10e congrès de l'ASPP

Troubles de la coagulation et anticoagulation pendant la grossesse et l'allaitement

Barbara Lardi

Des changements physiologiques complexes se produisent au niveau du système de coagulation pendant la grossesse. Comment sont traités aujourd'hui les troubles de la coagulation ou les hémorragies pendant la grossesse et l'allaitement? La question a été discutée le 16 novembre 2017, à l'occasion de la 10e Journée annuelle de l'Association Suisse de Pharmacologie Périnatale (ASPP).

Les valeurs de nombreux facteurs de coagulation changent pendant la grossesse: celles de certains facteurs procoagulants augmentent, la capacité de fibrinolyse et les inhibiteurs naturels de la coagulation diminuent et les microparticules plaquettaires augmentent (voir figure 1). Ces adaptations physiologiques pendant la grossesse visent à éviter des hémorragies graves pendant et après l'accouchement. Ce qui engendre un statut prothrombotique présentant un risque de thrombose environ quatre fois plus élevé que la normale.
Exposé du Dr med. Martina Martinez.

Anticoagulation: quand et comment?

En raison d'un manque de recul, les données manquent concernant l'utilisation des anticoagulants modernes pendant la grossesse. On a donc surtout recours aux héparines de bas poids moléculaire pendant la grossesse. Les antagonistes de la vitamine K ne devraient pas être utilisés aux 1er et 3e trimestres en raison de leur embryotoxicité et du risque d'hémorragies au niveau du système nerveux central du fœtus; idem durant le 2e trimestre avec les médicaments de réserve en cas d'anticoagulation difficilement ajustable avec les héparines de bas poids moléculaire.

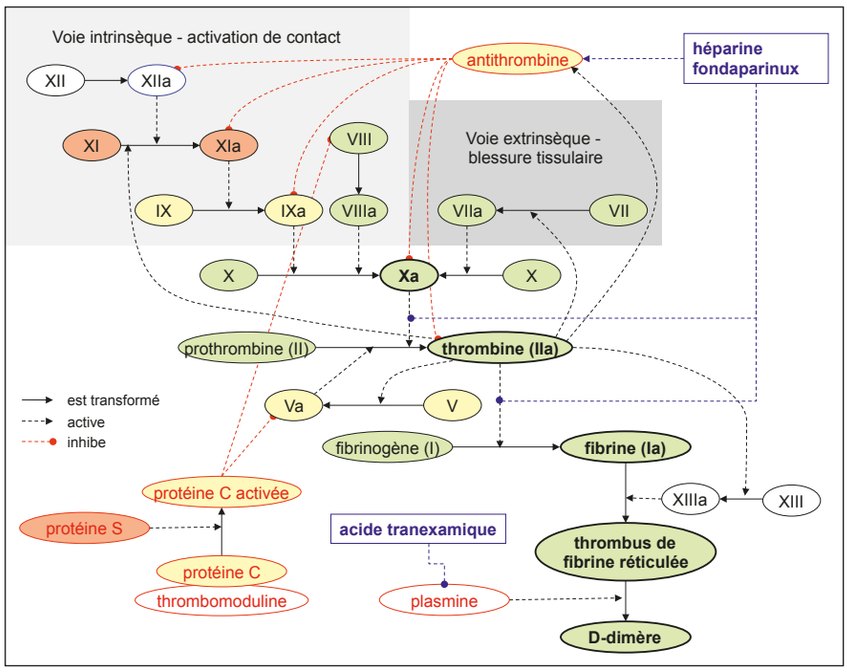
La thrombose veineuse profonde pendant la grossesse est traitée avec une héparine de bas poids moléculaire pendant trois à six mois. Dans la mesure où environ 30% d'héparine supplémentaire est nécessaire pendant la grossesse par rapport à des femmes qui ne sont pas enceintes, il faut faire idéalement deux injections par jour afin d'éviter un volume à injecter trop important.

Bien qu'en principe le risque de thrombose augmente pendant la grossesse, une prophylaxie n'est généralement pas recommandée, sauf en présence d'autres facteurs de risque. Ces derniers sont prépondérants pour décider quand il faut initier une prophylaxie éventuelle.

Héparines de bas poids moléculaire (Fragmin®) pendant la grossesse

- Traitement: 2 × 100 UI (ou 1 × 200 UI)/kg/jour en sous-cutané pendant trois à six mois et jusqu'à au moins six semaines après l'accouchement.
- Prophylaxie: 1 × 5000 UI/jour en sous-cutané, durée individualisée et jusqu'à six semaines après l'accouchement.

Figure 1. Changements au niveau de la cascade de coagulation pendant la grossesse.



La voie extrinsèque est activée très rapidement (en quelques secondes) en cas de blessure tissulaire, et entraîne la formation de thrombine puis de fibrine par le biais des facteurs de coagulation VII et X. La voie intrinsèque est, elle, activée après quelques minutes suite à une activation de contact, et débouche sur la voie commune par le biais des facteurs VIII à XII. La contre-régulation antithrombotique est indiquée en rouge et les points d'action de l'héparine et de l'acide tranexamique en bleu. Problème: beaucoup de facteurs sont sur-régulés pendant la grossesse (en vert) ou sous-régulés (orange), alors que d'autres restent plus ou moins constants (jaune). Ces changements physiologiques entraînent au final une tendance accrue à la coagulation.

2 lay praxis f [P].indd 43 15.03.2018 07:41:43

Facteurs de risque de thrombose veineuse profonde

Les facteurs de risque de thrombose veineuse profonde pendant la grossesse et l'allaitement sont les suivants:
- Surpoids, IMC >30;
- Grossesses multipares, prééclampsie;
- Césarienne;
- Œdèmes;
- Thrombophilie héréditaire;
- Insuffisance veineuse;
- Âge supérieur à 35 ans;
- Tabagisme.

Si d'autres facteurs de risque existent – outre une anamnèse de thrombose veineuse profonde – il faut déjà initier un traitement entre la 10e et la 12e semaine de grossesse, et jusqu'à six semaines après l'accouchement; en cas d'anamnèse de thrombose veineuse profonde sans facteurs de risques additionnels, la prophylaxie se limite à la période post-partum. En cas de syndrome des anticorps antiphospholipides (le système immunitaire produit des anticorps qui attaquent ses propres cellules), un traitement avec une héparine de bas poids moléculaire en association avec de l'acide acétylsalicylique faiblement dosé est initié dès que le test de grossesse est positif pour prévenir une fausse-couche.
Exposé du Dr med. Dimitros Tsakiris.

Aspirine faiblement dosée: sûre pour la mère et l'enfant

La prééclampsie est responsable de 18% des décès maternels et d'une naissance prématurée sur sept dans le monde entier. Mais la pathogenèse de la prééclampsie n'est pas encore élucidée, pas plus que le mode d'action de l'acide acétylsalicylique (AAS) et son influence sur le cours de cette maladie.

L'utilisation d'AAS comme antidouleur pendant la grossesse est associée à des anomalies congénitales, des hémorragies cérébrales néonatales, une fermeture précoce du canal artériel, des hémorragies maternelles post-partum et un décollement placentaire précoce.

Toutefois, aux doses faibles utilisées pour l'inhibition de la coagulation, aucune preuve des effets indésirables mentionnés ci-dessus n'a pu être trouvée dans la pratique clinique quotidienne depuis des années. Entre-temps, cette observation a été confirmée dans beaucoup de grandes études et méta-analyses.

La classification du risque de prééclampsie selon NICE (2015)

En présence d'un facteur de risque élevé ou de plus d'un facteur de risque modéré, la femme présente un risque accru de prééclampsie et doit recevoir de l'acide acétylsalicylique faiblement dosé.

→ **Facteurs de risque élevé:**
- Hypertension lors d'une grossesse antérieure;
- Insuffisance rénale chronique;
- Maladie auto-immune (lupus érythémateux, syndrome des anticorps antiphospholipides, etc.);
- Diabète de type I ou II
- Hypertension chronique.

→ **Facteurs de risque modérés:**
- Première grossesse;
- Âge ≥40 ans;
- Intervalle de plus de dix ans entre les grossesses;
- Indice de masse corporelle (IMC) ≥30 lors de la première visite médicale;
- Antécédents familiaux de prééclampsie;
- Grossesse multiple.

Après un premier rapport de cas en 1978, une première étude a suivi en 1979 qui a pu démontrer un bénéfice de l'administration d'aspirine à faible dose sur l'incidence des prééclampsies.

L'usage de l'AAS faiblement dosé est aujourd'hui considéré comme sûr pour la mère et l'enfant. Plus rien ne devrait donc entraver son utilisation à large échelle en prophylaxie de la prééclampsie. Néanmoins, certaines interrogations ne sont pas encore levées, comme par exemple quelles femmes enceintes doivent prendre de l'AAS et à partir de quel moment. Conséquence: les recommandations internationales sont variables.

Un bon nombre d'études démontrent un bénéfice de l'administration précoce d'AAS faiblement dosé, à savoir avant la 16e semaine de grossesse. Il serait ainsi souhaitable qu'un dépistage soit réalisé au début de la grossesse pour identifier rapidement les femmes présentant un risque accru de prééclampsie, et pouvoir les traiter en conséquence.

Par ailleurs, une étude espagnole menée sur 350 femmes enceintes a pu démontrer que la prise d'AAS avant le coucher était la plus efficace pour diminuer le risque de prééclampsie.

Sur la base des données actuelles, l'AAS peut donc être largement prescrit en présence de facteurs de risque. Le traitement avec l'AAS doit commencer entre la 12e et la 16e semaine de grossesse, à des doses d'au moins 100 mg par jour avant le coucher.
Exposé du Dr med. Monya Todesco Bernasconi.

Gestion des hémorragies périnatales

Les hémorragies périnatales sont responsables de 25% des décès maternels dans le monde entier. Si l'hémorragie est traitée rapidement et de façon adéquate, le pronostic pour la maman et le nouveau-né peut être significativement amélioré. Si les facteurs de risques sont détectés correctement, cela permet un traitement avec les précautions adéquates, comme par exemple en cas d'anomalies placentaires avec en conséquence une admission précoce dans un centre hospitalier comportant une équipe multidisciplinaire et un accès rapide aux produits sanguins labiles. Il faudrait prévenir une anémie sévère pendant la grossesse en posant le diagnostic approprié et le cas échéant, en instaurant une substitution en fer, en particulier chez les patientes à risque.

Dans beaucoup de pays, une augmentation des hémorragies post-partum a été documentée. Ceci est probablement dû avant tout au fait que le nombre de femmes enceintes présentant des facteurs de risque augmente.

Généralement, une perte de 500 à 1000 ml de sang est tolérée sans symp-

Suite page 46

Augmentation des hémorragies post-partum

Voici les causes de l'augmentation des hémorragies post-partum:
- Augmentation de l'âge de la mère;
- Augmentation de l'IMC;
- Femmes enceintes souffrant de diverses maladies;
- Augmentation des grossesses multiples;
- Augmentation des césariennes;
- Anomalies placentaires;
- Prééclampsie, etc.

2 lay praxis f [P].indd 44 15.03.2018 07:41:48

Tableau 1: Résumé de l'algorithme en quatre étapes (D, A et CH).

	Mesures	Remarques
Étape 1	Mesures initiales et utérotoniques.	Surveillance de la circulation, diagnostic de laboratoire, abord veineux adéquat (second conduit), cathéter urinaire permanent, diagnostic de la cause de l'hémorragie post-partum.
	Ocytocine: 5 UI en perfusion brève; 40 UI en 30 min (Perfusor).	Médicament de 1er choix pour la prévention et le traitement de l'atonie utérine. Une exposition prolongée entraîne une désensibilisation des récepteurs, ce qui nécessite des doses plus élevées ou le recours à un autre utérotonique. CAVE: effets indésirables cardiovasculaires.
	Carbétocine: 100 µg en perfusion brève.	Utilisation «off-label»! Analogue synthétique de l'ocytocine avec une demi-vie 4–10 fois plus longue; entraîne des contractions persistantes de l'utérus.
	Misoprostol: 800 µg par voie rectale.	Utilisation «off-label»! Début de l'effet après 30 minutes.
Étape 2	Sulprostone: au maximum 1500 µg/24 h.	Seulement par Infusomat, arrêter l'ocytocine.
	Acide tranexamique: 2 g en i. v.	Administration précoce recommandée, avant l'administration de fibrinogène.
	Fibrinogène: 2–4 g en i. v.	En cas d'hémorragie sévère persistante, le cas échéant administrer d'après le ROTEM.
	Envisager des produits sanguins.	**Valeurs cibles:** • Hémoglobine (Hb) >8 g/dl • Thrombocytes >50 000/mm³ • Fibrinogène ≥2 g/l • pH ≥7,20 • Température ≥35 °C
	Préparation d'une opération, etc.	Planification, palpation/curetage.
	Réfléchir aux critères de transfert vers un plus grand hôpital.	
Étape 3	Tamponnement de la cavité.	Application d'un ballon (p. ex. ballon de Bakri), tamponnement de la cavité, sulprostone en plus, correction de la coagulation/transfusion selon les valeurs cibles.
Étape 4	Traitement chirurgical définitif.	Sutures de compression, ligatures vasculaires, hystérectomie etc.
	Facteur VIIa recombinant.	Seulement dans des cas exceptionnels.

Anzeige

Avec Andreafol®, vous prévenez les malformations du tube neural!

L'OFSP recommande: «Supplémentation en **acide folique: 0.4 mg de la 4ème semaine préconceptionnelle à la 12ème semaine de grossesse (SG);** à partir de là, supplémentation éventuelle en vitamines.»*

Admis par les caisses

C: acide folique 0.4 mg. **I:** prévention primaire des malformations du tube neural. **P:** 1 cp. par jour. **CI:** hypersensibilité à l'un ou plusieurs des composants du médicament. **EI:** rare: réactions allergiques; très rare: troubles gastro-intestinaux. **IA:** antifoliques, antiépileptiques, contraceptifs, analgésiques administrés au long cours, antiacides à base de sels d'aluminium ou de magnésium, zinc, cholestyramine. **E:** 30 et 90 comprimés. Liste C. 10/2006.

*Brochure pour médecins: L'alimentation durant la grossesse et la période d'allaitement, OFSP, décembre 2008.

Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch.
Andreabal AG, Binningerstrasse 95, 4123 Allschwil, Tél. 061 271 95 87, Fax 061 271 95 88, www.andreabal.ch

Des changements physiologiques se produisent au niveau du système de coagulation de la femme enceinte afin d'éviter des hémorragies graves pendant et après l'accouchement.
© Freeimages – Benjamin Earwicker

tômes d'état de choc. Les femmes souffrant de saignements prénatals (origine locale, placenta praevia ou perte de placenta par exemple) présentent un risque accru d'hémorragies post-partum ainsi qu'un risque à long terme de maladies cardio-vasculaires.

En cas d'hémorragie post-partum (perte de sang supérieure à 500 ml d'après l'OMS), on procède dans les pays germanophones en quatre étapes selon l'algorithme D-A-CH (voir tableau 1), stipulant qu'il faut passer à l'étape suivante après trente minutes au maximum. Nous discuterons ici surtout des mesures médicamenteuses. Les cristalloïdes (solutions lactate/acétate de Ringer) sont efficaces lors de pertes de sang modérées pour compenser la diminution de volume. Toutefois, elles contribuent à une hémodilution et à une diminution de la capacité du sang à transporter de l'oxygène; elles sont par ailleurs inefficaces pour le traitement d'une coagulopathie, et de grandes quantités sont déplacées par extravasation. Les colloïdes ont un meilleur effet sur le volume, mais ils perturbent la coagulation.
Exposé du Dr med. Jean-Jacques Ries.

Acide tranexamique en cas de césarienne

L'acide tranexamique forme un complexe avec le plasminogène et empêche ainsi son activation en plasmine (voir figure 1). Longtemps utilisé en médecine d'urgence lors de traumatismes, son utilisation a été étudiée pour la première fois lors d'hémorragies post-partum (étude WOMAN 2017). Conclusion: l'acide tranexamique améliorait l'issue de l'accouchement, qu'il ait lieu par voie basse ou par césarienne. L'étude Crash a, elle, démontré que les femmes ne pouvaient bénéficier à plein des effets de l'acide tranexamique que lorsqu'il était administré dans les trois heures après l'accouchement.

Son utilisation a permis une diminution de 20% des décès par hémorragie, et d'un tiers en cas d'administration dans les trois premières heures. En revanche, l'acide tranexamique n'a pas montré d'effet sur les autres causes de décès ou sur la fréquence d'hystérectomie.

Au dosage habituel de 1 gramme, il n'y a eu aucun indice laissant présager des effets indésirables importants. Pour autant, même si l'utilisation d'acide tranexamique lors de césarienne est efficace et sûre, les données actuelles ne sont pas encore suffisantes pour le recommander comme prophylaxie générale (voir la méta-analyse 2017, www.womantrial.lshtm.ac.uk).
Exposé du Dr med. Martin Brüesch.

Prophylaxie avec la vitamine K

Le risque d'hémorragies dues à des carences en vitamine K a pu être réduit massivement grâce à l'administration standard de vitamine K chez les nouveau-nés. L'administration intramusculaire resterait la plus sûre, mais elle a toutefois été remplacée dans beaucoup de pays par l'administration orale depuis l'introduction de la vitamine K en solution de micelles mixtes (Konakion® MM). L'administration orale s'est avérée aussi sûre que l'administration intramusculaire chez les nourrissons en bonne santé. Cependant, l'effet n'est pas fiable lors de cholestase (stase de la bile dans les voies biliaires pouvant provoquer un ictère).

Bien que l'administration de vitamine K ait été associée à une augmentation du risque de cancer dans les années 90, tant l'administration intramusculaire que l'administration orale de vitamine K sont considérées comme sûres et efficaces, et contribuent fortement à diminuer l'incidence des hémorragies (tardives) dues à une carence en vitamine K. Le choix d'une administration intramusculaire ou orale dépend surtout de la situation locale et de la disponibilité.

Outre la cholestase, le scepticisme des parents et le refus du traitement sont considérés aujourd'hui comme les plus grands facteurs de risque d'hémorragie cérébrale due à une carence en vitamine K. Les pharmaciens d'officine peuvent donc contribuer à informer les parents sur les risques encourus en cas d'omission de l'administration de vitamine K. ■
Exposé du Prof. Dr med. Bernard Laubscher.

Substitution de vitamine K

En Suisse, les recommandations pour la substitution de vitamine K sont de 2 mg de Konakion® MM à trois reprises: lors de la 4ème heure après la naissance, puis 4 jours après et enfin lors de la 4ème semaine qui suit l'accouchement.

Adresses de correspondance
Dr sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11
8610 Uster
E-mail: barbara.lardi@gmail.com

Prof. Dr pharm. Ursula von Mandach,
présidente de la SAPP
Hôpital universitaire de Zurich
Case postale 125
8091 Zurich
E-mail: ursula.vonmandach@usz.ch

2 lay praxis f [P].indd 46 15.03.2018 07:42:02