

Le traitement et la prophylaxie antithrombotique pendant la grossesse et postpartum

9^{es} ACCP-Guidelines pour les traitements antithrombotiques*

Françoise Boehlen^a, Franziska Demarmels Biasiutti^b

Quintessence

- La grossesse et le postpartum sont des périodes à risque accru de complications thrombotiques, en particulier de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire.
- Les études randomisées en double aveugle menées pendant la grossesse sont rares.
- Les recommandations concernant la prophylaxie et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse au cours de la grossesse proviennent de l'avis d'experts et ne font pas toujours l'objet d'un consensus.
- Les médicaments administrés pendant la grossesse doivent répondre à des exigences particulières: ils doivent être sans danger non seulement pour la mère mais aussi pour l'enfant.

Durant la grossesse et le postpartum, l'incidence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) augmente de façon importante. En présence de facteurs de risque prothrombotique surajoutés (notamment en cas de thrombophilie héréditaire ou acquise, d'antécédents personnels ou familiaux de MTEV, d'immobilisation, d'intervention chirurgicale, etc.), ce risque augmente encore. Dans ces situations, l'indication à la prescription d'une prophylaxie antithrombotique doit être discutée.

Les aspects particuliers liés aux traitements anticoagulants durant la grossesse et le postpartum sont traités dans les paragraphes suivants, sur la base des dernières directives de l'ACCP publiées en 2012.

Utilisation des antithrombotiques

Au cours de la grossesse

- Durant la grossesse, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont recommandées pour la prévention et le traitement de la MTEV, et devraient être préférées aux héparines non fractionnées (HNF) (Grade 1B). Les héparines ne passent pas la barrière placentaire.
- De même, les HBPM doivent être préférées aux antagonistes de la vitamine K (AVK) chez les femmes qui sont anticoagulées au long cours, que ce soit au 1^{er} trimestre (Grade 1A), aux 2^e et 3^e trimestres (Grade 1B) ou en toute fin de grossesse, lorsque que l'accouchement est imminent (Grade 1A). Chez les femmes anticoagulées au long cours par des AVK:
 - Il est suggéré de faire fréquemment des tests de grossesse plutôt que de remplacer les AVK par une HBPM dans l'attente d'une grossesse. Le passage à une HBPM peut également se faire avant la concep-

tion, en particulier chez les femmes dont on sait d'expérience qu'elles tombent rapidement enceintes.

- Il est recommandé d'arrêter les AVK avant la 6^e semaine d'aménorrhée. Les AVK passent la barrière placentaire et peuvent être à l'origine d'une embryopathie coumarinique (malformations faciales, anomalies épiphysaires, etc.) en cas d'exposition au cours du 1^{er} trimestre. Les AVK pourraient aussi entraîner des anomalies du système nerveux central lors d'une exposition du fœtus à n'importe quel trimestre mais une telle atteinte semble rare. Ces lésions cérébrales pourraient être à l'origine d'altérations neuropsychologiques qui ne sont souvent identifiées qu'au moment de la scolarisation de l'enfant. Les AVK peuvent aussi augmenter le risque de complications hémorragiques chez le fœtus dont le foie est encore immature et qui présente une carence en facteurs dépendant de la vitamine K. Par ailleurs, les AVK augmentent le risque de fausses couches.
- Chez les femmes chez lesquelles les AVK ont été réintroduits après la 13^e semaine d'aménorrhée, il est recommandé de passer à 2 injections par jour d'HBPM à dose thérapeutique en fin de grossesse. L'administration d'HBPM doit être interrompue au moins 24 heures avant l'accouchement. Remarque des auteurs: dans certaines situations, il est justifié d'effectuer un relais par une HNF dans la période péripartum. Il est prudent de contrôler l'activité anti-Xa avant la mise en place d'un cathéter d'anesthésie péridurale chez les femmes en fin de grossesse traitées par des doses thérapeutiques d'HBPM.
- Sur la base des connaissances actuelles, il est suggéré de limiter l'utilisation du fondaparinux et des inhibiteurs directs de la thrombine (bivalirudine, argatroban) aux femmes enceintes qui présentent des réactions allergiques sévères aux héparines (par ex. en cas de thrombopénie immunoallergique à l'héparine) et qui ne peuvent pas recevoir du danaparoïde (Grade 2C).
- Il est recommandé d'éviter les nouveaux anticoagulants oraux (rivaroxaban, dabigatran et apixaban) durant la grossesse (Grade 1C).

^a Unité d'hémostase, service d'angiologie et d'hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève

^b Clinique universitaire d'hématologie et laboratoire central d'hématologie, Inselspital Bern

* Les commentaires des experts suisses sur la 9^e édition des recommandations de l'ACCP sont soutenus sans réserve par les entreprises Bayer (Suisse) SA, GlaxoSmithKline et Sanofi-Aventis (Suisse) SA.

Durant le postpartum

Tous les antithrombotiques (HNF, HBPM, fondaparinux, AVK, nouveaux anticoagulants oraux, etc.) peuvent être utilisés dans le postpartum sous réserve de ceux qui sont contre-indiqués durant l'allaitement.

Durant l'allaitement

La plupart des anticoagulants peuvent être prescrits chez les femmes qui allaitent, que ce soit les AVK et les HNF (Grade 1A), les HBPM, le danaparoiide et les dérivés de l'hirudine (Grade 1B). Il est suggéré de préférer ces anticoagulants au fondaparinux (Grade 2C). Il est recommandé de ne pas prescrire les nouveaux anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) dans cette période (Grade 1C). L'aspirine peut être continuée en cas d'allaitement (Grade 2C).

L'HNF ne passe pas dans le lait maternel. Seules de très petites quantités d'HBPM passent dans le lait maternel mais, en raison de la faible biodisponibilité des HBPM par voie orale, il est improbable que les HBPM puissent avoir un effet significatif chez le nouveau-né. Il en est de même pour le fondaparinux. En cas de traitement par AVK et par prudence, de la vitamine K (Konaktion® 1 mg per os par semaine) peut être administrée au nourrisson pendant la durée de l'allaitement. Une substitution par vitamine K chez le nouveau-né ne serait toutefois pas nécessaire en cas de traitement maternel par warfarine ou acénocoumarol qui sont moins lipophiles que la phenprocoumone.

Recommandations relatives à l'anticoagulation au cours de la grossesse et du postpartum**Prophylaxie antithrombotique veineuse***Prévention de la MTEV chez les femmes avec antécédents de MTEV*

- Chez les femmes avec des antécédents de MTEV, il est suggéré de prescrire une prophylaxie antithrombotique par HBPM (à dose prophylactique ou intermédiaire) ou par AVK (INR entre 2,0 et 3,0) pendant 6 semaines postpartum (Grade 2B).
- Chez les femmes avec des antécédents de MTEV dont le risque de récurrence est faible durant la grossesse (antécédent d'un seul épisode thrombotique avec un facteur de risque transitoire non lié à une grossesse ou lié à la prise d'œstrogènes), il est suggéré d'effectuer une surveillance clinique antepartum (plutôt qu'une prophylaxie) (Grade 2C).
- Chez les femmes avec des antécédents de MTEV dont le risque de récurrence thrombotique est considéré comme modéré à élevé durant la grossesse (antécédent de MTEV non provoquée, liée à une grossesse ou à la prise d'œstrogènes, ou en cas de plusieurs épisodes de MTEV idiopathique chez une patiente non anticoagulée au long cours), il est suggéré de prescrire une prophylaxie antithrombotique par une HBPM à dose prophylactique ou intermédiaire (plutôt qu'une simple surveillance clinique) (Grade 2C).
- Chez les femmes avec des antécédents de MTEV anticoagulées au long cours par AVK, il est suggéré de prescrire une HBPM à dose ajustée à l'activité anti-Xa ou une HBPM à 75% de la dose thérapeutique durant toute

la grossesse (plutôt qu'une anticoagulation par HBPM à dose prophylactique) (Grade 2C).

*Prévention de la MTEV chez les femmes**avec une thrombophilie sans antécédent de MTEV*

- Chez les femmes sans anamnèse ni personnelle ni familiale de MTEV mais connues pour une mutation Leiden du facteur V ou G20210A de la prothrombine à l'état homozygote, il est suggéré d'effectuer une surveillance clinique durant la grossesse et d'administrer une HBPM à dose prophylactique ou intermédiaire durant 6 semaines après l'accouchement (avec la possibilité de prescrire des AVK dans le postpartum en visant un INR entre 2,0 et 3,0) (Grade 2B). Remarque des auteurs: une attitude plus prudente durant la grossesse devrait être discutée chez les femmes ayant une mutation Leiden du facteur V ou G20210A de la prothrombine à l'état homozygote si les parents de la patiente n'ont jamais présenté de thrombose mais présentent seulement une mutation Leiden du facteur V ou G20210A de la prothrombine à l'état hétérozygote (et non homozygote).
- Chez les femmes sans antécédent personnel mais avec une anamnèse familiale positive de MTEV et connues pour une mutation Leiden du facteur V ou G20210A de la prothrombine à l'état homozygote, il est suggéré d'administrer une HBPM à dose prophylactique ou intermédiaire pendant la grossesse. Ce traitement doit être poursuivi durant 6 semaines après l'accouchement (avec la possibilité de remplacer l'HBPM par des AVK dans le postpartum en visant un INR entre 2,0 et 3,0) (Grade 2B).
- Chez les femmes enceintes présentant une autre anomalie au bilan de thrombophilie sans anamnèse personnelle ni familiale de MTEV, une surveillance clinique pendant la grossesse et le postpartum est jugée suffisante (Grade 2C).
- Chez les femmes enceintes présentant une autre anomalie au bilan de thrombophilie sans anamnèse personnelle de MTEV mais avec une anamnèse familiale de MTEV, une surveillance clinique pendant la grossesse (avec contention élastique) et une prophylaxie postpartum par HBPM (à dose prophylactique ou intermédiaire) pendant 6 semaines est jugée suffisante. Un relais par AVK (INR cible entre 2,0 et 3,0) peut être effectué sauf chez les femmes avec un déficit en protéine C ou en protéine S (Grade 2C). Remarque des auteurs: une attitude plus prudente durant la grossesse devrait être discutée en cas de déficit en antithrombine.

Prévention de la MTEV en cas de césarienne

- Une prophylaxie antithrombotique (autre que la mobilisation précoce) n'est pas recommandée en cas de césarienne s'il n'existe pas d'autres facteurs de risque de MTEV (Grade 1B). Remarque des auteurs: une distinction est souvent faite entre les césariennes électives (à faible risque thrombotique) et urgentes (à plus haut risque thrombotique).
- Une prophylaxie par une HBPM est recommandée en cas de présence d'un facteur de risque thrombotique surajouté, que ce soit un facteur de risque majeur (antécédent de MTEV, immobilisation pendant ≥ 1 semaine, hémorragie du postpartum ayant nécessité une intervention chirurgicale, prééclampsie avec re-

tard de croissance in utero, thrombophilie, infection du postpartum, etc.) ou deux facteurs de risque mineurs (obésité, tabagisme, etc.). Chez les femmes avec une contre-indication à la prescription d'une HBPM, la prophylaxie antithrombotique doit être assurée par des moyens mécaniques (contention élastique ou compression pneumatique intermittente) (Grade 2B).

- Chez les femmes à très haut risque thrombotique veineux dans le postpartum (dû à de nombreux facteurs de risque qui persistent dans le postpartum), il est suggéré de prescrire une prophylaxie à la fois par une HBPM et des moyens mécaniques (Grade 2C). Cette prophylaxie doit être poursuivie pendant 6 semaines après l'accouchement chez les femmes à particulièrement haut risque thrombotique (Grade 2C).

Prévention de la MTEV en cas de procréation médicale assistée

- Il n'est pas recommandé de prescrire une prophylaxie antithrombotique de routine dans cette situation (Grade 1B).
- Chez les femmes qui développent un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, il est suggéré de prescrire une prophylaxie antithrombotique par HBPM à poursuivre pendant 3 mois après résolution des symptômes (Grade 2C).

Traitement en cas de MTEV durant la grossesse

Chez les femmes qui présentent une MTEV aiguë au cours de leur grossesse, il est recommandé de prescrire une HBPM (avec des doses ajustées à l'activité anti-Xa) plutôt qu'une HNF (Grade 1B) ou plutôt que des AVK (Grade 1A). Le traitement anticoagulant doit être poursuivi durant toute la grossesse et au moins six semaines postpartum; la durée minimale du traitement doit être de trois mois (Grade 2C). Les HBPM doivent être arrêtées au moins 24 heures avant la provocation de l'accouchement ou avant une césarienne (ou une anesthésie péridurale). Remarque des auteurs: dans certaines situations, il est justifié d'effectuer un relais par une HNF dans la période péripartum. Il est prudent de contrôler l'activité anti-Xa avant la mise en place d'un cathéter d'anesthésie péridurale chez les femmes en fin de grossesse traitées par des doses thérapeutiques d'HBPM.

Femmes avec fausses couches à répétition et autres complications obstétricales

- Chez les femmes présentant des fausses couches à répétition (≥ 3 avant la 10^e semaine d'aménorrhée), il est recommandé de rechercher la présence d'anticorps antiphospholipides (Grade 1B).
- Chez les femmes ayant des antécédents de complications obstétricales, il est suggéré de ne pas rechercher une thrombophilie héréditaire (déficit en antithrombine, déficit en protéines C et S, mutation Leiden du facteur V et G20210A de la prothrombine) (Grade 2C).
- Chez les femmes qui ont une anamnèse de ≥ 3 fausses couches avant la 10^e semaine d'aménorrhée et les critères biologiques permettant de retenir le diagnostic

de syndrome des anticorps antiphospholipides, il est recommandé d'administrer une HNF (à dose prophylactique ou intermédiaire) ou une HBPM (à dose prophylactique) associée à de petites doses d'aspirine (75 à 100 mg/j) (Grade 1B). Remarque des auteurs: une HBPM à dose prophylactique (plutôt qu'une HNF) est souhaitable dans cette situation.

- Chez les femmes avec une thrombophilie héréditaire et une anamnèse de complications obstétricales (sans anamnèse personnelle ou familiale de MTEV), il est suggéré de ne pas prescrire de prophylaxie antithrombotique (Grade 2C).
- Chez les femmes avec ≥ 2 fausses couches sans anticorps antiphospholipides ni thrombophilie, il est recommandé de ne pas prescrire de prophylaxie antithrombotique (Grade 1B).
- Chez les femmes considérées comme à risque de pré-éclampsie, il est recommandé de prescrire de petites doses d'aspirine durant la grossesse, à commencer au 2^e trimestre (Grade 1B).

Femmes avec valve cardiaque artificielle

- Chez les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique, une des trois attitudes suivantes concernant l'anticoagulation est recommandée:
 - HBPM à dose thérapeutique $2 \times /j$ durant toute la grossesse; il est suggéré d'ajuster les doses d'HBPM en contrôlant l'activité anti-Xa quatre heures après une injection sous-cutanée (Grade 1A).
 - HNF à dose thérapeutique $2 \times /j$ durant toute la grossesse; il est suggéré d'ajuster les doses d'HNF en contrôlant l'aPTT ou l'activité anti-Xa six heures après une injection sous-cutanée (Grade 1A). Remarque des auteurs: l'aPTT n'est pas fiable durant la grossesse et un suivi par l'activité anti-Xa est recommandé dans cette situation.
 - HBPM ou HNF (comme proposé ci-dessus) jusqu'à 13 semaines d'aménorrhée puis relais par AVK en faisant de nouveau un relais par HBPM ou HNF avant l'accouchement.
- Chez les femmes considérées comme à très haut risque thromboembolique chez lesquelles il existe un doute sur l'efficacité et la sécurité d'un traitement par HBPM ou HNF aux conditions décrites ci-dessus (par ex. ancienne génération de valve mécanique mitrale ou antécédent thromboembolique), il est suggéré de garder les AVK tout au long de la grossesse et de passer à une HNF ou à une HBPM avant l'accouchement (Grade 2C).
- Chez les femmes porteuses d'une valve cardiaque à haut risque thromboembolique, il est suggéré d'ajouter de petites doses d'aspirine (75 à 100 mg/j) (Grade 2C).

Correspondance:

Dr Françoise Boehlen
Unité d'hémostase, service d'angiologie et d'hémostase
Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève 14
[francoise.boehlen\[at\]hcuge.ch](mailto:francoise.boehlen[at]hcuge.ch)