

# Héparines de Bas Poids Moléculaire & Grossesse

Martine BONNIN

Pôle Gynécologie, Obstétrique et  
Reproduction Humaine

Hôpital Estaing

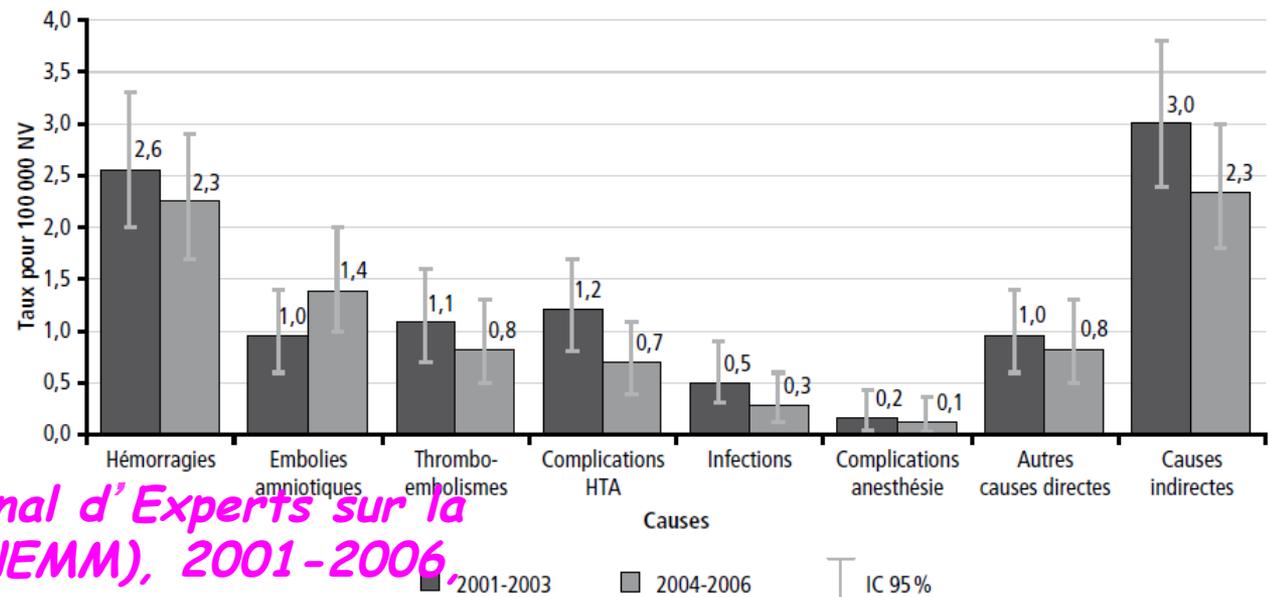
CHU Clermont-Ferrand, France



# Introduction (1): MTEV et Grossesse

- Mortalité maternelle: 9,6/100 000 naissances
- Évitabilité globale > 50%
- Traitement inadapté en cause: 59%
- Retard au traitement: 36%

Taux spécifiques de mortalité par grand groupe de causes obstétricales, France, 2001-2003 et 2004-2006



# Introduction (2): MTEV et Grossesse

- 27 décès en 2003-2006
- 24 par embolies pulmonaires
- ATE avec degré d'évitabilité de 43%

*Rapport du Comité National d'Experts sur la Mortalité Maternelle (CNEMM)  
2001-2006, INVS*

## ► Traitement prophylactique:

- 58% des EP en ante partum, 33% en post partum
- FDR: grossesse, ATCDS, multiparité, immobilisation, obésité, thrombophilie

*Thrombophilie et Grossesse, Conférence de Consensus 2003  
Prévention de la MTEV et Obstétricale, RPC SFAR 2005*

## ► Traitement curatif:

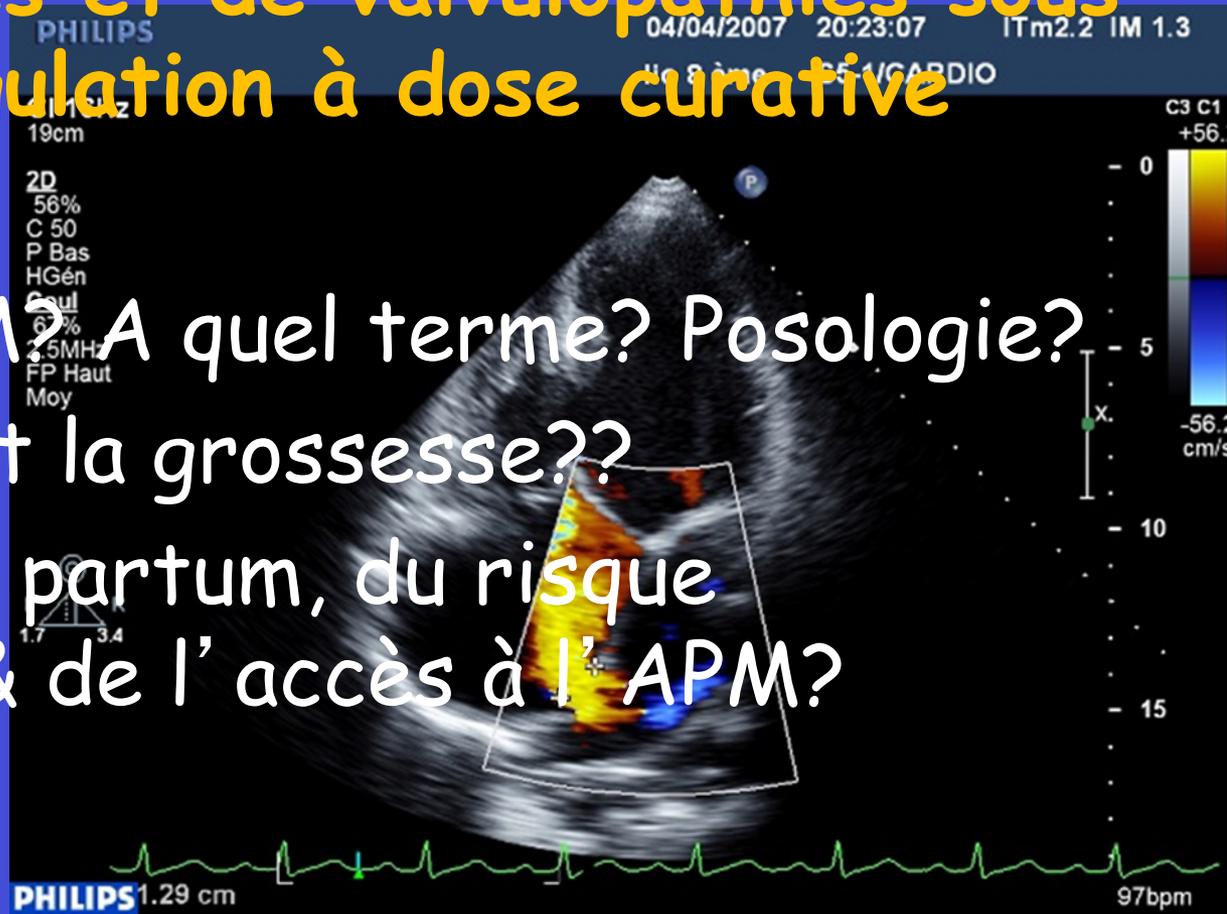
- Diagnostic avéré d'EP
- Gestion du peri partum: risque thrombotique/risque hémorragique



# Introduction (3): Cardiopathies, Valvulopathies et Grossesse



Grossesse chez patientes porteuses de cardiopathies et de valvulopathies sous anticoagulation à dose curative



- ▶ Place des HBPM? A quel terme? Posologie?
- ▶ Gestion pendant la grossesse??
- ▶ Gestion du peri partum, du risque hémorragique & de l'accès à l'APM?

# Les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)

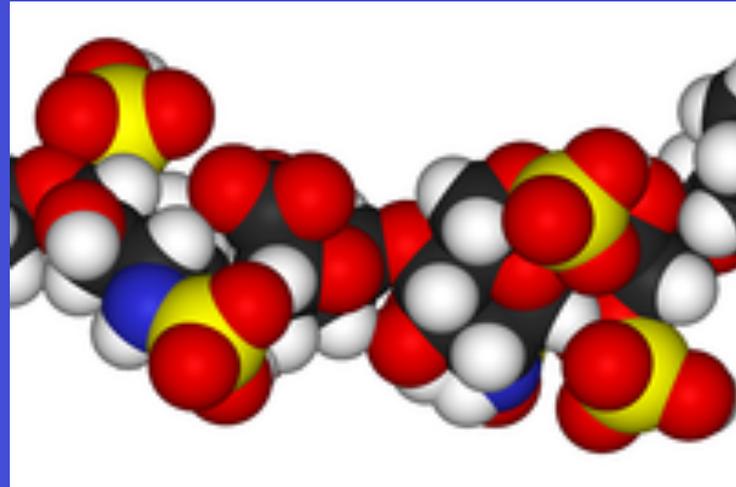
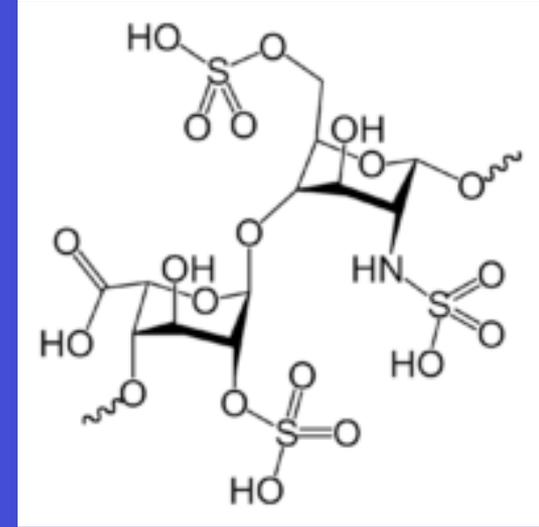
Structure

Pharmacodynamique

Pharmacocinétique

# Pharmacologie (1,1): Structure de l'Héparine

- Héparines = mucopolysaccharide avec motif de base associant acide uronique + glucosamine
- Héparine non fractionnée (HNF): substance naturelle obtenue par extraction de tissus animaux
- Poids moléculaire moyen = 15 000 daltons

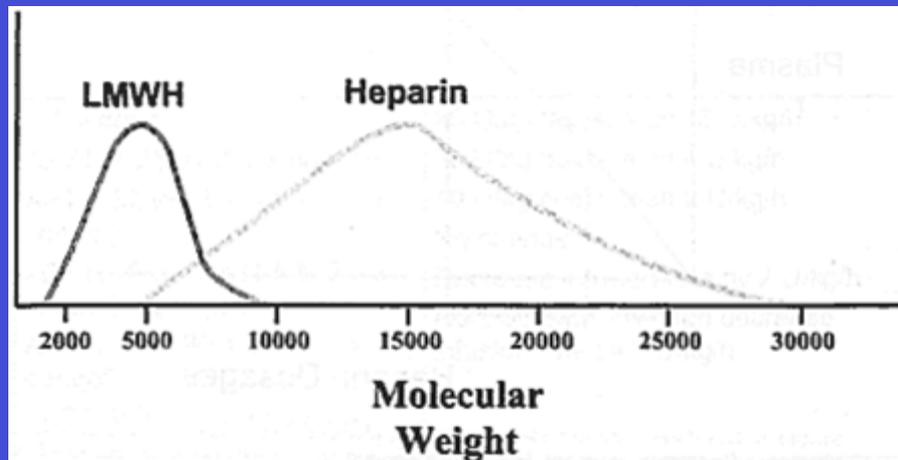


# Pharmacologie (1,2): Structure des HBPM

Dépolymérisation enzymatique de l'HNF

► mélange hétérogène de poids moléculaire moyen 5000 daltons

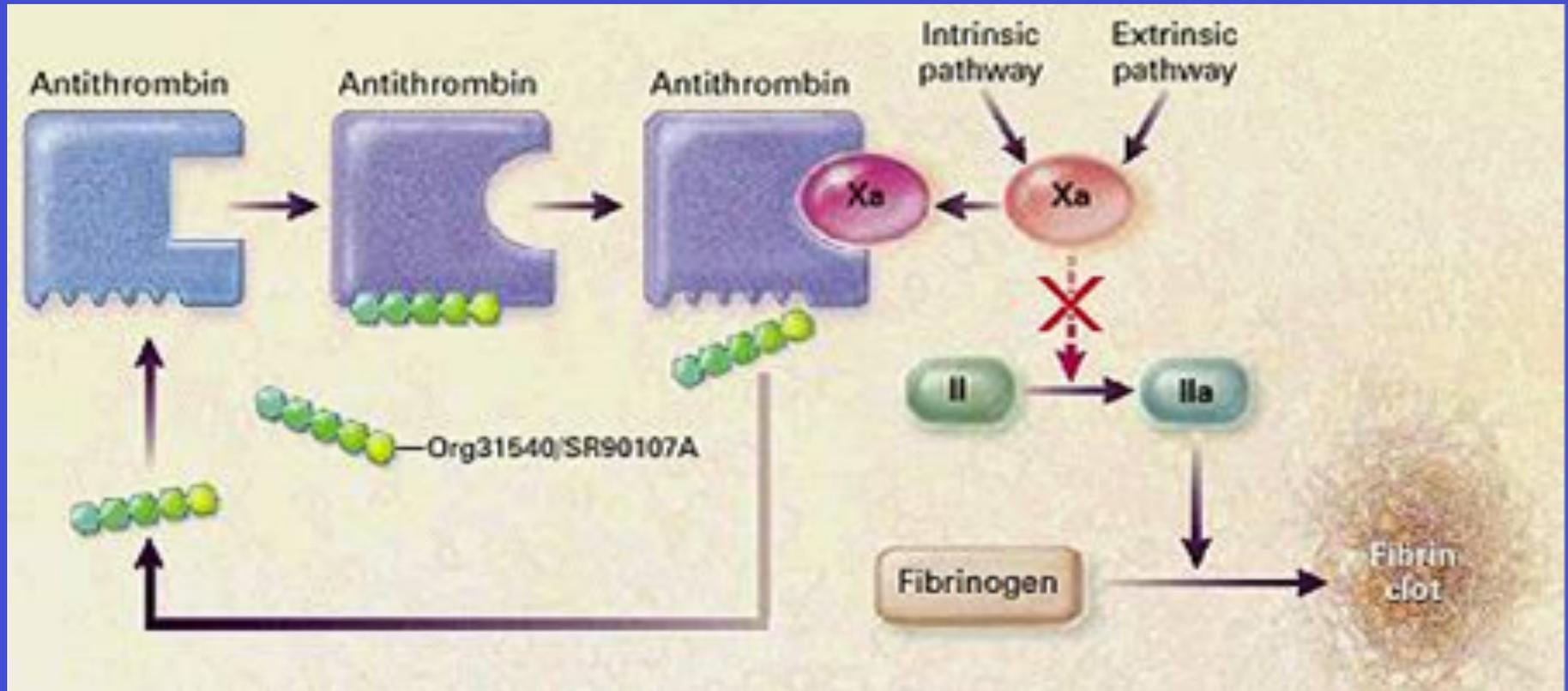
= Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)



# Pharmacodynamique (2,1)

- Action indirecte et immédiate sur la coagulation
- Nécessité d'un cofacteur plasmatique: la prothrombine
- Liaison spécifique de l'héparine à l'antithrombine
- Héparine + Antithrombine ▶ inactivation des facteurs activés de la coagulation dont les Xa et IIa
- Chaines courtes d'héparine ▶ inactivation du facteur Xa
- ▶ HNF: TCA sensible effet anti IIa
- ▶ HBPM: activité anti Xa

# Pharmacodynamique (2,2)



# Pharmacocinétique (3)

- Administration sous-cutanée
- **Biodisponibilité**: 100%
- **Liaison protéique** (antithrombine)
- **Activité plasmatique maximale en prophylaxie**: entre 3 et 4H après l'injection
- **En traitement curatif**: J2
- **Métabolisme** hépatique (désulfatation, dépolymérisation)
- **Élimination** rénale sous forme peu ou pas métabolisée
- **Risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale**; contre-indication si clearance  $< 30 \text{ mL/min}$

# Effets Secondaires & Indésirables (1): Térogénicité

- Pas de passage de la barrière placentaire
- Pas + de complications qu'avec l'HNF pendant la grossesse:
  - ◆ Perte fœtale
  - ◆ FCS
  - ◆ Malformations

*Deruelle, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006*

Pregnancy and neonatal outcome	
Events	Values
<b>Pregnancies<sup>a</sup> (n = 111)</b>	
Early spontaneous abortion	3 (2.7)
Late spontaneous abortion (12–21 weeks)	3 (1.8)
Still birth	0 (0)
Medically interruption of pregnancy	1 (1.0)
<b>Maternal vascular complications</b>	
Placental abruption	1 (1.0)
Preeclampsia	2 (1.8)
HELLP syndrome	2 (1.8)
Cesarean	36 (32.4)
Bleeding at delivery ( $\geq 500$ mL) <sup>b</sup>	9 (8.1)
Postoperative parietal ecchymosis	2 (1.8)
<b>Newborns<sup>c</sup> (n = 110)</b>	
Mean gestational age (weeks)	37.5 $\pm$ 3.5
Mean birth weight (g)	2879 $\pm$ 869
SGA < 10th percentile	27 (24.5)
SGA < 3rd percentile	7 (6.4)
Premature birth	24 (21.8)
5-min Apgar < 7	4 (3.6)
Congenital abnormality <sup>d</sup>	2 (1.8)
Neonatal death	2 (1.8)

**Molécules ayant l'AMM chez la femme enceinte:**

Enoxaparine (Lovenox<sup>®</sup>)

Daltéparine sodique (Fragmine<sup>®</sup>)

Tinzaparine (Innohep<sup>®</sup>)

Nadroparine calcique (Fraxiparine<sup>®</sup>)



# Effets Secondaires & Indésirables (2): Activité antiXa foétale

- Etude de l'activité antiXa foétale après enoxaparine (Lovenox<sup>®</sup>) et nadroparine (Fraxiparine<sup>®</sup>)
- Prélèvements foetaux sanguins sous échographie
- Prélèvements après accouchements à terme, MFIU, FCS tardives
- Absente aux 2ème et 3ème trimestres



*Forestier, Thromb Res 1984*  
*Rainart, J Mal Vasc 1987*  
*Forestier, Thromb Haemost*  
*1987*  
*Forestier, J Gynecol Obstet*  
*Biol Reprod 1987*

# Effets Secondaires & Indésirables (3)

- Accidents hémorragiques: 1.98%
- 2.7% de majeurs dont 0.43% pendant la grossesse et 0.94% d' HPP

*Greer, Blood 2005*

*Sanson, Thromb Haemost 1999*

- Thrombopénie induite à l'héparine (TIH): 0.1% avec HBPM versus 2 à 3% avec HNF
  - ▶ arrêt HBPM, relais autre anticoagulant (danaparanoïde, fondaparinux??)
- Magnani, Thromb Hemost 2010*
- Ostéoporose: rare avec les HBPM; cas rapportés avec forte dose sur longue durée
  - ▶ supplémentation Ca 1500 mg/j ± vit D
- Casele, Am J Obstet Gynecol 1999*
- Intolérance cutanée, allergie au point de piqûre

# Effets Secondaires & Indésirables (3): Alternatives en cas d'allergie

**Table 3** Anticoagulants used in pregnancy and the postpartum period

Agent	Indications	Route of Administration	Placental Transfer	Fetal Risks	Lactation
Warfarin	Limited to thromboprophylaxis in women with mechanical heart valves <sup>41</sup>	Oral	Yes	Miscarriage: 14.6%–56% <sup>50–53,67,84</sup> Stillbirth: 5%–33% <sup>50,52,53,57</sup> Congenital anomalies: 0%–30% <sup>69–74</sup> Fetal or neonatal intracranial hemorrhage: 2% <sup>54,56</sup> Adverse neurologic outcome: 14% <sup>58</sup> Low IQ: 4% <sup>58</sup>	Warfarin <25 ng/mL <sup>85</sup> Not contraindicated <sup>86</sup>
Unfractionated heparin	Treatment or prophylaxis <sup>41</sup>	Intravenous or subcutaneous	None <sup>59,60,87</sup>	No increase in adverse fetal outcome in 100 pregnancies <sup>73</sup>	Presumed not to enter breast milk
Low-molecular-weight heparin	Treatment or prophylaxis <sup>41</sup>	Subcutaneous	None <sup>59,60,88,89</sup>	No increase in adverse fetal outcome among 604 pregnancies <sup>75</sup>	Presumed not to enter breast milk
Danaparoid	Heparin allergy <sup>90–92</sup> or HIT <sup>77–80,91</sup>	Subcutaneous	Low placental permeability <sup>79</sup> No evidence of anti-Xa activity in placental blood <sup>93</sup>	No adverse fetal outcome reported in numerous cases Not available in the United States	Presumed not to enter breast milk
Recombinant hirudin	Heparin allergy <sup>82</sup> or HIT <sup>79,81</sup>	Intravenous or subcutaneous	Low placental transfer in dogs <sup>94</sup> <2% of maternal levels detected in plasma of fetal rabbits <sup>93</sup>	No adverse fetal outcome in 2/2 cases <sup>81,82</sup>	Not detected in breast milk <sup>96</sup>
Fondaparinux	Heparin allergy <sup>70,72,83,96</sup> or HIT <sup>86</sup>	Subcutaneous	No transfer in in vitro placental model <sup>69,87</sup> 10% of maternal levels detected in umbilical cord blood <sup>70</sup>	No adverse fetal outcome in 7/7 cases <sup>70,72,83</sup>	No data
Low-dose aspirin	Supplemental therapy in women with mechanical heart valves <sup>98</sup> or women with the antiphospholipid syndrome <sup>43</sup>	Oral	Yes	No adverse fetal outcome in meta-analyses of large randomized trials <sup>99,100</sup>	Breast milk concentration is 4%–8% of maternal plasma concentration. <sup>101,102</sup> To be used with caution. <sup>86</sup>

IQ = intelligence quotient; HIT = heparin-induced thrombocytopenia.

Adapted from Chest,<sup>41</sup> *Obste Gynecol*,<sup>43,52,57,100</sup> *N Engl J Med*,<sup>69,70</sup> *BJOG*,<sup>50</sup> *Arch Intern Med*,<sup>53</sup> *Int J Gynaecol Obstet*,<sup>53</sup> *Asian Cardiovasc Thorac Ann*,<sup>54</sup> *Heart*,<sup>55</sup> *Q J Med*,<sup>56</sup> *Thromb Haemost*,<sup>58,89</sup> *Haemostasis*,<sup>59,88</sup> *Am J Obstet Gynecol*,<sup>60,87</sup> *J Heart Valve Dis*,<sup>84</sup> *BMJ*,<sup>85,99</sup> and *Pediatrics*.<sup>86</sup>

James, Am J Med 2007

# Effets Secondaires & Indésirables (4): Fondaparinux (Arixtra®)

- Ostéoporose > autres HBPM
- Peu de données chez la femme enceinte
- Passage placentaire controversé
- Alternative??
  - ◆ Allergie cutanée
  - ◆ TIH

*Tagaloa, Int J Obstet Gynecol 2009*

- Gestion du risque hémorragique?
- Accès à l'APM ??

*Llau, Int J Obstet Gynecol 2009*

- Passage dans lait maternel

# Antagonisation (4): Sulfate de protamine (Protamine®)

Inactive l'activité antiIIa et partiellement l'activité antiXa

Dose administrée fonction:

- ◆ de la dose d'héparine injectée
- ◆ du délai depuis la dernière injection
- ◆ du mode d'administration (IV, S/C)
- ◆ de la demi-vie courte du produit (quelques min)

## Panel 2: Suggested protamine dose for reversal of UFH and LMWH\*<sup>34</sup>

### Intravenous heparin

- Immediately after dose: 1.0–1.5 mg per 100 U heparin
- 30–60 min after infusion stopped: 0.5–0.75 mg per 100 U heparin
- More than 2 h after infusion stopped: 0.25–0.375 mg per 100 U heparin

### Subcutaneous heparin

- Dose needed for reversal: 1.0–1.5 mg per 100 U heparin
- 25–50 mg given slowly intravenously, followed by the remaining portion of the dose given as a continuous infusion over 8–16 h

### Enoxaparin

- 1 mg for each 1 mg of enoxaparin
- Additional 0.5 mg per 1 mg enoxaparin if antifactor-Xa concentration more than 0.2 IU/mL 2–4 h after first dose

### Dalteparin or tinzaparin

- 1 mg per 100 IU antifactor-Xa
- Additional 0.5 mg per 100 IU antifactor Xa if antifactor-Xa concentration is more than 0.2 IU/mL 2–4 h after first dose

\*Excessive protamine doses might exacerbate the risk of bleeding.

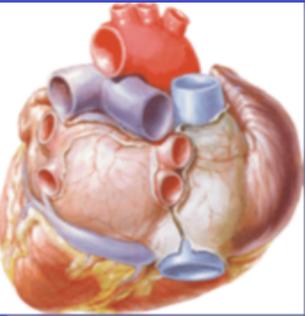
*Pulmonary Embolism in Pregnancy,  
Lancet 2010*

# Les Héparines de Bas Poids Moléculaire pendant la grossesse

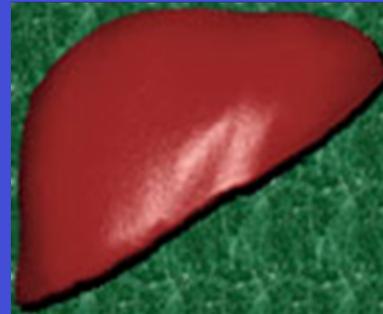
Pharmacologie  
Indications & Gestion

<http://www.uptodate.com/contents/anticoagulation-during-pregnancy>

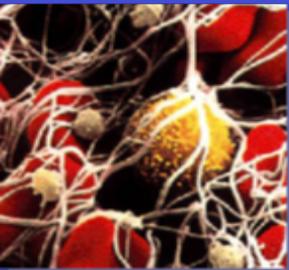
# Pharmacologie & Grossesse (1,1): Modifications Physiologiques de la Grossesse



Hausse volume sanguin total (+35%)  
Hausse des volumes intra et extra vasculaires  
→ **hausse du volume de distribution**



Baisse de l'albumine et des protéines  
→ **baisse du taux de liaison protéique**  
Baisse de l'activité enzymatique  
→ **Diminution de la biotransformation**



Hausse du volume plasmatique (+ 40 à 70 mL.kg<sup>-1</sup>)  
Hausse volume globulaire (+25 à 30 mL.kg<sup>-1</sup>)  
Hausse volume plasmatique > globulaire  
→ **hausse du volume de distribution**



Hausse du débit rénal plasmatique (+ 40 à 90%)  
Hausse de la filtration glomérulaire (+50 à 60%)  
→ **hausse de l'élimination rénale**

# Pharmacologie & Grossesse (1,2): Pharmacocinétique & Grossesse

Pharmacocinétique	Modifications de la grossesse	Impact sur la pharmacocinétique	Conséquences thérapeutiques
<b>Distribution</b>	↗ Volume plasmatique et de distribution	↘ Efficacité (substances hydrophiles ++)	↘ Baisse de l'activité antiXa
	↘ Albuminémie ↗ Antithrombine	Faible	Faibles
<b>Métabolisme hépatique</b>	Inhibition enzymatique	↘ Réactions de biotransformation	Faibles
<b>Élimination Rénale</b>	↗ Filtration glomérulaire	↗ Élimination rénale	↘ Demi-vie
<b>Post-Partum</b>	Retour progressif	aux valeurs « non	gravides » < 2 mois

**Chez la femme enceinte: diminution de l'activité anti Xa et diminution de la demi-vie  
Sous-dosage fréquent**

# Pharmacologie & Grossesse (1,3): Activité antiXa

## Rôle du poids et du BMI:

- Bonne corrélation activité antiXa/BMI

*Crowther, Thromb Res 2000*

- Posologies: poids entre 40 et 100 kgs, fonction rénale normale

*Arch Bronchopneumol 2008*

*Thromb Res 2005*

*Haemost 2001*

**Rôle de la fonction rénale:** l'activité antiXa varie inversement à la valeur de la créatinine plasmatique et à la clearance

*Thromb Res 2005*

*Thromb Haemost 2011*

# Pharmacologie & Grossesse (1,4): Activité antiXa

- 14 femmes sous enoxaparine 40mg S/C X1/jour
- Activité antiXa 12 heures après l' injection à 12/15, 30/33 SA et 6/8 semaines post partum

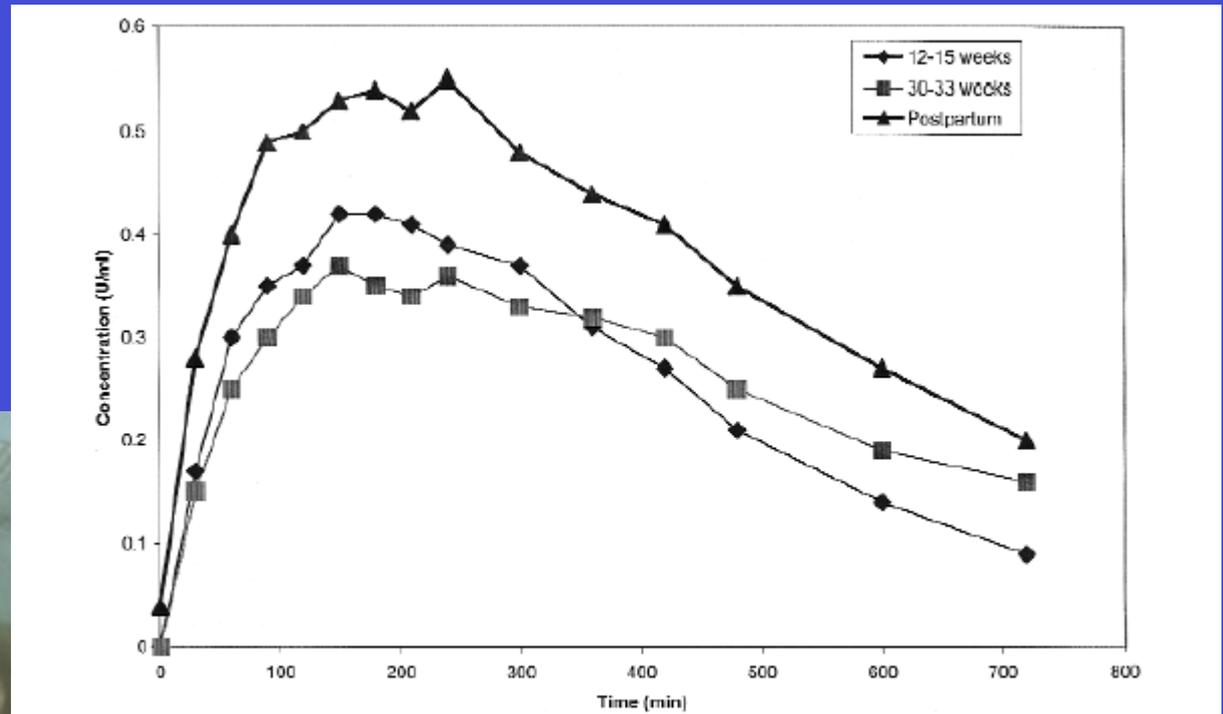


Fig 1. Mean anti-factor Xa activity after subcutaneous injection of 40 mg of enoxaparin sodium (4000 U) during early pregnancy, late pregnancy, and postpartum period in same 13 women.



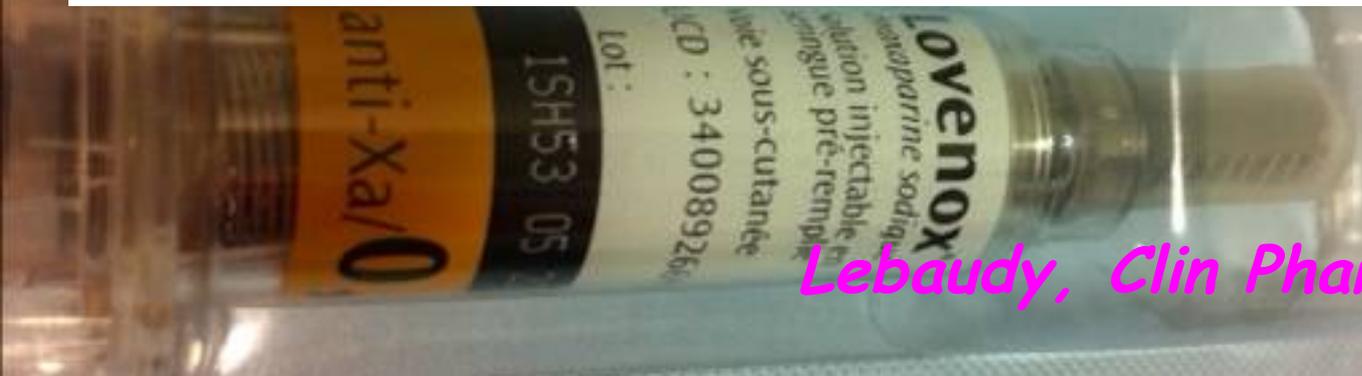
# Pharmacologie & Grossesse (1,5): Activité antiXa

**Table 6 Pharmacokinetic data for enoxaparin**

	Clearance (L/h)	Volume of distribution (L)	Predicted peak Anti-Xa activity (IU/mL)	
			40 mg/day (prophylactic)	1 mg.kg <sup>-1</sup> .12h <sup>-1</sup> (therapeutic)
Non-pregnant	0.52	7.30	0.54	1.22
11 weeks	0.74	7.25	0.42	0.94
21 weeks	0.77	7.59	0.40	0.94
29 weeks	0.79	7.83	0.39	0.94
34 weeks	0.82	11.70	0.32	0.90
38 weeks	0.80	11.84	0.32	0.92
2 days postpartum	0.71	11.90	0.36	0.97
13 days postpartum	0.71	5.58	0.51	1.09

Anti-Xa activities correspond to prophylactic dosing regimen (40 mg once daily) and therapeutic dosing regimen (1 mg/kg/day normalized for body weight).

Values for volume of distribution and clearance were adjusted for exponential intersubject variability; Weeks correspond to gestational age.<sup>31</sup>



Lebaudy, Clin Pharmacol Ther 2008

# Pharmacologie & Grossesse (1,5): Activité antiXa

Article	HBPM	n	Résultats
Blomback, Blood Coag Fibrinolysis 1998	Daltéparine 5000UI/24H	15	Administration matin ou soir équivalente Demi-vie de 3,9 à 4,9H
Casele, Am J Obstet Gynecol 1999	Enoxaparine 40mg/24H	13	AntiXa < femme non enceinte Hausse de la clearance
Sephton, Obstet Gynecol 2003	Daltéparine 5000UI/mL		AntiXa < femme non enceinte Au + bas à 36SA
Norris, Thromb Haemost 2004	Tinzaparine Prophylaxie	24	Mesure antiXa à 28 et 36SA Taux < 0,1UI/mL à 3H Indétectable dans 46% après 10 à 18H
Jacobsen, BJOG 2003	Daltéparine Efficace	21	69 % d'ajustements pour antiXa entre 0,5 et 1UI/mL
Barbour, Am J Obstet Gynecol 2004	Daltéparine Efficace	13	85% d'ajustement pour antiXa entre 0,5 et 1UI/mL

# Pharmacologie & Grossesse (1,4): Ajustement

- Adaptation de la posologie au 2<sup>ème</sup> trimestre nécessaire (volume de distribution, clearance créatinine) pour doses curatives
- Adaptation selon le poids pas suffisante

*Crowter, Thromb Res 2000*

- Dosage de l'activité antiXa tous les 1 à 3 mois 4 à 6h après l'injection dans le cadre d'un ttt curatif à 2 injections/jour (objectif=0.6 à 1 UI/mL)

*Barbour, Obstet Gynecol 2004*

# Traitement curatif par HBPM pendant la grossesse

Indications, Molécules, Posologies



# Valves cardiaques & Anticoagulation efficace (1,1)

- Enoxaparine (Lovenox<sup>®</sup>): hors AMM  
*Mc Lintok, BJOG 2009*
- PEC pluridisciplinaire cardiologue + anesthésiste + obstétricien
- Suivi obstétrical & cardiologique régulier
- Consultation d'anesthésie précoce

## Gestion du traitement anticoagulant fonction:

- ✓ Du type de valve
- ✓ De la position
- ✓ De l'existence d'ATCDS thromboemboliques

# Valves cardiaques & Anticoagulation efficace (1,2)



**Valve mécanique:** poursuite du ttt curatif

- Relais HBPM jusqu' à 13SA
- HBPM à dose curative X2 injections/jour/12H
- Monitoring de l' activité antiXa: 2 dosages  $\geq$  1UI/mL puis monitoring régulier
- Reprise des AVK après 13SA
- Reprise des HBPM en peripartum ~3 semaines avant l' accouchement

**Valve à très haut risque thrombotique**

**(mitrale, ATCDS ATE):** discussion ++ (HBPM, HNF, AVK)

**Valve à très haut risque avec ATCDS d' ATE:**

discussion + association de l' acide acétylsalicylique 75 à 100 mg/jour

*Chest 2008*

CI 16Hz  
19cm

2D  
56%  
C 50  
P Bas  
HGén  
Coul  
67%  
2.5MHz  
FP Haut  
Moy



PHILIPS 1.29 cm

Table 2

Maternal and neonatal outcomes (n = 23 pregnancies)

Adverse Outcome*	n (%)
<b>Maternal thromboembolic outcomes</b>	
Any event during pregnancy	1 (4%)
Valve thrombosis <sup>†</sup>	1
Need for valve replacement during pregnancy	0
Stroke	1
Cardiac death	1
<b>Secondary maternal cardiac outcomes</b>	
Any event during pregnancy	5 (22%)
Pulmonary edema	2
Arrhythmia	3
Endocarditis	1
<b>Maternal bleeding outcomes</b>	
Any bleeding during pregnancy	3 (13%)
Major bleeding	0
Minor bleeding	3
<b>Fetal outcomes</b>	
Stillbirth	9 (43%)
Major	4
Minor	4
Miscarriage	2
Preterm	1

**Box 4 Risk stratification for pregnant women with valvular disease**

**High risk of adverse maternal and fetal outcomes**

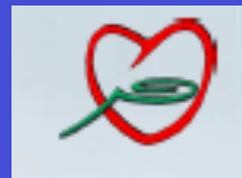
- Prior cardiac event or arrhythmia
- New York Heart Association class >2 or cyanosis
- Systemic ventricular dysfunction (ejection fraction <40%)
- Pulmonary hypertension (pulmonary arterial systolic pressure >50% systemic pressure)
- Left heart obstruction
  - Severe aortic stenosis (valve area <1/cm<sup>2</sup>, Doppler jet velocity >4 m/s)
  - Symptomatic or severe mitral stenosis
- Severe aortic or mitral regurgitation with NYHA class III or IV symptoms

**Low risk of adverse maternal and fetal outcomes**

- Asymptomatic mild to moderate stenosis or regurgitation
- Regurgitation with normal left ventricular size and function.

Adapted from Siu *et al.*<sup>12</sup> Reimold and Rutherford,<sup>5</sup> Bonow *et al.*<sup>12</sup>

\* mutually exclusive.  
<sup>†</sup> defined in the same patient (see text for details).  
 ‡ bleeding in miscarriage were excluded.  
 § occurred at 21 and 34 weeks of gestation.



# ATE & Anticoagulation efficace (2,1): Indications

Situations Obstétricales	Gestion pendant la grossesse	Gestion du post partum
<b>ATE survenu pendant la grossesse</b>	Ttt curatif maintenu	Ttt curatif 6 semaines post partum et pour un total de 6 mois
<b>ATE antérieur à la grossesse, patiente toujours sous ttt curatif</b>	Ttt curatif pendant tte la grossesse	Ttt curatif 6 semaines post partum et pour un total de 6 mois
<b>ATE multiples, anticoagulation efficace au long cours</b>	Ttt curatif pendant tte la durée de la grossesse	Ttt curatif maintenu en post partum et au long cours



# ATE & Anticoagulation efficace (2,2): Molécules & Posologies

- HBPM aussi sûre et efficace que l' HNF
- Dose de charge avec HNF si EP massive
- Dose de charge initiale puis dose d'entretien en 1 à 2 injections/jour
- Contrôle de l'activité anti Xa pendant 5 jours puis tous les 1 à 3 mois
- Prélèvement 4 à 6 heures après l' injection
- Activité antiXa entre 0.6 et 1.0 UI/mL
- Aucune donnée pour réduire l' anticoagulation à 75% à distance de l' épisode aigu
- 3 mois de ttt pour la TV et l' EP sur FDR transitoire
- 6 mois si 2d épisode d' EP et/ou EP sur FDR persistant



# ATE & Anticoagulation efficace (2,3): Molécules & Posologies

Molécule	Posologie
Enoxaparine (Lovenox®)	1 injection/12H 100 UI/kg/injection
Daltéparine (Fragmine®)	1 injection/12H 100 UI/kg/injection
Nadroparine (Fraxiparine®)	1 injection/12H 85 UI/kg/injection
Tinzaparine (Innohep®)	1 injection/24H 150 UI/injection



# CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

Venous Thromboembolism, Thrombophilia,  
Antithrombotic Therapy, and Pregnancy :  
American College of Chest Physicians  
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines  
(8th Edition)

Shannon M. Bates, Ian A. Greer, Ingrid Pabinger, Shoabana Sohar and  
Jack Hirsh

Chest 2008; 133(8):645-666  
DOI: 10.1377/chest.08-0761

# Traitement préventif par HBPM pendant la grossesse

Indications, Molécules, Posologies

# ATE & Prophylaxie (1,1): Indications

Catégories de risque de MTEV maternelle au cours de la grossesse et du post partum, et après césarienne (modifié à partir de la conférence de consensus « Thrombophilie et grossesse 2003 »)

<b>Risque majeur</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Antécédent de MTEV multiples</li><li>– Malades traitées au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie</li></ul>
<b>Risque élevé</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Antécédent de MTEV, sans facteur de risque retrouvé</li><li>– Antécédent de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants :<ul style="list-style-type: none"><li>• déficit en AT*, SAPL*</li><li>• mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden</li><li>• anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote)</li></ul></li><li>– Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement œstrogénique</li></ul>
<b>Risque modéré</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur</li><li>– Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autre que ceux cités ci-dessus)</li><li>– Présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si :<ul style="list-style-type: none"><li>• déficit en AT*, SAPL*</li><li>• mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden</li><li>• anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote)</li></ul></li><li>– Césarienne en urgence</li><li>– Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée</li><li>– Présence de ≥ 3 facteurs de risque faible</li></ul>
<b>Risque faible</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Aucun facteur de risque</li><li>– ou présence de &lt; 3 facteurs suivants :<ul style="list-style-type: none"><li>• âge &gt; 35 ans, obésité (IMC &gt; 30 ou poids &gt; 80 kg), varices, HTA</li><li>• facteurs obstétricaux : césarienne, multiparité &gt; 4, pré-éclampsie, allègement strict prolongé, hémorragie du post-partum, etc.)</li><li>• maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI en poussée, infection intercurrente systémique, etc.)</li></ul></li></ul>

\* Pour les formes asymptomatiques de SAPL et de déficit en antithrombine, l'évaluation du risque est établie au cas par cas selon notamment l'importance des antécédents familiaux.

IMC : Indice de masse corporelle ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

RPC, SFAR 2005

# ATE & Prophylaxie (1,2): Indications

	Pendant la grossesse	Post-partum et après césarienne
Risque faible	Pas de traitement anticoagulant pendant la grossesse	Pas de traitement anticoagulant systématique en post-partum BAT
Risque modéré	Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse BAT	Traitement préventif par HBPM à dose forte (enoxaparine 4000 UI/jour ou dalteparine 5000 UI/jour) pendant 6 à 8 semaines. La dose peut être réduite et la durée peut être plus courte lorsque le risque est moins important (ex : césarienne en urgence sans autre facteur de risque associé : enoxaparine 20 mg ou dalteparine 2500 U pendant 7 - 14 jours) BAT
Risque élevé	Traitement préventif à forte dose (enoxaparine 4 000 UI/jour ou dalteparine 5 000 UI/jour) ou à dose intermédiaire (enoxaparine 4 000 UI × 2/jour ou dalteparine 5 000 UI × 2/jour) au troisième trimestre voire tout au long de la grossesse * BAT	Traitement préventif à forte dose (enoxaparine 4000 UI/jour ou dalteparine 5000 UI/jour) pendant 6 à 8 semaines après l'accouchement BAT
Risque majeur	Traitement curatif par HNF au 1 <sup>er</sup> trimestre, puis par HBPM (ajusté sur le poids ou à l'anti-Xa) aux deuxième et troisième trimestres BAT	AVK durant 3 mois au minimum BAT

\* En cas de SAPL symptomatique, il est souvent recommandé d'associer un traitement par faible dose d'aspirine pendant la grossesse.

# ATE & Prophylaxie (1,3): Molécules & Posologies

Tableau II : Modes d'administration de l'héparine calcique et des HBPM en chirurgie (AMM)

	Risque modéré	Risque élevé
<b>Héparine calcique</b> (Calciparine®)	2 injections SC/j 0,2 ml (5000 UI)	3 injections SC/j 0,2 ml (5000 UI)
<b>HBPM</b> <b>Nadroparine calcique</b> (Fraxiparine®)	1 injection SC/j 0,3 ml (2800 UI)	1 injection SC/j orthopédie : 0,2-0,4 ml (1860-3700 UI) selon le poids en pré-op et jusqu'à j3, puis 0,3 - 0,6 ml (2800-5600 UI) selon le poids à partir de j4
<b>Enoxaparine</b> (Lovenox®)	20 mg (2000 UI)	40 mg ( 4000 UI)
<b>Daltéparine sodique</b> (Fragmine®)	2500 UI	5 000 UI
<b>Tinzaparine</b> (Innohep®)	2 500 UI	3500 UI (cancer) 4500 UI (orthopédie)

# FCS à répétition & Prophylaxie (2,1): Indications

- FCS  $\geq 3$
- Controverse: aspirine  $\pm$  HBPM prophylactique
- Avec ou sans thrombophilie: pas de # aspirine ou HBPM seule versus aspirine + HBPM

*Visser, Thromb Haemost 2011*

- Avec ou sans thrombophilie: bénéfique

*Kaadorp, N Engl J Med 2010*

- En présence d'un SAPL: association efficace, baisse du risque de FCS

*Ziakas, Obstet Gynecol 2010*

*Hoppe, Curr Opin Rheumatol 2011*

# FCS à répétition & Prophylaxie (2,2): Molécules & Posologies

- Si SAPL + FCS  $\geq 3$ : aspirine + HBPM

*Chest 2004*

- Aspirine 75mg
- HBPM prophylactique X 1 injection par jour
- Début le + précoce possible avant 20SA
- Arrêt à 35-37SA



# Autres (3,1):

## Action sur l'implantation & la circulation placentaire

- ▶ En PMA: hausse de l'implantation en FIV

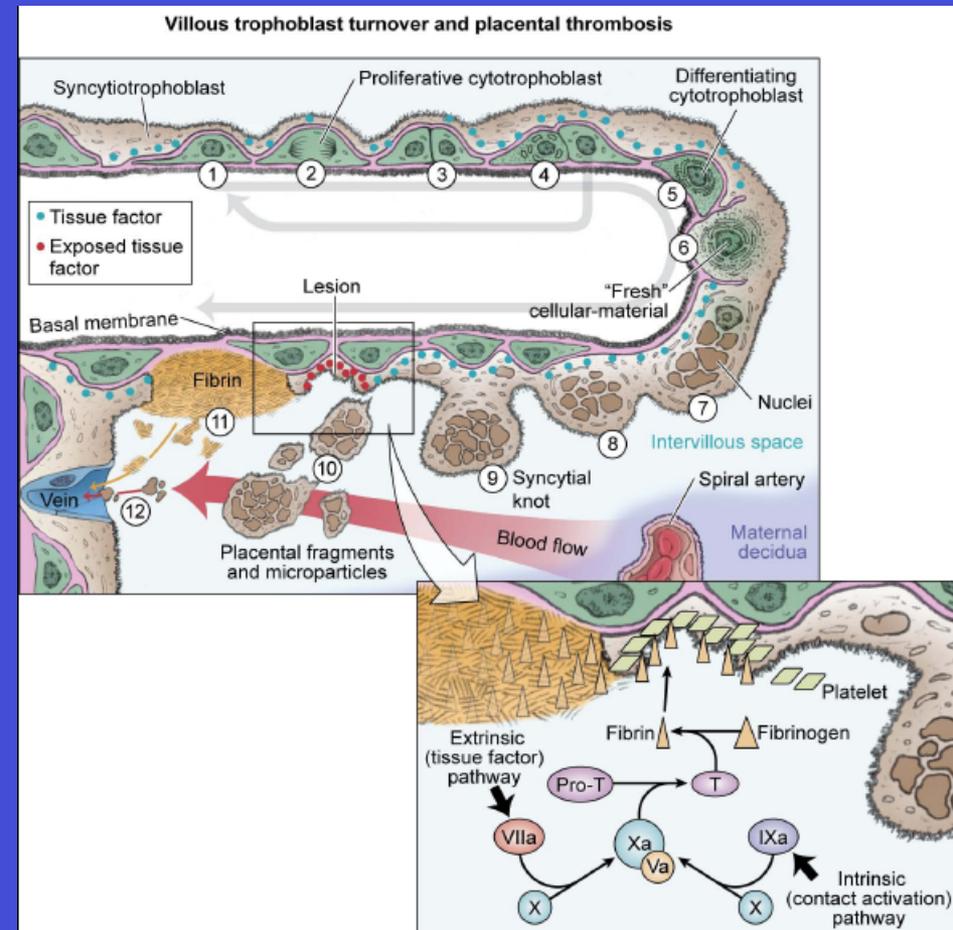
*Nelson, Human Reprod Update 2008*

*Urman, Human Reprod 2009*

- ▶ Efficacité en cas de pré-éclampsie sur les infarctus placentaires et en cas d'anomalies dopplers

*Kingdom, Blood 2011*

*Gumpel, Thromb Haemost 2009*



# Surveillance & Gestion du traitement par HBPM prophylactique ou curatif pendant la grossesse

Mesure de l'activité antiXa

Numération plaquettaire

# Surveillance de l'activité anti Xa (1,1): Traitement à doses préventives

Tableau III : Modalités de surveillance biologique de l'efficacité du traitement préventif et des principaux effets secondaires

	Efficacité thérapeutique	Surveillance
HNF	Ratio TCA patient/témoin et/ou héparinémie	Numération plaquettaire avant traitement puis 2 fois par semaine pendant 21 jours puis 1 fois par semaine
HBPM	Aucune surveillance ou exceptionnellement activité anti-Xa à la 4 <sup>e</sup> heure devant un risque hémorragique important  (IR modérée, âge > 75 ans, traitement curatif, poids < 50 kg)	Numération plaquettaire avant traitement puis 2 fois par semaine pendant 21 jours puis 1 fois par semaine
AVK	INR : toutes les 48 heures puis à chaque changement de dose et 1 fois par mois après équilibre	

*RPC, SFAR 2005*

- Activité antiXa non prédictive du risque hémorragique sous HBPM à dose prophylactique
- Pas de monitoring en routine

*Horlocker, ASRA, Reg Anesth Pain Med 2010*

# Surveillance de l'activité antiXa (1,2): Traitement à doses curatives

Monitorage de l'activité antiXa recommandé en cas de traitement curatif

Objectif: 0.4 à 1 UI/mL

Valves cardiaques:

- 2 dosages lors du relais HBPM/AVK
- Puis tous les 1 à 3 mois

ATE:

- 1 dosage/jour pendant 5 jours lors de l'instauration
- Puis tous les 1 à 3 mois

**CHEST**

Official publication of the American College of Chest Physicians

Antithrombotic Therapy for Venous  
Thromboembolic Disease : American  
College of Chest Physicians Evidence-Based  
Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

A cluster of several blue, disc-shaped platelets is shown in the top left corner of the slide. The platelets are irregular in shape and appear to be floating or clustered together.

## Numération plaquettaire (2)

- Numération avant l'instauration du traitement
- SFAR 2005: 2X/semaine pendant 21 jours puis 1 fois/semaine
- AFFSAPS 2009: Surveillance systématique des plaquettes non recommandée en dehors du contexte post opératoire et sauf cas particuliers (1 mois)
- Grossesse = cas particulier
- ▶ 2 fois/semaine pendant 1 mois puis 1 fois/mois jusqu'à l'accouchement

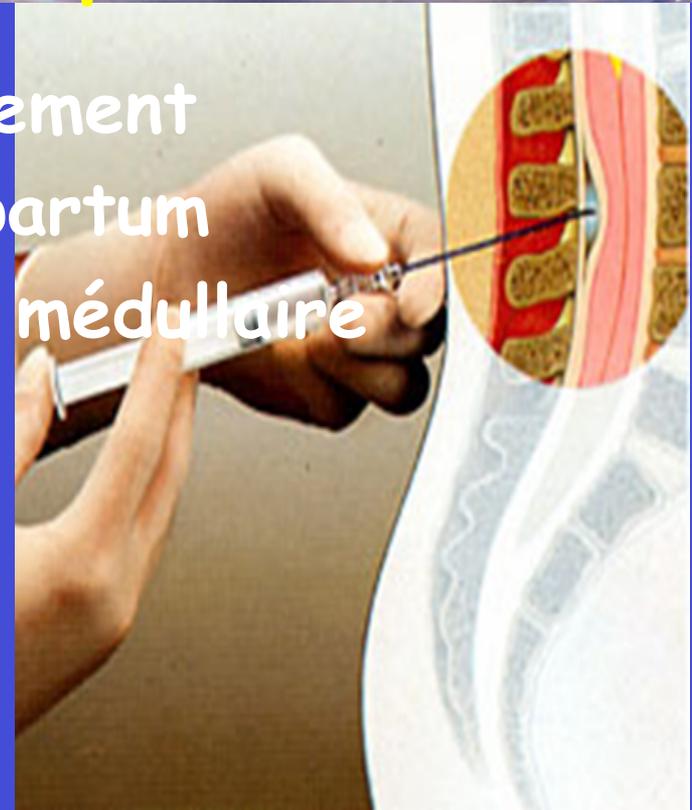
*RPC, SFAR 2005*

*Recommandations, AFFSAPS 2009*

# Héparines de Bas Poids Moléculaire en peri partum



Gestion de l'accouchement  
Hémorragie du post partum  
Accès à l'anesthésie peri médullaire



# Gestion de l'accouchement (1):

- Mieux de « programmer » l'accouchement pour:
  - ◆ Effectuer une fenêtre thérapeutique
  - ◆ Gérer le risque hémorragique
  - ◆ Permettre un accès à l'APM
- Déclenchement/Césarienne??



## Etude rétrospective sur 4 ans (2007-2010) au CHU de Clermont-Ferrand:

- Péripartum de 54 parturientes sous ttt préventif ou curatif (0,6% des accouchements)
- n=26 pour ATE (EP, TVP, thrombose artérielle)
- n=28 pour thrombophilie

Déroulement de l'accouchement conforme au programme  
Groupe A n = 34 patientes (63%)

n=24

**Déclenchements programmés**  
dans une fenêtre thérapeutique



**19/24 (79%) issues favorables**

Accouchement par voie basse avec APM  
4 APM impossibles  
1 échec (césarienne)

n=10

**Césariennes programmées**



**1 sur 2 en lien direct avec le traitement anticoagulant**  
(Utérus unicatriciels / siège)



6/34 APM impossibles  
Taux d'accès APM: 82%  
5/34 HPP (15%)

Prise en charge anticipée  
Groupe B n= 20 patientes (37%)

n=10

**50% travail spontané**

avant la fenêtre thérapeutique

Terme moyen 37SA + 3j



4 APM impossibles

n=10

**50% Pathologies obstétricales**  
(60% thrombophilies)

4 déclenchements  
6 césariennes



5 APM impossibles



9/20 APM impossibles  
Accès à l' APM: 55%  
2/20 HPP (10%)

# Hémorragie du post partum (2)

**Programmation de l'accouchement:** en fenêtre thérapeutique

**Accouchement inopiné:**

**Traitement préventif:**

- ✓ antiXa bas non corrélé au risque hémorragique
- ✓ risque hémorragique comparable aux parturientes non traitées

*Greaves, Thromb Haemost 2002*

*Lenep, J Thromb Haemost 2011*

**Traitement curatif:**

- ✓ AntiXa élevé corrélé au risque hémorragique
- ✓ Attitude agressive, protamine SB
- ✓ 13% d'HPP + 19% de saignements 2aires

*Lintock, BJOG 2009*

# Accès à l'anesthésie péri médullaire (3,1): Risques

Accidents: hématomes péri médullaires  
(75% épiduraux, 16% sous-arachnoïdiens)

*Kreppel, Neurosurg Rev 2003*

- Incidence mal connue, hausse avec HBPM

*Horlocker, Reg Anesth Pain Med 2003*

- 50 000 RA + 205 000 APD: 1 hématome au retrait du KT + 1 hématome sur RA avec HELLP syndrome

*Moen, Anesthesiology 2004*

- Incidence avec APD: 0 à 0,5/100 000

*Cook, BJA 2009*

# Accès à l'APM (3,2): Délais

**Table 1 Guidelines from national anesthetic societies for the timing of neuraxial anesthesia in patients receiving unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins and warfarin**

	Austria <sup>11</sup>	Belgium <sup>12</sup>	France <sup>13</sup>	Germany <sup>14</sup>	Netherlands <sup>15</sup>	Spain <sup>16</sup>	United States <sup>5</sup>
<i>Unfractionated heparin</i>							
s.c.							
before*†	4 h	— <sup>a</sup>	12 h	4 h	No CI	No CI <sup>b</sup>	No time interval <sup>c</sup>
after*†	1 h	1 h	6-8 h	1 h	—	—	1 h
i.v.							
before*	4 h	— <sup>a</sup>	4 h	4 h	4-6 h	4 h	— (NB)/2-4 h (CW)
after*	1 h	1 h	6-8 h	1 h	1 h	1 h	1 h
<i>Low-molecular-weight heparin</i>							
Prophylactic							
before*	12 h	12 h	10-12 h	12 h	10 h	12 h	10-12 h <sup>d</sup>
after*	4 h	4 h	4-12 h	2-4 h	2 h	6 h	6-8 h [first dose] (NB) <sup>e</sup> />2h (CW)
Therapeutic							
before*	24 h	24 h	24 h	24 h	24 h	24 h	24 h
after*	4 h	4 h	24 h	2-4 h	24 h	6 h	24 h (NB)/2 h (CW) <sup>e</sup>
<i>Warfarin</i>							
before*	INR <1.4	INR <1.4	INR <1.5	INR <1.4	INR <1.8	INR ≤1.5	— (NB) <sup>f</sup> /INR<1.5 (CW)
after*	Restart after CW	Restart after CW	—	Restart after CW	—	Restart after CW	Restart after CW

Butwick, IJOA 2010

# Accès à l' APM (3,3): Délais

	Dernière prise	Reprise
HNF s/c	12 h	6 à 12h
HNF IV	4h	6 à 8h
<b>HBPM prophylactique</b>	12h	4 à 6h
<b>HBPM curative</b>	24h	24h
<b>AVK</b>	INR<1.5	J1

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'HPBM 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**).

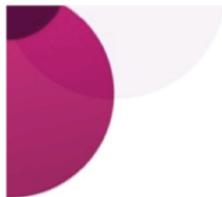
*RPC, SFAR 2005*

En l'absence de recul suffisant, il n'est pas recommandé d'effectuer une APM lorsque la prophylaxie anti-thrombotique est réalisée avec les molécules de dernière génération (*fondaparinux* et *danaparoiide*) (**accord professionnel**).

# CONCLUSION (1)

- HBPM aussi sûres & efficaces que l'HNF chez la femme enceinte
- Adaptation de posologie nécessaire au cours de la grossesse en cas de traitement curatif car:
  - ◆ modification du volume de distribution
  - ◆ hausse de la clairance plasmatique
- Adaptation fonction de la mesure de l'activité antiXa

Traitement	Préventif Dose prophylactique	Curatif Doses efficaces
Tératogénicité	Non démontrée	Non démontrée
Effets 2aires fœtaux	= HNF	= HNF
Nombre d'injections/jour	1/24H	2 injections/24H 1 injection/12H
Monitoring de l'activité antiXa	Non (entre 40 et 100kgs)	5 jours puis 1X/mois
Valeurs de l'antiXa (4H après l'injection)	Faible: 0,2UI/mL Forte: 0,4UI/mL	Fond: 0,4 à 0,7UI/mL Aigu: 0,6 à 1 UI/mL Valves: ≥ 1UI/mL
Surveillance des plaquettes	2X/semaine pendant 1 mois puis 1X/mois	2X/semaine pendant 1 mois puis 1X/mois
Délais d'arrêt avant accès à l'APM	12H	24H
Délais avant reprise après césarienne, RA, ablation KT	4 à 6H 24H si ponction difficile	24H
Risque d'HPP	= Absence d'HBPM	Augmenté (13%)
Allaitement	Autorisé	Autorisé



11/12 Mai 2012  
45<sup>ème</sup> Congrès National  
du **Club d'Anesthésie-  
Réanimation en Obstétrique**  
CLERMONT-FERRAND



Comité d'organisation  
Pr. Jean-Etienne **BAZIN**  
Dr. Martine **BONNIN**  
Dr. Brigitte **STORME**  
Dr. Use **VERNIS**

Organisation Générale  
**MKCOMMUNICATION**  
52 avenue de Cournon  
63170 Aubière  
Tél +33 4 73 285 363  
Fax +33 4 73 285 362