



**HAL**  
open science

## Actualités sur les facteurs de risque et la prévention des complications thrombotiques de la grossesse

Celine Chauleur, J-C Gris, P Seffert, P Mismetti

### ► To cite this version:

Celine Chauleur, J-C Gris, P Seffert, P Mismetti. Actualités sur les facteurs de risque et la prévention des complications thrombotiques de la grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2012, 40, pp.301 - 307. 10.1016/j.gyobfe.2012.02.007 . hal-04817513

**HAL Id: hal-04817513**

**<https://hal.science/hal-04817513v1>**

Submitted on 3 Dec 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

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

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

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



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
 www.sciencedirect.com

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



Revue générale

## Actualités sur les facteurs de risque et la prévention des complications thrombotiques de la grossesse

*Latest developments on risk factors and prophylaxis of thromboembolic disease in obstetrics*

C. Chauleur<sup>a,\*,b</sup>, J.-C. Gris<sup>c</sup>, P. Seffert<sup>a</sup>, P. Mismetti<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Département d'obstétrique et gynécologie, hôpital Nord, CHU Saint-Étienne, avenue Albert-Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez, France

<sup>b</sup> EA 3065, groupe de recherche sur la thrombose, université Jean-Monnet, Saint-Étienne, France

<sup>c</sup> Laboratoire d'hématologie, centre d'exploration biologique des vaisseaux, des thromboses et de l'hémostase, centre hospitalier universitaire, groupe hospitalo-universitaire de Caremeau, place du Pr.-Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 6 mars 2011

Accepté le 15 février 2012

Disponible sur Internet le 17 avril 2012

Mots clés :

Maladie veineuse thromboembolique

Pathologie vasculaire placentaire

Grossesse

Facteurs de risque

Prévention

Keywords:

Venous thromboembolism

Placental vascular complication

Pregnancy

Risk factor

Prophylaxis

### RÉSUMÉ

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) et la pathologie vasculaire placentaire (PVP) sont responsables d'une grande morbi-mortalité maternelle et foetale. Elles s'accompagnent de modifications des paramètres d'hémostase. Ces facteurs biologiques associés de particularités cliniques peuvent augmenter ou minorer le risque de survenue de ces pathologies. De la connaissance des facteurs de risque découle une prévention pour la grossesse. Les thérapeutiques antithrombotiques sont nombreuses et certaines sont très récentes. De la même façon de nombreuses recommandations sont disponibles dans la littérature. Les données sont donc riches et leur synthèse est nécessaire. Nous proposons une revue des facteurs de risque, des thérapeutiques et des recommandations pour permettre une amélioration de la prise en charge de ces femmes.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

Venous thromboembolic disease and placental vascular pathology are responsible for an important maternal and foetal morbi-mortality with a modification of the hemostasis parameters. As these biological factors combined with particular clinical features can increase or reduce the risk of occurrence of these diseases, knowing the risk factors would help to prevent problems during the pregnancy. Several antithrombotic therapies exist, including very recent ones. Furthermore, a lot of recommendations are available in the literature. A lot of data are thus at our disposal but their synthesis is necessary to be really useful. We review here the risk factors, therapies and recommendations to help improve the management of these women.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

Les mécanismes de la constitution d'une thrombose veineuse ont été décrits par Virchow, donnant lieu à la classique « triade de Virchow ». Elle associe stase veineuse, hypercoagulabilité et effraction vasculaire [1]. Ces trois mécanismes sont souvent concomitants, le rôle de chacun étant plus ou moins prépondérant. Les effractions vasculaires sont prépondérantes au moment de l'accouchement, l'hypercoagulabilité est un phénomène physiologique au cours de la grossesse et enfin la stase veineuse est la

conséquence de la gêne au retour veineux des membres inférieurs occasionnée par la compression utérine qui se manifeste par une réduction du flux d'environ 50 % dès la 25<sup>e</sup> semaine de la grossesse [2]. Les progrès enregistrés ces dernières années dans la compréhension de la physiopathologie cellulaire de la croissance placentaire montrent que le trophoblaste a également besoin de cette activation constitutionnelle de la coagulation pour favoriser sa propre croissance [3,4]. Néanmoins, plusieurs complications semblent être liées à l'activation de l'hémostase : la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) qui regroupe la thrombose veineuse profonde (TVP), et l'embolie pulmonaire (EP) ; la pathologie vasculaire placentaire (PVP) qui regroupe la prééclampsie, les fausses couches à répétitions (FCS), la mort foetale in utero (MFIU), le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : celine.chauleur@chu-st-etienne.fr (C. Chauleur).

l'hématome rétroplacentaire (HRP) [1,5]. Ces pathologies sont grevées d'une morbi-mortalité maternelle et fœtale majeure [6] justifiant une politique de prévention primaire et secondaire active. De façon générale, l'identification des facteurs de risque cliniques et biologiques des pathologies constitue une étape importante de la prévention. L'objectif de ce travail est de réaliser une synthèse des données de la littérature sur les facteurs de risque cliniques et biologiques de la MVTE et des PVP. Bien que plus fournies depuis 2008 avec les études de Jacobsen et al. [7,8] concernant la MVTE au cours de la grossesse, ces données restent encore pauvres et débattues sur les PVP. De plus, les analyses multivariées ne sont pas toujours disponibles et l'indépendance des facteurs de risque identifiés n'est ainsi pas souvent mesurée. La seconde partie de la prévention de ces événements morbides passe par la mise en route d'un traitement, prophylactique ou curatif. Nous exposerons ici les nombreuses recommandations sur l'usage des agents antithrombotiques [9,10].

## 2. Matériels et méthodes

Une revue de la littérature a été entreprise pour identifier les facteurs de risque de MVTE et de PVP ainsi que les différentes stratégies thérapeutiques disponibles. Les recherches ont été réalisées dans Medline, et Cochrane library entre 1980 et 2010, avec pour mots clés : *deep-vein thrombosis or thromboembolism or pulmonary embolism and pregnancy, prophylaxis, epidemiology, deep-vein thrombosis or thromboembolism or pulmonary embolism*,

*guidelines, thrombophilia and pre-eclampsia, foetal loss, placental abruption and intra-uterine growth restriction.*

## 3. Résultats

### 3.1. Épidémiologie de la maladie veineuse thromboembolique

La prévalence de la MVTE est relativement faible, de l'ordre de 0,76 et 1,72 cas pour 1000 grossesses [1,11,12], ce qui correspond au risque annuel moyen d'une femme de 50 ans. La grossesse est responsable d'une augmentation de risque de six à 15 fois par rapport à une femme de même âge non enceinte [12,13]. Elle est reconnue comme une situation à risque avec une récurrence possible qui passe pour Pabinger et al. de 3,7 % en dehors à 10,9 % durant la grossesse [14]. Les événements thromboemboliques qui peuvent survenir tout au long des trois trimestres de la grossesse sont dans 85 % des cas des TVP [7]. Une méta-analyse montre que deux tiers des cas de TVP se produisent en anténatal mais en revanche environ 60 % des EP surviennent dans le « péri-partum ou le post-partum » [12]. Toutefois, le « post-partum » ayant une durée plus courte, le risque de développer une MVTE est 3 à 15 fois supérieur en « post-partum » qu'en anténatal [15]. La MVTE est une maladie multifactorielle et les études menées ont permis d'identifier de nombreux facteurs de risque avec des influences très variables. Ils sont retrouvés dans plus de 50 % des thromboses de la grossesse et du « post-partum » mais dans un cas sur quatre, aucun facteur de risque clinique ou biologique n'est retrouvé.

**Tableau 1**

Facteurs de risque cliniques significatifs de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) [7,8,16–19].

Facteurs de risque cliniques	OR	Intervalle de confiance 95 %	Nature du risque
Âge > 35 ans [7]	2	[1,1–2,3]	Anténatal
Obésité IMC > 30 [7,17,18]	5	[2,1–13,5]	Postnatal
Tabac [7,18]	2	[1,3–5,5]	Anté/postnatal
Multiparité > 2 [7,16]	1,5	[1,2–3]	Postnatal
Immobilisation [7]	7,7	[3,2–19]	Anté/postnatal
Procréation médicale assistée [7]	4	[2–9,4]	Anténatal
Prééclampsie, RCIU, HRP [7,17]	2 à 5,8		Postnatal
Grossesses multiples [7,18]	2	[1,2–4,5]	Anténatal
Hémorragie du postpartum [18]	1 à 4		?
Race noire [18]	1,4	[1,2–1,6]	Anté/postnatal
Race asiatique [18]	0,7	[0,5–0,9]	Anté/postnatal
Groupes A et AB [17,19]	2	[1,3–4,3]	Anté/postnatal
Césarienne urgente [7,16]	4	[3–5,3]	Postnatal
Diabète [8,18]	3	[1,4–8,9]	Anténatal
Lupus [16,18]	8,7	[5,8–13]	Anté/postnatal
Maladies inflammatoires [18]	6,7	[4,4–10]	Anté/postnatal
Antécédent personnel MVTE unique [18]	25	[17–36]	Anté/postnatal
Antécédent familial [22]	7,6	?	?

Auteurs	Année	Type d'études	Lieu	Population	Nombre d'événements thromboemboliques
Jacobsen AJOG [7]	2008	Registre Analyse FDR anténatal et PP	Norvège	613 232 accouchements	615 cas 301 anténatal 314 PP
Jacobsen JTH [8]	2008	Cas/contrôle Analyse FDR anténatal et PP	Norvège	613 232 accouchements	559 cas/1229 contrôles 268 anténatal 291 PP
James AJOG [18]	2006	Fichier PMSI Analyse descriptive	États-Unis	8 330 927 accouchements	14 335 cas 11 326 TVP 3009 EP
Morris JTH [16]	2010	Fichier PMSI	Australie	510 889 accouchements	375 EP
Simpson BJOG [17]	2001	Cohorte Cas/contrôle	Grande-Bretagne	395 335 accouchements	359 cas/20 090 contrôles 317 TVP (235 PP) 42 EP (18 PP)
McColl Thromb Haemost [19]	1997	Rétrospective	Grande-Bretagne	72 000 accouchements	62 51 TVP 11 EP

HRP, hématome rétroplacentaire ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; PP : post-partum.

### 3.2. Facteurs de risque cliniques de la maladie veineuse thromboembolique

Les risques cliniques décrits sont très nombreux et résultent souvent d'extrapolation de résultats provenant d'études réalisées en dehors de la grossesse mais les définitions manquent d'homogénéité rendant la comparaison difficile (Tableau 1). Dans les études chez la femme enceinte, on retrouve une augmentation modeste du risque de MVTE en cas d'âge supérieur à 35 ans, d'IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, de tabagisme surtout s'il est important, de multiparité supérieure à deux enfants, de grossesse multiple, de race noire, de groupes A et AB, de diabète, et de procréation médicale assistée [7,8,16–19]. Ces situations multiplient le risque par des facteurs compris entre 2 et 5. Certaines situations sont plus discutées : l'immobilisation : est un facteur classique en dehors de la grossesse mais est peu étudiée chez la femme enceinte, Jacobsen et al. mettent en évidence un risque significatif de 7,7 (3,2–19) [8]. La prééclampsie, éclampsie, RCIU, HRP, MFIU dans ces pathologies, le problème vient de la définition de ces pathologies et des critères de sévérité. Pour James et al., il n'y a pas d'augmentation du risque thromboembolique, mais ils regroupent la prééclampsie et les hypertensions artérielles gravidiques (HTA). En revanche, pour eux, l'HTA antérieure à la grossesse expose à un risque de 1,8 (1,4–2,3) [18]. Jacobsen et al. étudient ces pathologies séparément ou en regroupant la prééclampsie avec le RCIU. Et pour eux, toutes ces pathologies exposent à un risque de MVTE dans le « post-partum » qui varie entre 2,5 et 5,8 [7,8]. Les MFIU pour certains exposent au risque dans le post partum [16]. La césarienne surtout lorsqu'elle est urgente augmenterait ce risque d'un facteur de 2 à 4 (3–5,3) [7,9]. L'Hémorragie du post-partum : Il existe de nombreux cofacteurs (césarienne, multiparité, grossesse multiple...) qui ne sont pas toujours pris en considération, de même que des définitions de la sévérité ou non de l'hémorragie. À cela viennent s'ajouter l'usage de thérapeutiques potentiellement thrombogènes. On trouve ainsi des risques compris entre 1,3 et 4,1 [8,18]. Si cette hémorragie s'accompagne d'un geste chirurgical, le risque pourrait être majoré avec un OR de 12 [8]. La présence d'un Lupus érythémateux disséminé : Il est mis en évidence comme facteur de risque dans certaines études [16,18], OR 8,7 (5,8–13), mais les autres cohortes ne le mettent pas en évidence. La maladie inflammatoire : cette situation peu fréquente n'est pas toujours bien définie, mais James et al. montrent que les femmes enceintes atteintes ont 6,7 (4,4–10) fois plus de risque en « post-partum » que les femmes non atteintes [18]. Enfin les séquelles post-thrombotiques n'ont pas été étudiées chez la femme enceinte.

Les antécédents personnels augmentent le risque de maladie thromboembolique veineuse indépendamment d'un facteur héréditaire, surtout en absence de facteur déclenchant, avec un risque de récidence compris entre 10 et 20 % par an. L'OR chez la femme enceinte serait compris entre 10 et 25 (17–36) [18,19]. Le risque est à évaluer en fonction du caractère unique ou multiple des antécédents thromboemboliques, de l'association à d'autres facteurs de risque et enfin de la présence d'un facteur déclenchant transitoire ou non [9,20]. Les antécédents familiaux : le risque de survenue d'une thrombose pourrait atteindre 50 % lorsque l'événement familial est associé à une thrombophilie biologique [21]. Mais indépendamment de toute thrombophilie, ils constituent un risque qui se situe entre 2,5 et 7,6 mais il s'agit de données qui n'ont pas été recueillies chez les femmes enceintes [22].

### 3.3. Facteurs de risque biologiques prothrombotiques de la maladie veineuse thromboembolique

La présence d'une thrombophilie au cours de la grossesse majore le risque de thrombose, l'OR est de 51,8 (38,7–69,2) [18] (Tableau 2). Les anomalies héréditaires concernent environ 15 % à 20 % de la

**Tableau 2**

Facteurs de risque constitutionnels de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) synthèse des principales études [13,24,27,28].

Facteurs de risque biologiques	OR	Intervalle de confiance
Déficit en antithrombine [27]	5	[1,3–17]
Déficit en protéine C [27]	5	[2,2–10,6]
Déficit en protéine S [27]	3	[1,5–7]
Polymorphisme hétérozygote du facteur V Leiden [13,24,27]	3 à 9	[5,4–12,7]
Polymorphisme homozygote du facteur V Leiden [24,27]	34 à 80	[9–120]
Polymorphisme du gène du facteur II 20210A hétérozygote [13,27]	1,2 à 10,8	[2,5–18,8]
Polymorphisme du gène du facteur II 20210A homozygote [27]	26	[1,2–559]
Polymorphisme MTHFR homozygote C667T [27,28]	0 à 5	?
Déficit combiné Facteur V et II [24,27]	25 à 107	

population et sont mises en évidence dans près de 50 % des cas de femmes qui ont un antécédent thromboembolique veineux [23,24]. Cinquante pour cent des patientes porteuses d'un déficit en antithrombine développeront une thrombose avant 30 ans [25,26]. Certaines études historiques au cours de la grossesse notent un risque multiplié par 25 à 80 [25,26]. La méta-analyse de Robertson et al. mesure l'impact des thrombophilies sur la grossesse, mais dans cette méta-analyse, trois études ont été retenues concernant l'antithrombine et l'OR est de 4,7 (1,3–17) [27]. Le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé dans les populations caucasiennes est la mutation R506Q du facteur V (facteur V Leiden). Sa prévalence pour les hétérozygotes varie en Europe entre 2 et 9 % et jusqu'à 14 % comme en Grèce [24,27]. L'anomalie est retrouvée chez 30 à 60 % des patientes ayant développé une thrombose : le risque inhérent est variable en fonction du statut de la mutation, hétérozygote ou homozygote. À l'âge de 45 ans, 41 % des patientes porteuses de l'anomalie ont déjà eu un accident thrombotique veineux. Son risque relatif est, chez les hétérozygotes, compris entre 3 et 9 [27]. Les mutations homozygotes ou combinées du gène du facteur II (prothrombine) en position 20 210 associée au facteur V exposent à des risques majeurs [27]. En revanche pour le polymorphisme du gène MTHFR C677T homozygote l'augmentation du risque reste discutée ce risque varie de 0,74 (0,2–2,4) à 5 [27,28] mais ces données ne sont pas spécifiques de la grossesse.

Parmi les déficits acquis, les plus fréquents sont les anticorps antiphospholipides (APL), les anomalies biologiques comprennent la présence d'anticorps anticardiolipides de type IgG et/ou IgM et/ou d'anticorps anti-β2GPI de type IgG ou IgM et/ou un anticoagulant lupique. Ce syndrome est majoritairement découvert après le premier épisode thrombotique [29], avec une prévalence de 5 à 25 % selon les séries [29,30]. Il est aussi retrouvé chez 10 à 40 % des femmes ayant subi des fausses couches à répétition [27,29,31]. La présence d'anticorps anticardiolipides, anticorps anti-β2GPI et anticoagulants lupiques de façon isolée augmente le risque thromboembolique. Le contexte du risque thromboembolique est différent selon l'anticorps : les anticoagulants lupiques sont plus à risque de MVTE artérielle ou veineuse que les anticorps anticardiolipides [32,33]. L'OR pour les anticoagulants lupiques est compris entre 5,7 et 9 [32]. Pour les anticorps anticardiolipides, ils augmentent surtout le risque artériel avec un risque compris entre 1,3 et 6,6 [32,33]. Mais ces études sont des extrapolations puisqu'elles n'ont pas été réalisées chez la femme enceinte.

### 3.4. Épidémiologie des pathologie vasculaire placentaire

La prévalence de la PE est comprise entre 3 à 8 % des grossesses [34,35] et celle de l'HRP est entre 5 et 15%. Concernant les MFIU, la

**Tableau 3**

Récapitulatif sur thrombophilie et pathologie vasculaire placentaire (PVP) [27,37,43].

	PE OR IC à 95 %	HRP OR IC à 95 %	FSC précoce OR IC à 95 %	FSC répétée OR IC à 95 %	MFIU OR IC à 95 %	RCIU OR IC à 95 %
AT [27]	NS	NA	NS	NS	5,2 [1,5–18,1]	NA
PC [27]	NS	NS	NS	NS	NS	NA
PS [27]	NS	NS	NS	NA	20 [3,7–1,09]	NA
FV Leiden hétérozygote [27,43]	NS	NS	1,7 [1,09–2,6]	1,5 à 2,7 [1,4–5,3]	2 [1,1–3,7]	NS
FV Leiden homozygote [27]	NS	NS	2,7 [1,3–5,6]	1,9 [1,01–3,6]	NS	NS
FII hétérozygote [27]	NS	NS	2,5 [1,25–5]	NS	NS	NS
MTHFR C667T [27]	1,4 [1,07–1,8]	NS	NS	NS	NS	NS
Anticorps Anticardiolipides [27]	2,7 [1,65–4,5]	NS	3,4 [1,3–8,7]	5 [1,8–14]	3,3 [1,6–6,7]	6,7 [2,7–17,7]
Anticoagulants lupiques [27]	NS	NS	3 [1,03–8,5]	NS	NS	NS

OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; NS : non significatif ; NA : non attribuable ; PE : prééclampsie ; FSC : fausse couche ; MFIU : mort fœtale in utero ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; AT : déficit en antithrombine ; PC : déficit en protéine C ; PS : déficit en protéine S ; FV : mutation du facteur V ; FII : mutation sur le gène de la prothrombine ; MTHFR : mutation homozygote du gène *MTHFR* ; HRP, hématome retroplacentaire.

prévalence est différente en fonction du terme considéré, on retrouve des valeurs comprises entre 3 % à 5% [35]. Pour les FSC, 9 à 13 % des patientes présenteront une perte fœtale [34], 5 % des patientes seront concernées par au moins deux FSC et 1 à 2 % auront trois FSC et plus [34,36]. Le RCIU correspond à un poids de naissance inférieur à celui des courbes de référence, la prévalence est comprise entre 3 et 10 % de la population en fonction des critères de sévérité. Au total, on estime qu'environ une grossesse sur 10 et jusqu'à 1 sur 5 est susceptible de se compliquer par une de ces pathologies [34,37].

### 3.5. Facteurs de risque cliniques de pathologie vasculaire placentaire

Bon nombre de ces facteurs sont communs à ceux exposant les femmes au risque de MVTE.

À partir de 35 ans et a fortiori au-delà de 40 ans, l'obésité, le tabac, le diabète, l'HTA chronique, les antécédents personnels thromboemboliques, la primiparité, les grossesses multiples, et enfin les femmes noires sont plus exposées aux risques de PVP. Les OR pour ces différents facteurs sont compris entre 2 et 5 [38,39]. Un antécédent de PVP expose à un risque de récurrence majeur [40], d'autant plus si l'événement était sévère. L'OR pour la PE est compris entre 7 (6,5–7,6) et 40 (12–151), selon la sévérité [41] La présence d'antécédents familiaux pourrait également augmenter le risque avec un OR proche de 3 [42].

### 3.6. Facteurs de risque biologiques de pathologie vasculaire placentaire

Les thrombophilies représentent un groupe hétérogène prothrombotique impliqué dans une variété importante de pathologies de la grossesse (Tableau 3). Cette multitude de données rend l'interprétation compliquée et débattue [27,37,43]. Une augmentation de leurs prévalences a été identifiée dans le cadre de grossesses compliquées d'HRP, de PE, de RCIU, de MFIU et de FSC [27,44,45]. Les nombreuses méta-analyses montrent généralement une augmentation modeste ou nulle du risque de PVP en cas de thrombophilie ou parfois compte tenu des prévalences faibles pour certaines anomalies constitutionnelles, les données sont insuffisantes pour conclure [27,37,43]. Elles sont résumées dans le Tableau 3. Les anticorps anticardiolipides, anticorps anti- $\beta$ 2GPI1 et anticoagulants lupiques : anomalies acquises et avec les PVP entrent dans la définition du SAPL. Pour les FSC on peut les retrouver chez 10 à 40 % de ces femmes [46].

### 3.7. Prise en charge thérapeutique

De nombreux moyens thérapeutiques existent et ont été utilisés chez la femme enceinte : les bas de contention, l'acide

folique dans le cadre de l'hyperhomocystéinémie, l'aspirine, l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), les héparinoïdes, les antivitamines K, les inhibiteurs sélectifs, antithrombine dépendant, du Facteur Xa et enfin les inhibiteurs directs de la thrombine. L'aspirine à des doses comprises entre 50 et 100 mg par jour n'a pas d'indication dans le traitement de la MVTE mais elle a montré un bénéfice faible pour la prévention des récurrences de certaines PVP [35,47]. Les dernières méta-analyses n'ont pas mis en évidence de tératogénicité évidente de l'aspirine utilisée à faible dose [35,47]. Son utilisation est recommandée jusqu'à 35 semaines limitant ainsi le risque hémorragique maternel et de plus dans les différentes recommandations internationales les anesthésies locorégionales sont autorisées sans précaution particulière [48]. Les HNF et HBPM ne traversent pas le placenta et il n'y a pas de passage dans le lait offrant ainsi une sécurité pour le fœtus et l'enfant [49]. Les HBPM ont une demi-vie plus longue que les HNF et sont administrées par voie sous-cutanée (SC) à dose prophylactique (1 SC/jour) ou curative (1 ou 2 SC/jour selon les molécules). Elles ont plusieurs avantages : une meilleure biodisponibilité, une meilleure relation dose-effet qui rend la surveillance biologique et l'ajustement de la dose généralement non nécessaires. Le risque de saignement est réduit autour de 2 % dont 1 % d'HPP [50]. Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) apparaissent moins fréquentes [50]. Le risque d'ostéoporose est moindre [50]. Ces nombreux avantages en font la thérapeutique antithrombotique de choix actuellement. Les doses peuvent être prophylactiques et thérapeutiques et la gestion pour le péri-partum dépend donc des doses utilisées, la surveillance par l'activité anti-Xa est controversée elle n'a pas une bonne valeur pour prédire le risque hémorragique qui reste faible à moins de 1 % de risque d'HPP. Beaucoup d'équipes abandonnent donc l'activité anti-Xa pour la surveillance de ces traitements et autorisent une anesthésie périmédullaire après 12 heures d'arrêt pour les doses prophylactiques et après 24 heures pour les traitements curatifs [48,51].

Les AVK passent la barrière placentaire et exposent donc le fœtus à des risques malformatifs. L'utilisation de ces produits au cours du premier trimestre a été associée à des FSC, des embryopathies [9], et à des troubles du développement psychomoteur pour un usage prolongé au cours de la grossesse [9,52]. Ils exposent également à un sur-risque de saignements intracrâniens chez le nouveau-né [9]. En revanche, ils sont faiblement excrétés dans le lait ce qui permet leurs usages dans le « post-partum » [10]. Les AVK sont très peu utilisés pendant la grossesse exceptés pour la prévention des thromboses chez les patientes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques et celles pour lesquelles les HBPM sont contre-indiquées [9]. L'usage d'une anesthésie locorégionale n'est possible que si l'INR est inférieur à 1,5 [51]. Les héparinoïdes ne traversent pas la barrière placentaire,

il n'y a donc pas de toxicité fœtale. Compte tenu de la faible réactivité croisée avec les anticorps héparine-dépendants, ils constituent la thérapeutique de choix en cas de TIH. Les inhibiteurs sélectifs, antithrombine dépendant, du facteur Xa : Le fondaparinux est le seul sur le marché. Il ne passe pas la barrière placentaire. Bien qu'il y ait eu quelques études publiées sur l'usage du fondaparinux chez la femme enceinte [53]. Les prescriptions correspondent à des situations très particulières et il paraît difficile actuellement de recommander sa prescription chez les femmes enceintes. Les inhibiteurs directs de la thrombine sont des

molécules récentes et sont évaluées dans des situations à risques thromboemboliques majeurs. Ces produits ont parfois été utilisés dans des situations exceptionnelles chez la femme enceinte [54] mais les données sont insuffisantes pour évaluer la sécurité de ces produits au cours de la grossesse [9]. Les nouvelles formes orales sont aujourd'hui disponibles en dehors de la grossesse comme le dabigatran (inhibiteur direct par voie orale de la thrombine) et le rivaroxaban (inhibiteur direct par voie orale du facteur Xa). Cependant, ces molécules sont de petites tailles et la possibilité d'un passage placentaire reste à évaluer.

**Tableau 4**

La MVTE : synthèse des recommandations thérapeutiques françaises SFAR 2005 et ACCP 8th édition, 2008 [9,53].

	Thrombophilie et grossesse SFAR 2005	CHEST 2008	Grade
<i>Patientes sous traitement par anticoagulants</i>			
G	Traitement curatif par HNF au 1 <sup>er</sup> trimestre puis HBPM le reste de la grossesse	HBPM ou HNF curative (adaptée) toute la grossesse Ou 75 % de la dose adaptée au poids Ou une dose intermédiaire d'HBPM Reprise anticoagulant	1C
PP	AVK 3 mois		
<i>ATCD unique de MVTE + facteur déclenchant transitoire</i>			
G	Pas de traitement anticoagulant systématique	Surveillance	1C
PP	HBPM prophylactique 6 à 8 semaines	AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines	
<i>ATCD unique + facteur déclenchant (grossesse ou œstrogènes)</i>			
G	?	Surveillance Ou HBPM ou HNF prophylactique Ou HBPM intermédiaire	2C
PP	HBPM prophylactique 6 à 8 semaines	AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines	
<i>ATCD unique idiopathique</i>			
G	HBPM prophylactique 3 <sup>e</sup> T Début avant si facteurs surajoutés ou 4 à 6 semaines avant le moment de la survenue de l'événement	Surveillance Ou HBPM ou HNF prophylactique Ou HBPM intermédiaire	1C
PP	HBPM prophylactique 6 à 8 semaines	AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines	
<i>ATCD unique + thrombophilie</i>			
G	HBPM prophylactique 3 <sup>e</sup> T Début avant si facteurs surajoutés ou 4 à 6 semaines avant le moment de la survenue de l'événement	Surveillance Ou HBPM ou HNF prophylactique Ou HBPM ou HNF intermédiaire	1C
PP	HBPM prophylactique 6 à 8 semaines	AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines	
<i>ATCD unique + thrombophilie à haut risque (AT, ACL, déficit combiné ou homozygote V, II)</i>			
G	Traitement curatif par HNF au 1 <sup>er</sup> T puis HBPM le reste de la grossesse pour AT et SAPL	HBPM ou HNF prophylactique ou HBPM ou HNF intermédiaire	2C
PP	AVK 3 mois	AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines	
<i>ATCD multiples de MVTE</i>			
G	?	HBPM ou HNF prophylactique ou HBPM ou HNF intermédiaire ou HBPM ou HNF curatif AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines	2C
PP			
<i>AT sans ATCD personnel</i>			
G	?	HBPM ou HNF prophylactique	2C
PP		AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines	
<i>Thrombophilie autres sans ATCD personnel</i>			
G	?	Surveillance Ou HBPM ou HNF prophylactique AVK ou HBPM prophylactique 4 à 6 semaines	
PP			
<i>Ac antiphospholipides + FSC répétées ou tardive</i>			
G	Aspirine jusqu' à 35 semaines + HBPM	HNF prophylactique ou dose intermédiaire Ou HBPM prophylactique + aspirine	1B
<i>ATCD PE ou Haut risque de PE</i>			
G	Aspirine	Aspirine	1B
<i>ATCD : MFIU ou HRP ou RCIU</i>			
G	Aspirine	?	

G : grossesse ; PP : post-partum ; PE : prééclampsie ; MFIU : mort fœtale in utéro ; HRP, hématome retroplacentaire ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; HBPM : héparines de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; AVK : antivitamines K ; AT : antithrombine ; MVTE : maladie veineuse thromboembolique ; T : trimestre. ANAES : traitement curatif = HBPM 100 unité anti-Xa/kg/12 heures, Traitement préventif : HBPM enoxaparine 4000 UI ou dalteparine 5000 UI ou HNF : 5000 UI toutes les 12 heures. Aspirine 100 à 160 mg/j jusqu'à 35 semaines.

ACCP : Traitement curatif : HNF : toutes les 12 heures dose adaptée en fonction du temps de la thromboplastine activée qui doit être dans la zone thérapeutique ; HBPM : adaptée en fonction du poids soit dalteparine 200 U/kg ou tinzaparine 175 U/kg une fois /jour ou dalteparine 100 U/kg/12 heures enoxaparine 1 mg/kg/12 heures. Traitement prophylactique : HNF : 5000 U/12 heures ; HBPM : dalteparine 5000 U, tinzaparine 4500 U, enoxaparine 4000 U/24 heures. Traitement intermédiaire : HNF : une injection toutes les 12 h dose adaptée pour une cible d'anti-Xa comprise entre 0,1 et 0,3 U/mL ; HBPM : enoxaparine 4000 U/12 heures ou dalteparine 5000 U/12 heures

La prise en charge de ces patientes est complexe. Il existe de nombreuses situations à des degrés variables de risque, dont nombreuses sont actuellement sans réponse. Les données chez la femme enceinte ne sont que très rarement issues d'études randomisées. Les niveaux de preuve sont donc généralement faibles. De nombreuses recommandations françaises et internationales, ont été publiées [9,10,55,56]. Les recommandations françaises (2003 puis 2005) et celles de l'American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (ACCP) (8th édition, 2008), s'intéressent à la prévention de la MVTE mais également à celle des PVP, nous les avons synthétisées sous forme de tableau (Tableau 4).

#### 4. Discussion

Il existe en plus des recommandations nationales et internationales déjà citées, une multitude d'études qui proposent une prise en charge. Or, la synthèse de deux recommandations étant déjà peu aisée, celle de toutes les informations disponibles particulièrement pour un praticien peu expérimenté dans la prise en charge de ces pathologies n'est pas toujours très simple. Les conclusions sont en plus parfois bien différentes. Dans la mesure où les consensus français et nord-américain reposent sur une littérature dont le niveau de preuve est faible (peu ou pas d'étude randomisée dans le contexte de la grossesse), il n'est pas surprenant de constater quelques discordances entre ces deux conférences et ce notamment concernant le moment d'initiation des thérapeutiques prophylactiques mais aussi des possibilités thérapeutiques, des durées de traitements... Et on trouve finalement assez peu de recommandations de grade élevé. Ceci explique que la plupart des services de gynécologie-obstétrique n'ont pas de protocole spécifique de prise en charge de ces femmes. Ils essayent cependant de suivre certaines recommandations. Mais la difficulté éventuelle pour individualiser la prise en charge des patientes présentant plusieurs facteurs (association non envisagée clairement), et une présentation des recommandations peut-être trop complexe pour être utilisée rapidement au cours d'une consultation par des médecins non spécialisés dans le domaine de la thrombose fait que l'application des recommandations est loin d'être optimale [57] et dans un travail que nous avons mené, seul 6,5 % des praticiens suivaient les recommandations qui pourtant étaient lues. Leur respect passe par au moins deux choses : connaître les recommandations et identifier les patientes à risque. L'avenir est certainement vers une stratification du risque basée sur une probabilité de thrombose afin de proposer la prophylaxie adaptée. Ce qui est également suggéré dans les recommandations de l'ACCP [9]. De nombreux scores ont été publiés [21,58,59] et même très récemment [60], mais tous sont critiquables [21,58,59]. Leurs méthodologies ne sont que rarement claires et précises. Ils proviennent de données rétrospectives mais ne sont pas validés en prospectif [59,61]. D'autres proposent une stratification du risque mais pas vraiment un score, il n'y a donc pas de solution pour les cas cliniques complexes [21,58]. Enfin la grande majorité des aides disponibles n'intègrent pas les PVP dans leurs scores [21,58,59]. Même si ce point reste débattu, de nombreux facteurs de risques cliniques et biologiques sont communs à ces pathologies. Plusieurs essais thérapeutiques portant sur les PVP évaluent la place des HBPM dans cette indication. Le syndrome des antiphospholipides est l'illustration historique du lien entre ces familles. Les conférences de consensus qui s'intéressent à la prescription d'antithrombotiques traitent de la MVTE mais également des PVP. Pour finir, ces scores ne respectent pas toujours les recommandations ce qui pourraient gêner pour une bonne observance du score [57]. La validation d'un nouveau score reste donc d'actualité ce travail est en cours afin de valider un nouveau score créer avec des experts français selon la méthode Delphi [62].

Ce score se distingue des autres par l'intégration d'antécédents familiaux, du caractère proximal ou distal de l'événement, et par la prévention des PVP, nous espérons donc que prévenir la MVTE pourrait également réduire les risques de PVP.

#### 5. Conclusions

Toutes ces pathologies grandes pourvoyeuses de morbi-mortalité maternelle et foetale intéressent de très nombreuses équipes. Certaines travaillent sur la MVTE, d'autres sur les PVP. Un excès de prévention pourrait exposer les patientes au risque hémorragique et inversement un sous traitement exposerait la patiente à un risque de récurrence. Lorsque les données scientifiques ne sont pas encore suffisantes pour montrer la supériorité d'une attitude par rapport à une autre, l'adoption d'une pratique consensuelle est susceptible d'améliorer la morbi-mortalité en limitant les excès et carences thérapeutiques.

#### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

#### Références

- [1] Bourjeily G, Paldas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500–12.
- [2] Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025–33.
- [3] Isermann B, Sood R, Pawlinski R, Zogg M, Kalloway S, Degen JL, et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med* 2003;9:331–7.
- [4] Nadir Y, Henig I, Naroditzky I, Paz B, Vlodavsky I, Brenner B. Involvement of Heparanase in early pregnancy losses. *Thromb Res* 2010;125:e251–7.
- [5] Aharon A, Brenner B. Microparticles and pregnancy complications. *Thromb Res* 2011;127(Suppl. 3):S67–71.
- [6] Bouvier-Colle MH, Saucedo M, Deneux-Tharoux C, Le CNEMM. The confidential enquiries into maternal deaths, 1996–2006 in France: what consequences for the obstetrical care? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011.
- [7] Jacobsen AF, Skjeldstad 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.e1–7.
- [8] Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6:905–12.
- [9] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S–86S.
- [10] Duhl AJ, Paldas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197: 457.e1–21.
- [11] Clark P. Maternal venous thrombosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:3–10.
- [12] Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:265–71.
- [13] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632–7.
- [14] Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002;100:1060–2.
- [15] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697–706.
- [16] Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2010;8:998–1003.
- [17] Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001;108:56–60.
- [18] James AH, Jamison MG, Brancaccio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311–5.
- [19] McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183–8.

- [20] Bates SM. Management of pregnant women with thrombophilia or a history of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;2007:143–50.
- [21] Lindqvist PG, Kublikas M, Dahlbäck B. Individual risk assessment of thrombosis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:412–6.
- [22] Noboa S, Le Gal G, Lacut K, Mercier B, Leroyer C, Nowak E, et al. Family history as a risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Res* 2008;122:624–9.
- [23] Greer IA. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:413–25.
- [24] Nelson SM, Greer IA. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:413–27.
- [25] Eldor A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2001;86:104–11.
- [26] McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:756–66.
- [27] Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171–96.
- [28] Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:51–8.
- [29] Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498–509.
- [30] Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050–7.
- [31] Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002859.
- [32] Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827–32.
- [33] Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003;102:2717–23.
- [34] Paidas MJ, Ku DHW, Langhoff-Roos J, Arkel YS. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcome: screening and management. *Semin Perinatol* 2005;29:150–63.
- [35] Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004659.
- [36] Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Poole C, Olshan AF. Epidemiologic measures of the course and outcome of pregnancy. *Epidemiol Rev* 2002;24:91–101.
- [37] Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Claire M, Middeldorp S, Kahn S, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008;112:320–4.
- [38] Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:499–507.
- [39] Ness RB, Zhang J, Bass D, Klebanoff MA. Interactions between smoking and weight in pregnancies complicated by preeclampsia and small-for-gestational-age birth. *Am J Epidemiol* 2008;168:427–33.
- [40] Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol* 2007;110:128–33.
- [41] Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG* 2000;107:1410–6.
- [42] Merviel P, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J. Risk factors of preeclampsia in single pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37:477–82.
- [43] Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010;7:e1000292.
- [44] Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901–8.
- [45] Howley HEA, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:694–708.
- [46] Cuadrado MJ, Khamashta MA. The anti-phospholipid antibody syndrome (Hughes syndrome): therapeutic aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:151–63.
- [47] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791–8.
- [48] Butwick AJ, Carvalho B. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving anticoagulant and antithrombotic drugs. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:193–201.
- [49] Greer IA. Anticoagulants in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:57–65.
- [50] Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401–7.
- [51] Keïta-Meyer H, Faitot V, Comité douleur et anesthésie Loco-Régionale de la SFAR. Analgesia in particular situation: pregnant woman. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:1020–3.
- [52] Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001;85:609–13.
- [53] Gerhardt A, Zotz RB, Stockschlaeder M, Scharf RE. Fondaparinux is an effective alternative anticoagulant in pregnant women with high risk of venous thromboembolism and intolerance to low-molecular-weight heparins and heparinoids. *Thromb Haemost* 2007;97:496–7.
- [54] Chapman ML, Martinez-Borges AR, Mertz HL. Lepirudin for treatment of acute thrombosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:432–3.
- [55] Conférence de consensus Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation : prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. ANAES 2005.
- [56] Thomson A, Greer I. Thromboembolic disease in pregnancy—green-top No. 28 February –Version. *Guideline No. 28 1 of 17 Thromboembolic disease in pregnancy Advances in low molecular weight. 2007.*
- [57] Chauleur C, Vieira C, Seffert P. Prophylaxis of thromboembolic disease in obstetrics after the French guidelines publication. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:23–34.
- [58] Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007;98:1237–45.
- [59] Dargaud Y, Rugeri L, Ninet J, Negrier C, Trzeciak MC. Management of pregnant women with increased risk of venous thrombosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:203–7.
- [60] Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev* 2009;23:143–7.
- [61] Weiss N, Bernstein PS. Risk factor scoring for predicting venous thromboembolism in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1073–5.
- [62] Chauleur C, Gris JC, Laporte S, Rancon F, Varlet MN, Decousus H, et al. Use of the Delphi method to facilitate antithrombotics prescription during pregnancy. *Thromb Res* 2010;126:88–92.