

Indications des HBPM dans la prévention et le traitement de la MTEV chez la femme enceinte en 2015

PARIS

**JOURNEES INTERNATIONALES
ET FRANCOPHONES
ANGEIOLOGIE**

2015

SFA 
Société Française d'Angéiologie

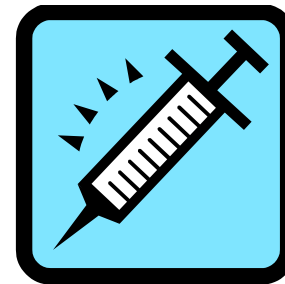
Les héparines : le privilège de l'âge



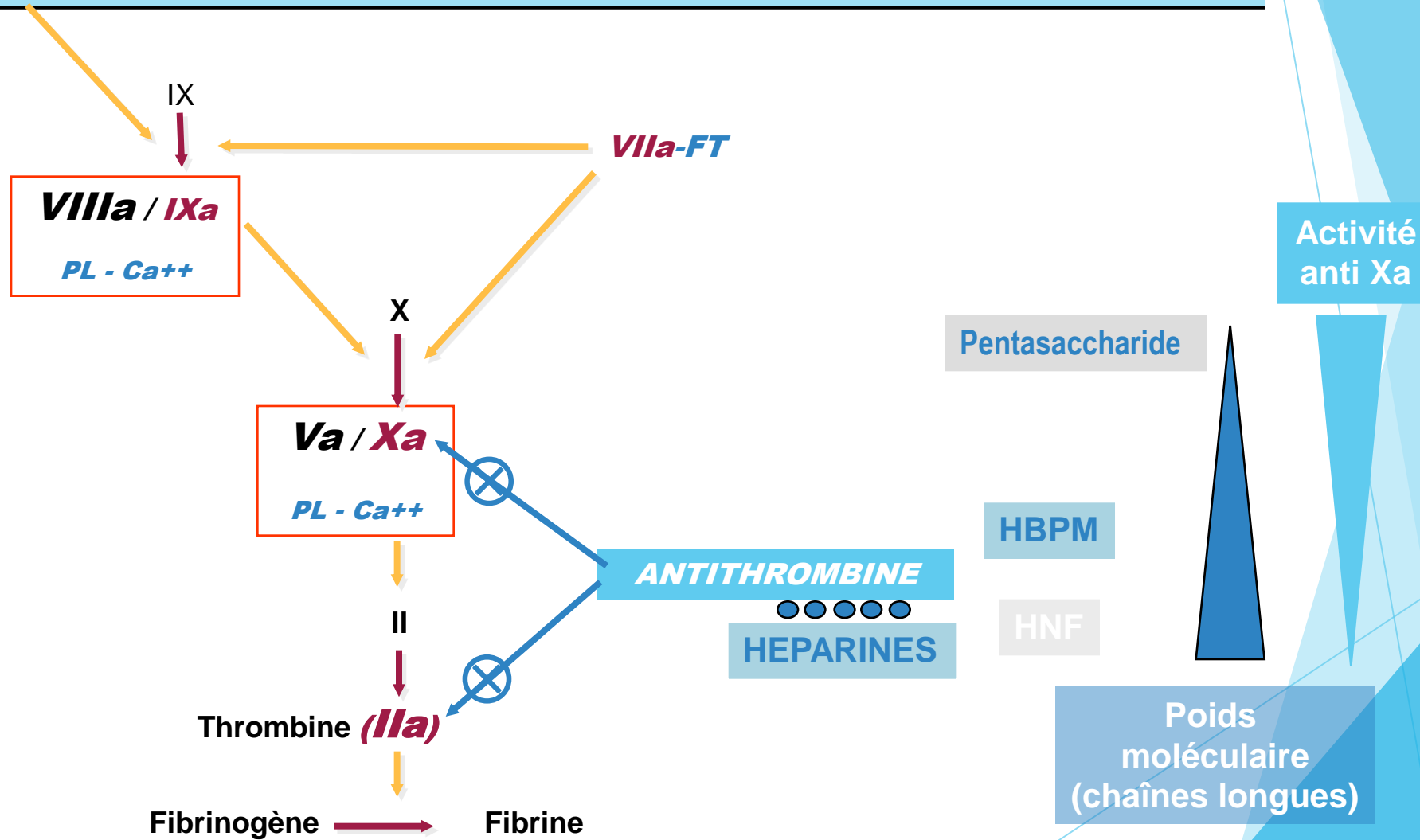
- 1925 : nature polysaccharidique d'une molécule anticoagulante baptisée héparine
- 1950 : premières utilisations
- 1975 : calciparine (Choay) / prophylaxie MTEV post-opératoire (Kakkar)
- 1986-1998 : Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)
- Daltéparine sodique : FRAGMINE®
- Nadroparine sodique : FRAXIPARINE®, FRAXODI®
- Enoxaparine sodique : LOVENOX®, CLEXANE®
- Tinzaparine : INNOHEP®
- 2003 : Pentasaccharide de synthèse = fondaparinux (Arixtra®)
- **Ventes HBPM : 181 Millions de Dose Définie Journalière ...**

Avec augmentation régulière entre 2001 et 2013

(ANSM 2014)



Mode d'action = Anticoagulants Indirects



HBPM: indications

- ▶ Prévention des accidents thromboemboliques veineux
 - ▶ En milieu chirurgical et En milieu médical
- ▶ Traitement à la phase aiguë des accidents thrombotiques veineux :
 - ▶ Thrombose chez la femme enceinte
 - ▶ Thrombose veineuse superficielle
 - ▶ Thrombose chez le patient traité pour cancer

Incidence de la MVTE chez la femme jeune (<49 ans)

Population	Incidence
Femme de 15 à 49 ans	2,1 / 10. 000 /an *
Au cours de la grossesse (égale répartition dans les trois trimestres)	10/ 10. 000 ** X 5
Dans le post- partum	20 à 190/ 10 000 ** X 20 (risque EP / décès)

*WHO Lancet 1995 ** Heit JA et al. Ann Intern med 2005;143:697-706

HBPM: indications chez la femme enceinte

- ▶ Prévention des accidents thromboemboliques veineux
- ▶ Traitement à la phase aiguë des accidents thrombotiques veineux

Place des HBPM dans la thromboprophylaxie au cours de la grossesse et post partum

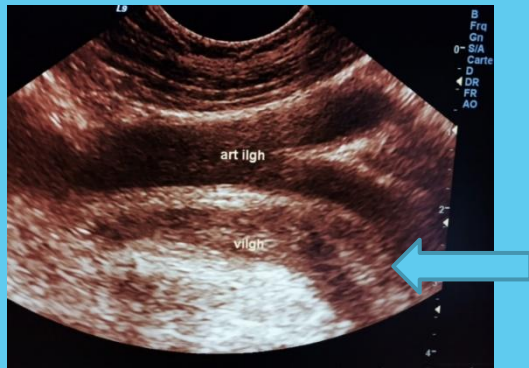
▶ Pas pour toutes les femmes enceintes !

- ▶ Repose sur l'appréciation du **RISQUE INDIVIDUEL DE MTEV**
- ▶ Repose sur des **études prospectives** ou des **études de cas**
- ▶ Absence de **RECO de Haut Grade**



Score de Dargaud et al.

Antécédents de MTEV



(TV post avion ou fracture ski)

Ant.MTEV liée à une grossesse ou TVP ou EP dans l'enfance

EP ou TVP proximale spontanée ou induite par OPS

EP ou TVP proximale avec facteur de risque transitoire

TVP limitée aux veines du mollet spontanée ou induite par OPS

TVP limitée aux veines du mollet avec facteur de risque transitoire

6

3

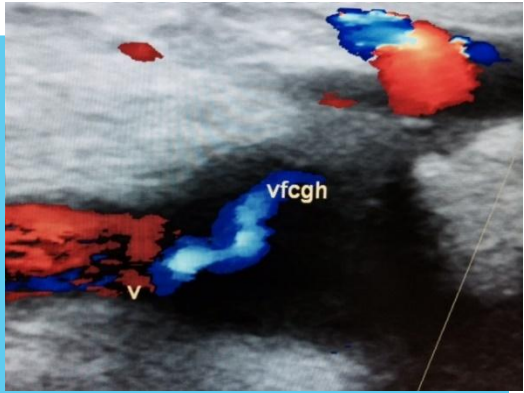
2

2

1



Score de Dargaud (suite)

S' il existe des antécédents de MTEV	Plusieurs épisodes MTEV	3	
	Thrombus résiduel	3	
	Antécédent de TVP <2 ans	2	
Thrombophilie	Mutations homozygotes	3	
	Plusieurs thrombophilies associées	3	
	Déficit Pr C, Pr S	1	
	Mutation hétérozygote FVL, FII		
Autres FR	Pas de déficit perso. Mais ant.fam. MTEV xx et sévère	1	
	Repos au lit, immobilisation, grossesse gemellaire	1	
	Âge > 35 ans , IMC>30	1	
		1 Et 1	

HBPM à dose prophylactique en fonction du risque de MTEV chez la femme enceinte *

Risque/ contexte	Pendant la grossesse	Post-partum
Risque faible	Pas de traitement anticoagulant	Pas de traitement anticoagulant Compression Médicale
Risque modéré	Pas de traitement anticoagulant Compression médicale	HBPM à dose prophylaxique forte (enoxaparine 4000 UI/j ou dalteparine 5000 IU/jour) nadroparine (0,3 ml) 6 à 8 semaines Compression médicale
Risque élevé	HBPM à dose prophylaxique « forte » ou intermédiaire Au 3 ^{ème} trimestre ou toute la grossesse Compression Médicale	HBPM à dose prophylaxique forte (enoxaparine 4000UI/j ou dalteparine 5000 IU/jour) nadroparine (0,3 ml) 6 à 8 semaines Compression médicale
Risque majeur	Traitement curatif par HBPM Compression médicale	HBPM ou AVK Compression médicale

* Source : SFAR 2010 et CRAT 2013

HBPM à dose prophylactique en fonction du risque de MTEV chez la femme enceinte *

Risque/ contexte	Pendant la grossesse	Post-partum
Risque faible	Pas de traitement anticoagulant	Pas de traitement anticoagulant Compression Médicale
Risque modéré	Pas de traitement anticoagulant Compression médicale	HBPM à dose prophylaxique forte (enoxaparine 4000 UI/j ou dalteparine 5000 IU/jour) nadroparine (0,3 ml) 6 à 8 semaines Compression médicale
Risque élevé	HBPM à dose prophylaxique « forte » ou intermédiaire Au 3 ^{ème} trimestre ou toute la grossesse Compression Médicale	HBPM à dose prophylaxique forte (enoxaparine 4000UI/j ou dalteparine 5000 IU/jour) nadroparine (0,3 ml) 6 à 8 semaines Compression médicale
Risque majeur	Traitement curatif par HBPM Compression médicale	HBPM ou AVK Compression médicale

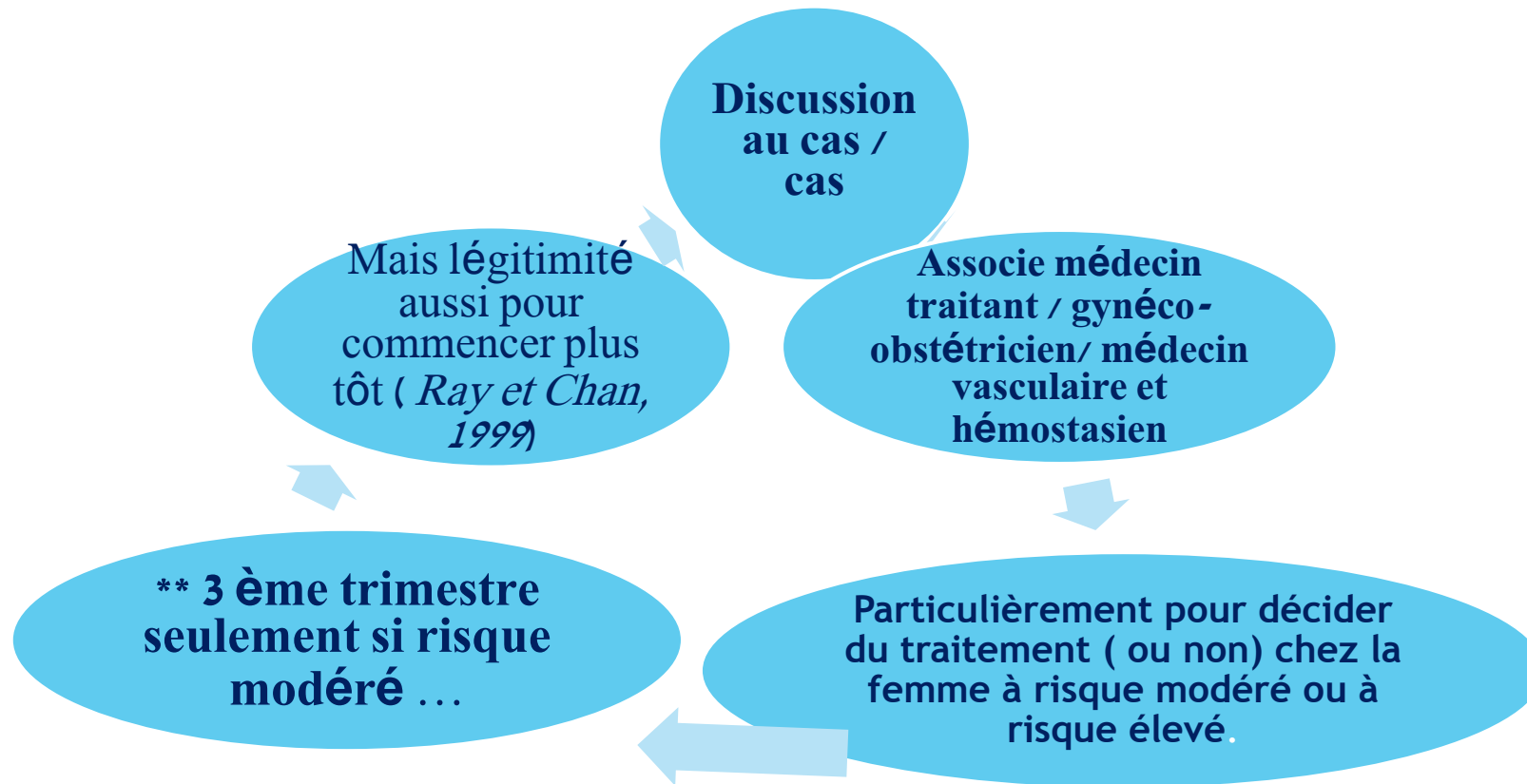
* Source : SFAR 2010 et CRAT 2013

Cas particulier : Ant.MTEV



- Tout antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire augmente le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure
- 15 à 25% des accidents VTE chez la femme enceinte sont des récurrences de TVP (*James et al. Semin Perinatol.2007*)
- Ce risque de récurrence de MTEV (TVP et /ou EP) x 3 à 4 lors de la grossesse *versus* hors grossesse.
MégaStudy J Thromb Hemost 2008
- Traitement prophylactique : HBPM pendant la grossesse (dès le premier trimestre) et en post-partum (6 semaines ou plus)

Discussion entre traitement prophylactique pendant la grossesse selon risque



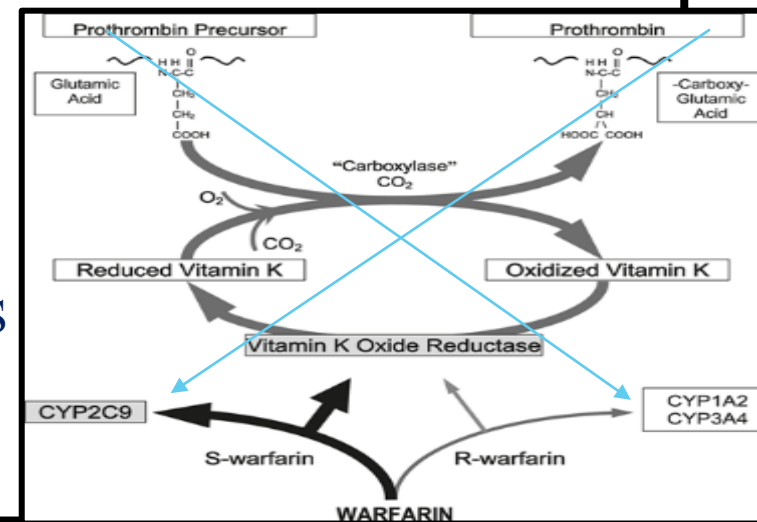
Recommandations pour le traitement de la TVP chez la femme enceinte par les HBPM

HBMP À DOSE CURATIVE ADAPTÉE AU POIDS VERSUS HNF (I B).

Recommandation CONTRE les anticoagulants oraux indirects ou direct (I C) .

SM Bates et al. Chest 2012; 141(2)Suppl: e691S-e736S

Chan WS et al. J Obst Gyneacol Can 2014



Modalités pratiques du traitement curatif de la TVP par HBPM chez la femme enceinte

- ❑ Enoxaparine (Lovenox ®) : 1 mg (100 UI)/kg/12 h ou 1,5 mg (150 UI)/kg/24h
- ❑ Nadroparine (Fraxiparine ®) : 95 UI/kg/12 h (0.1 cc/10 kg/12 h)
Nadroparine (Fraxodi ®) : 190 UI/kg/24h (0.1 cc/10 kg/24 h)
- ❑ Daltéparine (Fragmine ®) : 100 UI/kg/12 h ou 200 UI/kg/24 h
- ❑ Tinzaparine (Innohep ®) : 175 UI/kg/24h



HBPM ET ALLAITEMENT

- ▶ Enoxaparine (Lovenox) Tinzaparine (Innohep)
 Dalteparine (Fragmine) et Nadroparine (Fraxodi et Fraxiparine)
- ▶ Compte- tenu de leur poids moléculaire élevé: pas de passage placentaire ou dans le lait
- ▶ Donc possibilité d'utilisation en préventif et en curatif chez la femme qui allaite.
- ▶ En cas de traitement prolongé :
 warfarine et acénocoumarol seuls AVK autorisés.

▶ *Centre de Références sur les Agents Tératogènes / Trousseau 2013*



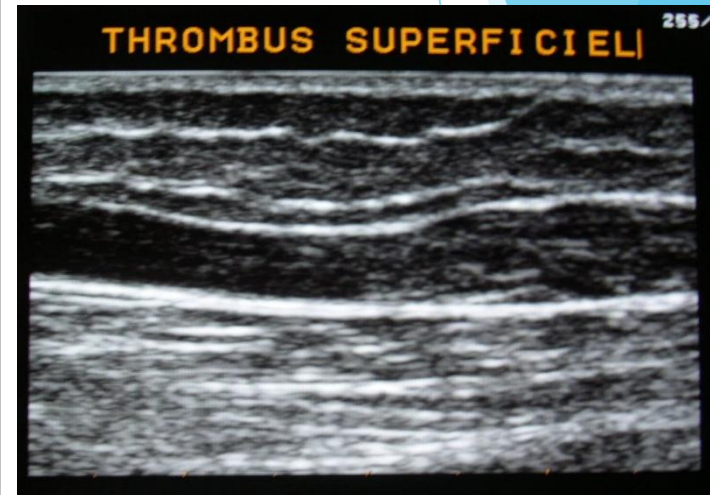
Place des HBPM dans la Procréation Médicalement Assistée Chest 2012

5.1.1. For women undergoing assisted reproduction, we recommend against the use of routine thrombosis prophylaxis (Grade 1B) .

5.1.2. For women undergoing assisted reproduction who develop severe ovarian hyperstimulation syndrome, we suggest thrombosis prophylaxis (prophylactic LMWH) for 3 months post resolution of clinical ovarian hyperstimulation syndrome *rather than no* prophylaxis (Grade 2C).

Recommandations HBPM dans la TVS chez la femme enceinte

- ▶ Compression ultrasound should be performed to exclude DVT (II.A) and it should be repeated if proximal extension is suspected.
- ▶ Prophylactic or intermediate dose LMWH for 1 -6 weeks is recommended for :
 - ▶ Bilateral thrombosis
 - ▶ Very symptomatic
 - ▶ Located <5 cm from the deep venous system (SFJ or PSJ)
 - ▶ Clot >5 cm **1 A**
 - ▶ Observation alone in others cases
 - ▶ *Chan WS et al. 2014*
- ▶ **Penser au traitement des varices après la grossesse !!**
- ▶ **Problème des HBPM (prophyl.) lors d'une éventuelle nlle. Grossesse sans oublier la compression médicale**



Surveillance PLAQUETTES et HBPM

ANSM 2014

▶ **EN DEHORS D'UN CONTEXTE CHIRURGICAL OU TRAUMATIQUE RÉCENT (DANS LES 3 MOIS) :**

Une surveillance biologique systématique est nécessaire que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie chez les patients :

- ▶ ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 %,
- ▶ atteints de comorbidités importantes (cancer notamment), compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

DANS LES AUTRES CAS, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible (< 0,1 %), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :

- ▶ une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement ;
- ▶ une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thrombo-embolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection

Conclusion

Les héparines de bas poids moléculaire- restent **irremplaçables** en médecine et chirurgie vasculaire, pour la prévention et le traitement des MTEV.

EN PARTICULIER
CHEZ LA FEMME ENCEINTE
ET POST PARTUM

