

Traitement antithrombotique durant la grossesse

Shannon M. Bates, MDCM, FRCPC; Ian A. Greer, MD, FRCP (Glas Edin London), FRCOG;
Jack Hirsh, MD, FCCP and Jeffrey S. Ginsberg, MD, FRCPC, Chair
CHEST 2004; 126: 627S-644S

DESCRIPTION DES DIFFÉRENTES POSOLOGIES D'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF) ET D'HÉPARINE DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM)

- HNF mini-dose : 5.000 unités par voie SC toutes les 12 heures (h).
- HNF dose modérée : voie SC toutes les 12h adaptée pour avoir un taux d'anti-Xa cible de 0.1 à 0.3 U/mL
- HNF dose ajustée : voie SC toutes les 12h pour avoir un TCA dans la zone thérapeutique à mi-distance entre 2 injections.

- HBPM prophylactique : ex. daltéparine 5.000 u ou énoxaparine 40 mg voie SC par 24h (une modification de dose peut être nécessaire pour les poids extrêmes).
- HBPM dose intermédiaire : ex. daltéparine 5.000 u ou énoxaparine 40 mg voie SC toutes les 12h.
- HBPM dose ajustée : HBPM dose thérapeutique ajustée sur le poids, administrée 1 ou 2 fois par jour (ex. daltéparine SC 200 u/kg ou tinzaparine 175 u/kg une fois par jour, ou daltéparine 100 u/kg ou énoxaparine 1mg/kg toutes les 12h). La demi-vie des HBPM étant plus courte pendant la grossesse, l'administration 2 fois par jour est préférable, au moins à la phase initiale du traitement.
- Anticoagulants du post-partum : warfarine pendant 4 à 6 semaines avec INR cible entre 2,0 et 3,0 et chevauchement avec HNF ou HBPM jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$.
- De plus, le terme surveillance correspond à une vigilance clinique et une investigation des femmes ayant une suspicion de TVP ou EP.

1.0 FEMMES RECEVANT DES AVK AU LONG COURS ET ENVISAGEANT UNE GROSSESSE

1.1. Pour les femmes nécessitant un traitement par AVK au long cours qui envisagent une grossesse, nous suggérons de réaliser fréquemment les tests de grossesse et de remplacer la warfarine par de l'HNF ou une HBPM quand la grossesse est débutée (**Niveau 2C**).

2.0 TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) PENDANT LA GROSSESSE

- 2.1.** En cas de MTEV aiguë, nous recommandons :
- soit une HBPM à dose ajustée pendant toute la grossesse,
 - soit HNF voie IV (bolus suivi d'une injection continue pour maintenir le TCA dans la zone thérapeutique) pendant au moins 5 jours, puis dose ajustée d'HNF ou HBPM pendant le reste de la grossesse.

Les anticoagulants doivent être administrés pendant au moins 6 semaines en post-partum (**Niveau 1C+**).

2.2. Chez les femmes recevant HNF ou HBPM à dose ajustée, nous recommandons d'arrêter l'héparine 24h avant le déclenchement programmé du travail (**Niveau 1C**).

3.0 PRÉVENTION DE LA MTEV PENDANT LA GROSSESSE

3.1 Antécédent de MTEV et grossesse

3.1.1. Chez les patientes ayant eu un épisode unique de MTEV avec un facteur de risque transitoire qui n'est plus présent, nous recommandons une surveillance clinique et des anticoagulants post-partum (**Niveau 1C**). Si l'épisode précédent est lié à une grossesse ou un œstrogène, ou s'il existe d'autres facteurs de risque (obésité par exemple), nous suggérons une prophylaxie ante-partum (**Niveau 2C**).

3.1.2. Chez les patientes ayant eu un épisode unique de MTEV idiopathique, ne recevant pas d'anticoagulants au long cours, nous suggérons une HBPM prophylactique ou HNF mini-dose, ou HNF dose modérée, ou surveillance clinique plus anticoagulants post-partum (**Niveau 2C**).

3.1.3. Chez les patientes ayant eu un épisode unique de MTEV et qui ont une thrombophilie (anomalie biologique confirmée) ou des antécédents familiaux importants et ne recevant pas d'anticoagulants au long cours, nous suggérons une HBPM à dose prophylactique ou intermédiaire, ou HNF mini-dose ou dose modérée, plus anticoagulants dans le post-partum (**Niveau 2C**).

3.1.4. Chez les femmes ayant un déficit en anti-thrombine ou étant hétérozygotes composites pour la prothrombine G20210A et le facteur V Leiden ou

homozygotes pour ces mutations, avec des antécédents de MTEV, nous suggérons des doses intermédiaires d'HBPM ou modérées d'HNF (**Niveau 2C**).

3.1.5. Chez les patientes avec plusieurs (2 ou plus) épisodes de MTEV et/ou les femmes recevant un traitement anticoagulant au long cours (par ex. un seul épisode de MTEV - soit idiopathique soit associé à une thrombophilie), nous suggérons HNF à dose ajustée ou HBPM à dose ajustée et reprise des anticoagulants oraux au long cours dans le post-partum (**Niveau 2C**).

3.1.6. Chez toutes les femmes ayant des antécédents de MTEV, ante- et post-partum, nous suggérons l'utilisation de chaussettes de contention élastique graduée (**Niveau 2C**).

3.2 Thrombophilie sans MTEV avant la grossesse

3.2.1. Chez les femmes ayant un déficit en antithrombine, ou hétérozygotes composites pour la prothrombine G20210A et le facteur V Leiden, ou homozygotes pour ces mutations, sans antécédent de MTEV, nous suggérons une prophylaxie active (**Niveau 2C**).

3.2.2. Chez toutes les autres patientes sans antécédent personnel de MTEV et avec thrombophilie (anomalie biologique confirmée), nous suggérons une surveillance ou une HBPM dose prophylactique ou HNF mini-dose, plus anticoagulants post-partum (**Niveau 2C**).

4.0 THROMBOPHILIE ET COMPLICATIONS DE LA GROSSESSE

4.1. Chez les femmes avec pertes fœtales récidivantes (3 fausses-couches ou plus), et chez les femmes avec antécédent de pré-éclampsie sévère ou récidivante, d'hématome rétro-placentaire (HRP) ou de mort fœtale inexplicée, nous suggérons la recherche de thrombophilie et d'anticorps antiphospholipides (AAPL) (**Niveau 2C**).

4.2. Pour les femmes enceintes ayant des AAPL et des antécédents de pertes fœtales précoces multiples (2 ou plus), une ou plusieurs pertes fœtales plus tardives, une pré-éclampsie, ou un retard de croissance intra-utérin ou un HRP, nous suggérons l'administration d'aspirine ante-partum plus HNF mini-dose ou une HBPM prophylactique (**Niveau 2C**).

4.3. Pour les femmes ayant le variant thermolabile (C677T) de la MTHFR à l'état homozygote, nous suggérons une supplémentation en acide folique avant la conception, ou, si la femme est déjà enceinte, dès que possible, et pendant toute la grossesse (**Niveau 2C**).

4.4. Pour les femmes ayant une thrombophilie

congénitale et des fausses-couches répétées, une perte fœtale au 2e trimestre ou plus tard, une pré-éclampsie sévère ou récidivante, ou un HRP, nous suggérons l'aspirine à faible dose plus soit héparine mini-dose, soit HBPM à dose prophylactique (**Niveau 2C**). Nous suggérons aussi que des anticoagulants soient administrés dans le post-partum (**Niveau 2C**).

4.5. Les femmes ayant des AAPL et des antécédents de thrombose veineuse reçoivent habituellement un traitement anticoagulant oral au long cours en raison du risque élevé de récurrence. Pendant la grossesse, nous recommandons HBPM ou HNF à dose ajustée, plus aspirine à faible dose et reprise du traitement anticoagulant oral à long terme dans le post-partum (**Niveau 1C**).

4.6. Les patientes avec AAPL et pas d'antécédent de MTEV ou de perte fœtale, doivent être considérées comme à risque élevé de thrombose veineuse, et peut-être de perte fœtale. Nous suggérons l'une des approches suivantes: surveillance, héparine mini-dose, HBPM prophylactique et/ou aspirine à faible dose, 75 à 162 mg par jour (**Niveau 2C**).

5.0 PROPHYLAXIE CHEZ LES PATIENTES AYANT DES VALVES CARDIAQUES MÉCANIQUES

Chez les femmes ayant des prothèses valvulaires cardiaques, nous recommandons :

5.1. HBPM, 2 fois par jour pendant toute la grossesse, à dose adaptée, soit pour obtenir un taux d'anti-Xa de 1.0 à 1.2 U/ml 4 heures après l'injection (à préférer), soit sur le poids (**Niveau 1C**) ou

5.2. HNF à dose ajustée agressive pendant toute la grossesse: i.e. administrée par voie SC toutes les 12 heures, pour maintenir le TCA à mi-distance entre 2 injections à 2 fois le temps du témoin ou pour obtenir un taux d'anti-Xa de 0.35 à 0.70 U/mL (**Niveau 1C**) ou

5.3. HNF ou HBPM (comme ci-dessus) jusqu'à la 13e semaine, remplacer par la warfarine jusqu'au milieu du 3e trimestre, et reprendre HNF ou HBPM (**Niveau 1C**).

Remarque. . Dans tous les cas, le traitement anticoagulant au long cours doit être repris dans le post-partum.

5.4. Chez les femmes porteuses de prothèses cardiaques valvulaires à haut risque, nous suggérons l'addition d'aspirine à faible dose, 75 à 162 mg par jour (**Niveau 2C**).