



Pharmacologie périnatale

Relever le défi de la gestion de l'hémostase pendant la grossesse

© stock.adobe.com/Thippaphone (A)

Barbara Lardi

Chez les femmes enceintes, les hémorragies sévères du post-partum constituent la première cause de décès à l'échelle mondiale, suivies par les événements thromboemboliques au cours de la grossesse. Les données actuellement disponibles pour évaluer de manière adéquate le rapport bénéfice-risque d'une éventuelle prévention des événements thromboemboliques sont insuffisantes.

Les recommandations actuelles présentées ici ont été discutées dans un cadre interprofessionnel lors du séminaire de l'Académie Suisse de Pharmacologie Périnatale (ASPP) qui s'est tenu à l'hôpital cantonal de Winterthour. Elles visent à donner aux pharmaciennes et pharmaciens d'officine les instruments leur permettant de réaliser

la validation complexe des prescriptions *off-label* chez les femmes enceintes et qui allaitent.

Modifications de l'hémostase pendant la grossesse

Pendant la grossesse, pratiquement tous les organes subissent des modifications physiologiques, le système cardiovasculaire ne faisant pas exception. Le volume sanguin augmente de 1 à 1,5 litre au fil des mois. Bien que la production d'érythropoïétine soit multipliée par deux ou trois et que la masse érythrocytaire augmente également, on observe une diminution globale de l'hémoglobine et de l'hématocrite. La numération leucocytaire totale atteint un maximum au cours des 2^e et 3^e trimestres.

L'équilibre hémostatique est quant à lui aussi influencé par la grossesse (voir figure

1 sur page 10). On observe une augmentation des facteurs procoagulants et, en parallèle, une inhibition des facteurs anticoagulants afin de protéger la femme d'une perte de sang excessive pendant l'accouchement. Sans qu'il y ait de tableau clinique correspondant, il arrive parfois que les marqueurs caractéristiques des événements thromboemboliques augmentent autant qu'en présence de tels événements. Par conséquent, l'instauration d'un traitement ne doit en aucun cas reposer sur les seuls paramètres de dépistage.

Les changements observés dans les parois vasculaires, qui peuvent se produire par exemple lors de la pénétration du trophoblaste dans la décidue, favorisent eux aussi l'apparition d'un thrombus.

Enfin, la vitesse de flux sanguin est également influencée par la vasodilatation due aux hormones de la grossesse ainsi

Bepanthen®

Pour une peau en bonne santé.

GENOUX
DOIGTS
TALONS
NEZ
JOUES
COUDES



SOIGNE ET PROTÈGE.

Bepanthen® MED Ointment soigne et protège les zones cutanées sèches et gercées.

- A une action régénérante et favorise la cicatrisation de la peau lésée
- Convient aux enfants et aux adultes



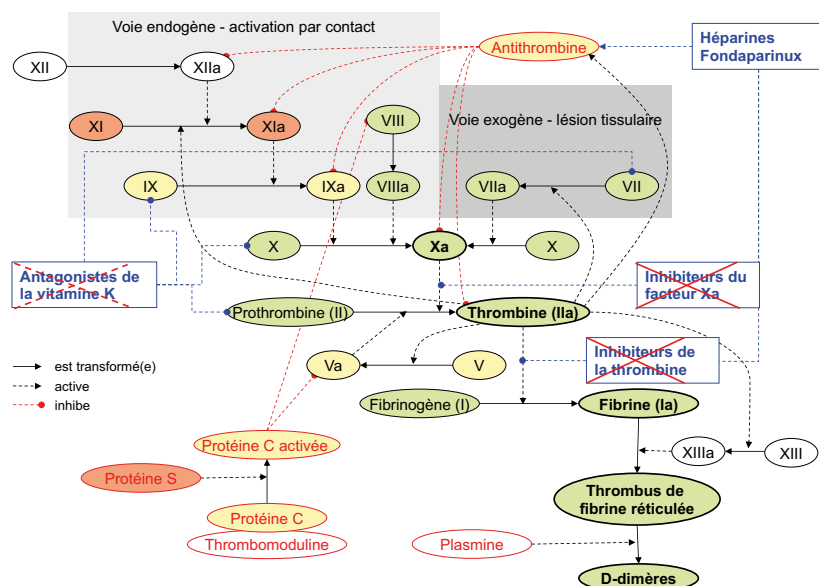
Bepanthen® MED Ointment

C: Dexpanthénol. **I:** Prévention et traitement de l'érythème fessier, traitement des lésions des mamelons, sécheresse cutanée, irritations cutanées. **P/MA:** Appliquer le produit une à plusieurs fois par jour selon les besoins. **CI:** Hypersensibilité à l'un ou plusieurs des composants. **Préc :** Éviter tout contact avec les yeux. Contient de l'alcool cétylique, de l'alcool stéarylique, de la graisse de laine. **IA :** Diminution de la résistance au déchirement des préservatifs en latex. **EI:** Des réactions cutanées allergiques ont été observées dans de très rares cas. **Catégorie de remise D.** Pour des informations détaillées: www.swissmedinfo.ch.



Bayer (Schweiz) AG
8045 Zürich

Figure 1. Modifications physiologiques au niveau de l'hémostase pendant la grossesse.



La voie exogène (ou système extrinsèque) de la cascade de coagulation est activée en quelques secondes suite à un traumatisme tissulaire et entraîne la formation de thrombine et finalement de fibrine par le biais des facteurs de coagulation VII et X. La voie endogène (ou système intrinsèque) est lancée en quelques minutes suite à l'activation de contact et débouche sur la voie commune par le biais des facteurs VIII à XII. La contre-régulation antithrombotique est marquée en rouge. Pendant la grossesse, de nombreux facteurs sont régulés à la hausse (marqués en vert) ou à la baisse (orange), alors que d'autres demeurent plus ou moins constants (jaune). Globalement, ces changements physiologiques entraînent une tendance accrue à la coagulation. Plusieurs points de la cascade de coagulation peuvent être influencés par des médicaments : les points d'attaque des héparines et des anticoagulants oraux sont marqués en bleu. Seules les héparines sont considérées comme sûres pendant la grossesse. Alors que les données sont insuffisantes en ce qui concerne l'utilisation des anticoagulants oraux directs pendant la grossesse, les antagonistes de la vitamine K sont eux connus pour leur effets embryotoxiques et fœtotoxiques (risque tératogène).

Tableau 1. Modifications physiologiques pendant la grossesse.

Modification en cas de		Grossesse	Thrombose veineuse profonde
Facteurs de la coagulation	Fibrinogène	↑ (x2)	↑
	Facteur VII	↑ (x2)	
	Facteur VIII	↑ (x10)	↑
	Facteur IX	↑	
	Facteur de von Willebrand	↑ (x2)	
	Facteur XI	↓	
	Facteur XIII	↓	
Inhibiteurs de la coagulation	Protéine S libre	↓	Plutôt ↓
	Activité de la protéine S	↓	
	APC-Ratio (ratio de la protéine C activée)	↓	
Fibrinolyse	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 et 2 (PAI-1, PAI-2)*	↑	
	Activité du t-PA	↓	
Activation de la coagulation	D-dimères	↑	↑
	Fragment de prothrombine F1 et F2	↑	↑
	Complexe thrombine-antithrombine	↑	↑
Marqueurs d'inflammation	Leucocytes	↑	↑
	CRP	↑	↑
Thrombocytes**		↓	↓

* Les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène de type 1 et de type 2 agissent en tant qu'agents inhibiteurs de la fibrinolyse. Le PAI-2 est synthétisé dans le placenta et n'apparaît pratiquement que pendant la grossesse.

** Une baisse soudaine des thrombocytes pourrait aussi suggérer une thrombopénie induite par l'héparine.

que par la compression vasculaire mécanique exercée par le fœtus en croissance et l'éventuelle immobilité de la femme enceinte.

En résumé, ces modifications conduisent à un renforcement de la coagulation pendant la grossesse ainsi que, en présence d'un phénomène de stase, à une augmentation significative du risque de thrombose avant l'accouchement et au cours du post-partum (voir tableau 1).

Le diagnostic d'un événement thromboembolique sur la base des résultats de laboratoire ou des marqueurs biologiques peut être rendu difficile par les modifications physiologiques liées à la grossesse. En effet, ce sont parfois les mêmes marqueurs qui sont soit augmentés, soit diminués physiologiquement par un état de grossesse ou pathologiquement par une thrombose (voir tableau 1). La confirmation du diagnostic requiert par conséquent de prendre en compte les symptômes cliniques et les résultats d'imagerie (échographie Doppler en mode duplex, éventuellement scanner si suspicion d'embolie pulmonaire).

Prévention des thromboses : avant l'accouchement et/ou en post-partum ?

La décision de mettre en œuvre ou non une thromboprophylaxie pendant la grossesse dépend de différents facteurs. Une anamnèse approfondie est primordiale pour évaluer le risque d'événements thromboemboliques pendant la grossesse. Les thromboses sont d'une manière générale un peu plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes, mais ce risque est multiplié par cinq pendant la grossesse ou sous contraceptifs hormonaux et même par quinze durant le post-partum par rapport aux femmes non enceintes. Mais attention : les anticoagulants occasionnent aussi des effets médicamenteux indésirables comme par exemple des hémorragies. Un antécédent de thrombose veineuse profonde (TVP) est un facteur de risque important pour la survenue d'autres événements thromboemboliques.

L'étiologie de la TVP en question est dans ce contexte d'une importance décisive. S'il s'est agi d'une thrombose provoquée, par exemple en raison d'une



intervention chirurgicale ou d'une immobilisation prolongée, la prophylaxie n'est en général mise en œuvre que pendant le post-partum. En revanche, si la thrombose est survenue sans raison apparente ou en présence d'autres facteurs de risque (voir encadré), une prophylaxie est plutôt recommandée pendant la grossesse déjà.

Actuellement, il n'existe pas de recommandations uniformes au niveau international, et l'évaluation se base principalement sur des études d'observation ou des études randomisées menées avec un très petit nombre de femmes. Une médication préventive est indiquée lorsque l'effet protecteur est supérieur au risque potentiel, c'est-à-dire lorsque le risque de thromboembolie veineuse est estimé à plus de 1 à 5 %.

L'augmentation de l'âge moyen des femmes enceintes va de pair avec une augmentation des comorbidités, et celles-ci peuvent accroître indirectement le risque de thrombose veineuse profonde. De même, ce risque est supérieur chez les femmes ayant un IMC supérieur à 30 et chez celles qui ont suivi une stimulation hormonale dans le cadre de la reproduction médicalement assistée.

La décision d'administrer ou non un traitement prophylactique est particulièrement difficile à prendre lorsque la femme présente déjà un saignement et que l'indication à la prophylaxie antithrombotique était en fait donnée. Dans ce cas-là, des motifs psychologiques enjoignent à faire preuve de retenue avec l'anticoagulation.

Facteurs de risque d'événement thromboembolique

- Age > 40 ans;
- Hommes plus à risque que les femmes, mais;
- Facteurs liés à la reproduction : grossesse (risque multiplié par cinq), post-partum (risque multiplié par 15);
- Status post-thrombose;
- Thrombophilie héréditaire préexistante: par exemple mutation du facteur V de Leiden, mutation de la prothrombine, déficit en protéine C ou S;
- Thrombophilie acquise: par exemple syndrome des antiphospholipides (APS) ou lupus érythémateux systémique.



Dans la plupart des cas, on attendra trois jours après la fin du saignement avant de reprendre la prophylaxie (aucune preuve disponible; valeur empirique). En cas d'hémorragie placentaire sous des doses thérapeutiques, on reviendra au moins à des doses prophylactiques ou, dans certaines circonstances, on fera une pause complète.

La prévention des thromboses pendant le post-partum ne repose pas non plus sur des données claires. Une donnée toutefois est évidente: le risque de thrombose veineuse profonde est pratiquement multiplié par quatre après une césarienne par rapport à un accouchement spontané. La durée d'administration de la prophylaxie est toujours sujette à discussion: deux à trois jours sont-ils suffisants ou faut-il l'administrer pendant au moins dix jours, voire plus? Une étude multicentrique sera bientôt lancée aux Hôpitaux universitaires de Genève et devrait permettre de clarifier la situation.

Aspects pharmaceutiques des anticoagulants pendant la grossesse

Héparines non fractionnées (HNF)

Du fait de leur poids moléculaire élevé, les héparines non fractionnées ne traversent pas le placenta et n'ont donc pas

d'effets embry- ou fœtotoxiques. Elles ne passent pas non plus dans le lait maternel. Comme elles ne sont pratiquement pas éliminées par les reins, elles peuvent être utilisées sans ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale. En raison de leur courte demi-vie (environ 1,5 heure), il est aisé d'en contrôler l'administration, et les HNF sont donc considérées comme le traitement standard le plus sûr en cas de menace d'accouchement.

Les HNF doivent toutefois être arrêtées dès le début du travail (sauf si antécédent de thrombose veineuse profonde aiguë au cours des quatre dernières semaines). Il faut attendre au moins quatre heures avant de pratiquer une césarienne ou une anesthésie péridurale, afin de réduire autant que possible le risque d'hémorragie.

L'utilisation à long terme, surtout à des doses élevées, est problématique en raison de la perte de densité osseuse. Les thrombopénies induites par l'héparine sont rares mais dangereuses.

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Les héparines de bas poids moléculaire sont aujourd'hui les médicaments de première intention pour la prévention et le traitement des thromboses veineuses pro-



La daltéparine en bref

- Daltéparine: faible dose fixe.
- Prophylaxie: 5000 UI/jour en s.c.; si poids corporel > 90–100 kg*, ajuster la dose à 7500 UI/jour en s.c.
- Traitement: 200 UI/kg PC/jour en s.c. en une ou deux administrations par jour (à partir de la 36^e semaine de grossesse, répartir la dose en deux administrations par jour).
- Délai sans daltéparine avant anesthésie péridurale: 12 heures.
- Délai sans daltéparine avant césarienne: 24 heures.

* Aux Etats-Unis, ajustement de la dose chez les > 100 kg. En Europe, plutôt chez les > 90 kg.

fondes pendant la grossesse. Les HBPM ne traversent pas non plus le placenta et ne se retrouvent pas dans le lait maternel. Elles sont par contre éliminées par voie rénale dans une plus forte mesure que les HNF et leur posologie doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale sévère (en fonction de l'indication).

Leurs demi-vies sont plus longues que celles des HNF, raison pour laquelle on passe souvent aux HNF, plus faciles à contrôler, pendant la période du péri-partum. La daltéparine est la molécule la plus utilisée en Suisse (voir encadré). L'adhésion au traitement pendant la grossesse est bonne, à condition de bien informer les femmes et de leur expliquer que l'enfant ne sera pas en contact avec le médicament. Les thromboses constituent une maladie relativement bien connue qui préoccupe les femmes; c'est pourquoi l'injection quotidienne d'une HBPM est généralement bien acceptée.

En cas de contre-indication aux héparines, leurs alternatives de synthèse, fondaparinux ou danaparouïde, peuvent être utilisées. Malgré leur passage placentaire, des effets embryo- ou fœtotoxiques n'ont pas été décrits à ce jour; en raison de leur longue demi-vie de respectivement 17 et 25 heures, on est toutefois réticent à les utiliser et on passera si possible à une HBPM durant la période du péri-partum. Il n'y a que très peu de données concernant l'allaitement, mais les deux principes actifs sont considérés comme sûrs, notamment sur la base de considérations pharmacocinétiques.

Antagonistes de la vitamine K

Les antagonistes de la vitamine K traversent le placenta et leur prise pendant la grossesse s'accompagne d'un risque accru d'avortements spontanés et de malformations (embryopathie à la warfarine: malformation apparaissant dans 4 à 7% des cas de grossesse avec exposition entre la 6^e et la 9^e semaine de grossesse et éventuellement aussi lésions du système nerveux central si poursuite du traitement au cours des 2^e et 3^e trimestres). Les femmes en âge de procréer et utilisant des anticoagulants en continu doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite afin de pouvoir, si nécessaire, changer de traitement à temps (attention aux longues demi-vies: six jours pour la phenprocoumone et l'acénocoumarol).

Les antagonistes de la vitamine K doivent être arrêtés au plus tard avant la 6^e semaine de grossesse. S'il est impératif de reprendre l'antagoniste de la vitamine K après la 13^e semaine de grossesse, il faut passer aux héparines de bas poids moléculaire avec une application biquotidienne avant l'accouchement. Dans la mesure du possible, les antagonistes de la vitamine K doivent être évités pendant la grossesse et la période d'allaitement. Certains cas rares et des indications spécifiques nécessitent toutefois de ne pas renoncer à un traitement maternel optimal (par exemple anticoagulation en présence de valves cardiaques artificielles).

L'allaitement sous antagonistes de la vitamine K est possible, à condition que le nourrisson reçoive systématiquement une supplémentation en vitamine K.

Anticoagulants oraux directs (ACOD)

Les principes actifs rivaroxaban, apixaban, édoxaban et dabigatran traversent le placenta et passent dans le lait maternel. On ne dispose pas encore de données suffisantes sur leurs effets sur le fœtus ou le nouveau-né après une ingestion par la mère. Ces molécules ne doivent par conséquent pas être utilisées pendant la grossesse et l'allaitement.

Des recommandations harmonisées au niveau national concernant l'utilisation *off-label* de principes actifs indispensables pendant la grossesse font encore et toujours défaut. L'objectif essentiel et initial de l'ASPP est d'améliorer la sécurité des traitements médicamenteux chez les

femmes enceintes et celles qui allaitent. Grâce aux échanges interprofessionnels et aux retours d'expérience des experts ainsi que par le biais du traitement de la littérature disponible, l'ASPP souhaite mettre à la disposition des pharmaciens des bases solides pour la prise de décision lors de la validation des ordonnances. ■

Intervenantes:

Andrea Burch, pharmacienne diplômée, candidate au doctorat, FPH Pharmacie clinique, et Dr méd. Leila Sultan-Beyer

Littérature sur demande auprès des intervenantes

Adresses de correspondance

D^r sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11
8610 Uster
Courriel: barbara.lardi@gmail.com

Siège de l'ASPP
Pr D^r pharm. Ursula von Mandach, présidente
Hôpital universitaire de Zurich
Case postale 125
8091 Zurich
Courriel: info@sappinfo.ch

Les prochains rendez-vous de l'ASPP

- **20 mars 2025**: Atelier à l'hôpital municipal Triemli, Zurich.
Thème: Les corticostéroïdes pendant la grossesse et l'allaitement.
- **30 octobre 2025**: Conférence annuelle à l'Hôpital universitaire de Zurich.
Thème: Maladies neurologiques pendant la grossesse et l'allaitement.

Infos et inscription sur
<https://sappinfo.ch>

