



Anticoagulants et grossesse

F.Madaci , S.Soltani

CHU BEO

SAMEV Alger mai 2023

Grossesse et post partum situation à risque thrombotique

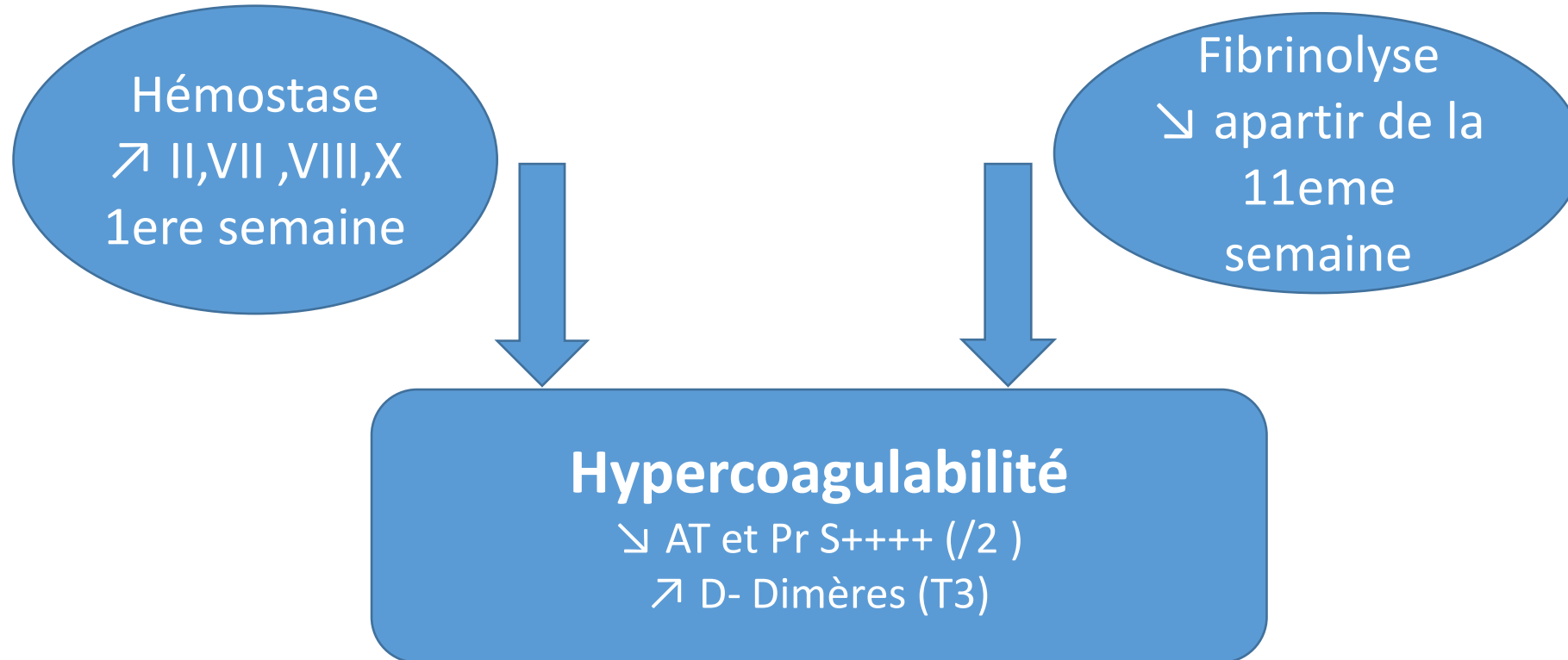
- MTEV augmente 4à5 fois plus élevé au cours de la grossesse
- Risque plus important au T3
- Majoré en post partum
- Si césarienne
- 4eme cause de mortalité
- Evitabilité 35% donc gestion du risque pendant la grossesse et le PP

Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis AU—Meng, Kaikai. J Maternal-Fetal Neonatal Med 2015;28:245–53

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**

Conséquence de la grossesse sur l'hémostase



- Correction de ces anomalies en 6 semaines à l'exception de la fibrinolyse retour à la normale plus rapide

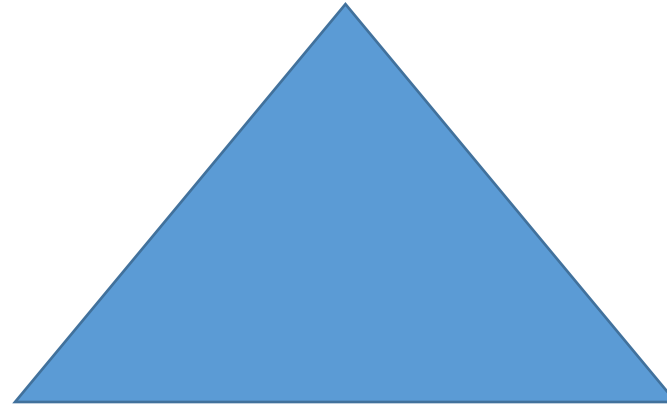
Modification de la triade de Virchow



Vaisseau

Lésion endothéliale (accouchement)

hypercoagulabilité



Stase veineuse

↘ Retour veineux de 50% (25-29SA)
compression utérus sur VI et VC



Risque thrombotique augmenté pendant la grossesse

Facteurs de risque de thrombose pendant la grossesse

Liés à la patiente

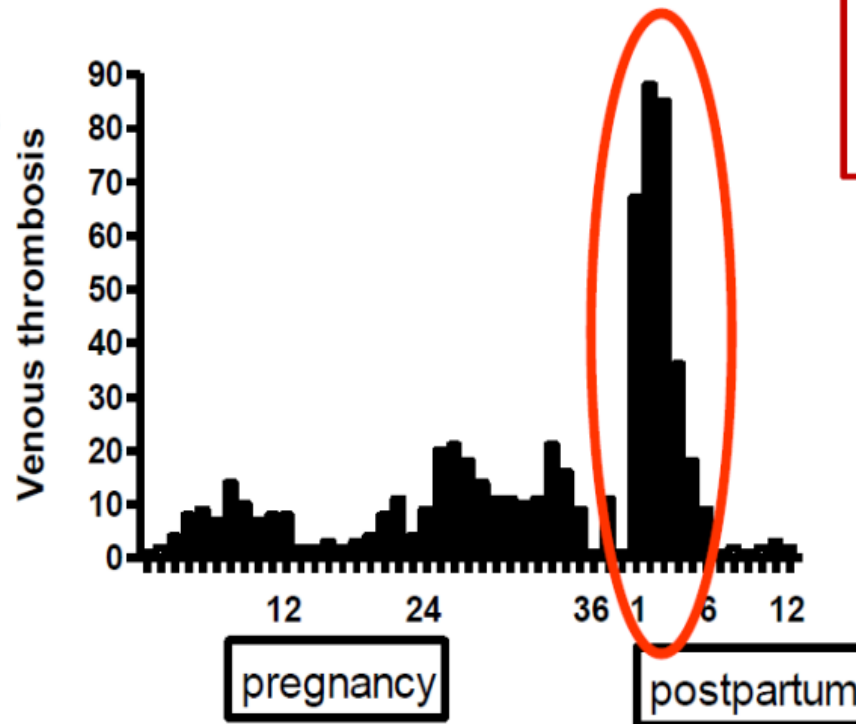
- ATCD MVTE personnel ou familial → Thrombophilie
- Obésité IMC >30,
- Age > 35ans
- Autres (tabac, diabete, Cardiopathie, allitement drepanocytose...

Liés à la grossesse et à l'accouchement

- Eclampsie, RCIU
- Grossesse multiple ,PMA
- Mode d'accouchement (Césarienne)
- Infections
- Hémorragies

Risque thromboembolique veineux pendant la grossesse et en post-partum

Register-based case-control study with 613,232 pregnancies from 1990-2003 in 11 Norwegian counties. 615 VTE cases were detected

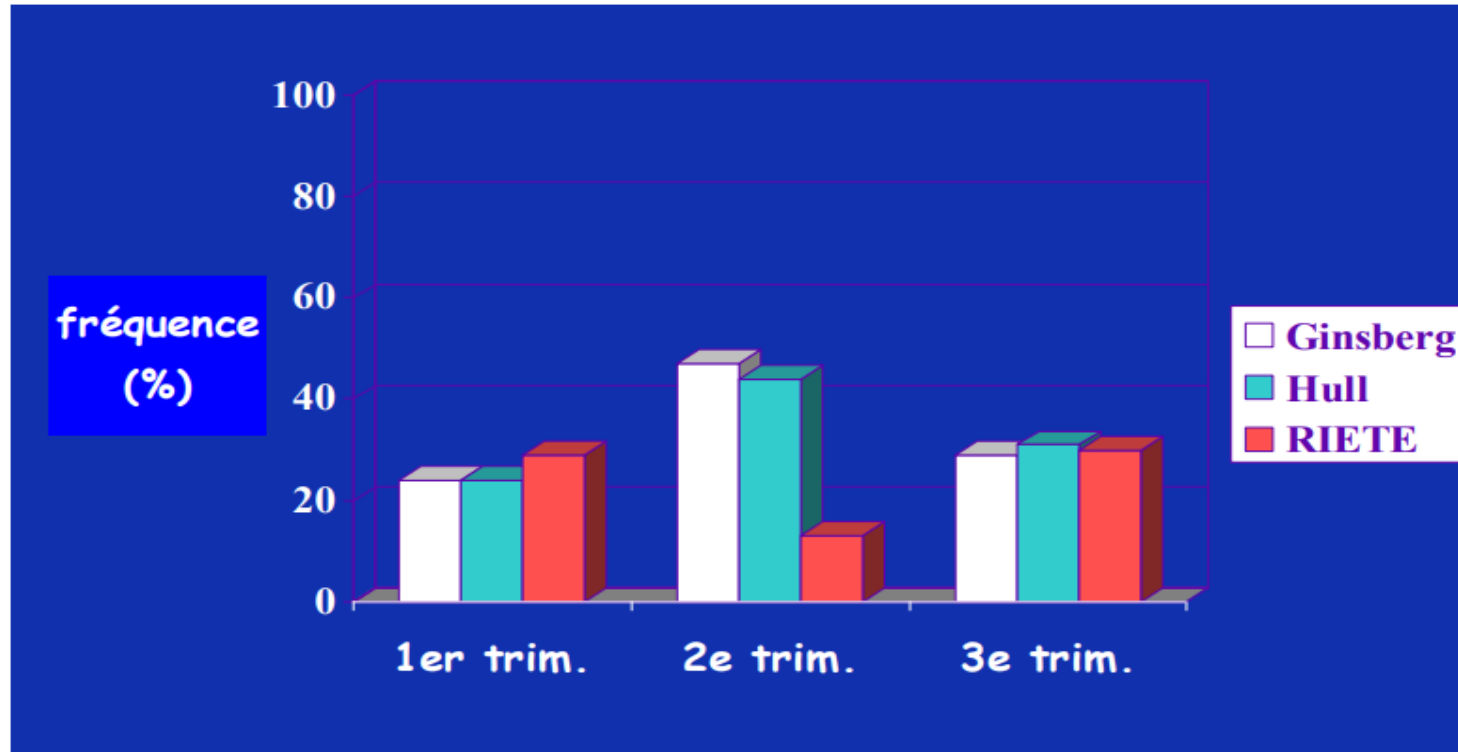


In a systematic review and meta-analysis
Incidence 1.2 /1000 pregnancies
Case fatality rate 0.68 %
Major Bleeding 1.05%

Case fatality rate and major bleeding were pooled

Kourlaba G et al, Int J Gynaecol Obstet. 2016;132(1):4-10

Incidence EP/TVP et Grossesse



Ginsberg JS Thromb Haemost 1992; 67: 519-20

Hull RD Ann Intern Med 1990; 112: 663-7

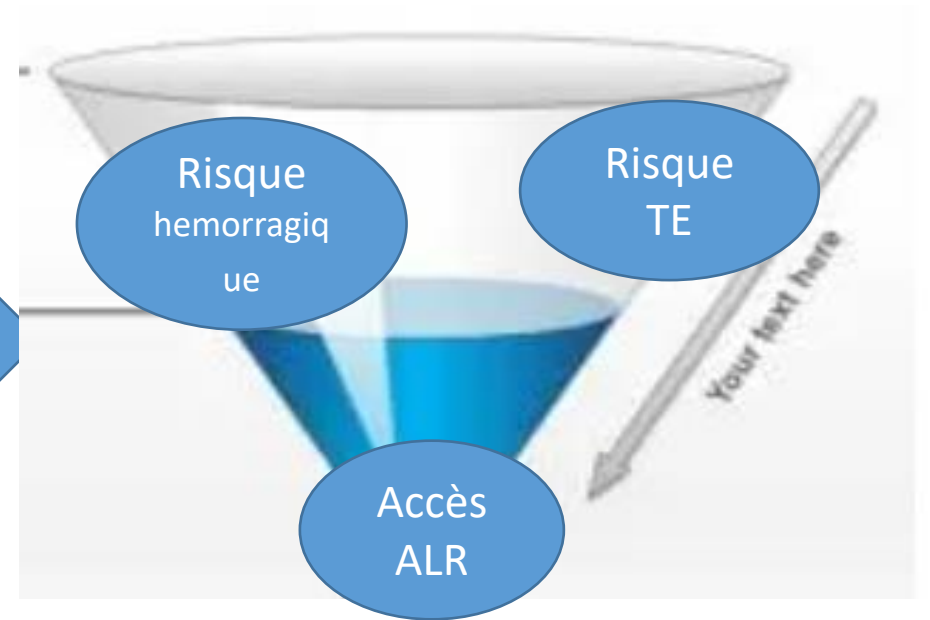
RIETE Registry Thromb Haemost 2007; 97:186-90

**Anticoagulation
préventive**

FDR Thrombotique
ATCD d'ATE

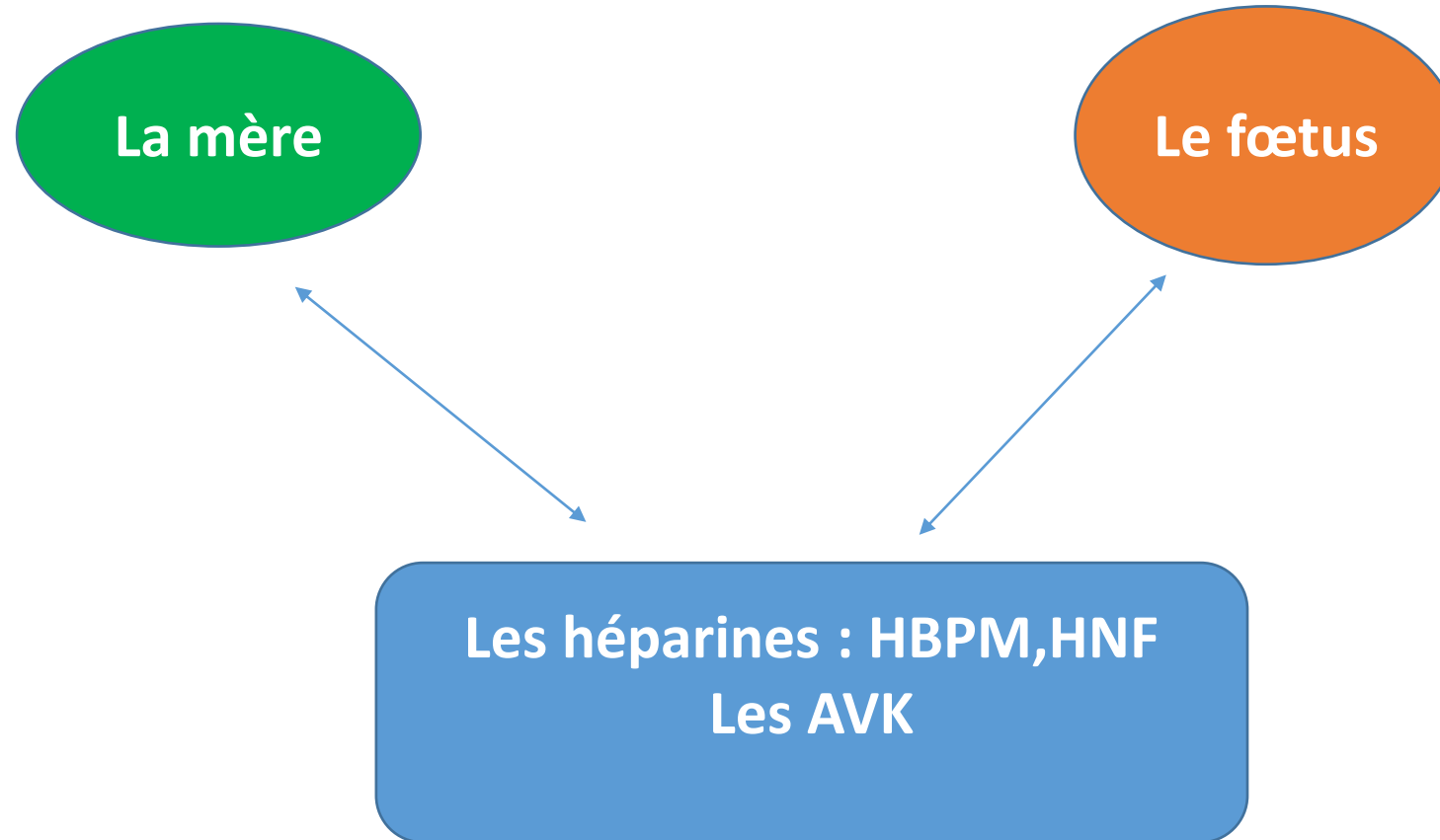
**Anticoagulation
curative**

Maladie thromboembolique
ATCD récent d'ATE
Valves mécaniques
Relais AVK



Gestion peri partum

Quel TRT anticoagulants



HBM

- Traitement de référence de la MTE au cours de la grossesse
- Pas de passage placentaire
- Pas d'effet malformatif ou fœtotoxique
- Une demi-vie plus longue que l'HNF
- une pharmacocinétique plus prévisible , facilitant l'utilisation de ces molécules
- Pas de surveillance du TCA ou de l'activité anti-Xa

RCOG Green-top Guidelines No37b, April 2015

Revue des Maladies Respiratoires (2019), <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.01.003>

Tolérance : séries publiées pendant la grossesse

Étude rétrospective : 2777 grossesses sous HBPM

- Dose curative : 174 grossesses
- Dose préventive : 2603 grossesses

☐ Résultats :

Pas de décès maternel

Hémorragies significatives : 1.98%

Réactions allergiques cutanées : 1.80%

TIH : 0 %

Fractures ostéoporotiques : 0.04%

Viabilité foetale : 94.7%

Évènements thrombo-emboliques veineux et artériels : 0.86

HBPM et grossesse

Registre international rétrospectif : 1267 grossesses sous tinzaparine

- Dose curative : 254 grossesses (1 injection/j dans 94%)

□ Résultats :

- Récidive MTEV = 5 / 254 (1.97%)
- Tolérance (n = 1267)
- Décès maternel : 0
- Viabilité foétale : 95.5%
- Saignement : 9.9% (site injection 1.9% ; antepartum 2.9% ; PP 3.2%)
- TIH : 0

HNF

- Situation particulière :
 - ATE récent ou sévère
 - Valve cardiaque mécanique
 - Avis spécialisé:
 - fenêtre courte
 - gestion du risque thrombotique ;
 - gestion du risque hémorragique ;
 - accès à ALR

Nécessite surveillance biologique TCA ou anti Xa + taux de plaquettes

Les AVK

- Passage placentaire
- Responsable de tératogénicité et saignement chez le fœtus
 - T1 (6 à 12SA) : embryopathie 2à10% (hypoplasie nasale et/ou ponctuation des épiphyses)
- Toute la grossesse: anomalies du SNC 1à2%
 - Risque hémorragique surtout pendant le travail
- Absence de risque les 6 premières semaines
- **Pas d'AVK sauf si valve mécanique cardiaque STOP 36 SA**
(entre la 13^e et la 35^e SA)

Ginsberg JS, Thromb Haemost. 1989;61:197-203.

Bates SM, Chest 2012; 141: 691S-736S

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 ,pas ERC
- 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 foetal

- Des recommandations internationales pour la prévention de ces événements au cours de la grossesse existent et reposent sur l'utilisation de traitement anticoagulant .
- Les modalités, les doses préventives ou curatives reposent sur un niveau de risque (faible, modéré, élevé ou majeur) d'événement thromboembolique veineux ou artériel

Tableau 1.

Niveau de risque thromboembolique veineux. D'après les recommandations professionnelles. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) 2003.

Risque modéré	<p>Antécédents de MTEV avec facteur déclenchant et sans facteur biologique de risque</p> <p>Facteurs biologiques suivants, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale :</p> <ul style="list-style-type: none">- facteur V Leyden hétérozygote- mutation 20210A du facteur II hétérozygote <p>- césarienne</p> <p>- âge > 35 ans</p> <p>- un ou plusieurs facteurs cliniques prédisposant : obésité, varices</p> <p>- un ou plusieurs facteurs obstétricaux prédisposant : multiparité > 4, prééclampsie, allitement prolongé</p> <p>- maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, etc.)</p>
Risque élevé	<p>Déficit en AT asymptomatique</p> <p>SAPL biologique</p>
Risque très élevé	<p>Antécédents de MTEV sans facteur déclenchant avec ou sans facteur de risque biologique.</p> <p>Les facteurs biologiques suivants dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale :</p> <ul style="list-style-type: none">- déficit de la protéine C ou S hétérozygotes- facteur V Leyden homozygote- mutation 20210A du facteur II- anomalies combinées
Risque majeur	<p>Malades traitées définitivement par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie biologique</p> <p>Déficit en AT symptomatique</p> <p>SAPL clinique et biologique</p>

SAPL : syndrome des antiphospholipides ; AT : antithrombine ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse.

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**



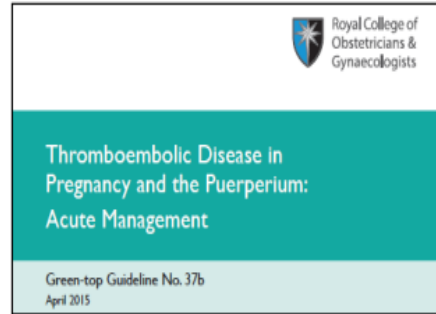
Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French
College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)



Marie-Victoire Sénat^{a,*}, Loïc Sentilhes^b, Anne Battut^c, Dan Benhamou^d,
Sarah Bydlowski^e, Anne Chantry^{f,g}, Xavier Deffieux^h, Flore Diersⁱ, Muriel Doret^j,
Chantal Ducroux-Schouwey^k, Florent Fuchs^l, Geraldine Gascoin^m, Chantal Lebotⁿ,
Louis Marcellin^o, Genevieve Plu-Bureau^p, Brigitte Raccah-Tebeka^q, Emmanuel Simon^r,
Gérard Bréart^s, Loïc Marpeau^t

Stratification des FDR de MTEV
prescription plus large et plus efficace
guidelines RCOG 2015.
Stratification des césariennes chez les
patientes à haut risque

Les recommandations de prise en charge de la MTEV de la femme enceinte



9ème conférence de consensus de l'ACCP
Bates SM Chest 2012; 141: 691S-736S

Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism.

SM Bates . J Thromb Thrombolysis (2016)41:92-128

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol 2011; 118:718-29*
Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. *J Obstet Gynaecol Can 2012; 36:527-53*



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte



Revue des Maladies Respiratoires
(2019)
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.01.003>

Trt MTE durant la grossesse

Recommandations: HBPM

- Il est recommandé :
 - **De ne pas utiliser** les AVK (grade 1)
 - **D'utiliser les HBPM** selon le schéma validé en dehors de la grossesse (grade 1)
 - D'utiliser une dose fixe adaptée au poids au moment de l'événement TEV ou du début de la grossesse **sans modification ultérieure (grade 2)**.
 - Pas de surveillance anti Xa

Durée du traitement

- MVTE provoquée par un facteur de risque :

 3 mois minimum et pendant toute la durée de la grossesse et 6 semaines en PP

Si la thrombose est survenue

Pendant la grossesse

Il est recommandé de traiter pendant toute la grossesse et les 6 premières semaines du *post-partum* (avec une durée minimale de trois mois) (Grade 1+)

Pendant le *post-partum*

Il est recommandé de traiter pendant trois mois (Grade 1+)

Gestion de l'accouchement sous HBPM+++++

- La gestion d'une parturiente sous anticoagulant est complexe
 - risque hémorragique si poursuite
 - risque thromboembolique si arrêt
- La proposition d'une fenêtre thérapeutique
- Elle implique d'accepter une période où le risque thromboembolique n'est pas prévenu.

Grande disparité de prise en charge dans les ≠ maternités

Onset of labor, mode of delivery, and use of analgesia listed by country.

Variable	The Netherlands (n = 473)	France (n = 357)	Ireland (n = 88)	Belgium (n = 38)	Norway (n = 28)	Canada (n = 11)	Denmark (n = 13)	USA (n = 7)	Russia (n = 3)
Type of onset—no. (%)									
Unplanned onset of labor ^a	222 (47)	152 (43)	42 (48)	16 (42)	12 (43)	3 (27)	6 (46)	5 (71)	2 (67)
Induced labor	191 (40)	134 (38)	25 (28)	20 (53)	14 (50)	6 (55)	5 (39)	0 (0)	0 (0)
Cesarean section	59 (13)	38 (11)	21 (24)	2 (5)	2 (7)	2 (18)	2 (15)	2 (28)	1 (33)
Mode of delivery ^b —no. (%)									
Unassisted vaginal delivery	337 (71)	239 (67)	45 (51)	28 (74)	20 (71)	8 (73)	8 (62)	4 (57)	2 (67)
Assisted vaginal delivery	24 (5)	33 (9)	3 (3)	4 (10)	4 (14)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cesarean section	112 (24)	84 (24)	40 (46)	6 (16)	4 (14)	2 (18)	5 (39)	3 (43)	1 (33)
Neuraxial procedure performed—no. (%)	155 (33)	300 (84)	61 (69)	27 (71)	18 (64)	9 (82)	5 (39)	7 (100)	1 (33)

Gestion active du travail : Risque d'hémorragique 5% accouchement
(1) 3% si césarienne

- Risque thromboembolique PP très élevé

X 15 à 35 dans les 6 semaines PP comparés aux patientes
non gravide du même âge (2)

1- Leduc D, Senikas V, Lalonde AB. No. 235-active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. J Obstet Gynaecol Can 2018;40:e841–55

2- Chan WS, Rey E, Kent NE; VTE in Pregnancy Guideline Working Group, Chan WS, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2014;36:527–53

La fenêtre thérapeutique

- **But** : permettre une ALR, réduire le risque hémorragique
- **Comment** : grâce à un accouchement programmé en conditions favorables, avec une fenêtre d'anticoagulation (24-36h)
- **Délai minimum** entre la dernière injection d'HBPM à dose curative et l'ALR : 24h
- **Non réalisable** en cas de MVTE à haut risque de récurrence
- Importance d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, afin de décider des modalités d'accouchement.

Impact Obstétrical

- Augmentation du tx de déclenchement
Tx de césarienne
HPP

la série de Maslowitz comparant 284 patientes sous anticoagulants à une population témoin

Augmentation du temps de latence s'explique notamment par le recours fréquent au déclenchement précédé d'une phase de maturation cervicale (74 % dans le groupe A contre 27 % dans le groupe B) à l'origine d'une latence prolongée entre l'arrêt du traitement et le début du travail.

Cette prolongation de la fenêtre pourrait favoriser la survenue de complications thromboemboliques]

Maslovitz S, Many A, Landsberg J, Varon D, Lessing J, Kupfermanc M. The safety of low molecular weight heparin therapy during labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2005;17:39–43

- Les recommandations actuelles

Arrêt 24H avant l'accouchement

Reprise 4H après rachi ou après retrait du catheter



Qu' en est il des complications du peripartum



Article original

Influence des anticoagulants sur la prise en charge péri-partum

Anticoagulation and peripartum management

[A. Philippe](#)^a, [M. Ruivard](#)^b, [C. Auclair](#)^c, [M. Accoceberry](#)^a, [M. Bonnin](#)^d, [J.-L. Pouly](#)^a,
[D. Lémery](#)^a, [P. Philippe](#)^b, [D. Gallot](#)^{a,e}  

Risque hémorragique

taux d'HPP de 13 % , d'ordinaire (de l'ordre de 5 %) tandis que la littérature rapporte des taux de 2 a 22 % , et qu'une metaanalyse de Greer portant sur 2777 grossesses retrouvait un taux d'HPP bas de seulement 0,94 % (1,2 % en cas d'HBPM a` dose curative) .

**La fenetre
therapeutique ??**

Evaluation of Complications in Postpartum Women Receiving Therapeutic Anticoagulation

Côté-Poirier, Gabrielle MD, FRCPC; Bettache, Nazila MD, FRCPC; Côté, Anne-Marie MD, FRCPC; Mahone, Michèle MD, FRCPC; Morin, Francine MD; Cumyn, Annabelle MD; Bureau, Yves-André MD; Malick, Mandy PhD; Sauvé, Nadine MD, FRCPC

[Author Information](#) 

Obstetrics & Gynecology 136(2):p 394-401, August 2020. | DOI: 10.1097/AOG.00000000000003971

Cette étude fournit des informations précieuses sur la sécurité du moment de la reprise du traitement anticoagulant, suggérant un risque hémorragique plus faible après 9,25H après accouchement vaginal et 15,1 H après la césarienne

Etude cohorte rétrospective 2003- 2015 232 Patientes Among postpartum women who received early therapeutic anticoagulation, major complications occurred in 8.4% for cesarean deliveries and 6.0% for vaginal deliveries. Complications were associated with earlier resumption of therapeutic anticoagulation, particularly before 9.25 hours for vaginal deliveries and before 15.1 hours for cesarean deliveries.

Hématome épidural

- Incidence de l' hématome epidural rare chez les femmes enceintes en absence d'anticoagulants 1/200 000 à 1/250 000 procédures
- Si anticoagulants l'incidence est indéterminée

A systematic review of relevant published literature (1952-2016) combined with the Anesthesia Closed Claims Project Database (1990-2013) revealed no cases of spinal epidural hematomas in pregnant women, although the denominator was unknown

Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, Carvalho B, Houle TT, Landau R. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated or low-molecular-weight heparin: a systematic review of spinal epidural hematoma. *Anesth Analg.* 2017;125:223–31.

Gestion du risque hémorragique accès à l'APM

- APM 24h après la dernière injection d'HBPM.
- Maniabilité d'injection /12h vs 1injection /24h en peripartum
- monitoring en fin de grossesse
- Discussion d'un déclenchement durant la fenêtre thérapeutique

Revue Française d'Anesthésie et de Réanimation 12 (2013) 17-20

SFAR
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

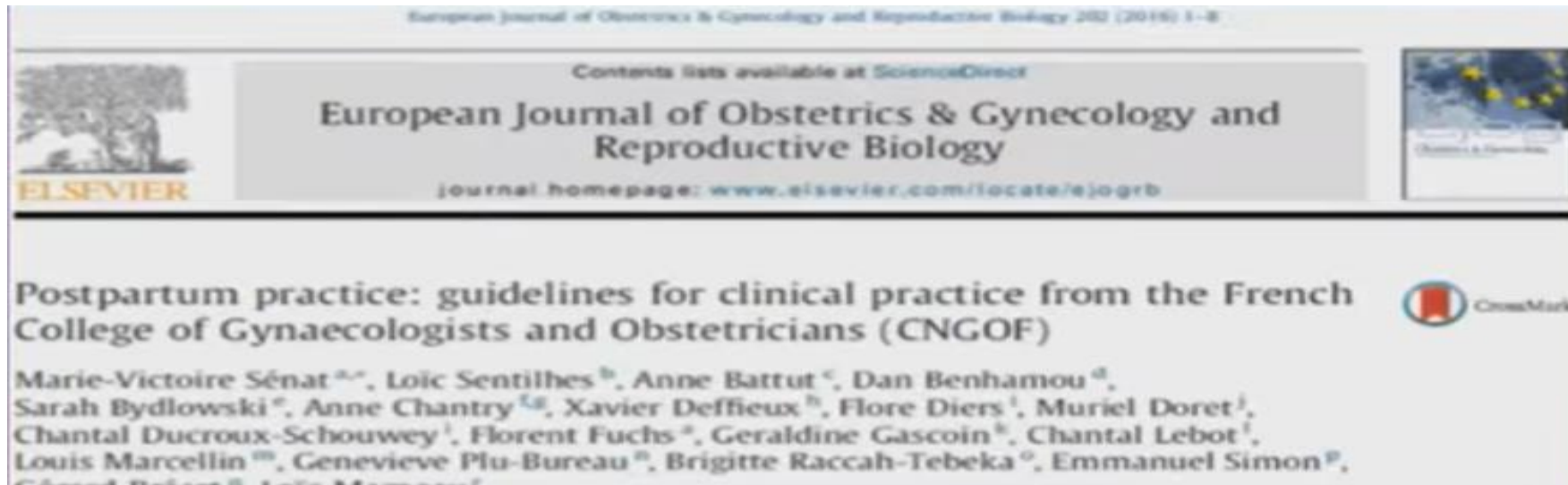
pour générale
antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants
reversal for heparins and new anticoagulant treatments

Avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), les APM ne sont pas contre-indiquées de façon absolue à condition de respecter trois principes :

- un délai entre la dernière injection d'HBPM et l'APM et/ou l'ablation du cathéter de 10 à 12 heures en cas de dose unique quotidienne, de 24 heures lorsque le patient reçoit deux doses quotidiennes ;
- un délai entre l'APM et/ou l'ablation du cathéter et la reprise des HBPM variant de 4 à 12 heures ;
- un délai de 24 heures entre l'APM et la première dose d'HBPM en cas de difficultés techniques et/ou de ponctions traumatiques (accord professionnel).

Revue Française d'Anesthésie et de Réanimation 12 (2013) 17-20

Gestion du post partum







- Indication & durée de la thromboprophylaxie
- Prise en compte des OR des FDR



Post-partum

Césarienne et post-partum. Recommandations pour la pratique clinique Post-partum management after cesarean delivery. Guidelines for clinical practice ☆

F. Fuchs^{a b}  , D. Benhamou^{c d}  

Si OR des FDR cumules > 10 = thromboprophylaxie
Si 1FDR majeur D'emblée>10= 6 semaines de trt
Si FDR cumules > = trt 7à 14J

Facteur de risque	Odds ratio ajusté
Facteurs de risque majeurs (OR > 10)	
Antécédent thromboembolique avec ou sans thrombophilie sous-jacente	> 20
Thrombophilie asymptomatique à haut risque *	> 20
Syndrome des antiphospholipides symptomatique	> 20
Immobilité prolongée et complète	11
Hémorragie du post-partum nécessitant un acte chirurgical	12
Facteurs de risque mineurs (OR < 10)	
Âge > 35 ans	1,4
Obésité (IMC > 30) ou poids > 120 kg	4
Parité > 3	2
Tabagisme (> 10 cigarettes/jour avant la grossesse ou tabagisme persistant pendant la grossesse)	3
Varices importantes	2
Drépanocytose	4
Cardiopathie majeure	7
Lupus érythémateux disséminé	8
Maladie inflammatoire de l'intestin	4
Thrombophilie asymptomatique à bas risque **	3
Anémie pendant la grossesse ou hémorragie pendant grossesse	3
Grossesse obtenue par PMA	4
Prééclampsie	3
Prééclampsie grave ou avec RCIU	4
Grossesse multiple	4
Accouchement prématuré < 37 SA	3
Césarienne urgente	3
Hémorragie grave du post-partum (saignement > 1 litre et/ou transfusion)	3
Infection du post-partum	4

* : déficit en antithrombine, mutation du facteur V Leiden homozygote, mutation de la prothrombine G20210A homozygote déficit combiné.

** : du facteur V Leiden hétérozygote, mutation de la prothrombine G20210A hétérozygote, déficit en protéine C, déficit en protéine S.

Traitement de la MVTE : le post-partum


- Il est recommandé un traitement par HBPM, avec relais par un traitement anticoagulant oral (Grade 1+)

- En cas d'allaitement, il est recommandé de ne pas utiliser la fluindione et les AOD (Grade 1-) et il est suggéré de préférer la warfarine à l'acénocoumarol* (Grade 2+)

- Du fait du risque potentiel d'hémorragie vaginale ou de complications hémorragiques en cas de césarienne, il est suggéré de ne pas débiter trop rapidement. Le relais par AVK est en général débuté entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour *post-partum*, selon le risque hémorragique évalué par l'équipe médicale (Grade 2-)



En cours de grossesse
HBPM pas d'accident
ni malformation



Accouchement
Arrêt 24H à 36H avant
Reprise après 6H
ALR ?



POST partum
Reprise 6H apres l'accouchement
surtout si FDR majeur

Conclusion

- La grossesse est une situation a haut risque TE
- Ce risque doit être évalué chez chaque femme selon les antécédents personnels et familiaux de TVP
- Pendant la grossesse, le traitement et la prévention de la MVTE reposent sur les HBPM.
- Un moment judicieux pour reprendre l'anticoagulation après l'accouchement pourrait aider à équilibrer le risque de saignement
- La patiente doit être informée des risques et des avantages des traitements et la décision de traitement ou de non traitement doit être partagée+++

Merci pour votre attention