

L'anticoagulation et la grossesse : quand « sang » faire ?

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est une cause importante de morbidité et de mortalité maternelles durant la grossesse⁽¹⁾. L'incidence de MVTE durant la grossesse est d'environ 1 pour 1000 grossesses et elle apparaît avec une fréquence similaire au cours des trois trimestres ainsi que durant l'antepartum et le post-partum^(2,3). Cet article a pour but de familiariser le pharmacien à l'utilisation des anticoagulants durant la grossesse et le post-partum. Les situations cliniques justifiant une anticoagulation ainsi que les données d'innocuité en grossesse et durant l'allaitement seront traitées.

Facteurs de risque de MVTE liés à la grossesse

Durant la grossesse, plusieurs changements physiologiques mènent à un état d'hypercoagulabilité : une augmentation des facteurs procoagulants (surtout le facteur VIII et le fibrinogène), la diminution de l'activité anticoagulante (diminution de la protéine S et résistance accrue à la protéine C activée), une stase veineuse ainsi que des lésions aux veines pelviennes durant l'accouchement^(2,3). Ces changements contribuent à quintupler le risque de MVTE chez une femme enceinte comparativement à ce qu'il est chez une femme non enceinte du même âge⁽⁴⁾. Les concentrations plasmatiques des facteurs de la coagulation reviennent généralement à la normale deux semaines après l'accouchement, mais parfois plus tard⁽⁴⁾.

Autres facteurs de risque de MVTE

Parmi les autres facteurs de risque d'une MVTE, on retrouve le fait d'avoir déjà souffert d'une MVTE, le fait d'être âgée de plus de 35 ans, une césarienne ou un accouchement vaginal instrumenté, un trauma, une infection, l'obésité, l'alitement prolongé, un choc ou une déshydratation, une chirurgie ou des manœuvres instrumentales pelviennes ainsi que les thrombophilies⁽⁴⁾.

LES THROMBOPHILIES

Les thrombophilies sont des anomalies congénitales ou acquises qui peuvent prédisposer un individu à une MVTE⁽⁵⁾. Le tableau 1 présente les différents types de thrombophilies et le risque de MVTE associé à chacune d'entre elles. Durant la grossesse, les thrombophilies peuvent également conduire à des complications graves comme le décollement placentaire, la mort *in utero* et la prééclampsie grave⁽⁶⁾.

Dépistage des thrombophilies

Le dépistage est recommandé chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de MVTE ou ayant connu des complications de la grossesse telles

qu'avortements spontanés à répétition ou perte fœtale tardive, prééclampsie grave ou décollement placentaire^(4,8).

TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE DE LA FEMME ENCEINTE NÉCESSITANT UNE ANTICOAGULATION

Il y a deux raisons principales de traiter une femme enceinte avec des anticoagulants : pour traiter une MVTE et pour prévenir une MVTE ou une complication obstétricale chez une patiente à risque. Le traitement et la prévention des complications artérielles et des thromboses associées aux valves mécaniques dépasse le cadre de cet article. Le lecteur peut se référer à deux articles publiés sur ces sujets^(10,11).

Le traitement d'une femme enceinte présentant des facteurs de risque comme une thrombophilie sous-jacente ne repose pas sur des données d'études cliniques, mais plutôt sur le risque de MVTE associé à la thrombophilie tout en tenant compte de ses antécédents personnels et familiaux et de ses autres facteurs de risque de MVTE (tableau 2). Par exemple, chez une cohorte de 125 patientes présentant des antécédents de MVTE, les patientes atteintes d'une thrombophilie ou ayant eu une MVTE idiopathique ont affiché des taux de récurrence de 5,9 %⁽¹²⁾.

La mutation C677T de la MTHFR et l'hyperhomocystéinémie

La méthylène-tétrahydrofolate réductase est une enzyme qui intervient dans le métabolisme de l'acide folique en tétrahydrofolate (THF), sa forme active⁽¹³⁾. Une mutation de cette enzyme perturbe le métabolisme des folates et prédispose à une hyperhomocystéinémie secondaire⁽¹³⁾. La mutation homozygote C677T du gène MTHFR n'est pas un facteur de risque indépendant de MVTE, mais l'hyperhomocystéinémie qu'elle entraîne peut augmenter ce risque. Chez une femme porteuse d'une mutation homozygote du gène MTHFR, l'utilisation d'un supplément d'acide folique peut réduire les taux

Rédigé par
Jayson Gallant,
B. Pharm., M. Sc.,
CHU Sainte-Justine,
et
Ema Ferreira,
B. Pharm., M. Sc.,
Pharm. D.,
CHU Sainte-Justine

Texte original soumis
le 1^{er} octobre 2004

Texte final remis
le 18 octobre 2004

Révision :
Michèle David,
MD, FRCSC,
CHU Sainte-Justine

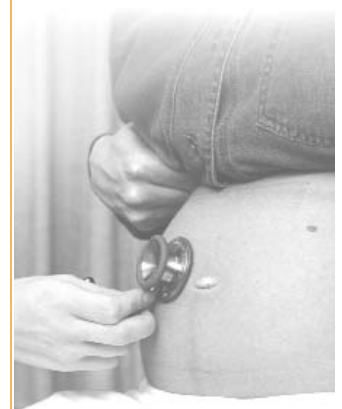


Tableau 1 Thrombophilies et incidence d'une MVTE durant la grossesse^(7, 8)

Thrombophilie	Prévalence dans la population	Risque absolu de MVTE en grossesse
Aucune	-	0,003-0,2 %
Thrombophilies héréditaires		
Déficit en protéine C	0,3%	0,25-0,88 %
Déficit en protéine S	-	ND
Facteur V de Leiden	2-7 %	0,23 %
Mutation de la prothrombine (G20210A)	2-3 %	0,5 %
Déficience en antithrombine	0,02-0,07 %	36 % (type I) 2,4 % (type II)
Mutation homozygote C677T du gène de la MTHFR*	10 %	-
Thrombophilies acquises		
Syndrome des antiphospholipides**	1-2 %	ND
Thrombophilies combinées	-	4,6 %

ND : non disponible

* Mutation homozygote du gène MTHFR : N'est pas considérée comme un facteur de risque indépendant de MVTE

** Syndrome des antiphospholipides : Présence d'antiphospholipides (anticoagulant lupique ou anticardiolipines) à répétition et antécédents d'avortements spontanés précoces (3 ou plus) ou au moins une complication de la grossesse (perte fœtale au 2^e ou 3^e trimestre ou naissance à 34 semaines ou moins pour cause de prééclampsie/éclampsie ou insuffisance placentaire grave) ou une thrombose vasculaire non liée à la grossesse⁽⁹⁾.

sériques d'homocystéine, mais son effet sur la réduction des complications de l'hyperhomocystéinémie reste à définir. Aucune recommandation sur la dose d'acide folique n'est formulée dans les lignes directrices mais, compte tenu des études actuellement en cours et de la faible toxicité de cet agent, il semble approprié d'en prescrire une dose de 5 mg à entreprendre en préconception ou dès que la grossesse est connue^(8, 13).

Le syndrome des antiphospholipides

Les patientes atteintes du syndrome des antiphospholipides et d'hyperhomocystéinémie présentent un risque de thrombose artérielle et veineuse augmenté. Le traitement de ces femmes devrait inclure de l'acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose⁽⁸⁾. Chez les patientes présentant un syndrome des antiphospholipides, seulement 5 à 10 % d'entre elles connaissent une grossesse réussie tandis que ce pourcentage augmente à 70 à 80 % avec l'utilisation d'aspirine et d'héparine non-fractionnée (HNF)⁽¹⁴⁾.

INNOCUITÉ DES ANTICOAGULANTS

Pour obtenir plus d'information sur l'innocuité de l'AAS chez la femme enceinte, le lecteur est invité à

consulter un article publié antérieurement⁽¹⁵⁾. Le tableau 3 résume de façon concise et pratique les données relatives à l'innocuité des différents agents durant la grossesse et l'allaitement.

Warfarine

Le recours à la warfarine chez une femme enceinte est associé à un risque augmenté d'embryopathie (syndrome fœtal de la warfarine), d'anomalies du système nerveux central (SNC), d'avortements spontanés, de morti-naissances, de prématurité, d'hémorragies néonatales et de certaines complications obstétricales^(16, 17).

Son utilisation durant le premier trimestre se caractérise par un risque d'embryopathies connues sous le nom de syndrome fœtal de la warfarine décrit pour la première fois par Di Saia en 1966⁽⁸⁾. Ce syndrome se distingue principalement par une dysplasie des épiphyses et une hypoplasie nasale liée à un mauvais développement du septum nasal⁽¹⁶⁾. De plus, le syndrome fœtal de la warfarine a été associé au retard de croissance intra-utérine, à des défauts oculaires, à l'hypoplasie des extrémités, à un retard du développement, à la scoliose, à la perte auditive et à des malformations cardiaques. Le syndrome peut entraîner des convulsions et des décès⁽¹⁶⁾. Tous les cas d'embryopathie décrits ont été exposés au moins partiellement pour la période allant de la sixième à la neuvième semaine de gestation⁽¹⁹⁾. Par contre, plusieurs auteurs définissent cette fenêtre d'exposition critique comme allant de la sixième à la douzième semaine suivant la date de la dernière menstruation^(8, 20). L'incidence du syndrome fœtal de la warfarine lorsqu'il y a exposition dans la fenêtre critique varie entre 6 et 25 % selon les références consultées^(17, 21).

La prise de warfarine à tous les trimestres est associée à des anomalies hétérogènes du développement du SNC du fœtus. On a émis l'hypothèse que ces anomalies sont probablement secondaires à une hémorragie fœtale qui mène à un développement anormal du SNC^(16, 21). Même si l'incidence de ces anomalies est beaucoup plus faible (< 5 %) que le syndrome fœtal de la warfarine, leurs conséquences à long terme peuvent être plus nocives pour l'enfant (atteintes psychomotrices, quotient intellectuel plus faible). Enfin, l'utilisation de la warfarine en fin de grossesse entraîne un risque d'hémorragie chez la mère et le nouveau-né en raison de l'effet anticoagulant et du traumatisme de l'accouchement^(16, 21).

Si une anticoagulation chez une femme enceinte traitée avec de la warfarine est nécessaire, le recours à l'héparine est recommandé au moins à partir de la sixième semaine de gestation jusqu'à la fin de la grossesse. On notera que l'utilisation de la warfarine de la douzième à la trente-quatrième semaine de gestation peut être justifiée par certaines conditions médicales (valves cardiaques mécaniques)^(8, 10).

Tableau 2 Traitement anticoagulant recommandé chez la femme enceinte⁽⁸⁾	
Condition de la patiente	Traitement recommandé*
Épisode unique de MVTE en présence d'un facteur de risque transitoire excluant la grossesse et les contraceptifs oraux combinés	Surveillance <u>et</u> anticoagulation post-partum
Épisode unique de MVTE liée à la prise d'œstrogènes ou à la grossesse ou qui ont des facteurs de risque additionnels (ex. : obésité)	Anticoagulation antepartum recommandée (doses variables selon les études)
Épisode unique de MVTE idiopathique sans anticoagulation à long terme	Surveillance <u>ou</u> mini-dose d'HNF <u>ou</u> dose modérée d'HNF <u>ou</u> dose prophylactique d'HFPM <u>et</u> anticoagulation post-partum
Plusieurs épisodes de MVTE (≥2) et/ou recevant une anticoagulation à long terme (ex. : MVTE idiopathique ou associée à une thrombophilie)	Dose ajustée d'HNF <u>ou</u> HFPM à dose ajustée <u>et</u> reprise de l'anticoagulation à long terme en post-partum
Traitement d'un épisode de MVTE durant la grossesse	Dose ajustée d'HFPM pendant toute la grossesse <u>ou</u> HNF intraveineuse (bolus suivi d'une perfusion en visant un aPTT thérapeutique) pendant au moins 5 jours suivi d'une dose ajustée d'HNF ou d'HFPM pendant toute la grossesse. Cesser HFPM ou HNF sous-cutanée 24 heures avant une induction planifiée (pour les femmes à haut risque de MVTE, une perfusion intraveineuse d'HNF peut être débutée et cessée 4 à 6 heures avant l'accouchement) <u>et</u> anticoagulation post-partum pendant au moins 6 semaines.
Thrombophilies	
Anticorps antiphospholipides sans antécédent de MVTE ni de complications obstétricales	Surveillance <u>ou</u> aspirine à faible dose <u>ou</u> mini-dose d'HNF <u>ou</u> HFPM prophylactique
SAP (antécédent de MVTE)	Ces femmes reçoivent normalement une anticoagulation à long terme. Doses ajustées d'HFPM <u>ou</u> d'HNF durant toute la grossesse <u>et</u> aspirine à faible dose <u>et</u> reprise de l'anticoagulation à long terme en post-partum.
SAP et complications obstétricales	Aspirine à faible dose <u>et</u> mini-dose d'HNF <u>ou</u> dose modérée d'HNF <u>ou</u> dose prophylactique d'HFPM.
Autre thrombophilie que SAP sans épisode de MVTE	Surveillance <u>ou</u> mini-dose d'HNF <u>ou</u> dose prophylactique d'HFPM <u>et</u> anticoagulation post-partum dans tous les cas. Pour les patientes atteintes d'un déficit en antithrombine, une homozygotie pour le facteur V de Leiden ou la mutation G20210A de la prothrombine ou une double hétérozygotie des deux conditions précédentes, une prophylaxie est recommandée avec l'HNF à dose modérée <u>ou</u> une HFPM à dose modérée (peu importe qu'elles traversent un épisode de MVTE ou non).
Autres thrombophilies que SAP et un épisode unique de MVTE	Mini-dose d'HNF <u>ou</u> dose modérée d'HNF <u>ou</u> dose prophylactique ou modérée d'HFPM <u>et</u> anticoagulation post-partum.
Autres thrombophilies que SAP et avortements spontanés à répétition, perte fœtale au 2 ^e ou au 3 ^e trimestre ou pré-éclampsie grave ou décollement placentaire	Aspirine à faible dose <u>et</u> mini-dose d'HNF ou dose prophylactique d'HFPM <u>et</u> anticoagulation post-partum.
<p>*Définition des traitements</p> <p>AAS à faible dose : 80 à 150 mg po une fois par jour.</p> <p>Mini-dose d'HNF : 5000 unités SC aux 12 heures.</p> <p>Dose modérée d'HNF : HNF SC aux 12 heures en visant une activité anti-Xa de 0,1-0,3 unités/mL, 6 heures post-dose.</p> <p>Dose ajustée d'HNF : HNF SC aux 12 heures en visant un aPTT à mi-intervalle thérapeutique, 6 heures post-dose.</p> <p>Dose prophylactique d'HFPM :</p> <ul style="list-style-type: none"> daltéparine 5000 unités SC une fois par jour. énoxaparine 40 mg SC une fois par jour. toute autre HFPM ajustée en visant un niveau d'activité anti-Xa de 0,2 à 0,6 unités/mL, 4 heures post-dose. <p>Dose modérée d'HFPM :</p> <ul style="list-style-type: none"> daltéparine 5000 unités SC aux 12 heures. énoxaparine 40 mg SC aux 12 heures. <p>Dose ajustée d'HFPM : dose thérapeutique ajustée avec le poids en visant un niveau d'activité anti-Xa de 0,5 à 1,2 U/mL, 4 heures post-dose, par exemple,</p> <ul style="list-style-type: none"> daltéparine 200 unités/kg SC die ou 100 unités/kg SC aux 12 heures (poids actuel). énoxaparine 1 mg/kg SC aux 12 heures (poids actuel). <p>Anticoagulation post-partum : warfarine pendant 4 à 6 semaines visant un RNI de 2 à 3 (chevauchement avec HNF ou HFPM en début de traitement).</p>	
Légende : HNF : héparine non fractionnée; HFPM : héparine de faible poids moléculaire; MVTE : maladie veineuse thromboembolique; SAP : syndrome des antiphospholipides	

Tableau 3 : Innocuité des anticoagulants pendant la grossesse et l'allaitement^(8, 16, 20)

Anticoagulant	Grossesse	Allaitement
Warfarine	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome fœtal de la warfarine <ul style="list-style-type: none"> – Exposition entre la 6^e et la 12^e semaine de gestation (risque de 10-25 %) • Anomalies du SNC <ul style="list-style-type: none"> – Exposition à n'importe quel trimestre mène à un risque de 5 % • Hémorragies <ul style="list-style-type: none"> – Utilisation au-delà de la 34^e semaine de gestation • Certaines situations cliniques peuvent justifier l'utilisation de la warfarine en grossesse aux deux et troisième trimestre (valves cardiaques mécaniques) 	<ul style="list-style-type: none"> • Compatible avec l'allaitement <ul style="list-style-type: none"> – La warfarine passe très peu dans le lait maternel et n'est pas détectée dans le plasma des enfants allaités
HNF	<ul style="list-style-type: none"> • Innocuité bien attestée en grossesse <ul style="list-style-type: none"> – Ne traversent pas la barrière placentaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Compatible avec l'allaitement <ul style="list-style-type: none"> – PM est élevé. – Quantité d'alcool benzylique contenue dans les fioles multi-doses trop faible pour affecter l'enfant allaité
HFPM	<ul style="list-style-type: none"> • Ne sont pas associées à des malformations congénitales <ul style="list-style-type: none"> – Ne traversent pas la barrière placentaire • Complications maternelles (HFPM < HNF) 	<ul style="list-style-type: none"> • Compatible avec l'allaitement. <ul style="list-style-type: none"> – Quantité retrouvée dans le lait maternel faible – Absorption orale par l'enfant peu probable – Quantité d'alcool benzylique contenue dans les fioles multi-doses trop faible pour affecter l'enfant allaité
Danaparoïde	<ul style="list-style-type: none"> • PM entre 4000 et 8000 daltons • Premier recours si TIH 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune donnée pendant l'allaitement • Effet sur l'enfant allaité probablement minime <ul style="list-style-type: none"> – PM élevé (4000 à 8000) – Faible biodisponibilité orale

Légende : PM : poids moléculaire ; TIH : thrombocytopénie induite à l'héparine, HNF ; héparine non fractionnée, ; HFPM : héparine de faible poids moléculaire; SNC : système nerveux central

Héparine non fractionnée

L'héparine est l'anticoagulant de premier recours en grossesse. L'HNF possède un poids moléculaire élevé (12,000-15,000 daltons) et ne traverse pas le placenta⁽¹⁶⁾. Les données d'exposition à l'HNF ne suggèrent pas un risque plus élevé de malformations majeures chez le fœtus⁽¹⁶⁾. Par contre, un auteur fait état d'une incidence de 30 % de complications fœtales chez les patientes traitées avec de l'HNF⁽¹⁹⁾. Cette étude fait l'objet de plusieurs critiques méthodologiques qui soulignent que des variables confondantes (les pathologies maternelles, les autres médicaments utilisés) n'ont pas été considérées dans l'interprétation des résultats, ce qui aurait mené à une surestimation des effets réellement causés par un traitement à l'HNF⁽²²⁾. Quelques publications ont confirmé l'innocuité de l'HNF dans une clientèle obstétricale^(23, 24).

Le taux de saignements rapportés chez les femmes enceintes traitées avec de l'HNF est semblable à celui observé dans une cohorte de femmes non enceintes sous HNF, soit de 2 %⁽⁸⁾.

L'utilisation de l'HNF est associée à un risque accru d'ostéopénie chez la mère. Une étude a quantifié l'incidence de fractures vertébrales ostéoporotiques chez une cohorte de 184 patientes enceintes sous HNF à 2,2 %⁽²⁵⁾. Cet effet dépend à la fois de la dose utilisée (risque augmenté lorsque > 10,000 U/jour) et de la durée du traitement (risque accru lorsque > 25 semaines)^(16, 20). Certains auteurs recommandent un supplément de calcium lors d'un traitement à l'HNF afin de minimiser l'ostéopénie⁽²⁰⁾.

Les patientes traitées avec de l'HNF sont susceptibles de présenter une thrombocytopénie immune induite par l'héparine (TIH), qui est pressentie lorsque le décompte plaquettaire chute de plus de 50 % après cinq à quinze jours de traitement avec l'HNF⁽²⁰⁾. Le danaparoïde est le traitement de premier recours lors d'une TIH, tant en traitement d'une MVTE qu'en thromboprophylaxie⁽²⁰⁾. Les HFPM sont à proscrire lors de la survenue d'une TIH, car une incidence de réactivité croisée variant entre 50 et 80 % est scientifiquement établie^(8, 20).

Héparines de faible poids moléculaire (HFPM)

Les HFPM ont un poids moléculaire moyen qui reste élevé (4000 à 6000 daltons)^(20, 26). Quelques études ont

Cas clinique

Charlotte, une patiente de 25 ans, enceinte de huit semaines, vient à la pharmacie avec une ordonnance d'aspirine à raison de 81 mg par voie orale une fois par jour, et d'héparine, à raison de 5000 unités sous-cutanées aux 12 heures. Elle vous dit qu'elle a déjà perdu un bébé à 18 semaines de grossesse et que le médecin a diagnostiqué le syndrome des antiphospholipides. Elle vous demande de lui expliquer pourquoi elle doit prendre ces médicaments durant toute sa grossesse. Que lui répondez-vous ?

démontré que les HFPM ne traversent pas la barrière placentaire. Ces études ont été principalement effectuées auprès des mères subissant des avortements électifs et auxquelles des doses d'HFPM ont été administrées avant la procédure. Des prélèvements sanguins effectués sur le fœtus et le cordon ombilical n'ont pas démontré la présence d'activité anti-Xa⁽²⁶⁾.

Les HFPM possèdent plusieurs avantages sur l'HNF dont une meilleure biodisponibilité et une liaison aux protéines plasmatiques plus faible qui leur confèrent un effet anticoagulant plus prédictible et un suivi des paramètres sériques moins rigoureux^(20, 26). De plus, les HFPM ont une demi-vie plus longue qui permet une seule administration par jour dans la majorité des cas. Selon les lignes directrices, il est recommandé de déterminer la dose de traitement d'HFPM à administrer selon le poids actuel de la patiente^(8, 20). Un suivi de l'activité anti-Xa est recommandé, car l'évolution de la grossesse entraîne des changements de certains paramètres pharmacocinétiques (biodisponibilité, volume de distribution, clairance rénale) et une activité anticoagulante potentiellement modifiée^(8, 20).

Contrairement à leur utilisation en thromboprophylaxie, l'efficacité des HFPM chez les femmes enceintes dans le traitement des MVTE reste peu étayée⁽²⁰⁾, mais elle peut être extrapolée de leur efficacité bien documentée chez les femmes non enceintes.

Le risque de saignement, d'ostéopénie, de TIH et de ses complications cliniques est plus faible avec les HFPM qu'avec l'HNF^(8, 26). Une étude randomisée à double insu comparant l'HNF aux HFPM en prophylaxie post-opératoire rapporte une incidence de thrombose secondaire à une TIH de 2,4 % chez les patients sous HNF et de 0 % chez les patients sous HFPM⁽²⁷⁾. Malgré plusieurs avantages comparativement à l'HNF, le recours aux HFPM constitue une option thérapeutique plus coûteuse. Il serait intéressant que des études pharmacoéconomiques soient menées. Elles permettraient de mieux se situer par rapport à l'impact économique potentiel qu'entraîne une utilisation en première ligne des HFPM au cours de la grossesse. En pratique, les HFPM ont remplacé l'HNF pendant la grossesse et sont maintenant l'option préférée pour la majorité des patientes compte tenu de la surveillance minimale, de l'administration quotidienne dans la majorité des cas et d'une incidence d'effets indésirables moindre.

Un mot sur l'alcool benzylique

Les fioles multidoses d'HNF et d'HFPM contiennent toutes de l'alcool benzylique comme agent de conservation à des concentrations variant de 10 à 15 mg/mL et peuvent être utilisées chez la femme enceinte. Dans les années 80, seize cas de décès attribuables à l'exposition à cet agent chez des prématurés de moins de 2500 g ont été rapportés. Les prématurés y ont été exposés par l'utilisation d'eau bactériostatique contenant

Cas clinique (suite)

Charlotte est atteinte d'un syndrome des antiphospholipides qui l'expose à une augmentation du risque de pertes fœtales et de thromboses artérielles et veineuses durant la grossesse et le post-partum. L'utilisation de l'aspirine à faible dose en association avec l'héparine permet de diminuer les risques de complications.

Un contrôle de l'activité du facteur anti-Xa n'est pas nécessaire dans ce cas-ci. Cependant, une surveillance régulière des plaquettes est indiquée. Une prophylaxie post-partum est également généralement recommandée.

9 mg/mL d'alcool benzylique comme agent de rinçage de cathéters intravasculaires. La dose à laquelle ces enfants ont été exposés dépassait 99 mg/kg/jour⁽²⁸⁾. À titre comparatif, une femme de 70 kg traitée avec de la daltéparine, à raison de 200 UI/kg/jour (14 000 UI SC q24h) prélevée à partir de la fiole multidose de 25 000 UI/mL contenant 14 mg/mL d'alcool benzylique, serait exposée à une quantité de 7,84 mg/jour. Cette quantité est donc négligeable lorsqu'elle est comparée à celles ayant provoqué des mortalités, sans compter que l'alcool benzylique ne peut s'accumuler chez le fœtus puisque la mère peut le métaboliser.

CONCLUSION

La MVTE est une cause importante de morbidité et de mortalité maternelles durant la grossesse et le post-partum. Les raisons principales de traiter une femme enceinte avec des anticoagulants sont le traitement d'une MVTE et la prévention d'une MVTE ou d'une complication obstétricale chez une patiente à risque. La warfarine est associée à des malformations congénitales et à des complications obstétricales; le moment d'exposition au médicament doit être minutieusement calculé afin de prévenir ces complications. Par ailleurs, l'innocuité des héparines est bien attestée en grossesse et elles peuvent être utilisées en effectuant une surveillance adéquate. Pour plus d'information sur l'utilisation des antithrombotiques, le lecteur peut se référer au site : http://www.chestjournal.org/content/vol126/3_suppl/index.shtml. ■

5) Quel énoncé est faux ?

- A La fenêtre d'exposition critique pour la tératogénicité durant la période gestationnelle de la warfarine s'étale de la 6^e à la 12^e semaine (âge gestationnel).
- B La prise de warfarine à tous les trimestres est associée à des anomalies du développement du système nerveux central du fœtus.
- C Si une anticoagulation chez une femme enceinte traitée avec de la warfarine est nécessaire, le recours à la warfarine est recommandé à partir de la sixième semaine de gestation jusqu'à la fin de la grossesse.
- D L'incidence d'une maladie thromboembolique durant la grossesse est d'environ 1 par 1000 grossesses et elle apparaît à une fréquence similaire durant la grossesse et le post-partum.
- E Les héparines de faible poids moléculaire sont maintenant utilisées en premier recours chez la femme enceinte.

6) Quel énoncé est faux ?

- A La quantité d'alcool benzylique contenue dans les fioles multidoses d'héparine est faible lorsqu'elle est comparée à celles ayant provoqué des décès chez les nourrissons et elle est sécuritaire pendant la grossesse.
- B Quelques études ont démontré que les héparines de faible poids moléculaire traversent la barrière placentaire.
- C L'utilisation de l'héparine non fractionnée est associée à un risque accru d'ostéopénie chez la mère et dépend à la fois de la dose utilisée et de la durée de traitement.
- D Les femmes ayant des anticorps antiphospholipides et un antécédent de maladie thromboembolique nécessitent normalement une anticoagulation à long terme.
- E Pour le traitement d'une maladie thromboembolique durant la grossesse, une dose ajustée de daltéparine pendant toute la grossesse peut être utilisée.

Références

1. **The National Institute for Clinical Excellence. Scottish Executive Health Department and Department of Health, Social Services and Public Safety:** Northern Ireland. Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-99. London: TSO, 2001.
<http://www.cemach.org.uk/publications/CEMDreports/cemdrpt.pdf>
2. **Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al.** Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;67(5):519-20.
3. **Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K.** Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999;94(4):595-9.
4. **Walker M, Garner P, Keely E.** Thrombosis in pregnancy: A Review. *J SOGC* 1998;20(10):943-52.
5. **Crowther MA, Kelton JG.** Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003;138(2):128-34.
6. **Kupfermanc MJ, Rimon E, Ascher-Landsberg J, et coll.** Perinatal outcome in women with severe pregnancy complications and multiple thrombophilias. *J Perinat Med* 2004;32(3):225-7.
7. **Ninet J.** The risk of maternal venous thromboembolism disease. Synopsis and definition of high-risk groups. *Ann Med Interne (Paris)* 2003;154(5-6):301-9.
8. **Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS.** Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):627S-44S.
9. **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et coll.** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1309-11.
10. **Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, et coll.** Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2003;163(6):694-8.
11. **Walker ID.** Arterial thromboembolism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):297-310.
12. **Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et coll.** Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(20):1439-44.
13. **Hague WM.** Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(3):459-69.
14. **Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, et coll.** Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (aps) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(8):729-34.
15. **Caron N.** Les mythes et les réalités entourant la prise d'aspirine par la femme enceinte. *Québec Pharmacie* 2003;50(6):439-42.
16. **Briggs G, Freeman R, Yaffe S.** *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.; 327-34, 357-60, 479-82, 644-7, 1359-60
17. **Chan WS, Anand S, Ginsberg JS.** Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160(2):191-6.
18. **DiSaia P.** Pregnancy and Delivery of a Patient with a Starr-Edwards Mitral Valve Prosthesis. *Obstet Gynecol* 1966;28:469-71.
19. **Hall JG, Pauli RM, Wilson KM.** Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68(1):122-40.
20. **Bowles L, Cohen H.** Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(3):471-89.
21. **Ramin SM, Ramin KD, Gilstrap LC.** Anticoagulants and thrombolytics during pregnancy. *Semin Perinatol* 1997;21(2):149-53.
22. **Bates S, Ginsberg J.** Anticoagulation during Pregnancy. In: Ginsberg JS, Hirsh J, ed. *Clinical Decisions in Thrombosis and Hemostasis*. Hamilton: B.C. Decker; 1998.
23. **Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et coll.** Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989;149(10):2233-6.
24. **Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, et coll.** Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61(2):197-203.
25. **Dahlman TC.** Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(4):1265-70.
26. **Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, et coll.** Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002;62(3):463-77.
27. **Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et coll.** Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332(20):1330-5.
28. **American Academy of Pediatrics.** "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics* 1997;99(2):268-78.