

Anticoagulants et grossesse

JMVF 11 mai 2012

Emmanuelle de Raucourt
Laboratoire d'hématologie_Hopital Beaujon-HUPVS

Modifications de l'hémostase et grossesse

Hypercoagulabilité

- Augmentation des taux de Facteurs VII, X, VIII, Fibrinogène et F Willebrand
- Diminution des taux d'inhibiteurs : AT , PS+++
- **Activation de la coagulation**
 - Augmentation des F 1+2, des D-dimères
- **Hypofibrinolyse**
- **Existence d'un certain degré d'activation plaquettaire**

Après l'accouchement : correction de ces anomalies en six semaines environ à l'exception de l'activité fibrinolytique dont le retour à la normale est + rapide

Modification de la triade de Virchow

Vaisseau

Lésions endothéliales (accouchement)

Constituants
Sanguins

Cond rhéologiques

hypercoaguabilité

Stase veineuse

*Réduction du flux veineux de
50% entre le 25 et 29 SA
persiste 6 semaines après
l'accouchement*



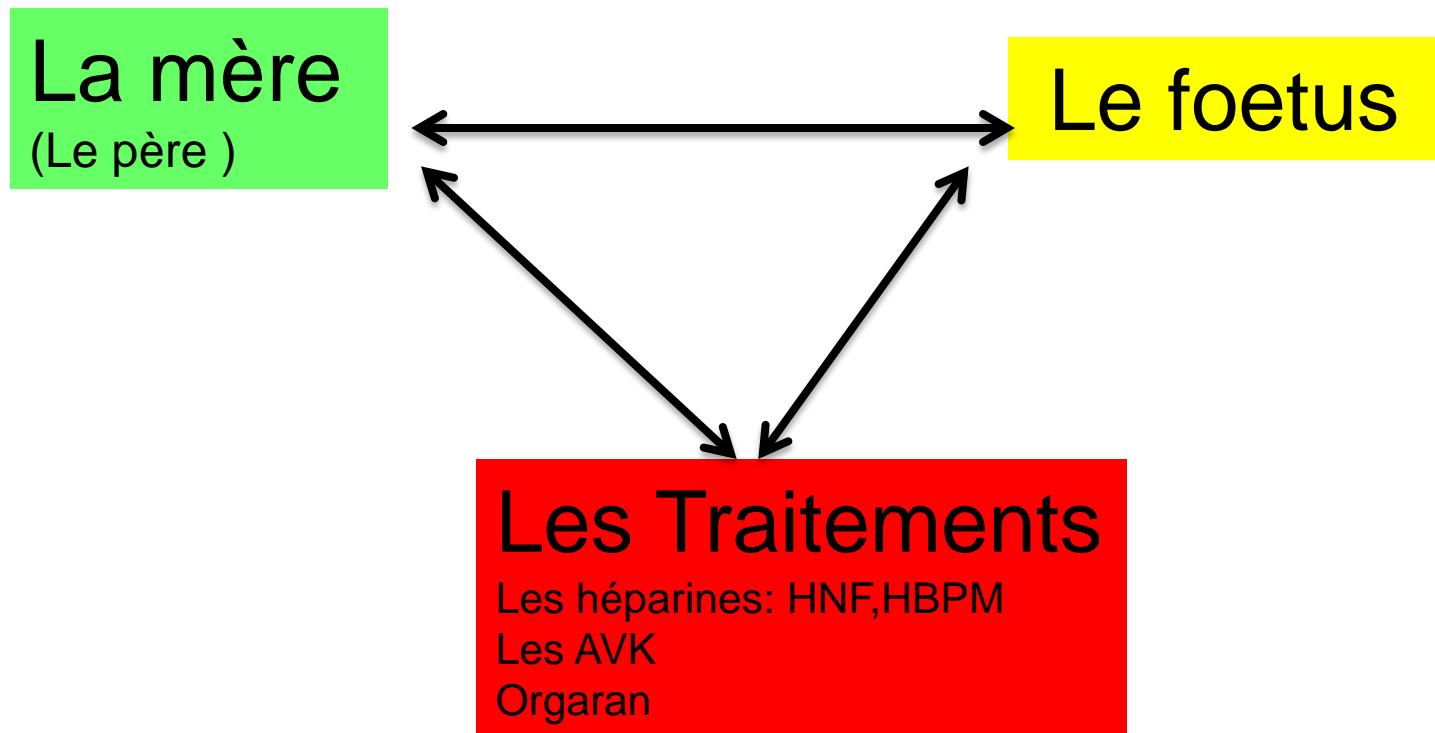
Risque thrombotique augmenté au cours de la grossesse

Facteurs de risque de thrombose veineuse

- Chirurgie OR = 6-22
- Cancer 6
- Voyage 2-4
- Obésité 2-4
- **Grossesse 10**
- CO estro-progestative 3-4
- THS estrogène voie orale 2-3
- ATCD de thrombose veineuse 16-35
- Traumatisme 13
- **Thrombophilies 2-50**

Risque de TVP au cours de la grossesse 1,4 / 1000
1ère cause de mortalité maternelle dans les pays nordiques

Les acteurs



Risque Foetal

- **HBPM et HNF** ne traversent pas le placenta et sont considérés comme sans risque pendant la grossesse.

⇒ **traitement de 1ere intention pendant la grossesse**

- **AVK** sont responsables d'embryopathie avec un effet tératogène surtout entre la 6ème et 12^{ème} SA.
 - Le risque de malformation est estimé entre 4 et 10% (hypoplasie nasale, etc..).
 - Augmentation d'anomalies neurologiques (1-2%) tout au long de la grossesse.
 - Risque foetal moindre si posologie faible (coumadine <5mg) .
 - Risque hémorragique surtout au moment de l'accouchement. STOP 36 SA.

⇒ **Pas d'AVK sauf si valve mécanique cardiaque**

- **Danaproide de sodium (Orgaran®)**
Ne passe pas la barrière placentaire

⇒ **Utilisable pendant la grossesse si TIH ou allergie aux HNF et HBPM**

Les autres anticoagulants

Aspirine:

Passage placentaire. A faible dose pas de toxicité claire retrouvée.
Risque hémorragique + persistance du canal artériel. STOP fin de grossesse.

Fondaparinux (Arixtra®)

Non recommandé sauf exception, très peu de données, case reports.

Nouveaux anticoagulants oraux (anti-Xa :Rivaroxaban ,Apixaban, et anti-thrombin Dabigatran)

Passage placentaire ++

Toxicité chez l'animal **NON** recommandé voire **CONTRE -INDIQUE**

Risque maternel HNF/HBPM

- **Ostéoporose** : HNF > 1mois, fracture vertébrale (2%) et diminution de la densité osseuse (30%). Rare avec HBPM (0,04%).
- **TIH** Exceptionnelle avec les HBPM (<0,1%) au cours de la grossesse. Pas de surveillance des plaquettes sauf si traitement antérieur par héparine. (ACCP 2012)
- Risque **hémorragique** retrouvé avec HBPM.
 - 2777 grossesses: 1,98% (0,43%/0,94%/0,61%) (Blood 2005) souvent cause obstétricale.
- **Réactions cutanées** moindre avec les HBPM toujours rechercher TIH+++

Prévention et traitement MVTE

Héparine de bas poids moléculaire en 1^{ère} intention

ACCP 2012 (1B)

• Traitement préventif :

- Enoxaparine 40 mg/J ou Dalteparine 5000 UI/J


• Traitement Intermédiaire:

- Enoxaparine 40 mg x 2/J ou 1mg/kg/j (à discuter)

• Traitement curatif:

- Une injection par jour : Tinzaparine: 175 UI/kg/J
- Deux injections par jour: Enoxaparine 1mg /kg x 2 /j

- Modifications liées à la grossesse:

- Volume de distribution augmenté
- Filtration glomérulaire augmente le 2nd trimestre ⇒ élimination 



Surveillance biologique et Adaptation de dose:

- 4-6 heures : activité anti-Xa entre 0.5 et 1 UI/ml voir jusqu'à 1,3 UI/ml

Les Traitements curatifs: Indications et Recommandations:

Traitement d'une TVP/EP en cours de grossesse:

HBPM en curatif en 2 ou 1 injections avec adaptation de l'activité anti-Xa.

Traitement poursuivi pendant toute la grossesse et 6 semaines en post-partum avec une durée totale minimale de 3 mois.

Patiente sous traitement anticoagulant par AVK pour antécédents de TVP

Education et information +++

Tests de grossesse fréquents.

Faire un relais très précoce avant 6 SA ,

Dose curative HBPM et relais par AVK en post-partum.

Cas particulier des EP grave et en fin de grossesse. HNF +++

Chest 2012 Recommendations niveau 1. ECS 2011 niveau 1.

Cas Particulier des valves mécaniques

- Risque thrombogène +++ , variable selon type de valve et localisation
- Risque majeur valve mécanique mitrale et ancienne génération, antcd de thrombose.
- Seul cas ou l'efficacité des HBPM et HNF(9-10%) << AVK (3%)
- La **mortalité** sous AVK est estimée à 1,8% et environ 4% sous HBPM-HNF.
- Pour la mère attitude la plus sûre est de poursuivre les AVK pendant toute la grossesse mais risque fœtal++ selon posologie des AVK.
- Information claire; désir de la patiente, (et du père) , compliance...prise en charge multidisciplinaire++++.

Les recommandations ESC 2011

- AVK systématique au 2^{ème} et 3^{ème} Trimestre avec INR hebdomadaire et arrêt à la 36 SA.
- Si warfarine > 5mg, un relais peut être envisagé au 1^{er} trimestre entre 6 et 12 SA, il se fait à l'hôpital par HNF(TCA 2 x le témoin) voire par perfusion IV chez patiente à haut risque ou HBPM en 2 injections surveillance par anti Xa entre 0,8-1,2 UI/ml 4 à 6 h après injection. Dosage une fois par semaine.
- Accouchement déclenché ou césarienne programmé selon discussion avec obstétricien.
- Relais HNF en IV à la SE 36 heures avant accouchement. L'HNF est stoppée 4 à 6 heures avant accouchement et reprise 4 à 6 heures après si pas de problème hémorragique.
- Si travail débute sous AVK césarienne sous AG.

Traitements anticoagulants préventifs au cours de la grossesse.

- Situations multiples et complexes.
- Evaluation du risque est parfois difficile;
- Etudes contradictoires, faible effectif
- Niveau de preuve faible
- **Deux types d'indications:**
 - **Prévention de la TVP chez la mère.**
 - **Prévention des pré-eclampsie, HELLP, MFIU, RCIU, FCS à répétition.**

Les femmes vont souvent minimiser les risques ou désagréments qu'elles encourent vs bénéfice fœtal.

Facteurs de risque de TVP au cours de la grossesse et du post-partum.

- Alitement strict prolongé
 - Antécédent de TVP personnel
 - SLE, Cardiopathie, Drépanocytose, cancer...
 - Transfusion sanguine
 - Infection du PP
 - Thrombophilie (AT, FVL, Mutation II)
-
- BMI > 30 kg/m²
 - Age > 35 ans.
 - Grossesse multiple ou PMA
 - HPP
 - Tabagisme > 10 cigarettes / jour
 - RCFIU
 - Thrombophilie (PC, PS)
 - Prééclampsie

* 1 facteur risque VTE > 3%, * Au moins 2 facteurs risque VTE > 3%.

Thrombophilie et grossesse

Revue de 79 études

Robertson et al, 2005

Thrombophilie	Risque de MTEV OR (IC 95%)
FV Leiden homozygote	34.40 (9.86- 120.05)
PT 20210A homozygote	26.36 (1.24- 559.29)
FVL hétérozygote	8.32 (5.44-12.70)
PT 20210A hétérozygote	6.80 (2.46-18.77)
Protéine C	4.76 (2.15-10.57)
Antithrombine	4.69 (1.30-16.96)
Protéine S	3.19 (1.48-6.88)
MTHFR homozygote	0.74 (0.22-2.48)

Risque de MTEV pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse

Blanco-Molina, 2007

- Registre RIETE
- 848 femmes ayant eu un épisode MTEV
- 136 thromboses liées à la grossesse :
 - 72 ante-partum, 64 post-partum
- Moment de la thrombose : (recherche thrombophilie dans 41 cas)
 - 1^{er} trimestre : 29 cas (40%) : 8 thrombophilies / 12 (67%)
 - 2^e trimestre : 13 : 3 / 9 (30%)
 - 3^e trimestre : 30 : 6 / 20 (30%)
- Risque MTEV 1^{er} trimestre si thrombophilie : OR 4.4 (0.9-2.4)

Risque de récurrence de MTEV et grossesse

Après une 1^{ère} TV

- Avec FR transitoire, sans thrombophilie :

pas de récurrence (IC 0.0–8.0)

Sans FR : récurrence 4.2 à 8.7%

Associé à une CO : récurrence 9.5%

Associé à une grossesse : récurrence 9.8 à 35%

Brill-Edwards P NEJM, 2000

De Stefano V, Brit J Hemat 2006

White RH, Thromb Haemost 2008

Traitements préventifs les recommandations ACCP 2012

Toute patiente ayant un antécédent de TVP il est recommandé un traitement prophylactique ou dose intermédiaire d'HBPM en post-partum pendant 6 semaines (2B)

Femme à risque modéré ou haut risque de récurrence de TVP (Antécédent de TVP spontanée, ou déclenchée par grossesse ou pilule OP): Prophylaxie pendant toute la grossesse par HBPM à dose prophylactique ou intermédiaire (2C)

Femme à faible risque de récurrence , antécédent de TVP avec facteur déclenchant non lié à OP ou grossesse. Pas de prophylaxie en anté -partum mais surveillance clinique. (2C).

Recommandation de contention élastique pendant et après la grossesse (?)

Traitements préventifs thrombophilie les recommandations ACCP 2012

Femme ayant des antécédents familiaux de TVP et une thrombophilie à l'état homozygote du FV Leiden ou mutation de la prothrombine nous suggérons une prophylaxie par HBPM pendant toute la grossesse et en post-partum pendant 6 semaines.(2B)

Femme ayant des antécédents familiaux de TVP et une autre thrombophilie nous suggérons une surveillance clinique en antépartum et une prophylaxie Par HBPM en post-partum pendant 6 semaines.(2C)

Femme sans antécédents familiaux de TVP et une thrombophilie à l'état homozygote du FV Leiden ou mutation de la prothrombine nous suggérons une surveillance clinique en antépartum et une prophylaxie par HBPM en post-partum pendant 6 semaines.(2B)

Femme sans antécédents familiaux de TVP et une autre thrombophilie nous suggérons une surveillance clinique en antépartum et post-partum pendant 6 semaines (2C). (?)

CONCLUSION

Le risque thrombo-embolique doit être évalué chez chaque femme

Les antécédents personnels et familiaux de TVP

Les FDR associés : thrombophilie, âge, poids tabac, pathologie...

Les FDR liés à la grossesse en cours (multiple, PMA)

Les FDR apparaissent : césarienne, infection, HPP, Travail prolongé..

La patiente doit être informée des risques et des avantages des traitements et la décision de traitement ou de non traitement doit être partagée+++

Dans beaucoup de situations le niveau de preuve des recommandations est faible.

En France seules AMM pour le 2ème et 3ème trimestre en préventif (Lovenox, Fragmine, Fraxiparine)

Merci pour votre
attention



Mortalité maternelle en France

- Rapport de l'INVS 2010 sur période de 2001 à 2006.
 - Mortalité maternelle estimée à 9,6 pour 100 000 naissances (environ 70 décès par an).
 - 16^{ème} place en Europe, 2 fois moindre en Suède.
 - Causes hémorragie (25%) , embolie amniotique (12%), thrombo-embolique veineux (10%).
 - 50 % évitables, essentiellement les hémorragies (>80%).
 - Grand disparité métropole/DOM-TOM

Traitement anticoagulant et césarienne recommandations ACCP 2012

- Patiente bénéficiant d'une césarienne et présentant des FDR à très haut risque de thrombose nous suggérons HBPM en prophylaxie + contention élastique (2C)
- Patiente bénéficiant d'une césarienne et présentant des FDR risque modéré de thrombose nous suggérons HBPM en prophylaxie ou contention élastique (2B)
- Patiente sans FDR et bénéficiant d'une césarienne sans FDR de thrombose nous suggérons une mobilisation précoce et pas de prophylaxie HBPM (1B)

Recommandations Complications de la grossesse ACCP 2012

- Chez les femmes ayant une histoire de complications au cours de grossesse antérieures nous recommandons de ne pas faire de bilan de thrombophilie (2C)
- Chez les femmes ayant des antécédents de FCS à répétitions nous recommandons la recherche d'Anticorps anti phospholipides (1B)
- Pour les patientes avec un syndrome des anti-phospholipide biologiques + 3 FCS nous suggérons aspirine 75mg + HNF ou LMWH dose prophylactique ou intermédiaire. (1B)
- Pour les femmes à risque élevé de prééclampsie nous suggérons aspirine 75mg à partir du 2d trimestre. (1B)
- Pour les femmes avec 2 ou plus miscarriages sans APLA et thrombophilie pas de traitement par HBPM (1B)

Gestion de l'accouchement et ALR

Prise en charge multidisciplinaire++ Accouchement spontané, Déclenchement, Césarienne programmée.

Si traitement curatif par HBPM ou HNF SC 2 injections

- Dernière injection 24h avant
- Reprise 4 -6 h après ablation du KT et >12h pose.

Si traitement curatif par HNF en IV

- Arrêt de la perfusion 4 à 6 heures avant

Si traitement préventif par HBPM

- Dernière injection 12h avant
- Reprise 4 -6 h après ablation du KT et >12h pose