

Titre: Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (**Highlow study**): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial.

Auteurs: I.M. Bistervels et coll.

Source: Lancet [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02128-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02128-6)

Type d'étude : Randomisée, contrôlée, non à l'aveugle, multicentrique (70), 4/2013-10/2020

Pays: surtout Pays Bas (46%) et France (35%) (1 centre Canadien: Hôpital d'Ottawa, 1% des femmes)

Buts : Comparer l'efficacité de deux doses d'HBPM pour la prévention de thrombo-embolie profonde (TEV)

Méthodologie: Randomisation 1/1 par centre et par bloc de 6 à dose d'**HBPM intermédiaire + ajustement pour le poids (I)** à 20, 30 sem, et en **PP ou HBPM à dose fixe standard*(S)**. Toutes anticoagulées pd 6 sem PP. Type d'HBPM selon le centre. Observance auto-rapportée.

Issue primaire d'efficacité : TEV (TPP, EP ou thrombose veineuse d'un site inhabituel), **symptomatique** et prouvée et confirmée par un comité indépendant (aveugle à la randomisation), pendant la grossesse et jusqu'à 6 sem PP. **Issue primaire de sécurité :** **Saignement majeur** défini selon l'ISTH : ante-partum et PP tardif (>24h PP ad 6 sem)(Placenta prævia nécessitant accouchement, DPPNI, saignement d'un organe "critique", diminution de > 20 Hb, nécessité de transfuser au moins 2 culots globulaire pour garder Hb >70-90, saignement menant au décès fœtal, néonatal ou maternel) ou saignement majeur en PP immédiat (transfusion ≥ 2 culots, saignement > 1000 ml, chirurgie nécessaire). Issues secondaires : composite des 3 éléments de l'issue primaire d'efficacité, TPS, composite TPS et TEV, ad 6 sem PP et 3 mois PP.

Inclusions : âge ≥ 18 ans, AP TEV objectivement confirmée à l'imagerie et âge gestationnel < 14 sem.

Exclusions : TEV antérieure provoquée par facteur de risque majeur, indication de dose thérapeutique, contre-indication à l'HBPM. **Statistiques :** Taille de l'échantillon calculée pour détecter 4-5% TEV ds le groupe dose standard avec diminution de 65% ds le groupe dose élevée (29 TEV au total), p bilatéral de 0,05 et puissance de 80%; analyse par intention de traiter et per-protocole ds les analyses secondaires;

*Exemple de dose intermédiaire: 70 à 100kg: Enoxaparine 10 000 un, Daltéparine 12 500 un, Tinzaparine 10 000 un. Dose standard fixe:< 100kg : Enoxaparine 4 000 un, Daltéparine 5 000un, Tinzaparine 3 500un

Résultats: 1339 grossesses dépistées, 1110 randomisées (555/groupe) mais 520 et 525 incluses pour l'issue de sécurité. 146 violations de protocole chez 138 femmes.

Caractéristiques de base équilibrées: randomisation à un AG moyen de 9,4sem, 46% sous HBPM avant la randomisation, délai moyen depuis la TVE : 5,5 ans, 58% TVE sous CO ou technique de reproduction, thrombophilie (non spécifiée) 25,6% (I) et 26,8% (S), 43 à 45% entre 50 et 70kg ou 70 à 100kg (ethnie non recherchée).

TEV: **Taux non statistiquement différent de TEV :** 2% (I) vs 3% (S), RR 0,69 IC 95% 0,32-1,47) en intention de traiter et 1% (I) vs 2% (S), RR 0,43 IC 95% 0,15-1,20 en per protocole.

Saignements majeurs : **Taux non statistiquement différent :** 4% vs 4%, RR1,16 IC 95% 0,65-2,09.

Pas de différence concernant le moment de la TVE ou du saignement.

Mais parmi les issues secondaires :

EP : ↓1 (<1%) ds groupe I vs 9 (2%) ds groupe S, RR 0,11 IC 95% 0,01-0,87 par ↓en PP (1 vs 7)

TPS : ↓ 3 (1%) ds groupe I vs 13 (2%) ds groupe S, RR 0,23 IC 95% 0,07-0,81 par ↓en PP (0 vs 11)

Semble avoir plus d'ecchymoses (48% vs 35%) et d'allergie type 4 (35% vs 22% ds le groupe I.

Discussion des auteurs : **Forces:** 1ère étude avec autant de femmes.

Limitations : Étude incapable d'identifier des groupes plus à risque que d'autres (ex : obésité); pas de placebo (mais ce serait non éthique); étude non faite à l'aveugle (mais important de connaître la dose pour l'accouchement); violations de protocole nombreuses (augmentation de l'efficacité de la dose intermédiaire dans l'analyse per protocole); observance auto-rapportée; biais de sélection possible (HBPM avant la randomisation, multiple participation); nombre d'évènements prévus non atteint après révision par le comité réviseur, mais ceci n'aurait pas changé la puissance de l'étude.

Conclusions des auteurs : Contrairement à la période avant l'accouchement, la dose intermédiaire semble être plus efficace en PP. Mais d'autres études sont nécessaires.

Discussion du groupe : Étude très attendue. Méthodologie classique et pragmatique. Dose plus qu'intermédiaire dans certains cas : ex pour 75kg, 12 500un de daltéparine correspond à **166un/kg !!** Dose moyenne d'HBPM non fournie. Il faut souligner le choix de la définition des saignements majeurs, basée sur la définition de l'ISTH. Cependant, le saignement sur placenta prævia et le DPPNI nous semble excessif car cela laisse entendre une relation dose-effet. Nous aurions aimé plus d'information sur la prise en charge à l'accouchement face à la péridurale (il semble que ce ne soit pas un enjeu en Europe), et les nombreuses TPS en PP: liées à des cathéters? les saignements et les transfusions? à la présence de thrombophilies? Le nombre est impressionnant. Ethnie des femmes non documentée (biais de sélection?). Nous remarquons aussi que le taux de **saignements majeurs** est supérieur à celui de récurrence de TEV...Le taux de violations de protocole est trop élevé pour donner à cette étude une mention de validité interne élevée. Donc validités interne et externe bonnes.

Conclusions : Plutôt que de donner une dose intermédiaire en PP à toutes les femmes avec antécédent de TVE, nous préférons adapter notre décision à chaque situation, en attendant la future étude axée sur le PP.