187. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W, Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care, CMAJ 2003;169:207–8.