

Gestion des anticoagulants en péripartum

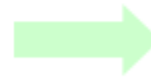
**D Chassard
Lyon**

CFP Nov 2012

Club de Périfœtologie



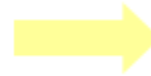
- TVP distale non idiopathique qui n'est pas survenue sous oestroprogestatifs ni au cours d'une précédente grossesse ni dans le post partum
- TVS +/- insuffisance veineuse
- Antécédent familial ≥ 1 antécédent chez un apparenté direct (fratrie et parents).
- Thrombose ovarienne



RISQUE THROMBOTIQUE FAIBLE

Facteurs de risque associés ≥ 2 points

- TVP proximale non idiopathique qui n'est pas survenue sous oestroprogestatifs ni au cours d'une précédente grossesse ni dans le post partum et dans un délai supérieur à 2 ans
- TVP distale idiopathique ou survenue sous oestroprogestatifs ou au cours d'une précédente grossesse ou du post partum
- Thrombose veineuse cérébrale survenue sous oestroprogestatifs ou au cours d'une précédente grossesse ou du post partum



RISQUE THROMBOTIQUE INTERMEDIAIRE

Facteurs de risque associés ≥ 2 points

- EP
- TVP proximale idiopathique ou survenue sous oestroprogestatifs ou au cours d'une précédente grossesse ou du post partum
- MTEV sous anticoagulant oral
- TVP proximale survenue < 2 ans



RISQUE THROMBOTIQUE ELEVE



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy

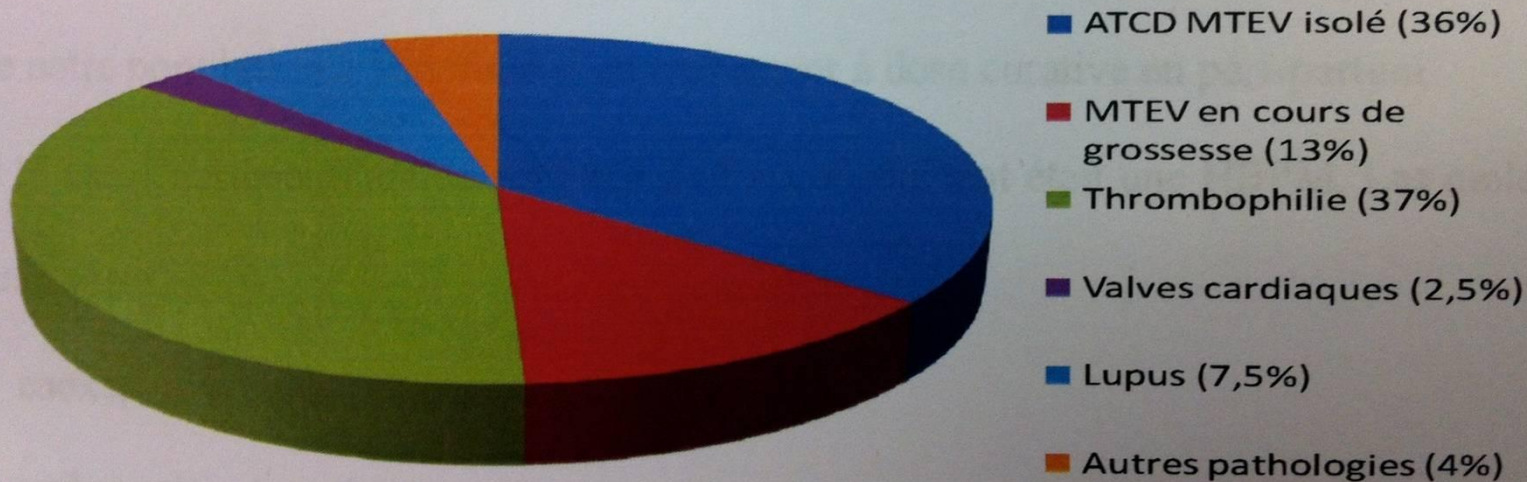
Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Fev 2012

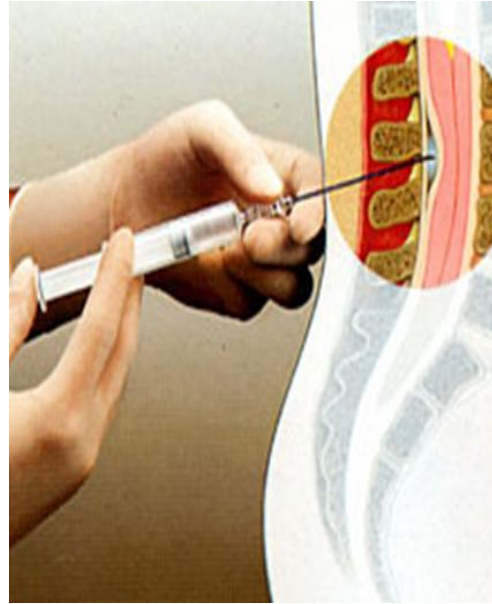
Exemple de cohorte (n=120)

HBPM en curatif et prophylactique

Figure 1



Gestion des AC en péripartum



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

Le niveau de risque ?

Hémorragie du post partum

Traitement préventif:

Anti-Xa bas non corrélé au risque hémorragique
risque hémorragique comparable aux parturientes non
traitées *Greaves, Thromb Haemost 2002*
Lenep, J Thromb Haemost 2011

Traitement curatif:

Anti-Xa élevé corrélé au risque hémorragique
Utilisation parfois nécessaire de protamine
16% d'HPréPartum et 37% HPostPartum (34 grossesses)
C. McLintock, BJOG 2009

Quel risque d'hématomes péri médullaires (75% épiduraux, 16% sous-arachnoïdiens)

- 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
Moen, Anesthesiology 2004
- Incidence avec APD: 0 à 0,5/100 000
Cook, BJA 2009

	Rachi A	APD
Risque spontané	1/ 250 000	1/ 150 000
HBPM	1/ 40 000	1/ 6 000

Horlocker, 1998

Règles de ponction péri médullaire

Pas d'anomalie constitutionnelle de l'hémostase ni de traitement interférant avec l'hémostase associés

Geste réalisé par un médecin expérimenté

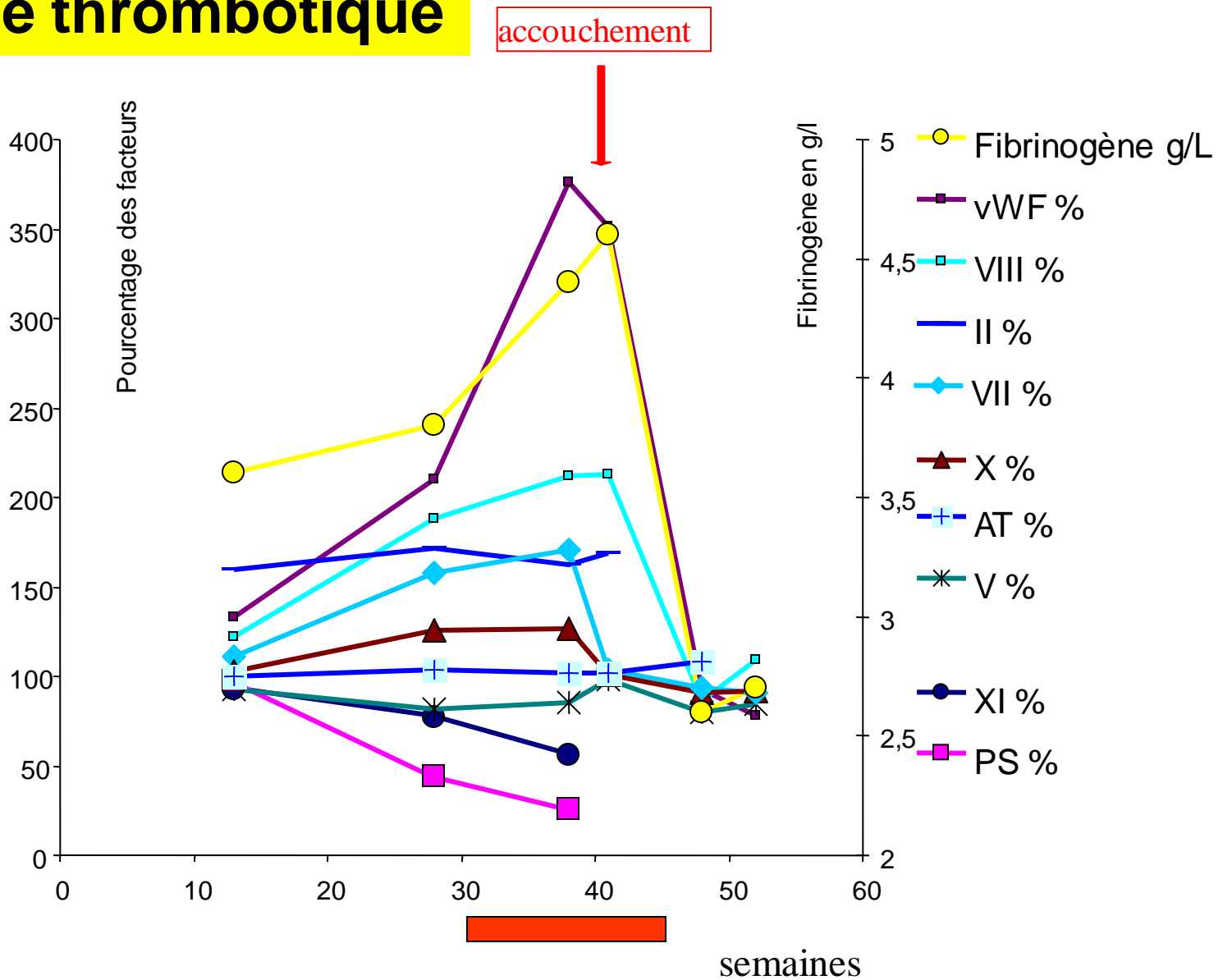
Préférer l'approche médiane à l'approche latérale

Préférer la rachianesthésie en ponction unique

Surveillance neurologique post-opératoire rigoureuse

Pas d'anesthésiques locaux pour l'analgésie postopératoire pour ne pas masquer des signes déficitaires moteurs

Risque thrombotique



Postpartum Maternal Mortality and Cesarean Delivery

Catherine Deneux-Tharaux, MD, MPH, Elodie Carmona, MPH, Marie-Hélène Bouvier-Colle, PhD, and Gérard Bréart, MD

VOL. 108, NO. 3, PART 1, SEPTEMBER 2006

OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Cause of death	Cases		
	Vaginal	Cesarean	All
All causes	38 (100.0)	27 (100.0)	65 (100.0)
Postpartum hemorrhage	19 (50.0)	6 (22.2)	25 (38.5)
Venous thromboembolism	3 (7.9)	7 (25.9)	10 (15.4)
Amniotic fluid embolism	10 (26.3)	3 (11.1)	13 (20.0)
Puerperal infection	1 (2.6)	4 (14.8)	5 (7.7)
Complication of anesthesia	1 (2.6)	4 (14.8)	5 (7.7)
Other*	4 (10.5)	3 (11.1)	7 (10.8)

Data are n (%).

Césarienne = facteur de risque

***La première étape est de réfléchir
si les AC sont vitaux (curatif)
ou non et si un arrêt plus
ou moins prolongé
est possible (prophylaxie)***

Valves cardiaques

Valve mécanique: curatif

- Relais **HBPM** jusqu'à 13 SA
- HBPM à dose curative X 2 injections/jour/12H
- Monitoring de l'activité anti-Xa: 2 dosages ≥ 1 UI/mL puis monitoring régulier
- Reprise des **AVK** après 13 SA ou reprise des HBPM
- ➡ 36-38^{eme} semaines avant l'accouchement puis **HNF** jusqu'à la phase active (>3 cm ?),

Valve à très haut risque thrombotique (mitrale, ATCDS ATE): association de **l'acide acétylsalicylique** 75 à 100 mg/jour + **AVK** tout le long grossesse

	Entre injection et pose APD	Entre retrait du Kt et reprise héparine
HNF s/c	12 h	6 à 12h
HNF IV	4h	6 à 8h
HBPM prophylactique	12h	4 à 6h
HBPM curative	24h	24h
AVK	INR<1.5	J3-5

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**).

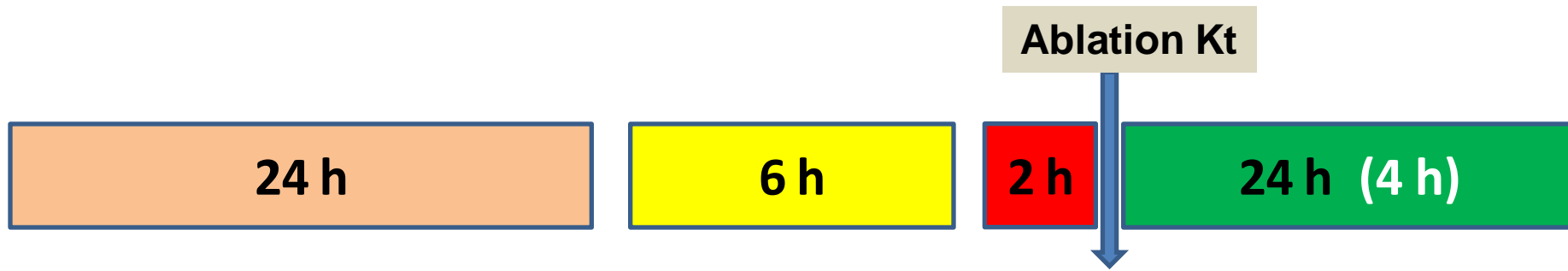
En l'absence de recul suffisant, il n'est pas recommandé d'effectuer une APM lorsque la prophylaxie anti-thrombotique est réalisée avec les molécules de dernière génération (*fondaparinux et danaparoïde*) (**accord professionnel**).

La reprise d'une HFN peut-elle être accélérée chez des patientes à risque fort ?...

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

Conséquences de ces recommandations



Curatif sous HBPM = 56 heures



Préventif sous HBPM = 26 heures



Préventif sous HFN i.v. = 18 heures



Audit of the peri-delivery use of unfractionated heparin in women on therapeutic low-molecular weight heparin

J. R. Lambert,¹ S. K. Austin,¹ D. Peebles²
and H. Cohen¹

¹Departments of Haematology and ²Obstetrics
and Gynaecology, University College London,
University College London Hospitals NHS
Foundation Trust, London, UK

Patients: therapeutic dose LMWH predelivery

Table 1. Fixed thromboprophylactic dose unfractionated heparin regimen.

Time	Action
Evening prior to planned delivery	Dose of LMWH (given 12 hourly) omitted UFH IVI started: 15 000 IU/24 h (no APTT monitoring)
4 h prior to delivery (when regular contractions, 4/10 min and 4 cm cervical dilation)	UFH infusion stopped
4 h after stopping UFH infusion	Epidural or spinal anaesthesia
2–6 h postdelivery	UFH recommenced
24 h postdelivery	UFH changed to LMWH (Dalteparin 75 units/kg 12 hourly SC or equivalent)
48 h postdelivery	LMWH increased at 48 h (Dalteparin 100 units/kg 12 hourly)
Day 3 onwards	Warfarin started on day 3 or 4 LMWH stopped when INR therapeutic on two consecutive days

La deuxième étape c'est la gestion de l'accouchement

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

Gestion du postpartum

Reprise rapide en tenant compte:

- Du cathéter de péridural/rachianesthésie
- Du risque thrombotique (valve +++)
- Et du risque d'hématome et du risque hémorragique

Pas d'AVK avant 2 jours (*pas de consensus*)

Le plus simple HBPM ou HNF

Durée 6 semaines à 3 mois selon pathologies/indications

**Grossesse sous HBPM
en prophylaxie:
à partir 38-39 SA**

Arrêt HBPM ?

Poursuite organisée des AC

Col favorable

**Expectative
sous HBPM/HNF
avec conseils
arrêt dernière injection
si contractions
ou RPMb**

Col favorable

**Déclenchement
(12 h après
HBPM)
mais risque césar**

Col défavorable

**expectative
sous HBPM/ HNF
avec conseils
arrêt dernière injection
si contractions
ou Rupt Prem Mb
Puis déclenchement**

**Grossesse sous
HBPM curatif**

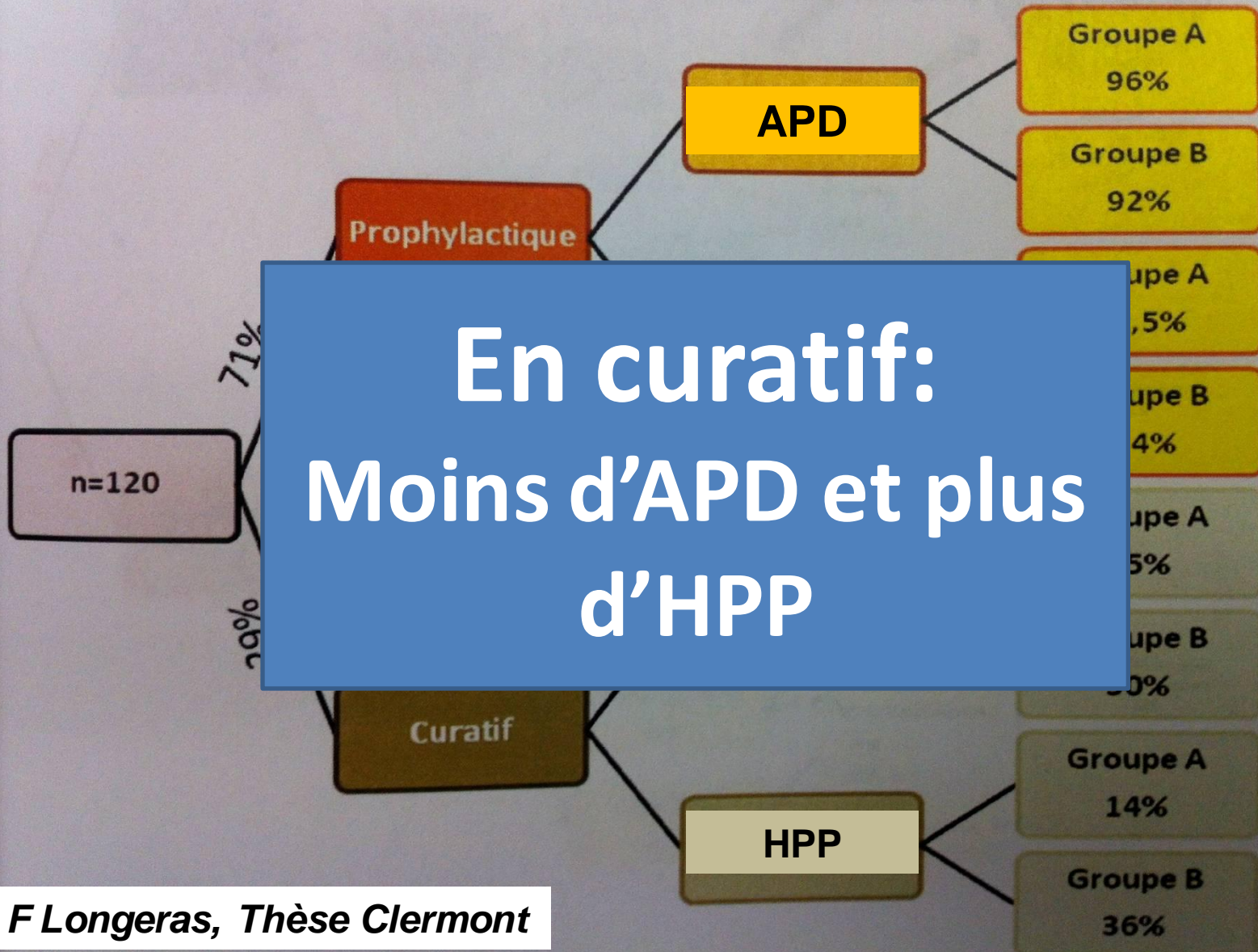
**Arrêt HBPM
à 38-39 SA**

**Déclenchement
24 h après
dernière injection
avec HNF iv**

**Poursuite
avec HNF à 38-39 SA
Si APD souhaitée
Ou souhaitable**

**Accouchement
Spontané
avec arrêt HNF
dès 1^{eres} contractions**

Un exemple de gestion « libérale »



Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin

BJOG 2009


Managed by C McLintock,^a LME McCowan,^b RA North^c

Planned delivery for all women. Vaginal delivery unless obstetric indications for a caesarean section.

Women on warfarin switching on to enoxaparin at 34–36 weeks gestation.


Induction of labour or elective caesarean section at 38 ± 1 weeks' gestation.

Last enoxaparin dose given 36 hours before induction of labour or caesarean section.

Start intravenous (iv) unfractionated heparin (1250 IU/hour,  6 hourly aPTT, target aPTT 2–3 × baseline) 24 hours before induction of labour or caesarean section. Since 2006, 5000 IU bolus unfractionated heparin is given as a loading dose.

Stop iv unfractionated heparin once in established labour or 6 hours prior to regional anaesthesia. Confirm aPTT returns to baseline before epidural catheter placement.

Postpartum anticoagulant management

4–6 hours post vaginal delivery or 6–12 hours post caesarean section, restart iv unfractionated heparin (500 IU/hour, no bolus dose, gradual increase over 24–48 hours to target aPTT)  and continue until INR > 2.

Restart warfarin on day 1 postpartum if an uncomplicated vaginal delivery or on days 2–3 if caesarean section

Delivery details

Induction of labour	26 (74%)
Vaginal delivery	23 (66%)
Caesarean section	12 (34%)
Regional analgesia/anaesthesia	14 (40%)
General anaesthesia	8 (23%)

Me B... F.... 28 ans

Valve mitrale mécanique à 9 ans

Remplacement en 2008 (24 ans)

Sous Préviscan 20 mg: ½ et ¼: INR stable à 3

Classe NHYA 1

Résultat échographie: bons

Troisième grossesse sous Préviscan

Relai prévu à la 36eme semaine avec calci 0,50 X 2 puis héparine PS

Mais RPM à la 32eme semaine

Arrêt immédiat des AVK

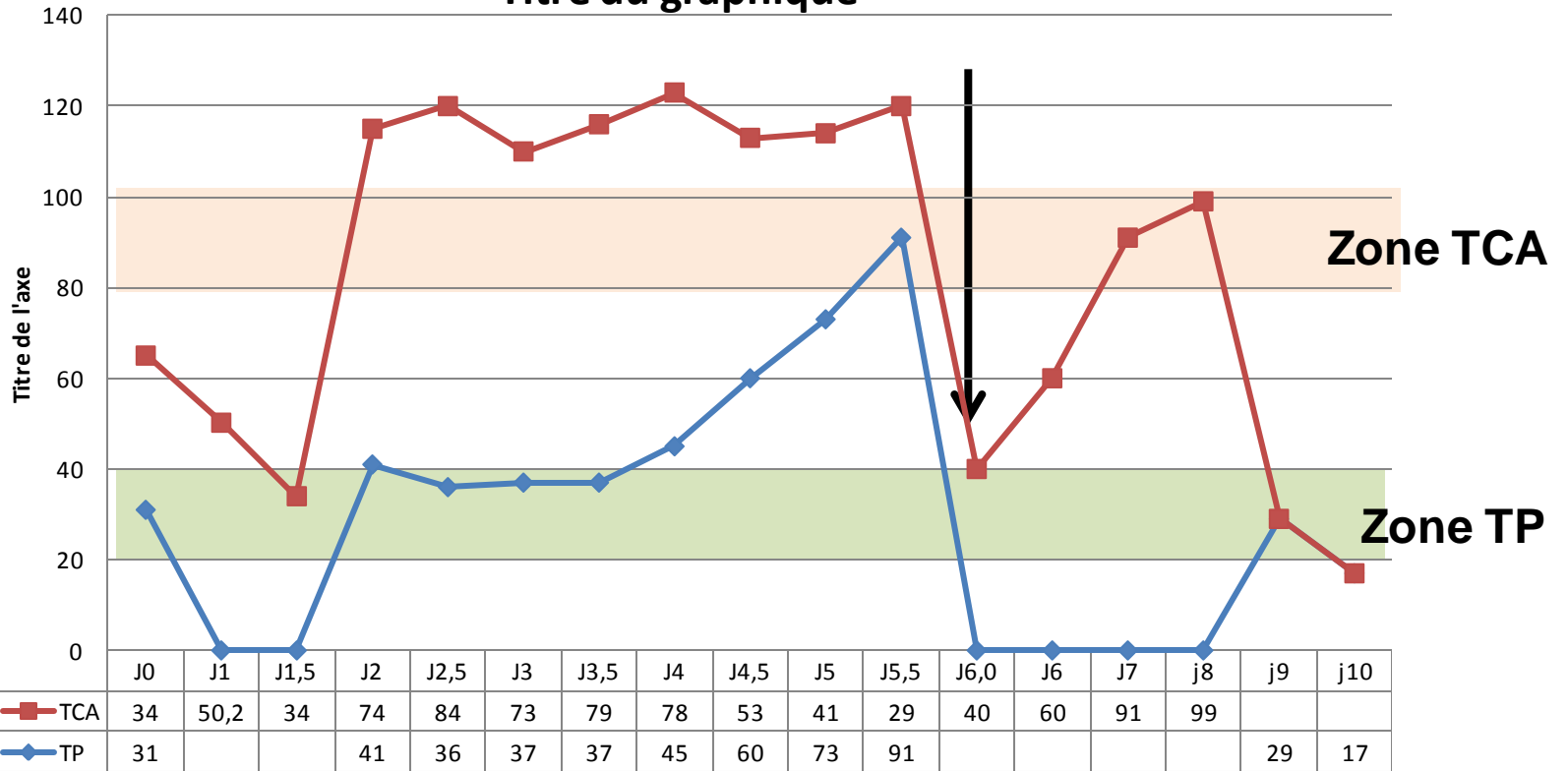
Introduction immédiate héparine PS

Quelques contractions: mise sous Tractocile

Mise sous ATBiotiques

Prévision de laisser accoucher après correction du TP

Titre du graphique



Vitesse héparine

→ 1,6

2.5

2.7

3.0

Héparine 25.000 vit 3: arrêt à 7h30

Mise sous syntocinon

APD à 13 h00 et AVB à 16h00

Reprise héparine à + 4 h et AVK à J1



CPP 2012

The 2nd International Congress on
Cardiac Problems in Pregnancy
17-20 May 2012, Berlin, Germany



Prothrombin complex concentrate and urgent cesarean delivery

Susana Manrique, Sonia Francés, M. Carmen Suescun,
Nuria Montferrer, Mario Roca

Vall d'Hebron Hospital. Barcelona. Spain



**mitral mechanical valve prosthese treated with
warfarin and aspirin 100 mg/24h.**

Conclusions

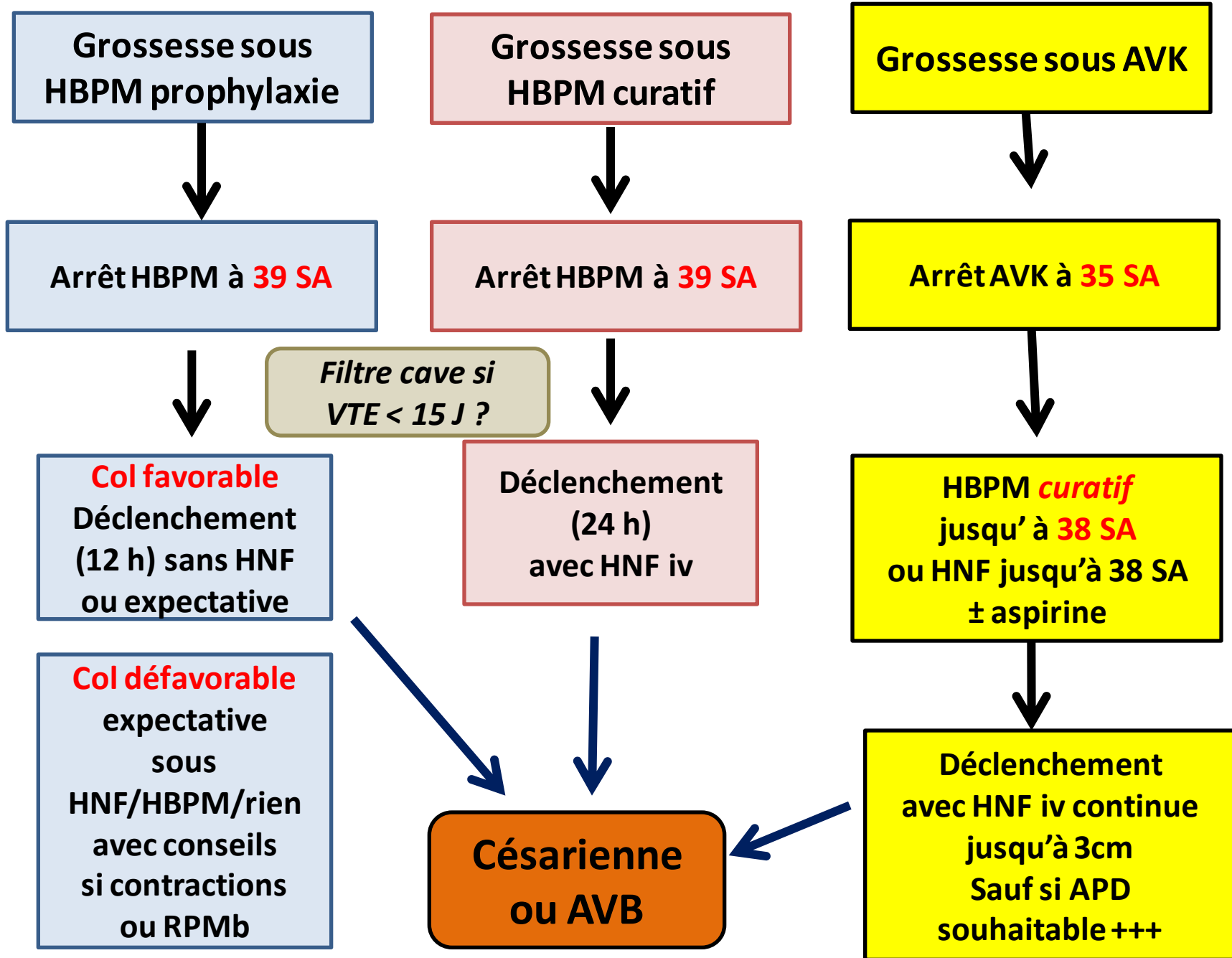
Sous HBPM en **prophylaxie**, une conduite libérale est possible

Sous HBPM en **curatif**, l'accès à une APD est plus difficile et le risque hémorragique plus important.

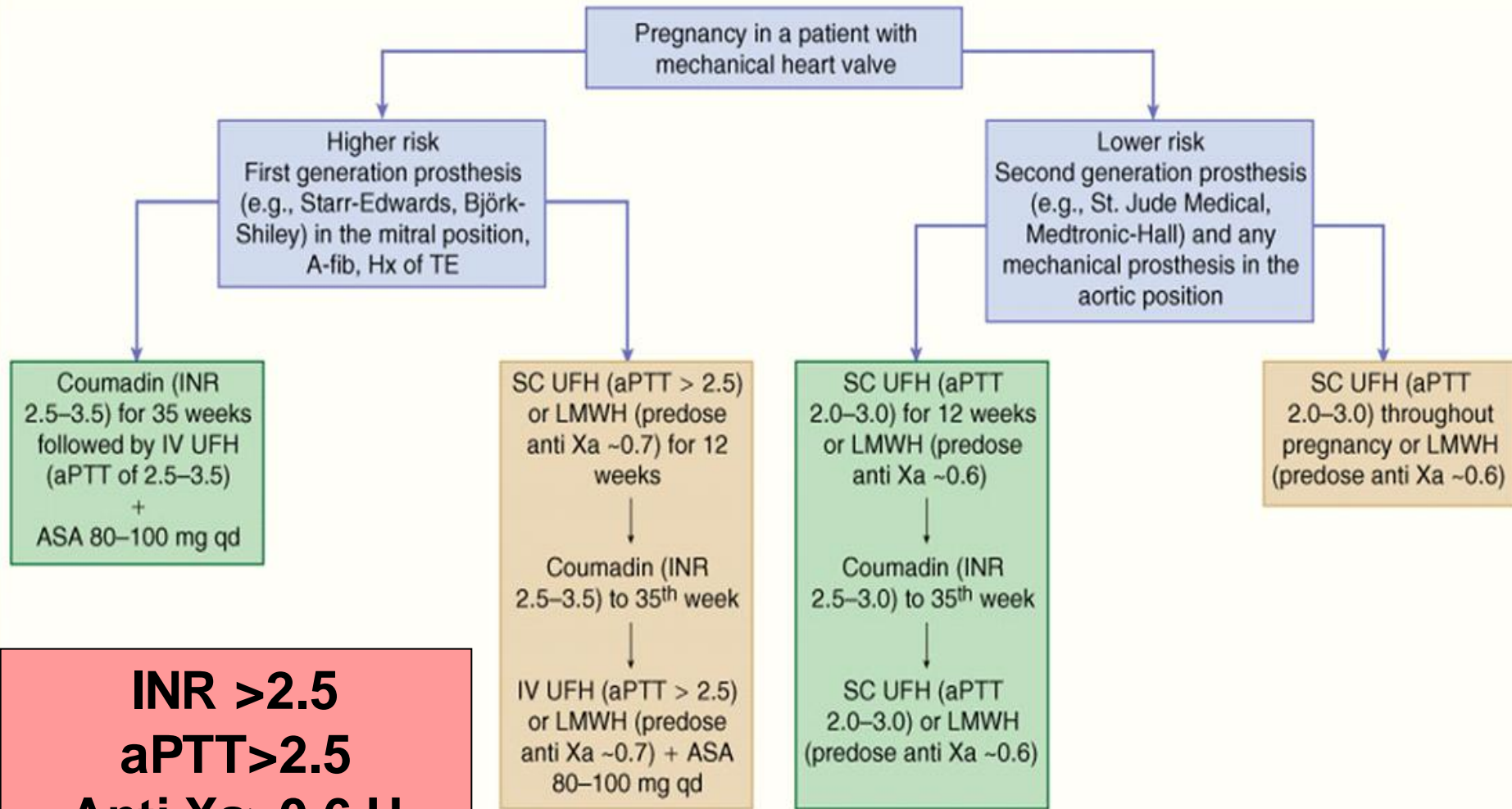
Sous HBPM en **curatif** le relai HNF/HBPM est une option contraignante mais qui ouvre plus de possibilité à la réalisation d'une APD

La gestion des patientes sous **AVK** est complexe surtout en urgence

La gestion de ces traitements doit **être anticipée et programmée** bien avant l'accouchement en terme de bénéfice/risque




Guidelines BMJ 2006



INR >2.5
aPTT >2.5
Anti Xa >0.6 U

Anticoag. efficace pdt la grossesse

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



CHEST Supplement
ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Fev 2012

Traitement = HBPM

Pharmacocinétique	Modifications de la grossesse	Impact sur la pharmacocinétique	Conséquences thérapeutiques
Distribution	↗ Volume plasmatique et de distribution	↘ Efficacité (substances hydrophiles ++)	↘ Baisse de l'activité antiXa
	↘ Albuminémie ↗ Antithrombine	Faible	Faibles
Métabolisme hépatique	Inhibition enzymatique	↘ Réactions de biotransformation	Faibles
Élimination Rénale	↗ Filtration glomérulaire	↗ Élimination rénale	↘ Demi-vie
Post-Partum	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**

Prélèvement 4 heures
après l'injection

Pharmacologie

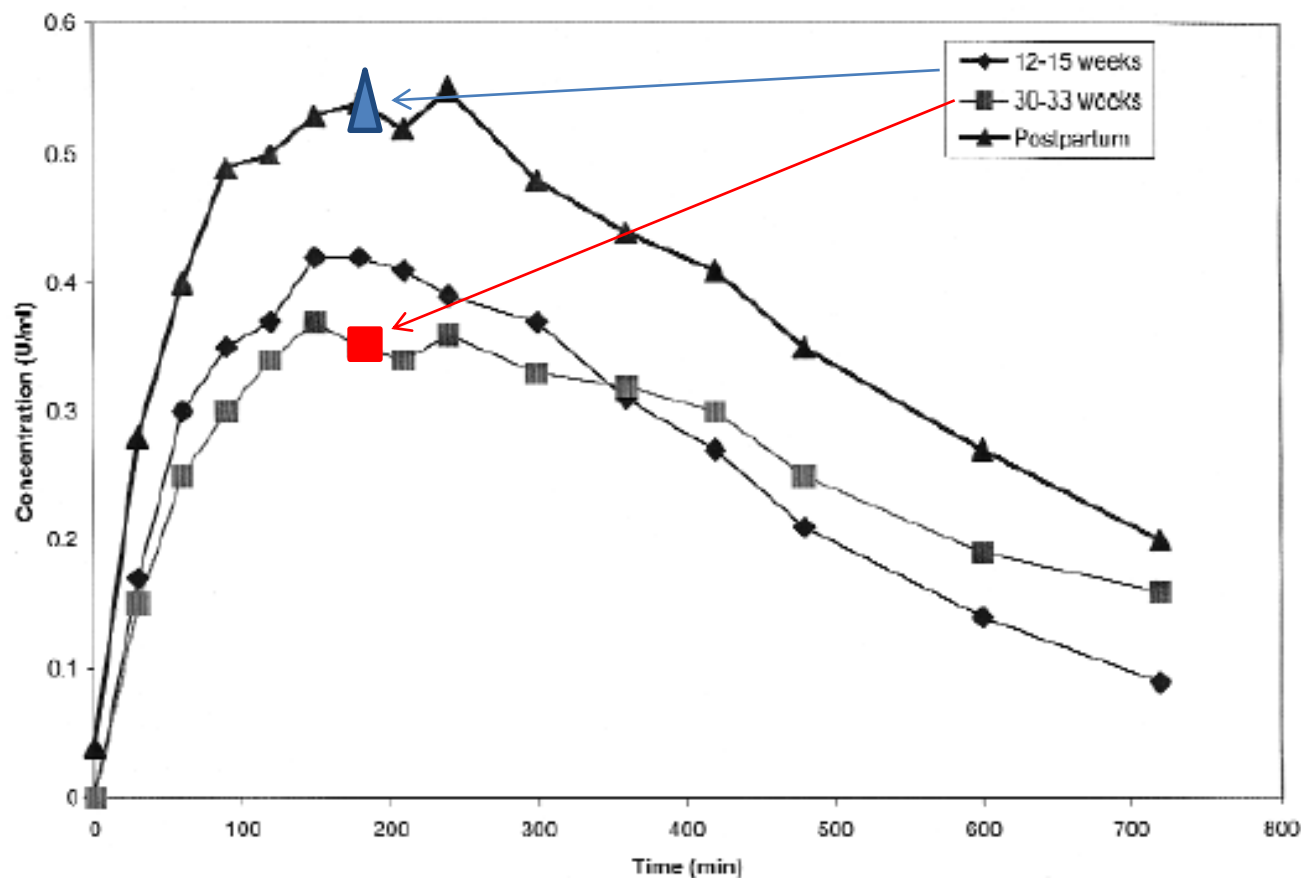


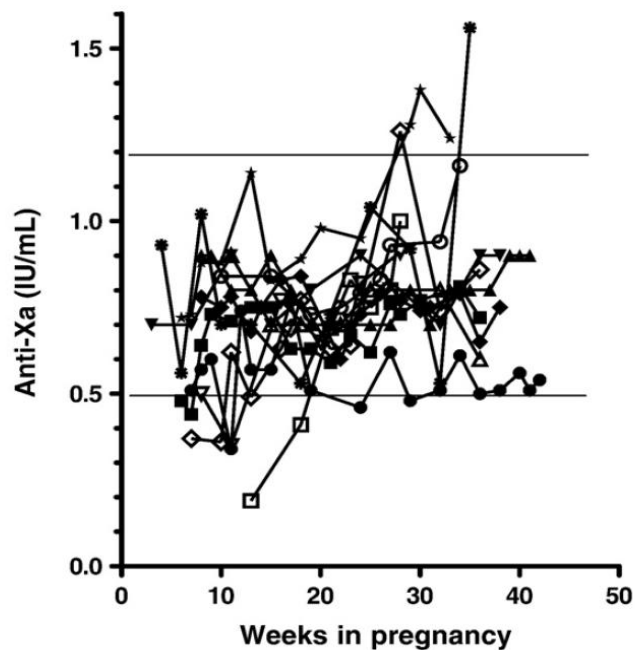
Fig 1. Mean anti-factor Xa activity after subcutaneous injection of 40 mg of enoxaparin sodium (4000 U) during early pregnancy, late pregnancy, and postpartum period in same 13 women.

Traitement	Préventif Dose prophylactique	Curatif Doses efficaces
Tératogénicité	Non démontrée	Non démontrée
Effets 2aires foëtaux	= 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

Recommendations for the management of valvular heart disease

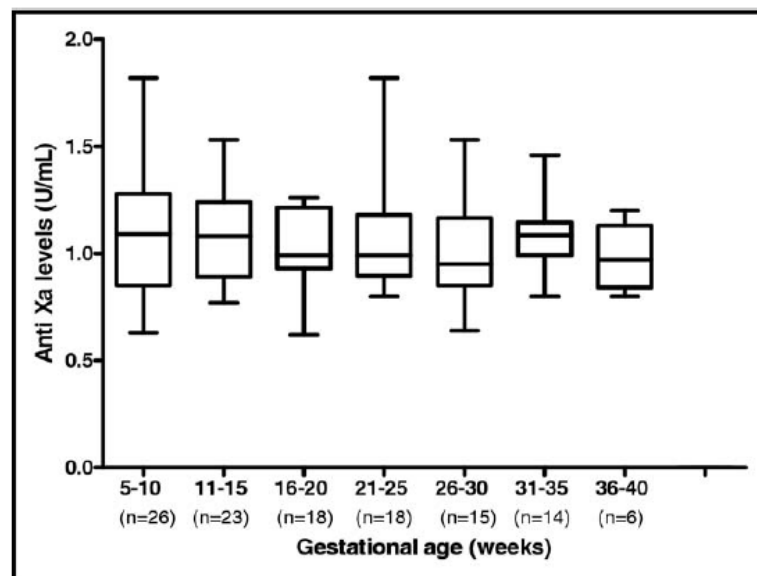
Recommendations	Class	Level
OAC should be discontinued and dose-adjusted UFH (a PTT $\geq 2 \times$ control) or adjusted-dose LMWH (target anti-Xa level 4-6 hours post-dose 0.8-1.2 U/mL) started at the 36 th week of gestation.	I	C
In pregnant women managed with LMWH, the 4-6 hours post-dose anti-Xa level should be assessed weekly.	I	C
LMWH should be replaced by intravenous UFH at least 36 hours before planned delivery. UFH should be continued until 4-6 hours before planned delivery and restarted 4-6 hours after delivery if there are no bleeding complications.	I	C

2 épisodes de thrombose
chez 12 grossesses avec valves
traitées par HBPM curatif



Objectif 0,5 à 1,2

1 épisode de thrombose
chez 33 grossesses avec valves
traitées par HBPM curatif



Objectif 1 à 1,2