

XVI^{ème} Journée Interdisciplinaire du Club de Périfoetologie

Gynécologie-Obstétrique/Hémostase/Anesthésie



Vendredi 22 Novembre 2019

Hôpital Européen Georges Pompidou – 20, rue Leblanc – 75015 Paris

Avec nos remerciements pour leur soutien aux laboratoires

LEO-PHARMA LFB STAGO

MORBIDITES ATTRIBUABLES AUX QUATRE GENERATIONS DE PILULE

Dr Agnès LILLO-LE LOUET

Centre Régional de Pharmacovigilance
Hôpital Européen Georges Pompidou. PARIS.

Depuis l'introduction des contraceptifs oraux combinés oestroprogestatifs (COC) en 1961, le risque de thrombose veineuse constitue un effet indésirable connu, rare mais potentiellement grave et vraisemblablement maximal pendant la première année de traitement ou lors d'une reprise du traitement après une interruption.

Le risque varie en fonction de la dose de l'estrogène (éthynylestradiol de 20 à 50 µg) et surtout en fonction des progestatifs : 1ère génération : noréthistérone, 2ème génération = norgestrel, lévonorgestrel, 3ème génération : désogestrel, gestodène, norgestimate, 4ème génération : chlormadinone, drospirénone, dienogest.

Le mécanisme ferait intervenir une atteinte endothéliale liée aux œstrogènes et une modification de la coagulation notamment par une résistance à la protéine C activée avec augmentation du facteur VIII attribuée aux progestatifs [Martinelli I et al. *Crit Care Med* 2010].

Les études de pharmaco-épidémiologie confirment l'association significative entre la survenue d'un accident thromboembolique veineux et une exposition à un COC contenant un progestatif de 3ème génération (désogestrel et gestodène) ou de 4ème génération (drospirénone).

Ainsi en 2011 le BMJ a publié les résultats de la cohorte danoise des femmes en âge de procréer suivies sur les événements thromboemboliques veineux entre janvier 2001 et décembre 2009 [Lidegaard O et al. *BMJ* 2011].

Le risque thrombo-embolique veineux (événement thrombo-embolique veineux, ETV, soit embolie pulmonaire et thrombose veineuse) est le suivant :

Sans contraception orale : 3,7 ETV pour 10 000 femmes-année

Pilule de 2^{ème} génération : risque multiplié par 2 avec RR = 1.57 - 2.28 [0.84-2.92]

Pilule de 3 (désogestrel et gestodène) et 4^{ème} (drospirénone) génération : risque multiplié par 4 avec RR = 4.21- 4.47 [3.63-5.11]

Diane 35 : risque multiplié par 4 avec RR = 4.10 [3.37-4.99]

On note que les progestatifs utilisés seuls (noréthistérone faible dose et désogestrel) et les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel ne sont pas associés à une augmentation de risque d'ETV.

Un article publié en 2012 par la même équipe retrouve un risque d'ETV significativement augmenté avec les patchs (dispositifs transdermiques combinés oestroprogestatif) et les anneaux vaginaux. Le risque ETV n'est pas augmenté avec le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel [Lidegaard O et al. *BMJ* 2012].

Parallèlement, une étude cas-témoins menée à partir des données collectées par les médecins généralistes anglais dans la base GPRD met en évidence une association significative entre l'exposition à la drospirénone et la survenue d'un accident thromboembolique veineux, avec un risque 3 fois plus élevé avec la drospirénone qu'avec le levonorgestrel : 61 cas et 215 témoins appariés, OR = 3.3 [1.4 – 7.6] [Parkin L et al. *BMJ* 2011].

Au total le risque d'accident thromboembolique veineux est

→ pour les femmes non utilisatrices de CO : 0.5 à 1 cas / an / 10 000 femmes

→ pour les femmes utilisant un CO à base de lévonorgestrel (2ème génération) : 2 cas / an / 10 000 femmes

→ pour les femmes utilisant un COC à base de désogestrel ou gestodène (3ème génération) ou drospirénone (4ème génération) : 4 cas / an / 10 000 femmes

→ en cours de grossesse : 6 cas / an / 10 000 femmes.

Concernant le risque thrombotique artériel, l'analyse de la cohorte danoise étudiant le risque d'apparition d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) ou d'infarctus du myocarde chez des femmes âgées de 15 à 49 ans (plus de 14 millions de femmes-année entre janvier 1995 et décembre 2009) a permis de recenser 3311 AVC thrombotiques et 1725 infarctus du myocarde (IDM). Il y a une augmentation significative du risque d'AVC et d'IDM sous contraception orale, mais sans différence significative selon le progestatif et il y a une tendance à l'augmentation du risque d'IDM avec la dose d'éthinylestradiol.

Concernant le risque thrombotique artériel, l'étude met en évidence pour les femmes :

Sans contraception orale :

AVC = 2.42 cas pour 10 000 femmes-année

IDM = 1.32 cas pour 10 000 femmes-année

Pilule de 2^{ème} génération avec 30 à 40 µg d'éthinylestradiol :

Augmentation du risque AVC : RR = 1.65 - 2.17 [1.39-3.15]

Augmentation du risque IDM : RR = 2.02 - 2.28 [1.34-3.87].

Pilule de 3^{ème} (désogestrel et gestodène) et 4^{ème} (drospirénone) génération avec 30 à 40µg d'éthinylestradiol :

Augmentation du risque AVC : RR = 1.64 - 2.20 [1.24-2.69]

Augmentation du risque IDM : RR = 1.65 - 2.09 [1.03-2.84].

Diane 35 :

Augmentation du risque AVC : RR = 1.40 [0.97-2.03]

Augmentation du risque IDM : RR = 1.47 [0.83-2.61].

Avec les patchs contraceptifs le risque relatif d'AVC est de RR = 3.2 [0.8 – 12.6]. Avec l'anneau vaginal le risque relatif d'AVC est de RR = 2.5 [1.4-4.4] et le risque relatif d'infarctus du myocarde est de RR = 2.1 [0.7-6.5] [Lidegaard O et al New Engl J Med 2012].

Il existe également des données de la FDA issues d'une cohorte rétrospective incluant plus de 800 000 femmes âgées de 10 à 55 ans ayant eu au moins une prescription de contraceptif hormonal entre janvier 2001 et décembre 2007, qui concluent que le patch est associé à un risque thrombotique veineux (RR = 1.55 [1.17-2.07]), ainsi que l'anneau vaginal (RR = 1.56 [1.02-2.37]). Dans cette étude la drospirénone apparaît associée un risque élevé d'ETV chez les nouvelles utilisatrices jeunes (<35 ans) tandis qu'elle est associée à un risque élevé d'accidents thrombotiques artériels chez les femmes âgées de plus de 35 ans.

L'ANSM a communiqué en février 2014 après les conclusions de l'Agence européenne: Le risque thromboembolique est faible mais supérieur chez les femmes utilisatrices d'un contraceptif oral par rapport à celles qui n'en prennent pas. Le risque est maximum la première année et augmenté lors de la reprise de la contraception après une interruption de plus de 4 semaines. Le risque thromboembolique diffère en fonction du progestatif et est plus élevé avec les progestatifs les plus récents (désogestrel, gestodène, drospirénone, étonogestrel et norelgestromine). Les autres facteurs de risque doivent être attentivement évalués lors de la prescription ou du renouvellement de la contraception orale. Il est donc recommandé d'utiliser en première intention un contraceptif oral avec un progestatif de 1^{ère} ou 2^{ème} génération (**1^{ère} génération : noréthistérone, 2^{ème} génération : lévonorgestrel, norgestimate**), combiné à la plus faible dose d'œstrogène.

De fait, l'évolution de l'utilisation en France des COC de janvier 2013 à décembre 2015 met en évidence une diminution des parts de marché de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération, au profit des COC de 1^{ère} et 2^{nde} génération, en constante augmentation depuis 2012 (source ANSM).

**CONTRACEPTION HORMONALE ET RISQUE VASCULAIRE VEINEUX.
RECOMMANDATION CNGOF 2018 : POINT DE VUE DU PRATICIEN
ET COMPARAISON AUX RECOMMANDATIONS ETRANGERES**

Dr O. THIEBAUGEORGES*°

*Clinique Rive-Gauche, 49 allées Charles de Fitte 31 300 TOULOUSE

othieb@gmail.com.

°Gynerisq

En 2018, le Collège National de Gynécologie Obstétrique Français (CNGOF) a émis des recommandations concernant la contraception (1). Un chapitre est consacré au risque vasculaire lié aux contraceptions hormonales (2). Dans cette recommandation, l'augmentation du risque thrombo embolique est bien entendu reconnue. Le résumé de ces recommandations est reproduit ci-dessous :

« Le risque vasculaire des contraceptions hormonales combinées (CHC) contenant 50 µg d'EE est nettement plus important que celui des CHC contenant moins de 50 µg mais il n'y a pas de preuve que les CHC contenant soit 30 soit 20 µg d'EE induisent des risques veineux différents (NP2).

Les CHC contenant du gestodène, du désogestrel, de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone sont associés à un risque de thrombose veineuse plus élevé comparativement aux CHC contenant du lévonorgestrel (NP2). Les CHC contenant du norgestimate sont associés à un risque de thrombose veineuse similaire à celui des CHC contenant du lévonorgestrel (NP2). Le risque de l'association oestradiol-dienogest semble similaire au CHC contenant lévonorgestrel (NP3).

Le risque veineux des voies d'administration non orales des CHC semble équivalent au risque des CHC contenant du gestodène ou du désogestrel, mais ce résultat est basé sur un faible nombre d'études épidémiologiques.

Dans ce contexte, avant de prescrire une CHC, il est important de déterminer l'ensemble des facteurs de risque vasculaires. Les antécédents familiaux qu'ils soient artériels ou veineux doivent être systématiquement recherchés avant toute prescription de CHC. Les CHC sont contre-indiqués chez les femmes porteuses d'une thrombophilie biologique, chez les jeunes femmes ayant des antécédents familiaux veineux au premier degré survenus à un âge jeune (moins de 50 ans) ainsi que les femmes combinant plusieurs facteurs de risque vasculaire. Les contraceptions progestatives ne sont pas associées au risque vasculaire (artériel ou veineux) en dehors de l'acétate de médroxyprogestérone qui augmente le risque de thrombose veineuse. Chez une femme à haut risque vasculaire souhaitant une contraception hormonale, les contraceptions progestatives seules en dehors de l'acétate de médroxyprogestérone injectable peuvent être prescrites. »

Nous avons comparé les recommandations CNGOF à d'autres recommandations internationales :

- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare 2019 au Royaume uni (3)
- Practise Committee Of the Am Society for Reproductive Med, 2016, US (4)
- Consensus canadien sur la contraception, SOGC, 2017 (5)
- Guideline RANZOG, 2019 (6).

Dans l'ensemble des recommandations, le moindre risque en dessous de 50 µg est reconnu, sans montrer d'avantage de l'un ou l'autre des dosages en dessous de ce seuil (3) (4) (5). Toutes les recommandations font état des différences entre progestatifs mais certaines les attribuent à de possibles biais et ne recommandent pas de prescription préférentielle d'un progestatif ou l'autre (4) (5) (6). La FSRH et l'ASRM ne se prononcent pas sur l'impact de la voie d'administration (3) (4).

Dans l'ensemble des recommandations, la thrombophilie biologique contre indique la prescription de COC mais le dépistage systématique n'est pas recommandé, notamment du fait d'un coût bénéfice jugé insuffisant (2 morts évitées pour un million de dépistage) (4).

Concernant les antécédents personnels de MTEV, il faut noter que les recommandations canadiennes ne contre-indiquent les COC qu'en cas d'antécédents idiopathique, lié aux oestrogènes ou récurrent (5). Les antécédents familiaux du premier degré contre indiquent

les COC dans la recommandation FSRH, précisant qu'un dépistage négatif des thrombophilies chez le proposant n'exclut pas le risque (3).

Le risque thrombo-embolique de la grossesse à mettre en balance avec ceux de la contraception est pris en compte dans certaines recommandations (4) (5).

Les recommandations sont assez concordantes pour l'appréciation des risques mais diffèrent par leur caractère plus ou moins directif. Le caractère relativement directif des recommandations françaises a l'avantage de la clarté et de la simplicité, ce qui aide le praticien mais peut parfois le mettre dans une impasse. Face au risque médico-légal, il faut rappeler qu'aucune recommandation ne peut s'adapter à 100 % des cas. Dans de rares cas où elle ne semble pas devoir s'appliquer, il faut bien justifier la démarche bénéfice-risque et informer la patiente. Un avis d'expert est utile dans ce cas.

- (1) Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, Cardinale C, Hamdaoui N, Hassoun D, Jonville-Bera AP, Lambert M, Linet T, Pienkowski C, Plu-Bureau G, Pragout D, Robin G, Jablonski CR, Scheffler M, Vidal F, Vigoureux S, Hédon B. Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Sep;48(7):441-454
- (2) Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Raccach-Tebeka B. [Hormonal contraception and vascular risk]. *Rev Prat*. 2018 Apr;68(4):394-400.
- (3) FSRH Guideline (January 2019) Combined Hormonal Contraception (Revision due by January 2024). *BMJ Sex Reprod Health*. 2019 Jan;45(Suppl 1):1-93.
- (4) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):43-51.
- (5) Black A, Guilbert E, Costescu D, Dunn S, Fisher W, Kives S, Mirosh M, Norman WV, Pymar H, Reid R, Roy G, Varto H, Waddington A, Wagner MS, Whelan AM. N(o)329-Consensus canadien sur la contraception (4(5) partie de 4) : chapitre 9 – contraception hormonale combinée. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 Apr;39(4):269-314.e5.
- (6) Combined Hormonal Contraceptives, Guideline RANZOG, reviewed March 2019

COMPARAISON DES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES CONCERNANT LE TRAITEMENT PREVENTIF ANTICOAGULANT PENDANT LA GROSSESSE CHEZ LES FEMMES AVEC ANTECEDENT THROMBOTIQUE NE JUSTIFIANT PAS D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT AU LONG COURS

C Biron-Andréani (Montpellier) N. Ajzenberg (Paris)

De nombreuses recommandations internationales existent concernant la prévention du risque thrombo-embolique chez la femme enceinte. Nous avons choisis de présenter les plus récentes et celles reposant sur des qualités méthodologiques acceptables. (Recommandations américaines CHEST en 2012 et de l'ASH en 2018, néo-zélandaises et australiennes en 2012, italiennes en 2013, canadiennes en 2014 et anglaises en 2015 et françaises du club de péri-foetologie et de l'ANAES en 2003, de la SFAR en 2005.

Cet intérêt pour prévenir le risque thrombo-embolique au cours de la grossesse et du post-partum se justifie par le fait que la maladie thromboembolique veineuse chez la femme enceinte reste l'une des causes majeures de morbi-mortalité chez la femme jeune et n'a pas diminué en France ces dernières années. Ainsi d'après les données publiées dans le Bulletin Epidémiologique : entre 2009 et 2014, l'incidence de l'embolie pulmonaire (EP) ayant nécessité une hospitalisation pendant la grossesse et le post-partum a augmenté de 0,51/1 000 en 2009 à 0,56/1 000 en 2014, soit une évolution annuelle moyenne de 2,0% sur la période d'étude (Olié, 2016). Elle représente la 2ème cause de mortalité maternelle en France. Des études européennes et américaines ont rapporté un risque absolu de récurrence de thrombose pendant la grossesse en l'absence de traitement variant de 2.4 à 10% (Brill-Edwards 2000, Pabinger 2005, De Stefano 2006).

Ainsi l'identification des femmes nécessitant un traitement anticoagulant préventif car ayant un risque thrombotique supérieur au risque hémorragique nécessite des études de bonne qualité. Mais les études randomisées sont difficiles à réaliser dans le contexte de la grossesse et sont donc peu nombreuses. Ainsi les recommandations sont davantage des consensus d'experts. Par exemple, l'ASH propose qu'un risque anténatal de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) inférieur à 1% ne devrait pas conduire à la prescription d'un traitement, qu'un risque antepartum et en postpartum de MTEV supérieur à 1.8% et 1% respectivement confère un bénéfice au traitement préventif, et que le bénéfice est très clair au-delà de 3% en ante- et post-partum (Rodger, 2014). D'autres recommandations proposent un seuil de risque à partir duquel un traitement est requis variant entre 1 à 3%.

Nous proposons de présenter ces propositions selon qu'elles sont consensuelles ou divergentes.

Il y a un consensus concernant les patientes ayant un antécédent de thrombose veineuse profonde (TVP ou EP) idiopathique, ou survenue lors d'une grossesse ou d'une contraception oestro-progestative. Elles doivent bénéficier d'un traitement anticoagulant préventif par HBPM : recommandation forte (Brill-Edwards 2000, Pabinger 2005, De Stefano 2006, White 2008).

Certains points sont cependant discutés :

- le caractère idiopathique peut pour certains inclure des TVP faiblement provoquées comme par exemple lors d'un voyage.

- La localisation de la TVP peut être uniquement proximale.

- la recherche d'une anomalie biologique pro-thrombotique est discutée. Bien que le bilan de thrombophilie ne doit pas être réalisé systématiquement, dans les recommandations anglaises, italiennes, canadiennes et françaises (Brill-Edwards 2000, Pabinger 2000 et 2005, De Stefano 2006, White 2008), la présence d'une thrombophilie majeure (homozygotie, double hétérozygotie) peut justifier un traitement antithrombotique même si les caractéristiques cliniques de l'évènement thrombotique initial ne le justifiaient pas en première intention.

Un autre consensus a été trouvé concernant l'introduction de traitement préventif pendant la grossesse, celui-ci est proposé le plus tôt possible de façon consensuelle. Toutes les recommandations s'accordent sur une prévention en post-partum chez les femmes ayant un antécédent de MTEV qu'elle qu'en soit les caractéristiques avec une durée de 6 semaines,

le risque journalier de MTEV étant 15 à 35 fois plus élevé dans cette période que les femmes de même âge non enceintes.

Toutes les recommandations soulignent également l'absence d'effets secondaires (saignement antepartum 0% (0-0.6), postpartum 0.3% (0-1) des HBPM prescrites en schéma préventif conventionnel (enoxaparine 40 mg ou tinzaparine 4500).

Cependant, la dose optimale est souvent discutée et diverge selon les recommandations: dose prophylactique, dose intermédiaire ou élevée. L'étude randomisée Highlow (www.highlowstudy.org: NCT Clinicaltrials.gov 1828697) contrôlée comparant 2 doses d'HBPM chez les patientes ayant eu un évènement thrombotique devrait apporter des réponses.

En conclusion, les recommandations sont une aide indispensable à la pratique quotidienne. Un certain nombre d'attitudes consensuelles sont présentées. Une question qui reste en suspens est l'utilisation ou non du bilan de thrombophilie chez ces patients avec antécédent de MTEV.

Références :

SM, Greer IA, et al. Chest. 2012;141(2): e691S–736S

Bates SM, et al. Blood Adv. 2018;2(22):3317–59.

McLintock C et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012;52(1):3–13.

Lussana F et al, Thromb Res. 2009 Nov;124(5):e19-25

Chan WS et al. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(6):527–53

RCOG. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium: Acute Management (Green-top Guideline No. 37a) 2015.

Recommandations françaises du club de péri-foetologie et de l'ANAES en 2003, de la SFAR en 2005

Olié V et al. Bull Epidemiol Hebd. 2016;(7-8):139-47. http://www.invs.sante.fr/beh/2016/7-8/2016_7-8_6.html

Brill-Edwards P et al. N Engl J Med. 2000 Nov 16;343(20):1439-44.

Pabinger I et al. J Thromb Haemost. 2005 May;3(5):949-54.

Pabinger I et al. Hematol J. 2000;1(1):37-41.

De Stefano V et al. Br J Haematol. 2006 Nov;135(3):386-91

White RH, Chan WS, Zhou H, Ginsberg JS. Thromb Haemost. 2008 Aug;100(2):246-52

Rodger M et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014 Dec 5;2014(1):387-92

QUAND FAUT-IL PRESCRIRE DES ANTICOAGULANTS CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ? INFLUENCE DE L'OBESITE, DE L'IMMOBILISATION ET DES VOYAGES

Dominique CHASSARD

Introduction :

De nombreux facteurs de risque de thrombose ont été décrits chez la femme enceinte. La plupart de ces facteurs de risque sont issus de cohortes rétrospectives, parfois comparées à des groupes contrôle ou reposent encore sur la description de cas cliniques isolés.

En ce qui concerne les trois facteurs obésité, immobilisation et transport, la littérature concernant ces facteurs de risque est assez limitée et il y a très souvent des avis d'experts plus que de l'Evidence Base Medecine.

1°) Obésité et immobilisation :

La première étude ayant rapporté ces facteurs de risque a été publiée en 2008 par l'équipe d'AF Jacobsen *et al.* Cette étude regroupait 268 femmes ayant présenté une phlébite anténatale et 291 femmes ayant présenté une phlébite post-natale : différents Odds Ratio (OR) pour le risque de thrombose ont été produits. L'immobilisation, que ce soit en antépartum ou en post-partum produit des OR supérieurs à 7, alors qu'un BMI supérieur à 25 produit des OR inférieurs à 3. Par contre, les deux facteurs combinés produisent des OR très importants, supérieurs à 40. Les auteurs finissent leur article en soulignant que l'on doit être attentif à toute femme obèse qui doit être immobilisée. Dans cette étude, le facteur de risque

obésité était un BMI supérieur à 25, mais il n'y avait pas de gradation entre un BMI à 25, 30, 35 ou supérieur à 40 en ce qui concerne l'importance du risque.

En 2013, l'étude Ecossaise de EV Kane *et al* n'a pas inclus le poids, ni l'immobilité dans ses facteurs de risques de thrombose. Une des limites de cette étude c'est que la période étudiée allait de 1980 à 2005, période pendant laquelle de nombreux changements de pratiques ont probablement été introduits dans la population étudiée.

La même année, l'équipe de AA Sultan *et al*, à partir d'une base de données de plus de 400.000 grossesses, évoluant entre 1995 et 2009, a exploré l'obésité comme facteur de risque de thrombose en pré ou post-partum, avec des OR significatifs surtout en post-partum (OR 3,75 *versus* 1,5). Par contre, l'immobilité n'a pas été explorée dans cette étude.

L'influence du poids et de l'immobilité a été analysée ou regroupée dans différentes études et en particulier dans celle publiée par Morgan *et al* dans l'IJOA en 2012. On voit que l'influence du BMI sur le risque de thrombose en pré-partum est généralement fixé entre 25 et 30, que parfois le poids est préféré au BMI et que globalement le risque en post-partum est plus élevé qu'en pré-partum.

Très récemment, le CNGOF a retenu lui aussi retenu un BMI supérieur à 30 ou un poids supérieur à 120 kilos comme facteur de risque de thrombose du post-partum (OR à 4) et l'immobilité prolongée avec un OR à 11.

Enfin, la société américaine d'hématologie (ASH) a réuni en 2018 un panel d'experts pour produire des recommandations sur le risque de la thrombose pendant la grossesse. Dans cet article, peu de précisions sont rapportées concernant l'immobilisation et l'obésité comme facteurs de risque pendant la grossesse ou après l'accouchement.

2°) Recommandations des sociétés concernant l'obésité et l'immobilisation :

Les données sont synthétisées sous forme de tableaux

Tableau 1 : influence de l'obésité et immobilisation sur le risque de thrombose pendant la grossesse. Synthèse des recommandations publiées par différentes sociétés savantes.

Obésité > 30 BMI	RCOG	Seule non. Oui si avec 2 autres facteurs
	ACCP	?
	SOGC	non
	SOMANZ	non
	SFAR	Seule non. Oui si avec 2 autres facteurs
	RCPI	non
Immobilisation 5-7 J	RCOG	Seule non. Oui si avec 2 autres facteurs
	ACCP	?
	SOGC	non
	SOMANZ	non
	SFAR	Seule non. Oui si avec 2 autres facteurs
	RCPI	non
Obésité + immob.	RCOG	Seule non. Oui si avec 1 autre facteur
	ACCP	?
	SOGC	oui
	SOMANZ	oui
	SFAR	Seule non. Oui si avec 1 autres facteur
	RCPI	non

Tableau 2 : influence de l'obésité et immobilisation sur le risque de thrombose en post partum. Synthèse des recommandations publiées par différentes sociétés savantes.

Obésité > 30 BMI	RCOG	AVB = 1 autre fact CS = oui
	ACCP	AVB ? CS: Oui si avec 1 autre facteur
	SOGC	AVB = 1 autre fact CS = 1 autre facteur
	SOMANZ	AVB = 1 autre fact CS = oui
	SFAR	AVB = 2 autres fact CS = 1 autre facteur
	RCPI	AVB = 2 autres fact CS = oui
Immobilisation 5-7 J	RCOG	AVB = 1 autre fact CS = oui
	ACCP	AVB ? CS: Oui si avec 1 autre facteur
	SOGC	AVB = oui CS = oui
	SOMANZ	AVB = 1 autre fact CS = oui
	SFAR	AVB = 2 autres fact CS = 1 autre facteur
	RCPI	AVB = 2 autres fact CS = oui
Obésité + <u>immob.</u>	RCOG	AVB = oui CS = oui
	ACCP	AVB ? CS = oui
	SOGC	AVB = oui CS = oui
	SOMANZ	AVB = oui CS = oui
	SFAR	AVB = 1 autre fact CS = oui
	RCPI	AVB = 1 autre fact CS = oui

Pendant la grossesse, l'obésité seule et l'immobilisation seule ne sont pas retenues par la majorité des sociétés comme pouvant entraîner systématiquement la prescription d'anticoagulants. Par contre, lorsque les deux conditions sont associées, la grande majorité des sociétés recommandent l'administration préventive d'HBPM.

En post-partum, en cas d'accouchement par voie basse, chaque facteur isolé n'est pas un facteur entraînant systématiquement la prescription d'HBPM. Par contre, lorsqu'un des deux facteurs est associé à un autre facteur de risque, la prescription d'HBPM devrait être plus systématique. En cas de césarienne programmée, ces 2 facteurs sont reconnus comme des facteurs motivant la prescription d'HBPM même s'ils sont isolés.

3. Quelle dose d'HBPM chez les obèses ?

On dispose là aussi de relativement peu de données. La recommandation la plus citée récemment est celle du RCOG 2015. Dans cette recommandation, les doses d'Enoxaparine augmentent progressivement en fonction du poids, la dose recommandée pouvant atteindre 0.6 mg/kg/jour pour un poids supérieur à 170 kilos. A partir de 60 mg/jour d'Enoxaparine, le RCOG recommande d'administrer la dose en deux fois dans la journée. Ainsi, pour une femme de 120 kilos, l'administration sera de 40 mg matin et soir.

Sur le plan expérimental, si on reprend les travaux publiés par Ismail *et al.*, l'adaptation d'une HBPM au poids permet de diminuer le risque thrombogène par rapport à une dose standard. La question du monitoring de l'antiXa chez ce groupe de patientes n'est pas bien établi. Elle est souvent recommandée pour les patientes avec des BMI extrêmes, supérieurs à 40 ou 50. AA Sultan et son équipe ont proposé d'utiliser un calculateur pour détecter les patientes à haut risque de thrombolyse en post-partum. Dans ce calculateur, le BMI supérieur à 30 est bien intégré dans les facteurs de risque, l'immobilité par contre n'apparaît pas. Ce modèle de calculateur semble fiable pour prédire les risques thrombo-embolique.

3°) Immobilité et transport :

Dans ce chapitre, de nouveau on ne dispose pas d'étude prospective ou à fort niveau de preuve. Le travail publié par Lapostolle *et al* dans le New England Journal Of Medicine de 2001 avait rassemblé 56 cas d'embolie pulmonaire sur 135 millions de passagers transitant

par l'aéroport de Roissy Charles de Gaulle sur une période de 7 ans. Dans cette étude, les cas d'embolies pulmonaires étaient beaucoup plus fréquents lorsque le voyage dépassait 5000 kms. Les auteurs ont émis des recommandations en 2011 en classant les patients en risque faible, modéré ou élevé (sans préciser le mode de classification) et ont défini trois niveaux de prophylaxie dont le niveau 3 repose sur les HBPM. L'intérêt de ces recommandations n'a pas encore été évalué à ce jour pour les patientes enceintes.

Une méta-analyse reprenant une dizaine d'articles a été produite sur risque de thromboembolisme et transport. Dans cette méta-analyse de 2009, il est montré que le risque est multiplié par trois en cas de transport prolongé et que ce risque augmente de 18% par tranche de 2 heures. De la même façon, SC Cannegieter *et al* recommandent de discuter la prophylaxie dans les groupes à haut risque, dont les femmes enceintes, sans toutefois apporter d'arguments scientifiques réels.

En conclusion de ce chapitre, les femmes enceintes semblent avoir un risque accru de thrombose pendant les voyages de plus de 4 heures ou plus de 5000 kms en avion. Probablement que les femmes enceintes qui présentent d'autres facteurs de risque (surpoids, maladie thrombogène) pourraient bénéficier d'une prévention par HBPM de courte durée commençant 24 heures avant le voyage et se poursuivant pendant 48 heures après le voyage. Ce modèle de prophylaxie nécessite une validation dans le futur.

Références

Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;169:223-9

Sultan AA, West J, Grainge MJ, et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. BMJ. 2016;355:i6253.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guideline No. 37a, 2015.

McLintock C, Brighton T, Chunilal 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.

Morgan ES, Wilson E, Watkins T, Gao F. Maternal obesity and venous thromboembolism. Int J Obstet Anesth. 2012;21:253-63

Smail SK, Norris L, O'Shea S, Higgins JR. Weight-adjusted LMWH prophylaxis provides more effective thrombin inhibition in morbidly obese pregnant women. Thromb Res 2014;134:234–9.

Overcash RT, Somers AT, LaCoursiere DY. Enoxaparin dosing after cesarean delivery in morbidly obese women. Obstet Gynecol 2015;125:1371–6.

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.

F. Lapostolle, M. Grave , F. Adnet. Accidents thromboemboliques et voyages aériens. La Revue de médecine interne 2011;32S:S231–S232

Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. N Engl J Med 2001;345:779–83.

Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2009 4;151:180-90.

Prescription d'anticoagulant ?

Obésité Immobilisation Voyages

Camille Le Ray APHP Cochin
Dominique Chassard CHU-HFME-Lyon

Cas clinique

Patiente de 43 ans, G1P0, FIV avec don d'ovocyte, BMI à 31 en début de grossesse, 0 ATCD

Hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré à 28 SA, col court ouvert à 1 doigt, présentation du siège, membranes intactes

- Quelle conduite à tenir concernant l'alitement ?
 1. Alitement strict au lit jusqu'au moins 32 SA
 2. Repos non strict mais hospitalisation jusqu'au moins 32 SA
 3. Repos non strict et sortie à domicile après 3-4 jours d'observation

Cas clinique

Patiente de 43 ans, G1P0, FIV avec don d'ovocyte, BMI à 31 en début de grossesse, 0 ATCD

Hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré à 28 SA, col court ouvert à 1 doigt, présentation du siège, membranes intactes

- Quelle conduite à tenir concernant la prévention des thromboses ?
 1. Aucune
 2. Bas anti-thrombose
 3. HBPM à dose préventive

Cas clinique

Seriez-vous prescripteur d'HBPM au troisième trimestre chez une patiente sans antécédent de thrombose fumeuse 15 cigarettes/j, obèse (BMI=30), présentant de volumineuses varices

Cas clinique

Une femme de 40 ans, G3P3, BMI à 30, fumeuse sans ATCD de phlébite doit prendre un avion pour aller aux USA.

1. Prescrivez vous une HBPM

2. Si la réponse est OUI faut il débiter 3 jours avant et poursuivre 5 jours après ?

**Obésité et immobilisation:
Facteurs de risque ???**

ORIGINAL ARTICLE

Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case–control study

A. F. JACOBSEN,*†‡ F. E. SKJELDESTAD§ and P. M. SANDSET*†‡

Antepartum immobilization was defined as strict bed rest 1 week or more prior to delivery or to the diagnosis of VT. We did not assess immobilization during the postpartum period as ‘immobilization’ was captured in variables such as postpartum bleeding and infection, and to a minor extent in the variables cesarean section and postpartum surgery. A

	immob	BMI>25	Les 2
Antépartum	7,7	1,8	62,3
Postpartum	10,8	2,4	40,1

1 475 301 maternity discharges from Scottish hospitals

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 169 (2013) 223–229

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb

A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980–2005

Eleanor V. Kane^a, Catherine Calderwood^b, Richard Dobbie^c, Carole Morris^c, Eve Roman^a, Ian A. Greer^{d,*}



^aEpidemiology and Cancer Statistics Group, Department of Health Sciences, University of York, United Kingdom
^bRoyal Infirmary of Edinburgh, United Kingdom
^cInformation and Statistics Division, NHS National Services, Scotland, United Kingdom
^dFaculty of Health and Life Sciences, University of Liverpool, United Kingdom

Age, parité, voie accouchement mais pas le poids ni immobilité



Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom

Alyshah Abdul Sultan,¹ Laila J. Tata,¹ Joe West,¹ Linda Fiaschi,¹ Kate M. Fleming,¹ Catherine Nelson-Piercy,² and Matthew J. Grainge¹

(*Blood*. 2013;121(19):3953-3961)

	prépartum	postpartum
Obésité > 30	1,5 (0,99-2,00)	3,75 (2,76-5,08)
Immobilité	Non explorée	Non explorée

International Journal of Obstetric Anesthesia (2012) 21, 253–263
0959-289X/\$ - see front matter © 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.01.002>

REVIEW ARTICLE

Maternal obesity and venous thromboembolism

E.S. Morgan,^a E. Wilson,^b T. Watkins,^b F. Gao,^b B.J. Hunt^c

	Prépartum	Postpartum
Simpson 25-30	1,2	1,7
Simpson > 30	1,4	1,7
Robinson 90-120 kg	2,17	
Robinson > 120 kg	4,13	
Knight 25-30	2,51	
Knight > 30	2,65	
Lindqvist > 28		2,3
Larsen > 30	5,3	
Jacobsen > 25	1,8	2,4
Sultan >30	1,5	3,75

Maternal obesity and venous thromboembolism

E.S. Morgan,^a E. Wilson,^b T. Watkins,^b F. Gao,^b B.J. Hunt^c

	Prépartum	Postpartum
Simpson 25-30	1,2	1,7
Simpson > 30	1,4	1,7
Robinson 90-120 kg	2,17	
Robinson > 120 kg	4,13	
Knight 25-30	2,51	
Knight > 30	2,65	
Lindqvist > 28		2,3
Larsen > 30	5,3	
Jacobsen > 25	1,8	2,4
Sultan >30	1,5	3,75

Table 1

Simplified table describing the odds ratios for the principal risk factors related to cesarean deliveries (modified according to the guidelines of the ACCP (2012), RCOG (2015), SOGC (2014), and SFAR (2005) [16–19].

Risk factor	Adjusted odds ratio
Major risk factors (OR > 10)	
Thromboembolic history with or without underlying thrombophilia	>20
Asymptomatic thrombophilia at high risk ^a	>20
Symptomatic antiphospholipid syndrome	>20
Prolonged and complete immobility	11
Postpartum hemorrhage requiring a surgical procedure	12
Minor risk factors (OR < 10)	
Age >35 years	1.4
Obesity (BMI >30) or weight >120 kg	4
Parity >3	2
Smoking (>10 cigarettes/day before pregnancy or persistent smoking during pregnancy)	3
Significant varicose veins	2
Sickle-cell anemia	4
Major heart defect	7
Disseminated lupus erythematosus	8
Intestinal inflammatory disease	4
Asymptomatic thrombophilia at low risk ^b	3
Anemia during pregnancy or hemorrhage during pregnancy	3
Pregnancy obtained by ART	4
Preeclampsia	3
Preeclampsia, either severe or with fetal growth restriction	4
Multiple pregnancy	4
Preterm delivery <37 weeks	3
Emergency cesarean	3
Severe postpartum hemorrhage (bleeding >11 and/or transfusion)	3
Postpartum infection	4

CNGOF

postpartum
2016

American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy

Shannon M. Bates,^{1,2} Anita Rajasekhar,³ Saskia Middeldorp,⁴ Claire McLintock,⁵ Marc A. Rodger,⁶⁻⁸ Andra H. James,⁹ Sara R. Vazquez,¹⁰ Ian A. Greer,¹¹ John J. Riva,^{12,13} Meha Bhatt,¹³ Nicole Schwab,¹⁴ Danielle Barrett,¹⁵ Andrea LaHaye,¹⁶ and Bram Rochwerf^{13,17}

Question 16: Should anticoagulant prophylaxis vs no anticoagulant prophylaxis be used for pregnant women with clinical risk factors for VTE?

Recommendation 27

For women with no or 1 clinical risk factor (excluding a known thrombophilia or history of VTE), the ASH guideline panel *suggests against* antepartum or postpartum prophylaxis (conditional recommendation, low certainty in evidence about effects ⊕⊕○○).

**Immobilisation
et obésité citées
mais sans
précision sur limites**

**En présence d'un facteur de ces facteurs de risque
faut-il prescrire des HBPM**

- **pendant la grossesse**
- **après un AVB**
- **après une césarienne**

**Analyse des guidelines
Calculateurs**

Obésité > 30 BMI	RCOG	Seule non. Oui si avec 2 autres facteurs
	ACCP	?
	SOGC	non
	SOMANZ	non
Immobilisation 5-7 J	<p style="text-align: center;">Pendant la grossesse</p> <p style="text-align: center;">Obésité seule = non</p> <p style="text-align: center;">Immobilisation seule = non</p> <p style="text-align: center;">Les 2 associées = oui en majorité</p>	
Obésité + immob.	ACCP	?
	SOGC	oui
	SOMANZ	oui
	SFAR	Seule non. Oui si avec 1 autres facteur
	RCPI	non

Obésité > 30 BMI	RCOG	Seule non. Oui si avec 2 autres facteurs
	ACCP	?
	SOGC	non
	SOMANZ	non
Immobilisation 5-7 J	<p style="text-align: center;">Pendant la grossesse</p> <p style="text-align: center;">Obésité seule = non</p> <p style="text-align: center;">Immobilisation seule = non</p> <p style="text-align: center;">Les 2 associées = oui en majorité</p>	
Obésité + immob.	ACCP	?
	SOGC	oui
	SOMANZ	oui
	SFAR	Seule non. Oui si avec 1 autres facteur
	RCPI	non

Quelle dose chez les obèses

Table 3. Suggested thromboprophylactic doses for antenatal and postnatal LMWH

Weight	Enoxaparin	Dalteparin	Tinzaparin (75 u/kg/day)
< 50 kg	20 mg daily	2500 units daily	3500 units daily
50–90 kg	40 mg daily	5000 units daily	4500 units daily
91–130 kg	60 mg daily*	7500 units daily	7000 units daily*
131–170 kg	80 mg daily*	10 000 units daily	9000 units daily*
> 170 kg	0.6 mg/kg/day*	75 u/kg/day	75 u/kg/day*
High prophylactic dose for women weighing 50–90 kg	40 mg 12 hourly	5000 units 12 hourly	4500 units 12 hourly

*may be given in 2 divided doses

Increased doses of LMWH for prophylaxis of women weighing more than 90 kg⁵² is, in part, based on the failure of standard prophylactic doses of LMWH to prevent antenatal PE in some overweight and obese women.⁵⁶ However, all six women in this cohort who developed antenatal PE despite prophylaxis with LMWH were of 'normal booking' body weight although three had been prescribed lower than recommended doses of LMWH (dalteparin 2500 IU in two patients and enoxaparin 20 mg in one patient).⁵⁶ We believe that there is insufficient evidence to recommend an increased dose of LMWH for thromboprophylaxis in pregnancy in all women weighing >90 kg but acknowledge that clinical judgement may determine a need for higher doses in some women with extremes of bodyweight (BMI >40 kg/m²).

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium (Green-top Guideline No. 37a); 2015

Sécurisé | <https://www.calculosaurus.com/vte-risk-and-dalteparin-checklist>

arrière, maintenir pour voir l'historique

www.CALCULOSAURUS.com

Clinical calculators for obstetrics and gynaecology



Calculateur

- Calculator menu
- Drug dosing
- Early pregnancy
- Gynaecology
- MRCOG2 planner
- Obstetrics
- Urogynaecology

Thromboprophylaxis checklist for pregnancy and postpartum

Not what you were looking for?

If we don't have the calculator you need then [tell us](#) the details and we'll make it for you.

Reference

[Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium](#)

(Greentop guideline No. 37a) RCOG, April 2015

Last updated

29/06/2018

Select all risk factors that apply and press 'Calculate'.

Pre-existing risk factors

- BMI <30 Body mass index
- Previous venous thromboembolism (except a single event related to major surgery)
- Previous venous thromboembolism provoked by major surgery
- Medical co-morbidities
- Known **high risk** thrombophilia
- Known **low risk** thrombophilia (no venous thromboembolism)
- Family history of unprovoked or estrogen-related venous thromboembolism in a first-degree relative
- Age > 35 years
- Parity ≥ 3
- Smoker
- Gross varicose veins
- Obstetric risk factors**
- Caesarean section in labour
- Elective caesarean section
- Pre-eclampsia in current pregnancy
- In vitro fertilisation or other assisted reproductive technology (antenatal only)
- Multiple pregnancy
- Mid-cavity or rotational operative delivery
- Labour prolonged > 24 hours

Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study

Alyshah Abdul Sultan,^{1,2,3} Joe West,² Matthew J Grainge,² Richard D Riley,¹ Laila J Tata,² Olof Stephansson,^{4,5} Kate M Fleming,^{2,6} Catherine Nelson-Piercy,⁷ Jonas F Ludvigsson^{2,8}

La phlébite en voiture



[10 mars 1997 - 20h10]

Les grèves de transports en commun ont parfois de curieux effets. Ainsi 2 médecins du CHU St Antoine, à Paris, rapportent-ils 2 cas de phlébites observés chez deux femmes qui avaient dû passer quotidiennement de 4 à 7 heures assises dans leur voiture lors de la grande grève de décembre 1996.

Ces femmes présentaient une perturbation d'un des nombreux facteurs de la coagulation sanguine, laquelle augmente le risque de formation de caillots – ou thrombose- dans les veines. Cette prédisposition à la thrombose a également été détectée chez cinq femmes qui travaillent au laboratoire d'hématologie de l'hôpital, et le gène mutant responsable de cet état de choses identifié.

Letters to the Editor 

Venous Thromboembolism Caused by Spending a Night in a Vehicle After an Earthquake (Night in a Vehicle After the 2016 Kumamoto Earthquake)



In recent years, the relationship between an earthquake disaster and the occurrence of venous thromboembolism (VTE) has been clarified,¹ and it has become a social problem. Although the risk of spending the night in a vehicle during disaster has been addressed by the mass media, the relationship between spending a night in a vehicle and VTE remains to be elucidated.

In April 2016, the Kumamoto earthquakes² occurred. Regarding the characteristics of the earthquake, the number of aftershocks at night was very high. Therefore, many victims were afraid to return to their homes and chose to evacuate. At that time, although some people evacuated to a public evac-

living in an evacuation centre leads to a reduction in the number of VTE victims.

Acknowledgements

This report is dedicated to all victims of the 2016 Kumamoto Earthquake.

We thank all KEEP project members and study investigators for their devoted investigations in the retrospective clinical record observations. We also thank all paramedic staff and clinical secretaries for their kind support during this work. Kumamoto Nichinichi Shimbun kindly supplied a photograph and gave us the license for its use in this publication.

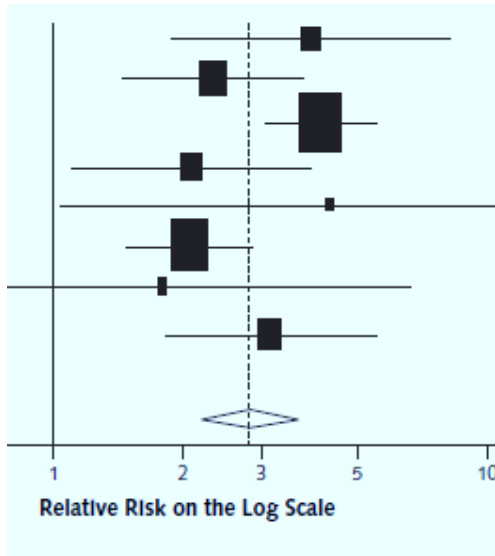
Daisuke Sueta, MD, PhD
Seiji Hokimoto, MD, PhD

	Total (n = 51)	Night in a vehicle (-) (n = 9)	Night in a vehicle (+) (n = 42)
Age, years	67.3 ± 14.2	79.8 ± 12.1	64.6 ± 13.3
Men, %	13 (25)	2 (22)	11 (26)
Onset after earthquake, days	9.5 ± 12.0	20.1 ± 25.6	7.3 ± 5.3
Pulmonary thromboembolism, %	38 (75)	3 (33)	35 (83)

Meta-analysis: Travel and Risk for Venous Thromboembolism

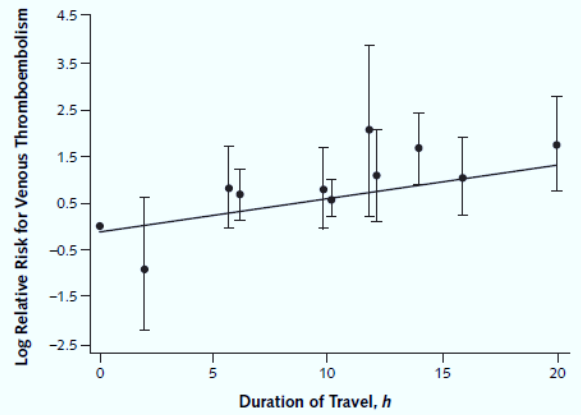
2009

Divay Chandra, MD, MSc; Emilio Parisini, MSc, PhD; and Darlous Mozaffarian, MD, DrPH



Risque X 3

Figure 3. Relationship between duration of travel and relative risk for venous thromboembolism, as reported by 4 included studies.



18% de plus toutes les 2 h

Accidents thromboemboliques et voyages aériens

Thrombo-embolic events and air travel

F. Lapostolle*, M. Grave, F. Adnet

La Revue de médecine interne 32S (2011) S231–S232

Prophylaxie	Patient		
	Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
<i>Voyage</i>			
< 5000 km	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
5000 à 7500 km	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
	Niveau 2	Niveau 3	
> 7500 km	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 3

**Femme
enceinte**

Pregnancy and travel-related thromboembolism

Suzanne C. Cannegieter^{a,*}, Frits R. Rosendaal^{a,b}

Thrombosis Research 131, Suppl. 1 (2013) S55–S58

to decide on a case-to-case basis how to prevent travel-related thrombosis in their patients. In most passengers, prevention can be limited to encouraging exercise, and discouraging behavior that will restrict movement, such as sleeping and taking a window seat. Women perceived to be at high risk (subjects with a history of venous thrombosis, known thrombophilia or other risk factors for thrombosis) may benefit from a short period (1–3 days) of LMWH therapy starting 6–12 hours pre-flight.

**Risque =
1/1000 pour
femme enceinte**



PASSPORT TO SAFETY

Your Guide to Prevent Travel-Related Blood Clots
Deep Vein Thrombosis (DVT) or Pulmonary Embolism (PE)

Travel more than 4 hours carries more risk, whether by plane, train, car, or bus

Your risk of blood clots with travel is small, but an ounce of prevention is worth a pound of cure! Blood clots can take time to happen after travel, so watch for signs and symptoms of deep vein thrombosis (DVT), a blood clot in your leg, or pulmonary embolism (PE), a blood clot in your lungs. Risk increases with more frequent travel over 4 hours. Travel is great, but you want to prevent blood clots from forming in your legs and traveling to your lungs-this can be deadly in about 1 out of 3 instances.

PREVENTION

- ★ **Move Your Legs and Feet and Get Out of Your Seat!**
 - Raise your heels with your toes on the floor
 - Raise your toes with your heels on the floor
- ★ Get out of your seat and walk every hour or so
- ★ Drink plenty of fluids, especially water
- ★ Avoid alcohol and caffeine
- ★ Wear loose clothing
- ★ Do not cross your legs
- ★ Avoid sleeping pills or long rest periods
- ★ **If you are driving, stop the car and walk around for a few minutes every hour**

Travel Related Blood Clots: Other Risk Factors

- Older than age 65
- Inherited blood clotting disorder
- Obesity
- Inability to move
- Pregnancy
- ~~Birth control pills, patch, or ring~~
- Previous DVT or PE (blood clot)
- Hormone replacement therapy

If any of the above risk factors apply to you, talk with your doctor about whether wearing compression stockings during travel or taking a blood-thinner medicine before traveling will help prevent blood clots.

YES

- ★ Water
- ★ Walk
- ★ Stretch



NO

- Alcohol
- Caffeine
- Crossed Legs
- Sleeping Pills
- Long Rest Periods





HBPM si ATCD phlébites ou maladies thrombogènes J-1 à J+2

Simplified table describing the odds ratios for the principal risk factors related to cesarean deliveries (modified according to the guidelines of the ACCP/2012). RCOG (2015), SOGC (2015)

Risk factor	facteurs	César prog	César urg
	0	rien	rien
Major risk factors			
Thromboembolism underlying thrombophilia	1	rien	1-2 semaines
Asymptomatic thrombophilia	2	1-2 semaines	6 semaines
Symptomatic thrombophilia	3	6 semaines	6 semaines
Prolonged and complicated labor			
Postpartum hemorrhage			
Procedure			

Minor risk factors (OR < 10)

Age >35 years	1.4
Obesity (BMI >30) or weight >120 kg	4
Parity >3	2
Smoking (>10 cigarettes/day before pregnancy or persistent smoking during pregnancy)	3
Significant varicose veins	2
Sickle-cell anemia	4
Major heart defect	7
Disseminated lupus erythematosus	8
Intestinal inflammatory disease	4
Asymptomatic thrombophilia at low risk ^b	3
Anemia during pregnancy or hemorrhage during pregnancy	3
Pregnancy obtained by ART	4
Preeclampsia	3
Preeclampsia, either severe or with fetal growth restriction	4
Multiple pregnancy	4
Preterm delivery <37 weeks	3
Emergency cesarean	3
Severe postpartum hemorrhage (bleeding >11 and/or transfusion)	3
Postpartum infection	4

OR multiplicatifs

ISTH 2019 – BEST OF EN GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

Pierre-Emmanuel Morange

Laboratoire d'Hématologie, CHU Timone
Inserm C2VN, Faculté de Médecine – Marseille

Le congrès de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) 2019 a eu lieu à Melbourne du 6 au 9 Juillet. Durant ce congrès, 35 abstracts ont concerné spécifiquement le thème 'Women Health'. J'ai décidé de choisir pour cette présentation, les travaux qui me semblaient les plus pertinents sur ce thème.

- L'Hémorragie du post-partum a été à l'honneur puisque ce sujet a fait l'objet de la lecture d'ouverture du congrès. Lors de cette dernière, Beverley Hunt (UK) a souligné le poids terrible en termes de santé publique des hémorragies du post-partum (PPH), une femme mourant toute les 4 minutes dans le monde de cette pathologie notamment dans les pays du tiers-monde. Elle a notamment insisté sur l'intérêt du traitement par l'Acide Tranexamique (AT) en reprenant les résultats de l'étude Woman (1) qui démontrait une réduction significative de la mortalité par PPH dans le groupe AT vs placebo (sans toutefois démontrer de différence significative en terme de mortalité globale). Ce bénéfice était obtenu sans augmentation du risque thrombotique. Le bénéfice était surtout obtenu lorsque le traitement par AT était précoce (dans les 3 heures). Outre le bénéfice qu'elle considère comme majeur, Beverley Hunt a souligné le prix très faible de l'AT et la nécessité d'une utilisation plus large dans les pays du tiers-monde.

- Grégoire Le Gal (Canada) a effectué une lecture remarquée sur le diagnostic de l'embolie pulmonaire (EP) chez la femme enceinte. Il a d'abord insisté sur le vrai challenge qui concerne le diagnostic d'EP chez la femme enceinte avec une suspicion présente dans environ 2% des grossesses et un risque réel de 1 à 2 /1000 grossesses ce qui en fait une des causes principales de mortalité maternelle. Il a ensuite longuement décrit les résultats de l'étude Hollandaise ARTEMIS (2) qui démontre qu'il est possible d'exclure en toute sécurité le diagnostic d'EP pendant la grossesse chez 39% des femmes avec suspicion sans avoir recours à l'angioscanner. Cette exclusion se fait à l'aide du score de probabilité clinique modifié 'Years' combiné au dosage des D-dimères. Cette étude confirme ainsi qu'il est possible d'utiliser le dosage des D-dimères pour exclure l'EP chez la femme enceinte mais que le seuil à utiliser varie en fonction du degré de probabilité clinique.

Deux communications orales ont eu pour sujet le risque de thrombose veineuse (TV) dans le cadre de l'utilisation d'une contraception oestroprogestative (COP). La première, hollandaise, a confirmé grâce à une étude portant sur plus de 5 millions d'utilisatrices de COP qu'un switch de COP (changement d'une COP pour une autre) induisait une ré-augmentation du risque de TV qui revenait à son niveau initial (effet appelé re-starter par les auteurs). Cet effet, longtemps suggéré est à présent démontré par cette étude. La deuxième, italienne, a confirmé l'intérêt de l'enquête familiale chez les familles atteintes de thrombophilie sévère (déficits en inhibiteurs naturels de la coagulation) en montrant un risque de TV largement supérieur chez les femmes atteintes par rapport aux femmes non atteintes en cas de prise de COP.

Bibliographie

1) WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 2105-2116.

2) van der Pol LM, Tromeur C, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1139-1149.

QUE FAIRE EN CAS DE GROSSESSE CHEZ UNE PATIENTE SOUS ANTI-COAGULANT ORAL DIRECT (AOD) ?

Yves Gruel

Hématologie-Hémostase, CHU de Tours

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont aujourd'hui prescrits en première ligne dans le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse. Trois médicaments sont utilisés en France, le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

Si l'on est confronté à une patiente traitée par l'une de ces molécules, le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) ne donne aucune information utile en cas de grossesse quant au risque fœtal.

En fait, tous les AOD traversent la barrière placentaire à un niveau variable. Toutefois, le risque malformatif et de fausse couche sous AOD reste faiblement documenté. Ainsi une étude allemande a relevé en 2015 six fausses couches spontanées durant 37 grossesses sous AOD. Un enfant présentait une malformation cardiaque, mais non imputable au traitement par le rivaroxaban. Les auteurs de cette étude proposent néanmoins un relai systématique par une HBPM lors d'une grossesse débutée sous AOD (*Hoeltzenbein et al, Clin Res Cardiol 2015*). Une autre étude en 2016 a analysée 137 grossesses et des anomalies fœtales ont été relevées dans 7 cas (*Bayer-Westendorf et al, Thromb Haemost 2016*).

Concernant le risque hémorragique fœtal sous AOD, et il n'y a aucune donnée disponible.

En pratique, un sous-comité de l'ISTH (Société Internationale d'Hémostase et Thrombose), a donc proposé en 2016 les recommandations suivantes :

- Premièrement, toutes les femmes sous AOD doivent être informées sur la nécessité d'éviter la survenue d'une grossesse et une contraception efficace est donc requise.
- Deuxièmement, si une grossesse est désirée, il est recommandé de remplacer l'AOD par un autre anticoagulant, antagoniste de la vitamine K puis HBPM ou directement une HBPM.
- Troisièmement, si une grossesse survient sous AOD, ce dernier doit être immédiatement arrêté et une HBPM sera prescrite.

Cette situation ne justifie cependant pas une interruption thérapeutique de grossesse mais une surveillance obstétricale rigoureuse et préconisée.

L'allaitement est une contre-indication aux AOD en l'absence de données disponibles en termes de sécurité concernant cette situation. (*Cohen et al, J Thromb Haemost 2016*).

En conclusion, les données disponibles sont relativement faibles concernant la problématique AOD et grossesse, et par conséquent un registre international a récemment été ouvert par l'ISTH (*Othman et al, RPTH 2019*).

QUEL UTEROTONIQUE EN PREMIERE INTENTION POUR LA PREVENTION DE L'HEMORRAGIE DU POST-PARTUM ?

Hugo Madar, Loïc Sentilhes

CHU Bordeaux

L'hémorragie du post-partum (HPP) représente la première cause de mortalité maternelle dans le monde (27% des décès maternels) et également en France (11% des décès maternels)¹. L'hémorragie du post-partum constitue également la première cause de morbidité maternelle sévère². Ceci est d'autant plus préoccupant que ces complications maternelles sévères sont considérées parmi les plus évitables (80% des morts maternelles par HPP globalement et 100% en France)³. L'incidence de l'hémorragie du post-partum est variable, de l'ordre de 5 à 10% des accouchements, notamment en l'absence d'une définition consensuelle³. Pour la plupart des sociétés savantes, l'hémorragie du post-partum est définie à partir de pertes sanguines supérieures à 500 mL dans les 24 heures suivant un accouchement, mais le choix de ce seuil fait encore l'objet de débat⁴.

Depuis les recommandations du Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français de 2014⁵, il est recommandé, en France, une prophylaxie de l'hémorragie systématique à chaque accouchement par injection de 5 à 10 UI d'Ocytocine IVL quelle que soit la voie d'accouchement. Cette injection prophylactique est le pilier majeur de la prévention de l'hémorragie du post-partum dans la prise en charge active de la troisième phase du travail (administration prophylactique d'utérotonique immédiatement après le dégagement du fœtus, le clampage précoce du cordon et sa traction contrôlée ± massage utérin)⁶. En effet, il ne semble pas y avoir d'effet de la traction contrôlée du cordon ombilical pour prévenir une hémorragie du post-partum d'après 2 essais randomisés que ce soit dans les pays développés comme en voie de développement^{7, 8}. L'effet du clampage précoce du cordon ombilical pour réduire le taux d'HPP n'a pas été démontré⁹. Enfin, l'adjonction du massage utérin abdominal à l'injection prophylactique d'Ocytocine n'est pas supérieure à l'Ocytocine seule en prévention de l'HPP^{10, 11}. Par conséquent, les recherches actuelles portent principalement sur le choix de l'utérotonique à utiliser en première intention en prévention de l'HPP.

En 2018, un essai randomisé contrôlé de non infériorité en double aveugle multicentrique (essai CHAMPION) a démontré à partir de 29 645 femmes que la Carbetocine thermostable n'était pas inférieure à l'Ocytocine en prévention d'une hémorragie supérieure à 500 mL après accouchement par voie vaginale (RR 1,01 [IC95% 0,95-1,06]). Mais en raison d'une puissance insuffisante cette non infériorité n'a pas été démontrée pour un saignement de plus de 1000 mL. Les effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes¹². Cependant, cet essai a fait également polémique en raison d'un conflit d'intérêt déclaré entre les laboratoires Merck et Ferring et l'Organisation Mondiale de la Santé pour s'être arrangés à fournir aux pays en voie de développement de la Carbetocine thermostable, initialement chère, à moindre coût (sans que cet accord n'ait été officialisé publiquement)¹³. De plus, en raison du critère de jugement principal choisi, la pertinence clinique du seuil de 500 mL est discutable sachant que la non infériorité n'a pas été démontrée pour un seuil de gravité plus important qu'est l'hémorragie de plus de 1000 mL ni d'autres paramètres tels que le taux de transfusion.

Une méta-analyse en réseau de la Cochrane en 2018 à partir de 196 essais randomisés, dont l'essai CHAMPION (soit 135 559 femmes) a comparé entre eux 7 utérotoniques à visée prophylactique de l'HPP dans des pays aux ressources diverses après accouchement vaginal dans la majorité des cas (plus de 70%) : Ocytocine, Carbetocine, Misoprostol, Ergometrine, Ergometrine+Ocytocine, Misoprostol+Ocytocine et Prostaglandine¹⁴. Une méta-analyse en réseau est une nouvelle méthode d'analyse récente permettant de prendre en compte tous les essais réalisés dans une situation clinique donnée pour fournir des efficacités relatives entre différents traitements qu'ils aient ou pas été comparés directement en eux (deux à deux). Cet artifice statistique permet d'estimer des effets des traitements en fonction des effets directs (issus des essais comparant 2 traitements) et des effets indirects (estimés quand deux traitements n'ont pas été comparés entre deux mais ont été étudiés par l'intermédiaire d'un comparateur commun)¹⁵. Les résultats de cette méta-analyse sont que la Carbetocine, Ergometrine+Ocytocine et Misoprostol+Ocytocine semblaient supérieures à

l'Oxytocine pour la réduction des saignements > 500 mL, surtout les combinaisons d'utérotoniques, sans qu'aucun utérotonique ne soit supérieure à l'Oxytocine seule en prévention de saignements > 1000 mL (Ergométrine-Oxytocine (RR 0,83 [IC95% 0,66-1,03]) et Oxytocine-Misoprostol (RR 0,88 [IC95% 0,70-1,11]) vs Oxytocine seule). La combinaison Oxytocine-Misoprostol semblait être associée à une réduction du taux d'adjonction d'utérotonique supplémentaire et une réduction du risque de transfusion par rapport à l'Oxytocine seule. Les données concernant la Carbetocine comparées à l'Oxytocine étaient de trop faible qualité pour la plupart des critères de jugement étudiés en dehors d'une tendance à une efficacité supérieure de la Carbetocine pour prévenir une hémorragie > 500 mL uniquement avec une « certitude statistique » modérée en raison d'une hétérogénéité d'estimation de l'effet direct et indirect (RR 0,75 [IC95% 0,58-0,98] et RR 0,59 [IC95% 0,31-1,12] respectivement). Aucun autre utérotonique délivré seul ne semblait supérieur à l'Oxytocine. Les combinaisons d'utérotoniques étaient associées à une plus mauvaise tolérance maternelle (vomissement et fièvre notamment)¹⁴. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution puisque ce type d'analyse permet d'obtenir des résultats sans conduire de nouveaux essais mais multiplie le risque de biais, car en plus de devoir respecter les hypothèses classiques d'une méta-analyse, il faut respecter les hypothèses de transitivité (toutes les patientes incluses dans le « réseau » auraient pu être incluses dans n'importe quel bras de traitement) et de cohérence (les résultats des comparaisons directes et indirectes doivent être semblables) tout en sachant que s'il existe une variable modificatrice de l'effet des traitements, la présence de données agrégées ne permet pas de corriger ce biais d'estimation en cas de comparaison indirecte¹⁵.

Une autre méta-analyse récente, a comparé l'efficacité de la Carbetocine par rapport à l'Oxytocine avec une approche Bayésienne et retrouve une tendance à l'efficacité de la Carbetocine pour réduire le taux de transfusion en cas de césarienne dans une population à haut risque et pour réduire le taux d'adjonction d'un utérotonique supplémentaire¹⁶. Mais ces résultats font suite à de nombreuses analyses multiples en sous-groupe dont on connaît le potentiel pour conclure à tort à une différence et ce d'autant plus que le coefficient d'hétérogénéité est parfois très élevé. Il est également étrange qu'il ne soit pas retrouvé de différences en terme de quantité de saignement, ce qui questionne la validité des résultats.

Concernant l'Oxytocine, plusieurs essais randomisés semblent orienter vers une voie d'administration par intra-veineuse lente, pour réduire le risque d'hémorragie du post-partum après accouchement par voie vaginale¹⁷⁻¹⁹ et des résultats indirects semblent encourager une posologie de 10 UI sans essai randomisé comparatif de dose^{20, 21}. Par césarienne, il pourrait y avoir un intérêt à poursuivre une perfusion d'Oxytocine sur 30 min au décours (de 30-40 UI)^{22, 23}. Toujours est-il que l'administration de l'Oxytocine doit se faire avec prudence en cas de cardiopathie, tel que le recommande le CNGOF avec injection intra-veineuse lente, et que les risques sont majorés quand les doses sont augmentées ou que l'injection se fait en intra-veineux direct (hypotension artérielle, baisse des résistances vasculaires systémiques, tachycardie et certains cas d'ischémie myocardiques ont été décrits^{24, 25}).

En conclusion, il semble que l'utérotonique de choix en première intention en prévention d'une hémorragie du post-partum soit l'Oxytocine (10 UI par voie intra-veineuse lente), quelle que soit la voie d'accouchement, en l'absence de contre-indication. Cependant l'utilisation de la Carbetocine 100 ug IM ou IV est aussi possible en prévention de l'hémorragie du post-partum, notamment sous la forme thermostable en cas de non-respect des conditions de conservation de l'Oxytocine et de la chaîne du froid. En l'absence de disponibilité de ces utérotoniques, il est alors légitime de proposer une prophylaxie de l'HPP par Misoprostol (400/600 ug PO) ou Ergométrine 500 ug en l'absence de toute pathologie hypertensive et facteur de risque cardiovasculaire. La plupart des sociétés savantes internationales semblent également aller dans ce sens depuis 2015^{5, 20, 26-30}.

Références

1. Deneux-Tharoux C, Saucedo M. [Epidemiology of maternal mortality in France, 2010-2012]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017 Dec;45(12S):S8-S21.

2. Zhang WH, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Macfarlane A, Group M-B. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2005 Jan;112(1):89-96.
3. Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, Tort J. [Epidemiology of post-partum haemorrhage]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 2014 Dec;43(10):936-50.
4. Borovac-Pinheiro A, Pacagnella RC, Cecatti JG, Miller S, El Ayadi AM, Souza JP, et al. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2018 Aug;219(2):162-8.
5. Sentilhes L, Vayssiere C, Deneux-Tharaux C, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet MP, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2016 Mar;198:12-21.
6. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019 Feb 13;2:CD007412.
7. Gulmezoglu AM, Lumbiganon P, Landoulsi S, Widmer M, Abdel-Aleem H, Festin M, et al. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 May 5;379(9827):1721-7.
8. Deneux-Tharaux C, Sentilhes L, Maillard F, Closset E, Vardon D, Lepercq J, et al. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). *Bmj* 2013 Mar 28;346:f1541.
9. Sentilhes L, Merlot B, Madar H, Sztark F, Brun S, Deneux-Tharaux C. Postpartum haemorrhage: prevention and treatment. *Expert Rev Hematol* 2016 Nov;9(11):1043-61.
10. Saccone G, Caissutti C, Ciardulli A, Abdel-Aleem H, Hofmeyr GJ, Berghella V. Uterine massage as part of active management of the third stage of labour for preventing postpartum haemorrhage during vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2018 Jun;125(7):778-81.
11. Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA. Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013 Jul 1(7):CD006431.
12. Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH, Osofi A, Owa OO, Misra S, et al. Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth. *The New England journal of medicine* 2018 Aug 23;379(8):743-52.
13. Shakur-Still H, Roberts I. Finding Better Ways to Prevent Postpartum Hemorrhage. *The New England journal of medicine* 2018 Aug 23;379(8):790-2.
14. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018 Dec 19;12:CD011689.
15. Ribassin-Majed L, Pignon JP, Michiels S, Blanchard P. [Network meta-analyses: Interest and limits in oncology]. *Bull Cancer* 2016 Mar;103(3):289-93.
16. Kalafat E, Gokce A, O'Brien P, Benlioglu C, Koc A, Karaaslan O, et al. Efficacy of carbetocin in the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and Bayesian meta-analysis of randomized trials. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2019 Sep 19:1-14.
17. Durocher J, Dzuba IG, Carroli G, Morales EM, Aguirre JD, Martin R, et al. Does route matter? Impact of route of oxytocin administration on postpartum bleeding: A double-blind, randomized controlled trial. *PloS one* 2019;14(10):e0222981.
18. Adnan N, Conlan-Trant R, McCormick C, Boland F, Murphy DJ. Intramuscular versus intravenous oxytocin to prevent postpartum haemorrhage at vaginal delivery: randomised controlled trial. *Bmj* 2018 Sep 4;362:k3546.
19. Charles D, Anger H, Dabash R, Darwish E, Ramadan MC, Mansy A, et al. Intramuscular injection, intravenous infusion, and intravenous bolus of oxytocin in the third stage of labor for prevention of postpartum hemorrhage: a three-arm randomized control trial. *BMC pregnancy and childbirth* 2019 Jan 18;19(1):38.

20. Sentilhes L, Goffinet F, Vayssiere C, Deneux-Tharaux C. Comparison of postpartum haemorrhage guidelines: discrepancies underline our lack of knowledge. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 2017 Apr;124(5):718-22.
21. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. The Cochrane database of systematic reviews 2013 Oct 30(10):CD001808.
22. Sheehan SR, Montgomery AA, Carey M, McAuliffe FM, Eogan M, Gleeson R, et al. Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective caesarean section: double blind, placebo controlled, randomised trial. Bmj 2011 Aug 1;343:d4661.
23. Gungorduk K, Asicioglu O, Celikkol O, Olgac Y, Ark C. Use of additional oxytocin to reduce blood loss at elective caesarean section: A randomised control trial. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology 2010 Feb;50(1):36-9.
24. Svanstrom MC, Biber B, Hanes M, Johansson G, Naslund U, Balfors EM. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylethylergometrine during Caesarean section. Br J Anaesth 2008 May;100(5):683-9.
25. Kovacheva VP, Soens MA, Tsen LC. A Randomized, Double-blinded Trial of a "Rule of Threes" Algorithm versus Continuous Infusion of Oxytocin during Elective Cesarean Delivery. Anesthesiology 2015 Jul;123(1):92-100.
26. Committee on Practice B-O. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. Obstetrics and gynecology 2017 Oct;130(4):e168-e86.
27. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB. No. 235-Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC 2018 Dec;40(12):e841-e55.
28. Vogel JP, Williams M, Gallos I, Althabe F, Oladapo OT. WHO recommendations on uterotonics for postpartum haemorrhage prevention: what works, and which one? BMJ Glob Health 2019;4(2):e001466.
29. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 2017 Apr;124(5):e106-e49.
30. Australian R, Obstetricians NZCo, Gynaecologists. Management of postpartum haemorrhage (PPH). 2017.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT DE L'HÉMORRAGIE DU POST PARTUM APRÈS LES RECOMMANDATIONS DE 2014 (CNGOF / SFAR)

Acide tranexamique préventif et/ou curatif

H Keïta-Meyer, A De Cock, C Cousin, A Lenoire

Service d'Anesthésie-Réanimation Pédiatrique et Obstétricale,
Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Introduction

L'hémorragie du post partum (HPP) reste une cause majeure de décès maternels à travers le monde. On estime que sur les 300000 femmes qui décèdent chaque année d'une complication liée à la grossesse ou à l'accouchement, environ $\frac{1}{4}$ (27%) sont dues à une hémorragie ¹. Ainsi, toutes les 6 minutes survient dans le monde 1 mort maternelle en lien avec une HPP ². La grande majorité de ces décès sont à déplorer dans les pays à faibles à moyennes ressources où l'HPP reste l'étiologie la plus fréquente. Pour autant, l'HPP est aussi une des principales causes de mortalité maternelle dans les pays à ressources élevées.

En 2014, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) ont actualisé les recommandations de 2004 pour la prévention et la prise en charge de l'HPP. Ont été mis en avant certains aspects comme la gestion obstétricale, réanimatoire et hématologique avec la stratégie transfusionnelle et la correction de la coagulopathie.

La place de l'acide tranexamique (ATX), antifibrinolytique analogue de la lysine, avait été précisée par les recommandations suivantes :

- **Prévention clinique et pharmacologique de l'hémorragie du post-partum lors de la troisième phase du travail**

« Accouchement voie basse ou par césarienne : l'acide tranexamique ne doit pas être utilisé systématiquement dans la prévention de l'HPP (Accord professionnel) ».

- **Prise en charge en cas d'hémorragie du post-partum qui persiste malgré les mesures initiales ou qui est sévère d'emblée, après accouchement par voie basse**

« L'acide tranexamique pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge des HPP, même si son intérêt clinique n'est pas démontré en contexte obstétrical (Accord professionnel). Son utilisation est laissée libre à l'appréciation des praticiens (Accord professionnel). En cas d'utilisation, le groupe d'expert propose de l'utiliser en cas d'HPP résistante à la sulprostone à la dose de 1g, renouvelable une fois en cas d'échec (Accord professionnel). »

Après un bref rappel du rationnel de l'ATX dans le contexte de l'HPP, ce texte s'attachera principalement à faire le point sur les données les plus récentes concernant l'évaluation de l'ATX pour la prévention et le traitement de l'HPP et ainsi discuter une évolution possible des recommandations.

Rationnel

L'ATX, analogue de la lysine, est l'antifibrinolytique le plus utilisé dans la plupart des pays européens. Cet agent permet une inhibition de la fibrinolyse en empêchant la conversion du plasminogène en plasmine, en bloquant la liaison du plasminogène à la chaîne lourde de la fibrine³. L'ATX réduit significativement les saignements au cours de différentes chirurgies incluant la chirurgie orthopédique, cardiaque, neurochirurgicale, hépatique, ORL et gynécologique. En 2012, une revue systématique de la littérature avec méta-analyse incluant 129 études avec un collectif de 10488 patients, montre que l'ATX réduit le risque de transfusion sanguine de plus d'1/3 (RR = 0,62, 95% CI 0,58-0,65 ; p < 0,001)⁴.

Cet agent administré à la dose d'1 g sur 10 minutes, suivi d'une perfusion d'1g sur 8h, réduit également la mortalité des patients traumatisés présentant une hémorragie, sans augmenter l'incidence des événements thromboemboliques⁵. Cette stratégie est maintenant recommandée dans ce contexte^{6,7}.

Lors de la délivrance, lorsque le placenta est séparé de la paroi utérine, des modifications physiologiques et hémostatiques se produisent de façon séquentielle pour réduire le saignement: contractions utérines intenses, augmentation de l'activité plaquettaire, libération massive de facteurs de coagulation et par conséquent une augmentation parallèle de l'activité fibrinolytique. Il est démontré que les femmes présentant une HPP ont une augmentation des taux de produits de dégradation de la fibrine incluant les D-dimères, un biomarqueur de la fibrinolyse⁸. L'administration ATX pourrait peut-être contrebalancer la fibrinolyse et ainsi faciliter le processus hémostatique et améliorer le pronostic des femmes avec une HPP.

ATX pour la prévention de l'HPP

En 2015 et 2016, deux revues systématiques de la littérature identifiaient 12 et 26 études, respectivement, sur la prévention de l'HPP par l'ATX. La grande majorité de ces études portait sur l'accouchement par césarienne^{9, 10}. Malheureusement, la quasi-totalité des études incluent dans ces revues souffrent de nombreuses limites : petits effectifs, caractère monocentrique, absence d'aveugle, de groupe placebo, de randomisation appropriée, sous-dimensionnement pour évaluer les effets indésirables de l'ATX, pas d'évaluation des effets néonataux pour celles administrant l'ATX 10 minutes avant la césarienne et le clampage du cordon... De fait, aucune conclusion solide et définitive ne peut être tirée de ces différentes études même si la plupart sont en faveur d'une réduction des pertes sanguines après l'administration prophylactique d'1 g d'ATX en intraveineux, et ce sans augmentation de l'incidence des effets adverses.

En 2018, les résultats d'une étude multicentrique, double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo sur la prévention de l'HPP par l'ATX lors d'un accouchement voie basse ont été publiés¹¹. Il s'agit de l'étude TRAAP (Tranexamic Acid for Preventing Postpartum

Haemorrhage Following a Vaginal Delivery) qui a inclus 4079 femmes. Elle n'a pas montré de réduction de l'incidence de l'HPP définie comme un saignement > 500 ml, chez des femmes ayant reçu de l'ocytocine en prophylaxie. En revanche, cette étude objective une réduction de 25% des HPP cliniquement significatives sur l'appréciation des obstétriciens et une réduction significative du recours d'agents utérotoniques additionnels dans le groupe ATX (7,2% vs 9,7%; RR, 0,75; 95% CI, 0,61 - 0,92; P=0,006; P ajusté =0,04). L'incidence des événements thromboemboliques à 3 mois postpartum, n'était pas significativement différentes entre les 2 groupes ¹¹.

Au vu de ces récentes données, les recommandations de 2014 restent de mise et l'ATX ne peut pas être utilisé systématiquement dans la prévention de l'HPP après accouchement par voie basse ou par césarienne.

Les résultats de l'étude TRAAP-2 actuellement en cours, évaluant la prévention de l'HPP par l'administration prophylactique d'ATX lors de la césarienne, sur un design équivalent à TRAAP sont très attendus. De même, que ceux de WOMAN-2 qui cible la prévention de l'HPP par l'ATX chez les femmes avec une anémie modérée à sévère, considérées comme une population avec un risque augmenté ^{12, 13}.

ATX pour le traitement de l'HPP

L'essai WOMAN (World Maternal Antifibrinolytic) a été lancé en 2009 dans le but de fournir des preuves solides et définitives de l'utilisation de l'ATX dans le traitement de l'HPP. Les résultats de cet essai multicentrique randomisé, à double insu et contrôlé contre placebo, portant sur l'effet de l'ATX sur la mortalité ou l'hystérectomie chez les femmes présentant une HPP, ont été publiés en 2017 ¹⁴. Un total de 20 060 femmes avec un diagnostic clinique d'HPP ont été réparties de manière aléatoire pour recevoir de l'ATX (1 g par voie intraveineuse suivie d'une seconde dose d'1g si le saignement se poursuivait après 30 minutes ou s'il reprenait dans les 24 heures suivants la première dose), ou un placebo. Le critère principal de jugement était le décès toutes causes confondues ou l'hystérectomie dans les 42 jours suivant la randomisation, avec le décès lié au saignement comme critère secondaire.

L'ATX a réduit significativement le nombre de décès dus à un saignement (RR = 0,81, IC 95% 0,65-1,00; p = 0,045), sans augmentation des événements thromboemboliques ni des complications. L'effet sur les décès par saignement était maximal lorsque l'ATX était administré dans les 3 h suivant l'accouchement (RR = 0,69, IC 95% 0,52-0,91; p = 0,008). Lorsque l'ATX a été administré au-delà de 3 h après l'accouchement, il n'y a pas eu de réduction observable du nombre de décès dus à un saignement (RR = 1,07, IC 95% 0,76-1,51; p = 0,70).

Une méta-analyse des données individuels des patients des études WOMAN et CRASH-2 a montré que le bénéfice en termes de survie était réduit de 10% pour chaque 15 minutes de retard de traitement par l'ATX ¹⁵. Ces résultats mettent en exergue l'importance d'administrer l'ATX le plus rapidement possible et pas au-delà des 3h suivant la naissance ¹⁶.

Une étude ancillaire issue des données de l'essai WOMAN a examiné le mécanisme d'action de l'ATX. Cent soixante-sept participants à l'essai WOMAN au Nigéria ont été inclus dans l'étude ETAC (Effet of Tranexamic Acid on Coagulation), qui visait à évaluer l'effet de l'ATX sur la fibrinolyse et la coagulation pendant l'HPP en comparant le taux de D-dimères, lyse du caillot et la coagulation dans les groupes traitement et placebo ¹⁷. L'étude a montré qu'une augmentation de la fibrinolyse était fréquente chez les femmes présentant une HPP et que la fibrinolyse était réduite avec de l'ATX, comme le démontrait les taux plus faibles de D-dimères dans le groupe ATX (- 2,16 mg / L, 95% IC- 4,31 - 0,00, p = 0,05) ¹⁸.

Sur la base de l'ensemble des données de l'étude WOMAN, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) recommande fortement l'administration précoce d'ATX (dans les 3h suivant la naissance) dans le traitement de l'HPP et sur la base du protocole utilisé dans l'essai WOMAN (1 g dans 10 ml (100 mg/ml) par voie intraveineuse en 10 minutes, suivie d'une seconde dose d'1g si le saignement se poursuivait après 30 minutes ou s'il reprenait dans les 24 heures suivants la première dose).

Au vu de ces récentes données, les recommandations de 2014 doivent évoluer vers la proposition suivante:

« L'acide tranexamique a un intérêt démontré dans la prise en charge précoce des HPP. Son utilisation est recommandée à la dose de 1g sur 10 minutes, renouvelable une fois en cas d'échec après 30 minutes ou reprise des saignements dans les 24h suivants la 1^{ère} dose. »

Conclusion et perspectives

L'ATX est un analogue moléculaire de la lysine aux propriétés antifibrinolytiques. Nous disposons actuellement de données solides sur son efficacité, sa sécurité et son intérêt économique dans le traitement de l'HPP qui permettent de le recommander fortement dans ce contexte. Bien entendu, cette stratégie s'intègre dans une prise en charge globale de l'HPP incluant notamment les utérotoniques, les aspects réanimatoires, hématologiques et interventionnels (chirurgicaux et non chirurgicaux).

En revanche, l'efficacité de l'administration prophylactique de l'ATX pour la prévention de l'HPP en situation de césarienne programmée ou d'accouchement par voie basse reste à démontrer par des études aux design et méthodologies robustes. Pour l'heure, cette stratégie pourrait peut-être proposée chez des patientes à haut risque d'HPP (anémie pendant la grossesse, antécédent d'HPP, anomalie de la placentation...).

Références

1. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-333.
2. Brenner A, Ker K, Shakur-Still H, et al. Tranexamic acid for post-partum haemorrhage: What, who and when. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019.
3. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2301-2311.
4. Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e3054.
5. Collaborators C-t, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
6. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332-395.
7. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100.
8. Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br J Anaesth*. 2016;116(5):641-648.
9. Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG*. 2016;123(11):1745-1752.
10. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD007872.
11. Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med*. 2018;379(8):731-742.
12. Ker K, Roberts I, Chaudhri R, et al. Tranexamic acid for the prevention of postpartum bleeding in women with anaemia: study protocol for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):712.
13. Nair M, Choudhury MK, Choudhury SS, et al. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India. *BMJ Glob Health*. 2016;1(1):e000026.
14. Collaborators WT. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-2116.
15. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*. 2018;391(10116):125-132.
16. Vogel JP, Oladapo OT, Dowswell T, et al. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage. *Lancet Glob Health*. 2018;6(1):e18-e19.
17. Shakur H, Fawole B, Kuti M, et al. Effect of tranexamic acid on coagulation and fibrinolysis in women with postpartum haemorrhage (WOMAN-ETAC): protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial. *Wellcome Open Res*. 2016;1:31.
18. Shakur-Still H, Roberts I, Fawole B, et al. Effect of tranexamic acid on coagulation and fibrinolysis in women with postpartum haemorrhage (WOMAN-ETAC): a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Wellcome Open Res*. 2018;3:100.

PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'HEMORRAGIE DU POST PARTUM APRES LES RECOMMANDATIONS DE 2014 (CNGOF/ SFAR)

Transfusion massive : conditions opérationnelles

A .S. Bouthors

Anesthésie-réanimation obstétricale

Lille

La réanimation de l'hémorragie du post-partum (HPP) fait appel à la transfusion de produits sanguins labiles ou stables dans un cadre récemment défini de « patient blood management » (PBM). Le PBM inclut la prévention de l'anémie prépartum, les mesures d'épargne transfusionnelle, l'anticipation de l'accès aux produits sanguins et aux traitements procoagulants afin de stopper l'hémorragie et de prévenir la morbidité induite.

Définition de la transfusion massive

L'hémorragie devient massive lorsque le volume de sang épanché est supérieur ou égal à une demi-masse sanguine. La transfusion massive répond à l'hémorragie massive en corrigeant l'hypovolémie, l'anémie aiguë et la coagulopathie.

Dans les recommandations de la HAS (1), « la transfusion massive est définie par exemple par la transfusion de plus de 5 concentrés érythrocytaires (CGR) en 3 heures, avec un débit de saignement initialement élevé. » Cependant le seuil de définition du caractère massif de la transfusion varie largement dans la littérature de réanimation obstétricale allant par exemple de 4 CGR (2) à 8 CGR (3) minimum.

Impact d'une attitude proactive sur la morbi-mortalité de l'hémorragie

Les études rétrospectives observationnelles militaires ont suggéré il y a une dizaine d'années que l'adjonction précoce de plasma à la transfusion de CGR réduisait de façon dose dépendante la mortalité liée au traumatisme sévère (4).

Les procédures transfusionnelles ont dès lors fait l'objet de travaux dans tous les domaines de l'hémorragie massive (trauma, chirurgie majeure et obstétrique). Ces travaux scientifiques restent difficiles à promouvoir et à réaliser parce que le caractère aigu et vital de l'hémorragie ne facilite pas la recherche scientifique. Ainsi l'analyse approfondie de ces études a établi l'existence de biais de survie (5). Pourtant elles ont permis de souligner que c'est essentiellement l'attitude proactive qui apporte un gain de survie parce qu'elle raccourcit le délai de prise en charge de l'hypovolémie, de l'anémie et de la coagulopathie (4,6-7).

L'hémorragie du postpartum bénéficie de cette tendance : La mobilisation de la communauté médicale depuis les RPC de 2004 (8) jusqu'aux RPC de 2014 (9) a porté ses fruits en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité induite par l'HPP et a permis l'accumulation de données scientifiques sur les stratégies de prise en charge (10-12). Ainsi les facteurs prédictifs de la sévérité de l'HPP sont l'anémie prépartum et le débit initial de l'hémorragie, l'anémie aiguë et la coagulopathie (fibrinogénolyse et fibrinolyse) (13-16). Cette coagulopathie est identifiée comme la cause principale d'échec des mesures obstétricales comme le ballon de tamponnement intrautérin (17-18).

Transfusion massive en obstétrique :

La transfusion massive est une stratégie appliquée en aveugle et le plus précocement possible, consistant à associer des concentrés érythrocytaires (CGR), des plasmas frais congelés (PFC) et des plaquettes (CP) ainsi qu'un apport de fibrinogène concentrés (FG) (7,). Cet ensemble prend le nom de pack de transfusion massive. Le ratio entre les Plasmas et les concentrés érythrocytaires a fait l'objet de longues discussions sans qu'on puisse isoler les variations de ce ratio comme facteur de gain de survie ou de réduction de la morbidité. Il semble que le ratio Plasma/CGR idéal se situe entre 1/1 et 1/2. En deçà la correction de la coagulopathie est insuffisante et au delà la morbidité respiratoire liée au plasma augmente de façon exponentielle (19-20).

Les avantages du plasma pour la correction de la coagulopathie sont l'apport balancé de facteur V, de métalloprotéases, d'antithrombine et d'alpha2 antiplasmine, alpha antitrypsine et macroglobuline. Il aurait un effet de protection de la glyocalix et donc de l'endothélium. Par contre il ne restaure de façon efficace la fibrinogénémie qu'au prix d'une surcharge volémique massive (21). IL doit donc être associé à l'administration de concentrés de fibrinogène guidée au mieux par des tests d'hémostase délocalisés (7,22-25). Son deuxième

inconvéniént est le temps nécessaire à la décongélation qui limite l'avantage de prise en charge précoce.

Prérequis: démarche d'épargne transfusionnelle

L'épargne transfusionnelle concerne toutes les patientes et pas seulement les patientes témoins de Jehovah.

Elle consiste à prévenir l'anémie prépartum pour la supplémentation et fer per os ou intraveineux et/ou folates et/ou vitamine B12 et à administrer de façon systématique et précoce (dès le début de l'HPP et avant la troisième heure) de l'acide tranéxamique (26-27). La détection de la coagulopathie par thromboélastométrie et son contrôle précoce sont des éléments centraux de la stratégie monitorée ciblée et du patient blood management (22,28). Le prélèvement anticipé de concentrés de globules rouges est rarement prescrit pendant la grossesse, en dehors des groupes érythrocytaires rares et des pathologies chroniques de l'hémoglobine.

Une place grandissante est accordée à l'autotransfusion du sang épanché retraité par cell-saver (29). Son utilisation est recommandée dans tous les organigrammes et la crainte d'une embolie amniotique a été levée par les années du suivi des équipes qui l'emploient. Dans ces équipes, l'autotransfusion du sang épanché représente 25 à 30 % de la dépense transfusionnelle. Les indications privilégiées sont les anomalies d'insertion placentaire, les hématomes rétro-placentaires et les utérus distendus (hydramnios, grossesse multiple) ou dystociques. Le cell-saver doit pouvoir être disponible même dans les circonstances urgentes comme l'embolie amniotique.

Conditions opérationnelles inhérentes à la transfusion massive

Comme dans toutes les circonstances d'hémorragie massive et quelle que soit la taille ou le niveau de soins de la maternité, l'accès aux produits sanguins labiles et stables doit être anticipé dans le cadre de l'hémorragie du postpartum. Il peut s'agir d'un dépôt de PSL pour l'urgence vitale dont la particularité en obstétrique est qu'il doit être phénotypé. En effet il reste l'arrière-pensée permanente d'éviter l'isoimmunisation rhésus qui aggraverait le pronostic d'une grossesse ultérieure ou de toute transfusion

Le dépôt d'urgence vitale reste cependant limité en volume et sa gestion est lourde. L'accès aux dépôts de l'établissement français du sang installés dans les établissements de soins ou à proximité est nécessaire lorsque la transfusion devient massive ou pour réapprovisionner les dépôts d'urgence. C'est en ce sens que les maternités et hôpitaux femme-mère-enfant sont intégrés aux plateaux techniques hospitaliers tout en gardant leurs particularités de structures peu médicalisées pour les accouchements à bas risque. L'isolement géographique des unités d'obstétrique est une ineptie du point de vue de la sécurité transfusionnelle.

Les procédures d'accès aux PSL (commande, approvisionnement, réapprovisionnement, traçabilité) sont écrites sous forme de convention et les clefs de communication sont capitales à la distribution sans grain dans les rouages en cas d'urgence massive. Ainsi le caractère urgent ne se discute pas quand il vient d'une unité d'obstétrique et l'impératif de RAI de moins de 72 heures n'est pas opposable à la distribution.

La convention peut prévoir l'organisation d'une distribution par pack de transfusion massive : la commande sous forme de pack met en alerte l'ensemble du système : La cession délivre de façon concomitante 4 CGR, 4 PFC et 1 CP. Elle vérifie la bonne réception et rappelle 30 minutes après le premier envoi pour acheminer un deuxième pack si besoin. Le laboratoire d'analyse est activé également. Jusqu'à l'arrêt du saignement.

Conclusion.

Les progrès récents de la médecine transfusionnelle en cas d'hémorragie du postpartum massive ont un impact sur la réduction de la morbi-mortalité par la correction active de l'anémie et de la coagulopathie. Ces progrès ne sont possibles que grâce à l'anticipation des circuits de distribution et procédures de commande-approvisionnement-réapprovisionnement-traçabilité pour mettre à disposition du médecin anesthésiste réanimateur les produits sanguins dont il a besoin sous forme d'un pack de transfusion massive renouvelable.

Références

1. HAS. Transfusion de globules rouges homologues : produits indications alternatives. 2014

2. Charbit B et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost JTH*. 2007;5:266–73.
3. Collins, P.W. et al. 2014. Fibrin-based clot formation an early and rapidly available biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective cohort study. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-567891>
4. Riskin, D.J. et al, 2009. Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J. Am. Coll. Surg.* 209, 198–205.
5. Ho, A.M.-H. et al., 2015. The Many Faces of Survivor Bias in Observational Studies on Trauma Resuscitation Requiring Massive Transfusion. *Ann Emerg Med* 66, 45–48
6. Murad MH et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010;50(6):1370–83.
7. Spahn DR et al. Task force for advanced bleeding care in trauma. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care* 2007;11(1):R17.
8. Goffinet, F. et al. Groupe de Travail des RPC sur l'HPP, 2005. [Postpartum haemorrhage: recommendations for clinical practice by the CNGOF (December 2004)]. *Gynecol Obstet Fertil* 33, 268–274.
9. Sentilhes, L et al. 2014. [Postpartum hemorrhage: Guidelines for clinical practice - Text of the Guidelines (short text).]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 43, 1170–1179.
10. Ducloy-Bouthors A.-S., et al. 2009. Impact of a perinatal network medical practice improvement program on postpartum hemorrhage-related morbidity. *Int J Gynaecol Obstet* 104, 68–69.
11. Morau, E. et al. 2017. Maternal deaths due to haemorrhage: Results from the French confidential enquiry into maternal deaths, 2010-2012. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 45, S24–S30.
12. Barry, Y. et al. 2018. Maternal admissions to Intensive Care Units in France: trends in rates, causes and severity from 2010 to 2014. *Anaesth Crit Care Pain Med*. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.12.007>
13. Bonnet PM. SFAR 2019
14. Abdul-Kadir, R et al. 2014. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion*. <https://doi.org/10.1111/trf.12550>
15. Ducloy-Bouthors, A.-S. et al. 2010. Transfusion and postpartum haemorrhage. *Transfus Clin Biol* 17, 273–278.
16. Ducloy-Bouthors, A.-S. et al., 2014. Medical advances in the treatment of postpartum hemorrhage. *Anesth. Analg.* 119, 1140–1147.
17. Revert, M. et al. 2017. Intrauterine balloon tamponade for management of severe postpartum haemorrhage in a perinatal network: a prospective cohort study. *BJOG* 124, 1255–1262.
18. Nakashima et al. Serum fibrinogen levels could be an index of successful use of balloon tamponade in postpartum hemorrhage *J Perinet med* 2017 DOI 10.1515/jpm-2016-0238
19. HAS transfusion de plasma thérapeutique: produits indications 2012.
20. Lucas, C.E et al. 2012. Fresh frozen plasma/red blood cell resuscitation regimen that restores procoagulants without causing adult respiratory distress syndrome. *J Trauma Acute Care Surg* 72, 821–827.
21. Chowdhury Pet al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125(1):69–73
22. Munoz et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus.* 2019 Mar;17(2):112-136
23. Collins PW et al. Viscoelastometry guided fresh frozen plasma infusion for postpartum haemorrhage: OBS2, an observational study. *Br J Anaesth.* 2017 Sep 1;119(3):422-434.
24. O'Brien, K.L. et al. 2018. Transfusion Management of Obstetric Hemorrhage. *Transfus Med Rev* 32, 249–255
25. Shaylor, R et al. 2017. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth. Analg.* Jan;124(1):216-232
26. Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit. Care.* 2011;15:R117.

27. WOMAN Trial Collaborators, 2017. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 389, 2105–2116.
28. Mallaiah, S., Barclay, P., Harrod, I., Chevannes, C., Bhalla, A., 2015. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 70, 166–175.
29. Goucher, H., Wong, C.A., Patel, S.K., Toledo, P., 2015. Cell Salvage in Obstetrics. *Anesth. Analg.* 121, 465–468.
30. Goodnough, L.T., Daniels, K., Wong, A.E., Viele, M., Fontaine, M.F., Butwick, A.J., 2011. How we treat: transfusion medicine support of obstetric services. *Transfusion* 51, 2540–2548.

Annexe 1 HAS Juin 2012 : transfusion de plasma

« INDICATIONS DU PLASMA THÉRAPEUTIQUE EN CHIRURGIE, TRAUMATOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE

Le développement d'un partenariat fort entre les médecins, les biologistes et les correspondants des sites transfusionnels est recommandé pour raccourcir et simplifier les circuits. Des moniteurs de l'hémostase utilisables au lit du malade doivent pouvoir être mis en place dans les services prenant en charge des hémorragies massives, dans le cadre prévu par l'article L. 6211-18 de l'ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale.

Altérations mineures ou modérées de l'hémostase préexistantes à la décision de prescription et situations à risque hémorragique

Il est recommandé de ne pas utiliser le plasma thérapeutique comme soluté de remplissage (grade C).

L'administration prophylactique de plasma thérapeutique avant la survenue du saignement chez un patient ayant des concentrations normales ou modérément altérées de facteurs n'est pas indiquée (accord professionnel).

Hémorragie d'intensité modérée, peu évolutive ou contrôlée

Le ratio du temps de Quick patient/témoin supérieur à 1,5 est potentiellement associé à un risque hémorragique (soit un TP de l'ordre de 40 %). Il est recommandé que l'administration de plasma thérapeutique soit guidée en priorité par les tests de laboratoire et ne soit réalisée qu'en dessous de ces valeurs (grade C).

Le volume initial de plasma à prescrire est de 10 à 15 mL/kg (accord professionnel). Il n'y a pas d'argument pour transfuser plus précocement ou plus massivement du plasma dans cette indication.

Choc hémorragique et situations à risque de transfusion massive

La transfusion massive peut être définie par exemple par la transfusion de plus de 5 CGR en 3 heures, avec un débit de saignement initialement élevé.

Il existe un risque de coagulopathie précoce qui augmente la morbi-mortalité. Il est recommandé de transfuser le plasma en association avec les concentrés de globules rouges avec un ratio PFC : CGR compris entre 1 : 2 et 1 : 1 (grade C). Il est recommandé que la transfusion de plasma débute au plus vite, idéalement en même temps que celle des concentrés de globules rouges (grade C).

Il est également recommandé de mettre en oeuvre une transfusion plaquettaire précoce, généralement lors de la deuxième prescription transfusionnelle (grade C).

L'initiation sans délai de la transfusion de plasma nécessite la mise en place de protocoles de transfusion massive dans les centres prenant en charge habituellement des patients présentant une hémorragie massive (grade C). Ces protocoles visent à réduire les délais d'initiation de la transfusion (coursiers, décongélation sur appel du SAMU). Il est également recommandé de surveiller l'évolution de la concentration de fibrinogène au cours de la prise en charge transfusionnelle afin de maintenir sa concentration à 1,5-2 g/L (grade C). Des

outils biologiques adaptés aux contraintes de délai liées à l'infrastructure du centre doivent faire l'objet d'une validation multidisciplinaire et peuvent intégrer, là où les délais l'imposent et dans les structures à haut volume d'activité, l'utilisation des outils de biologie délocalisée. Dans les centres plus rarement confrontés à ce type de patients, une réflexion doit être menée pour permettre une transfusion précoce de plasma en cas d'hémorragie massive. Le plasma lyophilisé, déjà utilisé par l'armée française, est une piste de réflexion. Le maintien de la concentration de fibrinogène à l'aide de concentrés de fibrinogène pourrait être envisagé dans ces situations, dans l'attente de la réception des plasmas. L'efficacité des CCP dans cette indication n'a pas été démontrée. L'usage du concentré de fibrinogène et de CCP expose potentiellement à un risque thrombotique. Le PFC lyophilisé n'est pour l'instant accessible que dans les opérations militaires extérieures.

Transfusion de plasma en obstétrique

Les règles modernes de prise en charge d'une hémorragie obstétricale sont les mêmes que celles énoncées ci-dessus. En cas d'hémorragie massive, l'apport précoce et intensif de plasma est indiqué. L'administration de plasma est recommandée dans le traitement de la coagulopathie obstétricale lorsque le traitement étiologique ne permet pas de contrôler rapidement l'hémorragie (accord professionnel).

La concentration de fibrinogène doit être mesurée précocement à la fois pour prédire la gravité de l'hémorragie (grade C) et pour décider de la stratégie permettant de maintenir une concentration de fibrinogène supérieure ou égale à 2 g/L (accord professionnel). Le monitoring biologique de l'évolution doit être répété régulièrement (au moins toutes les 2 à 3 heures).

LA DESMOPRESSINE A-T-ELLE UNE UTILITE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ?

L Darnige

Service d'hématologie biologique – HEGP – AP-HP

En induisant une augmentation du taux plasmatique circulant de facteur VIII et de facteur Willebrand, la desmopressine à la posologie de 0,3 à 0,4 µg/kg de poids corporel est indiquée dans le traitement correcteur et préventif des accidents hémorragiques observés dans ces affections: hémophilie A modérée et atténuée (taux de facteur VIII supérieur à 5 %), maladie de Willebrand en dehors des formes sévères ou de type IIB, allongement inexplicé du temps de saignement en particulier au cours de l'insuffisance rénale chronique, complications des traitements antiagrégants plaquettaires.

Il y a une augmentation physiologique des taux de facteurs Willebrand pendant la grossesse mais cette augmentation dépend du type de maladie de Willebrand et est variable en fonction du statut mutationnel. Classiquement, on observe une augmentation suffisante dans les types 1 modérés, variable dans les types 2 et absente dans les types 3.

La notice du Vidal nous informe que concernant l'utilisation de la desmopressine chez la femme enceinte les données sont trop limitées pour évaluer un effet malformatif ou fœtotoxique et que en conséquence, la desmopressine ne doit être utilisée au cours de la grossesse qu'en cas d'indication majeure, sous réserve d'une surveillance maternelle clinique et biologique stricte (poids, diurèse, natrémie) et du respect des consignes de restriction hydrique.

En reprenant les données de la littérature, la desmopressine a été utilisée chez des femmes enceintes avec maladie de Willebrand, thrombopathies diverses, conductrices de l'hémophilie A, hémophilie A acquise, et syndrome d'Ehler-Danlos (1). Hormis pour l'hémophilie A acquise une certaine efficacité a été observée avec une bonne tolérance avec toutefois un cas d'hyponatrémie et un cas ensuite rapporté de purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT).

La revue Cochrane 2019 (2) précise qu'il n'existe aucun essai randomisé contrôlé évaluant l'efficacité de la desmopressine sur le saignement chez la femme enceinte avec pathologie hémorragique constitutionnelle de l'hémostase. En l'absence de haut niveau de preuve, les cliniciens doivent utiliser leur jugement clinique et des données de faible niveau de preuve (essais observationnels) pour décider ou non de traiter avec de la desmopressine ces

femmes enceintes. Compte tenu de considérations éthiques, la réalisation future d'essais randomisés contrôlés est peu probable.

(1) Trigg D.E et al. *Haemophilia* (2012), 18, 25–33

(2) Karanth L. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 2. Art. No.: CD009824.

Résumé paru en 2018 pour la XV^{ème} Journée en attendant une analyse des Recommandations EULAR 2019 qui sera faite lors de la prochaine Journée

LES ZONES CLAIRES ET ZONES OBSCURES DU SAPL OBSTETRICAL

Luc Darnige et Philippe Edelman

La découverte dans les années 80 du SAPL à reçu d'emblée un accueil favorable : le principe d'associer des phénomènes cliniques thrombotiques (vasculaires et/ou tropho-placentaires) à un auto anticorps de spécificité phospholipidique (APL) agissant comme agent pathogène a été très vite accepté. Les Consensus de Sapporo (1999) et de Sydney (2004) ont formalisé les critères de définition et ces critères ont été plus ou moins validés par les données de la littérature. Ce sont bien les différences dans les niveaux de preuves attribuables à chacun qui forment aujourd'hui les zones claires et obscures du SAPL Obstétrical. L'analyse dirigée par DW BRANCH lors du 14^{ème} Congrès sur les APL nous servira de référence principale (mais non exclusive).

Clinique :

- Les FCS répétées embryonnaires (<10sa) : zone obscure du SAPL

C'est un des éléments les plus controversés : sur 46 articles publiés sur l'association FCS répétées embryonnaires et APL seuls 4 peuvent être retenus comme conformes méthodologiquement

- Les arrêts de grossesse > 12 sa : mort fœtale, zone claire du SAPL

En dépit d'insuffisances méthodologiques et de facteurs de confusion dans cette pathologie, il existe

une indication à traiter les formes associées à un APL incontestable.

- La Pathologie Vasculaire Placentaire :

Les résultats de la littérature sont divergents pour ce qui concerne l'association APL avec la Pré Éclampsie/ RCIU et paraissent valider une possible relation mais là encore l'existence de facteurs de confusion liés aux nombreuses autres causes de ces pathologies nécessite une analyse attentive par des équipes obstétricales entraînées

Biologie :

Le consensus de Sydney (2004) publié en 2006 a introduit en plus de la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et des anticorps anti-cardiolipine, un troisième marqueur biologique : la présence d'anticorps anti-béta-2-glycoprotéine I. L'autre modification est d'exiger la persistance des marqueurs biologiques à 12 et non plus 6 semaines.

Les anticorps les plus pathogènes reconnaissant le domaine 1 de la béta-2-GP I sont détectés par les 3 tests des critères biologiques et pour le SAPL thrombotique comme obstétrical il a été montré que le profil biologique avec triple positivité permet d'identifier les patientes les plus à risque de complication obstétricale (zone claire).

Le SAPL obstétrical se distingue du SAPL thrombotique par un plus grand nombre de patientes avec des taux d'aCL isolés et peu élevés, et parfois d'isotype IgM isolément, probablement en raison du manque de pertinence du critère SAPL obstétrical : les FCS répétées embryonnaires (<10sa) (zone obscures). Ces anticorps pourraient être pathogènes via l'activation du complément et non la thrombose.

Thérapeutique

La prévention secondaire des complications obstétricales chez les patientes avec SAPL est assurée de façon consensuelle par l'association HBPM et faibles doses d'aspirine sans que l'efficacité de ce traitement dit conventionnel ne repose sur des études bien menées sur le plan méthodologique.

Les critiques concernant ce traitement sont inhérentes d'une part aux incertitudes des critères de définition telles que nous les avons décrites et d'autre part à leurs faiblesses méthodologiques (effectifs réduits, absence fréquente de groupe témoin). Il n'en reste pas moins que ce traitement est le traitement de référence des situations de SAPL obstétrical avéré.

Plus récemment certaines études rétrospectives ont porté sur l'analyse des facteurs d'échecs ou de réussite de ces traitements dits conventionnels : la présence d'un LA mais surtout d'une triple positivité des marqueurs biologiques et l'existence d'un antécédent thrombotique sont considérés aujourd'hui comme des facteurs de risques importants (zone claire). A l'inverse les marqueurs clinico-biologiques comme des FCS embryonnaires, un anticorps anticardiolipine isolé, une prématurité sont associés à des issues de grossesse favorables. Ces dernières constatations soulèvent la question de la réalité du SAPL obstétrical chez ces certaines de ces patientes (zones obscures) Les thérapeutiques additionnelles proposées dans le SAPL dit réfractaire sont par voie orale l'Hydroxychloroquine (Plaquenil®) et/ou de faibles doses de Corticoïdes ou par voie parentérale les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques.

DIAGNOSTIC DE L'EMBOLIE PULMONAIRE PENDANT LA GROSSESSE

Guy Meyer

DMU THOROS, APHP.Centre; Université de Paris

La grossesse est une période à risque de complication thromboembolique. Le diagnostic d'embolie pulmonaire (EP) est ainsi souvent évoqué en raison notamment de la fréquence de la dyspnée et de symptômes aux membres inférieurs. L'incidence de l'EP est toutefois faible de l'ordre de 3 pour 1000 grossesses.

Jusqu'à récemment, aucun examen ni algorithme diagnostique n'était validé mais deux études de cohorte multicentriques sont venues changer le niveau de preuve de façon spectaculaire.

Dans une première étude, l'algorithme de référence combinant probabilité clinique selon le score de Genève, D-dimères, échographe veineuse des membres inférieurs en cas de symptômes éventuellement suivis par un angioscanner spiralé, a été appliqué à près de 400 jeunes femmes pendant la grossesse. La prévalence de l'EP était faible, la grande majorité des jeunes femmes avait une probabilité clinique faible et le risque thromboembolique à trois mois après élimination de l'EP sur cet algorithme était faible, soulignant la sécurité de cette approche.

La démarche YEARS a été appliquée dans une autre étude réalisée chez près de 500 jeunes femmes enceintes. Selon cet algorithme, le seuil de D-dimère est augmenté à 1000 µg/L quand il n'y a ni signes cliniques de thrombose veineuse, ni hémoptysie et que l'EP n'est pas le diagnostic le plus probable; quand un de ces éléments est présent, le seuil habituel est utilisé. Là encore, le taux d'évènements thromboemboliques chez les jeunes femmes indemnes d'EP selon l'algorithme et qui n'ont pas été traitées est extrêmement faible, soulignant la sécurité d'une telle approche.

L'irradiation liée au scanner ou à la scintigraphie est nettement inférieure aux doses maximales autorisées pour le fœtus; le scanner est en revanche plus irradiant que la scintigraphie pour les glandes mammaires sans que la traduction clinique de cette différence soit mesurable. Le scanner et la scintigraphie sont donc autorisés pendant la grossesse. Le taux de scanners indéterminés est plus important pendant la grossesse et ces examens doivent être relus par un radiologue spécialisé. Il convient de faire une radiographie de thorax quand les D-dimères sont positifs, normale, elle orientera vers une scintigraphie; anormale, elle orientera vers un scanner.