

SEPTEMBRE 2016

BON USAGE DES ANTITHROMBOTIQUES



Afin de contribuer au bon usage des antithrombotiques, la Commission du Médicament et des dispositifs médicaux de l'AP-HP (COMEDIMS) a souhaité faciliter la mise à disposition de ces recommandations sur le bon usage des antithrombotiques par une application smartphone pour que les professionnels de santé aient à portée de main l'information essentielle sur ces médicaments.

Les antithrombotiques, notamment les anticoagulants oraux, appartiennent à la classe de médicaments à l'origine de la première cause d'effets indésirables graves et la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables (ANSM. Les anticoagulants en France 2014 : états des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014). Ils sont à l'origine d'hémorragies qui peuvent être très sévères, parfois mortelles, auxquelles sont confrontés régulièrement les professionnels de santé. Ces situations peuvent être évitées en respectant strictement des recommandations de bon usage qui peuvent être assez complexes selon le médicament prescrit. Le bon usage de ces médicaments doit contribuer à traiter et à prévenir de façon efficace les événements thrombo-emboliques et réduire au maximum le risque hémorragique.

Avec l'application « Reco Thromboses » informez-vous sur la physiologie et les antithrombotiques, sur la prise en charge par les antithrombotiques des pathologies cardio-vasculaires, de la maladie thrombo-embolique veineuse. Sachez comment agir chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal, en cas de poids extrême, chez la femme enceinte, en cas d'accident iatrogène ou d'intervention chirurgicale. Sachez quelles informations transmettre dans le cadre de l'Education Thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux.

Ces « Reco Thromboses » ont été conçues à l'initiative du groupe « Thrombose » du Groupe Hospitalier Universitaire Paris Centre (Cochin - Hôtel Dieu – Broca) et de la COMEDIMS de l'AP-HP. Elles ont été rédigées par des médecins spécialistes du domaine et ont été validées par la COMEDIMS de l'AP-HP. La conception graphique et éditoriale a été réalisée par le secrétariat scientifique de la COMEDIMS du Service Évaluation Pharmaceutique et Bon Usage de l'AGEPS (Agence générale des équipements et produits de santé). Les développements informatiques ont été réalisés par l'équipe WIND de la DSI de l'AP-HP.

Vous pouvez télécharger l'application sur :

- Apple store en cliquant ici 

- Google Play en cliquant ici 

- Version internet en cliquant ICI
(site optimisé pour la version Internet Explorer 11 et les versions supérieures, firefox, safari...)

COMITE DE REDACTION

- Coordinateur : Pr. Marc SAMAMA
- Membres du groupe Thrombose Cochin – Hôtel Dieu : Pr. Jérôme ALEXANDRE, Dr. Rui BATISTA, Pr. Jacques BLACHER, Dr. Jacqueline CONARD , Dr. Thomas DREVILLON, Dr. Florence DUMAS, Pr. Joseph EMMERICH, Dr. Claire FLAUJAC , Pr. Michaela FONTENAY, Dr. Anne GODIER, Dr. Isabelle GOUIN, Pr. Olivier HANON , Dr. Marie-Hélène HORELLOU, Pr. Véronique LE GUERN , Pr. Claire LE JEUNNE, Dr. Christine LORUT, Pr. Guy MEYER, Pr. Geneviève PLU-BUREAU, Pr. Marie-Pierre REVEL, Dr. Nadia ROSENCHER, Pr. Olivier SANCHEZ, Dr. Tali-Anne SZWEBEL , Pr. Olivier VARENNE, Dr. Alexandra YANNOUSOS
- Hôpital Saint Antoine (Education thérapeutique) : Dr. Marie ANTIGNAC*, Ernesto BRITO**, Diane DE TERLINE*, Pr. Aron Ariel COHEN**
 - * Service de pharmacie - hôpital St Antoine
 - ** Service de cardiologie - hôpital St Antoine
- Pr. Philippe LECHAT (président COMEDIMS AP-HP), Dr. Isabelle FUSIER

COMITE DE RELECTURE

- Groupe COMEDIMS AP-HP « médicaments anticoagulants » : Dr. Laure ALZIEU, Dr. Annick ANKRI, Dr. Marie ANTIGNAC, Dr. Patrick BOCQUET, Dr. Rozenn CLEMENT, Dr. Bernard CHOLLEY, Pr. Aron Ariel COHEN, Dr. Ornella CONORT, Pr. Eric DAUGAS, Dr. Ludovic DROUET, Dr. Barnabas GELLEN, Dr. Ratiba HADDAD, Pr. Patrick HENRY, Dr. Isabelle JOLIVET, Pr. Philippe LABRUNE, Dr. Isabelle LOPEZ, Dr. Juliette OLIARY, Dr. Emmanuelle PAPY, Dr. Martine POSTAIRE, Dr. Murielle PÉCAL, Dr. Brigitte SABATIER , Pr. Daniel SIDI.

CONCEPTION EDITORIALE ET GRAPHIQUE

AGEPS (Agence générale des équipements et produits de santé) de l'AP-HP et le secrétariat scientifique de la COMEDIMS (Service Évaluation Pharmaceutique et Bon Usage).

AVERTISSEMENT

Ces recommandations ont été conçues à l'initiative du groupe « Thrombose » du Groupe Hospitalier Hôpitaux Universitaires Paris-Centre (Cochin Hôtel-Dieu, Broca) et de la COMEDIMS de l'AP-HP et pour contribuer au bon usage des antithrombotiques par les internes et des praticiens de l'AP-HP. Elles ont été rédigées par des médecins spécialistes du domaine, et ont été validées par la COMEDIMS de l'AP-HP. Elles ne se substituent pas aux décisions cliniques des praticiens qui demeurent responsables de leurs prescriptions en toutes circonstances. L'AP-HP ne saurait être tenue responsable de tout préjudice, direct ou indirect, de quelque nature que ce soit, résultant de l'utilisation, même partielle, des informations de ces recommandations. L'AP-HP détient le copyright de ces recommandations.

Licence Créative Commons : CC-BY-NC-SA.



Sommaire

1. Physiologie et antithrombotiques.....	7
1.1 Rappel de la physiologie de l'hémostase	7
1.2 Les traitements antiplaquettaires	9
1.2.1 Inhibiteurs de la voie du TxA2	10
1.2.2 Inhibiteurs de la voie de l'ADP.....	10
1.2.3 Inhibiteurs des récepteurs plaquettaires du fibrinogène (anti-GPIIb/IIIa)	10
1.3 Les traitements anticoagulants	11
1.3.1 Les héparines et le pentasaccharide	11
1.3.2 Le danaparoïde sodique	13
1.3.3 La bivalirudine	13
1.3.4 Les antivitamines K (AVK).....	13
1.3.5 Les anticoagulants oraux directs (AOD) : apixaban, edoxaban, rivaroxaban et dabigatran	14
2. Pathologie cardio-vasculaire	23
2.1 Fibrillation atriale	23
2.2 Syndromes coronaires aigus et traitements anti thrombotiques	24
2.2.1 Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA-ST-)	24
2.2.2 Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA-ST+) traité par angioplastie primaire.....	25
2.2.3 Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA-ST+) traité par fibrinolyse IV.....	25
2.3 Antithrombotiques et cardiopathie ischémique stable	26
2.4 Maladie cérébrovasculaire et maladie vasculaire périphérique et traitements antithrombotiques	26
2.5 Antithrombotiques et prévention cardiovasculaire primaire	26
3. Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).....	28
3.1 Prévention en chirurgie.....	28
3.1.1 Prévention en chirurgie hors orthopédie.....	28
3.1.2 Prévention en chirurgie orthopédique.....	31
3.2 Prévention en médecine	33
3.3 Stratégies diagnostiques d'une thrombose veineuse profonde (TVP).....	35
3.4 Stratégie thérapeutique à la phase aiguë	36
3.5 Situations spécifiques (gynécologie et oncologie)	45
3.5.1 Maladie veineuse thromboembolique et gynécologie	45

3.5.2	Maladie veineuse thromboembolique et oncologie	47
3.6	Recherche de thrombophilie	48
4.	Terrains particuliers	51
4.1	Personnes âgées >75 ans	51
4.1.1	Anticoagulant chez le sujet âgé en cas de fibrillation atriale (> 75 ans)	51
4.1.2	Modalités de prescription des AVK chez le sujet âgé.....	52
4.1.3	Modalités de prescription des anticoagulants oraux directs chez le sujet âgé.....	54
4.2	Obstétrique : SAPL et grossesse	54
4.2.1	Prise en charge pratique dans 4 situations différentes.....	56
4.3	Insuffisance rénale sévère	57
4.4	Poids extrêmes	58
4.4.1	Obésité	58
4.4.2	Maigreur extrême, Cachexie	58
5.	Gestion des antithrombotiques, gestion des accidents et de l'arrêt des antithrombotiques pour procédure	59
5.1	Les antiplaquettaires	59
5.2	Héparines	60
5.2.1	Intervention urgente à risque hémorragique chez un patient sous héparines	60
5.2.2	Hémorragie modérée ou majeure sous héparines	60
5.2.3	Thrombopénies induites par l'héparine ou par une HBPM.....	60
5.3	Antivitamine K (AVK)	60
5.3.1	Geste invasif à risque hémorragique : arrêt, relais éventuel et reprises des AVK.....	60
5.3.2	Gestion des accidents et de l'arrêt des anti-thrombotiques pour procédure : AVK.....	61
5.4	Anticoagulants oraux directs.....	65
5.4.1	Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par AOD	65
5.4.2	Saignement chez un patient traité par AOD	70
6.	Éducation Thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux	72
6.1	Les messages d'éducation	72
6.1.1	Comprendre et connaître son traitement.....	72
6.1.2	Gérer son traitement au quotidien	72
6.1.3	Maîtriser la surveillance et les situations à risque	72
6.2	Les outils de l'éducation.....	73
6.2.1	Les documents.....	73
6.2.2	La reformulation.....	73
6.2.3	L'évaluation de l'observance.....	73

7. Bibliographie74

Annexe 1 : Abréviations

Annexe 2 : Liste des tableaux et des figures

1. Physiologie et antithrombotiques

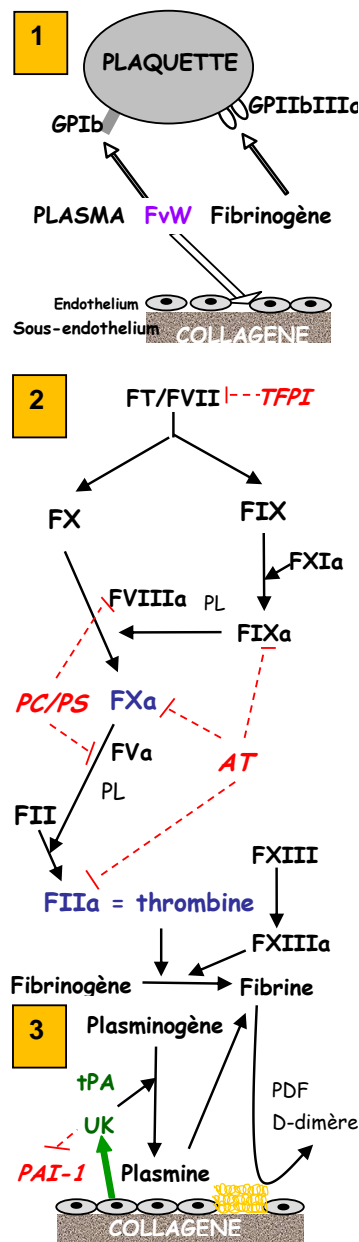
La prévention et le traitement des thromboses artérielles et veineuses requièrent l'utilisation de molécules anti-thrombotiques spécifiques :

- **les antiplaquettaires** sont utilisés dans le traitement et la prévention des thromboses artérielles,
- **les anticoagulants** (héparines, antivitamines K, anticoagulants oraux non antivitamine K) sont administrés dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses, ainsi qu'en pathologie artérielle,
- **les fibrinolytiques** sont utilisés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral ischémique, et de l'embolie pulmonaire à haut risque pour lyser rapidement le thrombus.

1.1 Rappel de la physiologie de l'hémostase

L'hémostase a pour fonction de préserver l'intégrité vasculaire, et comporte trois étapes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. Les principaux acteurs mis en jeu sont la paroi vasculaire, les plaquettes et des protéines activatrices ou inhibitrices de la coagulation (figure 1).

Figure 1. Rappel des trois étapes de la physiologie de l'hémostase



1 Hémostase primaire, 2 : coagulation, 3 : fibrinolyse. FvW : facteur von Willebrand, FT : facteur tissulaire, TFPI : tissue factor pathway inhibitor, tPA : activateur tissulaire du plasminogène, UK : urokinase, PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène, PDF : produits de dégradation de la fibrine, AT : antithrombine, PC/PS : protéine C/protéine S, GPIb : glycoprotéine membranaire Ib, GPIIb/IIIa : complexe glycoprotéique membranaire IIb/IIIa. PL phospholipides.

La phase initiale de l'hémostase primaire débute par le recrutement des plaquettes sur le sous-endothélium exposé lors d'une brèche vasculaire ou d'une rupture de plaque d'athérome. Le FvW sert de pont entre son récepteur la glycoprotéine Ib (GPIb) sur la plaquette et le collagène du sous-endothélium. Il en résulte une phase d'activation plaquettaire. La formation d'un agrégat plaquettaire dépend de l'interaction entre le fibrinogène et son récepteur plaquettaire, la glycoprotéine IIb-IIIa (GPIIb-IIIa). L'exposition des phospholipides (PL) chargés négativement à la

surface des plaquettes activées constitue le support de l'activité procoagulante des plaquettes sur lequel vont s'activer les complexes enzymatiques de la coagulation.

La coagulation consolide l'agrégat plaquettaire grâce à la génération de thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine. Elle est initiée par la formation du complexe FT-FVIIa qui génère les premières traces de thrombine. Celles-ci amplifient la réaction en activant les plaquettes, le FV, le FVIII et le FXI. Le complexe FT-FVIIa active simultanément le FIX et le FX fixés sur les PL de la membrane des plaquettes activées. Le FIXa (en présence de FVIIIa, PL et Ca^{2+} = complexe tenase) et le FXa (en présence de FVa, PL et Ca^{2+} = complexe prothrombinase) activent ensuite leurs substrats respectifs, les FX et FII. Le FII devient thrombine (IIa) pour transformer le fibrinogène en fibrine. Les principaux inhibiteurs de la coagulation, l'AT et le système PC/PS et le TFPI sont les régulateurs négatifs de la coagulation. L'AT inhibe à la fois les FIXa, Xa, XIa, IIa et le TFPI inhibe le facteur VIIa lié au FT. La thrombine active la PC qui, en présence de son cofacteur la PS, inhibe les FVa et VIIIa.

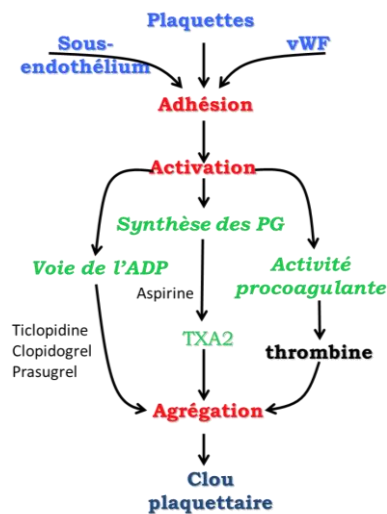
La fibrinolyse intervient de façon physiologique pour assurer la réperméabilisation d'un vaisseau, après formation d'un thrombus. La plasmine, issue de la protéolyse du plasminogène soit par le tPA soit par l'urokinase, va protéolyser la fibrine, mais aussi le fibrinogène et les FV et VIII de la coagulation. Il en résulte la formation des produits de dégradation de la fibrine (D-Dimères) et du fibrinogène. Des inhibiteurs de la fibrinolyse tels que PAI-1 empêche la dissémination du phénomène, au-delà du thrombus.

1.2 Les traitements antiplaquettaires

Les plaquettes peuvent être activées par différents agonistes (collagène, thrombine) lors de la rupture des plaques d'athérome, induisant la synthèse et la libération de substances proagrégantes, principalement l'adénosine diphosphate (ADP) et le thromboxane A2 (TxA2) qui amplifient le processus d'activation. Cette activation modifie la conformation du récepteur plaquettaire du fibrinogène, la GPIIb/IIIa, qui peut alors se lier au fibrinogène entraînant ainsi la formation d'agrégats plaquettaires. Les médicaments antiplaquettaires actuellement utilisés dans la prévention et le traitement de la thrombose artérielle sont des inhibiteurs (figure 2) :

- de la voie du TxA2 dont la cible est la cyclo-oxygénase 1 (COX1) ou
- de la voie de l'ADP ou
- des récepteurs plaquettaires du fibrinogène (anti-GPIIb/IIIa).

Figure 2. Lieu d'action des antiplaquettaires : voie des prostaglandines, voie de l'ADP



vWF : facteur von Willebrand, ADP : adénosine diphosphate, PG : prostaglandine, TXA2 : thromboxane A2

1.2.1 Inhibiteurs de la voie du TxA2

L'acide acétylsalicylique, aspirine est le principal inhibiteur de la voie du TxA2. Il induit une inhibition irréversible de la COX1 plaquettaire, bloquant ainsi la synthèse du TxA2 (puissant agoniste plaquettaire). Comme les plaquettes sont dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas resynthétiser la COX1 et l'effet inhibiteur de l'aspirine persiste jusqu'au renouvellement des plaquettes (7 à 10 jours).

1.2.2 Inhibiteurs de la voie de l'ADP

Ticlopidine = Ticlid[®], clopidogrel = Plavix[®] et prasugrel = Efiend[®] sont des thiényopyridines qui inhibent la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) sur l'un de ses 3 récepteurs plaquettaires (P2Y12) par un mécanisme compétitif et irréversible. Le Ticagrelor = Brilique[®] appartient à la famille des cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP) qui inhibe de façon réversible non pas la fixation de l'ADP à P2Y12 mais la transduction du signal de ce récepteur.

Ces inhibiteurs de la voie de l'ADP s'administrent par voie orale. Le clopidogrel et le prasugrel sont des pro-drogues qui doivent être métabolisées par le foie pour devenir actives. Il faut 3 à 4 jours de traitement pour atteindre l'équilibre mais une dose de charge permet de réduire ce délai. Le prasugrel, bien qu'étant une prodrogue de même que le clopidogrel, a une biotransformation plus efficace que le clopidogrel. Le ticagrelor est actif directement et est de plus métabolisé par le foie en métabolite également actif.

1.2.3 Inhibiteurs des récepteurs plaquettaires du fibrinogène (anti-GPIIb/IIIa)

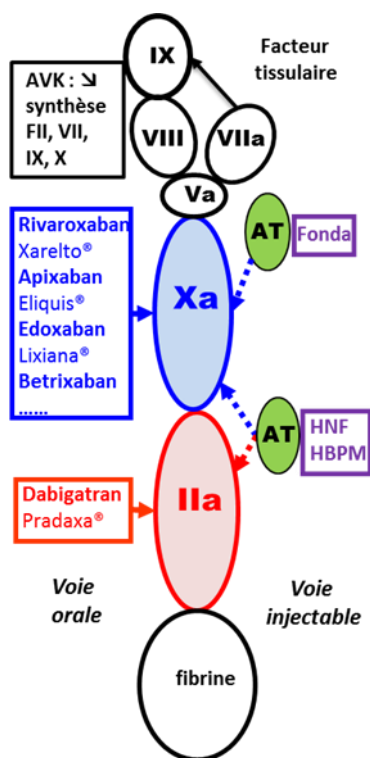
- abciximab = RéoPro[®] est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain qui, en inhibant la fixation du fibrinogène sur la GPIIb/IIIa, empêche l'agrégation irréversible des plaquettes.
- eptifibatide = Integrilin[®], un heptapeptide cyclique et tirofiban = Agrastat[®], un mimétique non peptidique, sont utilisés dans les SCA-ST pour éviter les infarctus du myocarde mais aussi dans les STEMI. Ils sont administrés par voie IV en association avec héparine + aspirine.

- Les anti-GPIIb/IIIa dont l'usage est réservé au SAMU peuvent induire des thrombopénies en quelques heures qui nécessitent une surveillance de la numération plaquettaire.

1.3 Les traitements anticoagulants

Les anticoagulants actuellement disponibles comportent des anticoagulants parentéraux (héparine non fractionnée ou HNF, héparines de bas poids moléculaire ou HBPM, pentasaccharide, danaparotide sodique, bivalirudine), et des anticoagulants oraux : antivitamines K (AVK) ou anticoagulants oraux directs (AOD) à action spécifique directe anti-Xa ou anti-IIa. Les anticoagulants parentéraux d'action rapide sont utilisés sur des périodes courtes en pré, post opératoire ou à la phase aiguë des accidents thromboemboliques artériels et veineux, en attendant l'efficacité des antivitamines K (AVK). De nouvelles molécules de synthèse chimique ayant des cibles spécifiques, les AOD, actives par voie orale, d'action rapide, sans surveillance biologique ont été développées : le rivaroxaban (anti-Xa), l'apixaban (anti-Xa), l'édoxaban (anti-Xa) et le dabigatran étexilate (anti-IIa) (figure 3).

Figure 3. Mode d'action des différents anticoagulants



1.3.1 Les héparines et le pentasaccharide

Les héparines (héparines de bas poids moléculaire, héparine non fractionnée) et le pentasaccharide ont une action anticoagulante indirecte en accélérant par 1000 la vitesse d'inactivation des enzymes de la coagulation par l'AT. Elles se fixent à l'AT par une structure de 5 sucres (pentasaccharide) et modifient sa conformation. Une chaîne d'héparine de plus de 18

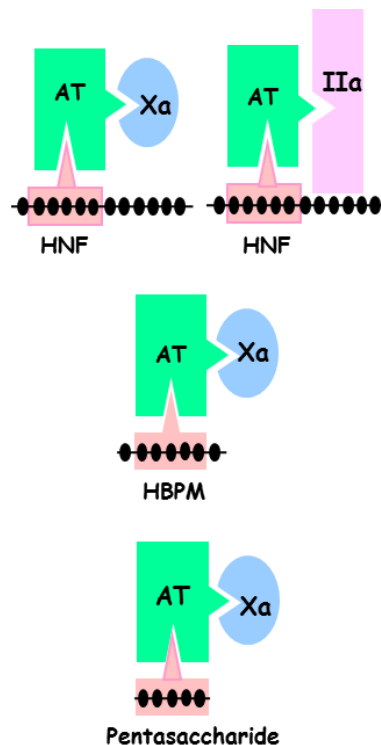
monosaccharides possède des activités anti-IIa et anti-Xa comparables *via* l'AT, alors qu'une chaîne plus courte a une activité anti-Xa préférentielle (figure 4).

L'héparine non fractionnée (HNF) est un polysaccharide sulfaté naturel extrait de l'intestin de porc. C'est un mélange de molécules de poids moléculaire variable (4000 à 30000 Da). L'HNF est clivée par une héparinase hépatique et éliminée en partie par les reins, ce qui explique le risque de surdosage en cas d'insuffisance hépatique et rénale sévère (moindre que dans le cas des HBPM). Elle est administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Sa $\frac{1}{2}$ vie est de 90 minutes environ en IV. L'HNF a des activités anti-IIa et anti-Xa équivalentes et allonge le TCA.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont obtenues par fragmentation de l'HNF. Elles se lient moins que l'HNF aux protéines plasmatiques d'où une moindre variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique (1 à 2 injections sous-cutanées par jour, sans surveillance biologique sauf cas particulier,). Leur $\frac{1}{2}$ vie est environ deux fois plus longue que celle de l'HNF (2-4h). Elles sont éliminées presque exclusivement par voie rénale, ce qui explique le risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale.

Le fondaparinux (pentasaccharide) est une molécule de synthèse constituée de l'enchaînement des 5 sucres nécessaires à la liaison de l'héparine à l'AT. Il inhibe sélectivement le facteur Xa. Le pic de concentration plasmatique (Cmax) est atteint 2 à 3 heures après 1 injection unique sous-cutanée. L'élimination est rénale. Chez l'insuffisant rénal, le sujet âgé et les patients < 50 kg, la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est plus longue.

Figure 4. Représentation schématique du mode d'action des HNF, HBPM et pentasaccharide



1.3.2 Le danaparoiide sodique

Le *danaparoiide sodique* est un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire extraits de la muqueuse intestinale de porc. Il renferme du sulfate d'héparane, du sulfate de dermatane et une faible quantité de sulfate de chondroïtine. Il est caractérisé par un rapport d'activité anti-Xa-anti-IIa élevé (>20).

1.3.3 La bivalirudine

La *bivalirudine* est un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine qui se lie à la fois au site catalytique et à l'exosite de liaison des anions de la thrombine. Elle est administrée par voie intraveineuse.

1.3.4 Les antivitamines K (AVK)

Les facteurs vitamine (vit) K-dépendants (FII, VII, X, IX, PC et PS) deviennent actifs dans le foie grâce à l'activité d'une carboxylase, qui, en carboxylant leurs acides glutamiques, les rend actifs sur la coagulation. Cette enzyme a pour cofacteur la vit K réduite. Les AVK empêchent la réduction de la vit K.

On distingue deux sous-classes d'AVK, les dérivés coumariniques (warfarine=Coumadine®, acénocoumarol=Sintrom®) et les dérivés de l'indanedione (fluindione= Previscan®) (tableau I). Cette distinction n'a d'intérêt en pratique clinique qu'en cas d'allergie ou de résistance à une classe. Sur le plan pharmacocinétique, on distingue les AVK à $\frac{1}{2}$ vie courte, inférieure à 24h (acénocoumarol), et les AVK à $\frac{1}{2}$ vie longue, supérieure à 24 h (warfarine et fluindione). Tous les AVK se prescrivent en une prise quotidienne, les AVK à $\frac{1}{2}$ vie longue permettent d'obtenir un effet anticoagulant plus stable (tableau I). Les AVK sont métabolisés par le foie *via* le cytochrome P450 (CYP2C9). Il existe un déterminisme génétique de la résistance ou de l'hypersensibilité aux AVK, lié à des polymorphismes de ce cytochrome.

Tableau 1. Principales caractéristiques des AVK**AVK ½ vie courte**

AVK ½ vie courte	
Molécule DCI (ND)	Acénocoumarol (Sintrom® Mini-Sintrom®)
Dosage	cp 4 mg cp 1 mg
½ vie élimination	8 h
Délai d'action	18-24h
Dose initiale	4 mg
Posologie moyenne	4-8 mg/j
Durée d'action	48-96 h

AVK ½ vie longue

AVK ½ vie longue		
Molécule DCI (ND)	fluindione (Préviscan®)	warfarine (Coumadine®)
Dosage	cp 20 mg	cp 2 et 5 mg
½ vie élimination	31 h	35 à 45 h
Délai d'action	24-48h	36h
Dose initiale	20 mg	5 mg
Posologie moyenne	20-40 mg/j	4-10 mg/j
Durée d'action	48-72 h	96-120 h

1.3.5 Les anticoagulants oraux directs (AOD) : apixaban, edoxaban, rivaroxaban et dabigatran

Les principales caractéristiques des anticoagulants oraux non antivitamines K sont rappelées dans le **tableau II**. Ils sont tous obtenus par synthèse chimique et ont des cibles spécifiques, soit anti-Xa sélectif (apixaban, edoxaban, rivaroxaban,), soit anti-IIa (dabigatran). Ils ont une action directe et ne nécessitent pas de liaison à l'antithrombine (**figure 3**). Ils sont absorbés par voie orale, d'action immédiate. Le dabigatran éxetilate est une prodrogue du dabigatran. Après administration orale le dabigatran éxetilate est converti en dabigatran. L'élimination du dabigatran est essentiellement rénale (80%), 35% pour le rivaroxaban, 25% pour l'apixaban, 50% pour l'edoxaban. Toutes ces molécules sont contre-indiquées en présence d'une insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine (ClCr) calculée par la formule de Cockcroft : < 30 mL/min pour le dabigatran. L'apixaban, l'edoxaban et le rivaroxaban, ne sont pas recommandés en cas de ClCr < 15 mL/min, et utilisés avec prudence ou à plus faible dose en cas de ClCr entre 15 et 29 mL/min. Ces molécules sont toutes des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp), l'apixaban, l'edoxaban et le rivaroxaban, sont des substrats du cytochrome P450 (notamment des isoformes CYP3A4 et 3A5) : l'association aux inhibiteurs de la Pgp tels que le kétoconazole, le ritonavir, le vérapamil, le tacrolimus est contre-indiquée car augmente la concentration de ces molécules.

Tableau II. Principales caractéristiques des anticoagulants oraux directs

- Anti-Xa

Apixaban (Eliquis®)

	Apixaban (Eliquis®)
Origine	Synthèse chimique
Mécanisme d'action	Anti-Xa
Administration	Per os
Biodisponibilité	66%
Délai d'action	Court
Tmax	2 h
½ vie	8-15h
Métabolisme	Cytochrome 3A4, P Glycoprotéine
Non recommandé	Transaminases > 2N ou Bilirubine > 1,5N
Elimination	27% rénale
Contre-indication	Clairance créatinine < 15 mL/min
Association médicamenteuse contre-indiquée	kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, tacrolimus
Association médicamenteuse prudente	diltiazem, naproxène, amiodarone, verapamil, quinidine
Antidote spécifique	Oui, non disponible**

Edoxaban (Lixiana®)

	Edoxaban (Lixiana®)
Origine	Synthèse chimique
Mécanisme	Anti-Xa

d'action	
Administration	Per os
Biodisponibilité	62%
Délai d'action	Court
Tmax	1-2 h
½ vie	10-14h
Métabolisme	Cytochrome 3A4, P Glycoprotéine
Non recommandé	Transaminases > 2N ou Bilirubine > 1,5N
Elimination	35% rénale
Contre-indication	Clairance créatinine < 15 mL/min
Association médicamenteuse contre-indiquée	kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, tacrolimus
Association médicamenteuse prudente	Clarithromycine erythromycine amiodarone, dronedarone verapamil, quinidine
Antidote spécifique	Oui, non disponible**

Rivaroxaban (Xarelto®)

	Rivaroxaban (Xarelto®)
Origine	Synthèse chimique
Mécanisme d'action	Anti-Xa
Administration	Per os
Biodisponibilité	80-100%
Délai d'action	Court
Tmax	2-4h
½ vie	7-13h
Métabolisme	Cytochrome 3A4, P Glycoprotéine

Non recommandé	Transaminases > 2N ou Bilirubine > 1,5N
Elimination	66% rénale (33% inactif)
Contre-indication	Clairance créatinine < 15 mL/min
Association médicamenteuse contre-indiquée	kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, tacrolimus
Association médicamenteuse prudente	
Antidote spécifique	Oui, non disponible**

**Un antidote non spécifique des anti-Xa, l'andexanet alpha est en cours de développement

- **Anti-IIa**

Dabigatran (Pradaxa®)

	Dabigatran (Pradaxa®)
Origine	Synthèse chimique
Mécanisme d'action	Anti-IIa
Administration	Per os
Biodisponibilité	6,5%, stable Prodrogue : dabigatran étéxilate → dabigatran
Délai d'action	Court
½ vie	12-17h
Métabolisme	P Glycoprotéine
Non recommandé	Transaminases > 2N ou Bilirubine > 1,5N
Elimination	80% rénale
Contre-indication	Clairance créatinine < 30 mL/min
Association médicamenteuse contre-indiquée	kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, tacrolimus

Association médicamenteuse prudente	amiodarone, quinidine, verapamil
Antidote spécifique	Oui* Hémodialyse

*Un antidote du dabigatran, idarucizumab (Praxbind®) est disponible au cas par cas dans le cadre du dispositif post-ATU dans l'attente de l'évaluation par la commission de transparence et son inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. Une étude de phase III est en cours, les premiers résultats ayant mis en évidence une efficacité de l'antidote associée néanmoins à une mortalité de 20% (Pollack CV et al 2015). D'autres données seront nécessaires pour confirmer la sécurité de ce produit.

Les principales indications des AOD sont :

- la prévention des thromboses veineuses après prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG)
- le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et la prévention de leur récurrence
- la prévention des complications thromboemboliques au cours de la fibrillation auriculaire (FA).
- Le syndrome coronaire aigu en complément du traitement usuel antiplaquettaire (rivaroxaban seulement)

Tableau III. Indications et posologies des anticoagulants oraux directs

- **Prévention chirurgie orthopédique**

- **Apixaban (Eliquis®)**

Posologie usuelle	5 mg/jour en 2 prises par jour de 2,5 mg ; débuter 12 à 24 h après l'intervention
Durée	32 à 38 jours dans la PTH 10 à 14 jours dans la PTG
Adaptation posologie	-

- **Rivaroxaban (Xarelto®)**

Posologie usuelle	10 mg/jour en 1 prise par jour ; débuter 6 à 10 h après l'intervention
Durée	5 semaines dans la PTH 2 semaines dans la PTG
Adaptation posologie	-

- **Dabigatran (Pradaxa®)**

Posologie usuelle	110 mg une fois : débuter 1 à 4 h après l'intervention : puis 220 mg/jour en 1 prise par jour
Durée	28 à 35 jours dans la PTH 10 jours dans la PTG
Adaptation posologie	<p>↘ dose à 150 mg/jour en 1 prise par jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Si <i>Insuffisance rénale (IR) modérée</i> . Si <i>> 75 ans</i> . Si <i>association avec amiodarone, quinidine ou vérapamil</i> <p>↘ dose à 75 mg/jour en 1 prise par jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si <i>IR modérée + vérapamil</i>

- **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récives**

- **Apixaban (Eliquis®)**

Posologie usuelle	. Jour 1 -7 : 20 mg/jour en 2 prises par jour de 10 mg . Jours 8 et suivants : 10 mg/jour en 2 prises par jour de 5 mg . Après 6 mois : 5 mg/jour en 2 prises par jour de 2,5 mg
Adaptation posologie	-

- **Edoxaban (Lixiana®)**

Posologie usuelle	. Jour 1-5 : anticoagulant Voie parentérale . Jour 6 et suivants : 60 mg/jour en 1 prise par jour
Adaptation posologie	. Jour 6 et suivants : ↘ dose à 30 mg/jour en 1 prise par jour : . <i>si insuffisance rénale modérée ou sévère</i> . <i>si association avec Ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole</i> . <i>si poids ≤ 60 kg</i>

- **Rivaroxaban (Xarelto®)**

Posologie usuelle	. Jours 1-21 : 30 mg/jour en 2 prises par jour de 15 mg . Jour 22 et suivants : 20 mg/jour en 1 prise par jour
Adaptation posologie	. Jours 1-21 : 30 mg/jour en 2 prises par jour de 15 mg . Jour 22 et suivants : ↘ 15 mg/jour en 1 prise par jour : . <i>si insuffisance rénale modérée ou sévère</i>

- **Dabigatran (Pradaxa®)**

Posologie usuelle	<ul style="list-style-type: none"> . Jour 1-5 : anticoagulant voie parentérale . Jour 6 et suivants : 300 mg/jour en 2 prises par jour de 150 mg
Adaptation posologie	<ul style="list-style-type: none"> . Jour 6 et suivants : ↘ dose à 220 mg/jour en 2 prises par jour de 110 mg . <i>si > 80 ans</i> . <i>si association vérapamil</i> <p>Selon risque thrombotique et risque de saignement 300 mg/jour ou 220 mg/jour en 2 prises par jour de 150 mg ou 110 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> . <i>si insuffisance rénale modérée</i> . <i>75-80 ans</i> . <i>si gastrite, oesophagite, reflux gastro-oesophagien</i> . <i>si ↗ risque de saignement</i>

- **Fibrillation atriale**

- **Apixaban (Eliquis®)**

Posologie usuelle	10 mg/jour en 2 prises par jour de 5 mg
Adaptation posologie	<ul style="list-style-type: none"> ↘ dose à 5 mg/jour en 2 prises par jour de 2,5 mg : . <i>si insuffisance rénale sévère</i> . <i>si ≥ 80 ans et poids ≤ 60 kg</i> . <i>si ≥ 80 ans et créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 μmoles/L)</i> . <i>si Poids ≤ 60 kg et créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 μmoles/L)</i>

- **Edoxaban (Lixiana®)**

Posologie usuelle	60 mg/jour en 1 prise par jour
Adaptation posologie	<p>↘ dose à 30 mg/jour en 1 prise par jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> . si insuffisance rénale modérée ou sévère . si association avec Cyclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole . si poids ≤ 60 kg

- **Rivaroxaban (Xarelto®)**

Posologie usuelle	20 mg/jour en 1 prise par jour
Adaptation posologie	<p>↘ dose à 15 mg/jour en 1 prise par jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> . si insuffisance rénale modérée ou sévère

- **Dabigatran (Pradaxa®)**

Posologie usuelle	300 mg/jour en 2 prises par jour de 150 mg
Adaptation posologie	<p>↘ dose à 220 mg/jour en 2 prises de 110 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> . si > 80 ans . si association vérapamil <p>Selon risque thrombotique et risque de saignement 300 mg/jour ou 220 mg/jour en 2 prises par jour de 150 mg ou 110 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> . si insuffisance rénale modérée . 75-80 ans . si gastrite, oesophagite, reflux gastro-oesophagien . si ↗ risque de saignement

- **Syndrome coronaire aigu**

- **Rivaroxaban (Xarelto®)**

Posologie usuelle	5 mg/jour en 2 prises par jour de 2,5 mg
Adaptation posologie	-

2. Pathologie cardio-vasculaire

2.1 Fibrillation atriale

- trouble du rythme cardiaque le plus fréquent,
- augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique,
- multiplie par deux le risque de mortalité,
- peut être responsable de décompensation cardiaque chez des patients avec cardiopathie stabilisée.

Vu l'augmentation du risque thromboembolique en cas de fibrillation atriale, la question d'un traitement anti thrombotique prophylactique doit être posée systématiquement. La stratégie de prévention du risque thromboembolique, chez un patient en fibrillation atriale, dépend des facteurs de risque thromboembolique associés (différencier haut risque et bas risque). Deux scores sont actuellement utilisés pour quantifier le risque vasculaire cérébral des patients avec fibrillation atriale et font référence en la matière : le score CHADS₂ (tableau IV) et le score CHA₂DS₂-VASc (tableau V).

Tableau IV. Score CHADS₂

Lettre	Facteurs de risque	Score
C	Insuffisance cardiaque/dysfonction VG	1
H	HTA	1
A	Age ≥ 75 ans	1
D	Diabète	1
S₂	antécédent d'AVC / AIT / événement thromboembolique	2
Score maximal		6

VG : ventricule gauche, HTA : Hypertension artérielle, AVC : accident vasculaire cérébrale, AIT : accident ischémique transitoire

Tableau V. Score CHA₂DS₂-VASc

Lettre	Facteurs de risque	Score
C	Insuffisance cardiaque congestive/dysfonction VG	1
H	HTA	1
A₂	Age ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S₂	antécédent d'AVC / AIT /	2

	événement thromboembolique	
V	antécédent de maladie vasculaire (IDM, artériopathie périphérique)	1
A	Age compris entre 65 et 74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1
Score maximal		9

VG : ventricule gauche, HTA : Hypertension artérielle, AVC : accident vasculaire cérébral, AIT : accident ischémique transitoire, IDM : infarctus du myocarde

Stratégie en fonction du scoring :

- score CHADS₂ ≥ 2 : indication d'un traitement par anticoagulants oraux,
- score CHADS₂ < 2 : utilisation du score CHA₂DS₂-VASc,
 - si score CHA₂DS₂-VASc = 1 : indication aux anticoagulants oraux ou à l'aspirine 75 à 325 mg/jour (anticoagulant oral préféré).
 - Si score CHA₂DS₂-VASc = 0 ou score 1 chez une femme: aucun traitement antithrombotique ou aspirine 75 à 325 mg/jour (aucun traitement préféré).

Le raffinement du rapport bénéfice/risque peut faire intervenir le score de risque hémorragique HAS-BLED qui permet partiellement d'identifier une majoration du risque hémorragique. Un score > 3 indique un haut risque hémorragique (> 8.4), nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière du traitement anticoagulant. (tableau VI).

Tableau VI. Score de risque hémorragique HAS-BLED

Lettre	Caractéristiques cliniques	Nombre de points
H	HTA	1
A	Anomalie de la fonction rénale et hépatique (1 point chacun)	1 ou 2
S	Accident vasculaire cérébral	1
B	Hémorragie préalable	1
L	INR labile	1
E	Sujets âgés de plus de 65 ans	1
D	Médicaments interférents ou alcool (1 point chacun)	1 ou 2
Score maximal		9

2.2 Syndromes coronaires aigus et traitements anti thrombotiques

2.2.1 Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA-ST-)

- Traitement antiplaquettaire

- aspirine (bolus 150 - 300 mg PO ou 80-150 mg IV puis 75 - 100 mg/jour),
- ticagrelor 180 mg puis 90 mgx2/jour ou prasugrel 60 mg puis 10 mg/jour (après la coronarographie),
- clopidogrel (avec dose de charge de 600 mg PO puis 75mg/jour) en l'absence de ticagrelor ou prasugrel.
- Eventuellement, abciximab en association à la bithérapie anti-agrégante plaquettaire durant l'angioplastie en cas de thrombus volumineux.
- Pas d'anti-GPIIb/IIIa en upstream ; pas de prasugrel avant coronarographie.

➤ Anticoagulation

- héparine non fractionnée, HBPM,
- ou bivalirudine : 0,75 mg/kg bolus, suivi par 1,75 mg/kg/h pendant au maximum 4 heures,
- ou fondaparinux : 85 UI/kg, ou 60 UI/kg si anti GpIIb/IIIa. Attention si stratégie invasive (refaire HNF car risque de thrombose coronaire/cathéter).

2.2.2 **Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA-ST+) traité par angioplastie primaire**

➤ Traitement antiplaquettaire

- aspirine dans tous les cas sauf allergie (bolus 150 - 300 mg PO ou 80-150mg IV puis 75 - 100 mg/jour),
- prasugrel 60 mg PO puis 10 mg/jour et Ticagrelor 180 mg PO puis 90 mg x2/jour doivent être privilégiés par rapport au Clopidogrel (hors contre-indication) avant la coronarographie,
- clopidogrel (avec dose de charge de 600 mg dès que possible) en l'absence de ticagrelor/prasugrel avant la coronarographie,
- anti GpIIb/IIIa en cas de thrombus volumineux ou en bailout devant un no reflow.

➤ Anticoagulation

- bivalirudine,
- HBPM : enoxaparine 50 UI/kg bolus IV,
- ou héparine non fractionnée.

2.2.3 **Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA-ST+) traité par fibrinolyse IV**

➤ Traitement antiplaquettaire

- aspirine dans tous les cas,
- clopidogrel (avec dose de charge de 600 mg dès que possible),
- prasugrel et ticagrelor sont contre indiqués,
- anti GpIIb-IIIa sont contre indiqués.

➤ Fibrinolyse IV en respectant les contre-indications

- tenecteplase simple bolus IV :
 - 30 mg si < 60 kg
 - 35 mg si ≤ 60 kg et < 70 kg
 - 40 mg si ≤ 70 kg et < 80 kg
 - 45 mg si ≤ 80 kg et < 90 kg
 - 50 mg si ≥ 90 kg

➤ Anticoagulation

- HBPM de première intention

Patients < 75 ans : enoxaparine 3000 UI AXa IV bolus puis 1 mg/kg SC / 12 h.

Patients ≥ 75 ans : pas de bolus; 0,75 mg/kg SC /12 h

Patients avec clairance de la créatinine < 30 mL/min, une seule dose SC/ 24 h.

- ou héparine non fractionnée.
- bivalirudine contre indiquée
- fondaparinux si fibrinolyse avec streptokinase

Maintien d'une double anti-agrégation plaquettaire dans tous les cas dans les 12 mois suivant un syndrome coronaire aigu.

2.3 Antithrombotiques et cardiopathie ischémique stable

- Dans tous les cas, maintien d'une monothérapie par antiplaquettaire :
 - aspirine 75 à 150 mg/jour,
 - ou clopidogrel 75 mg/jour.
- Dans les suites d'une revascularisation par angioplastie avec mise en place d'un stent :
 - association aspirine 75 mg + clopidogrel 75 mg pendant au moins un mois après la mise en place d'un **stent nu**.
 - association aspirine 75 mg + clopidogrel 75 mg pendant au moins six mois à un an après la mise en place d'un **stent actif**.

2.4 Maladie cérébrovasculaire et maladie vasculaire périphérique et traitements antithrombotiques

- Indication à une monothérapie antiplaquettaire :
 - aspirine 75 à 325 mg/jour,
 - ou clopidogrel 75 mg/jour.

2.5 Antithrombotiques et prévention cardiovasculaire primaire

➤ Pas d'indication systématique d'antiplaquettaire,
Antiplaquettaire au long cours à discuter au cas par cas en fonction du bénéfice attendu et du risque induit.

3. Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)

3.1 Prévention en chirurgie

3.1.1 Prévention en chirurgie hors orthopédie

(Selon RPC SFAR 2004)

Tableau VII. Niveau de risque de thrombose (chirurgical et/ou patient)

Le risque élevé domine qu'il soit chirurgical ou patient

Risque lié à la chirurgie	Risque lié au patient	Niveau de risque
Chirurgie abdominale non majeure : appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale Chirurgie de la surrenale, urétéroscopie et chirurgie de l'uretère, chirurgie endoscopique de la vessie et de la prostate, IVG, curetage, bartholinite, conisation	Absence de facteur de risque	Faible
Chirurgie carcinologique du sein Coelioscopie > 60 min, Laparotomie exploratrice, Dissection étendue et/ou hémorragique Durée opératoire anormalement prolongée. Urgences	Age > 40 ans Oestroprogestatifs Cardiopathie décompensée Alitement opératoire > 4 jours Varices Insuffisance veineuse majeure Infection péri-opératoire Post-partum (6 à 8 semaines) Obésité	Modéré

Neurochirurgie Traumatisme médullaire Chirurgie pour cancer pelvien (utérus, col, ovaire) Chirurgie abdominale majeure (foie, pancréas, colon, MICI ou cancer) Chirurgie bariatrique Chirurgie urologique (rein, prostate, vessie, curage ganglionnaire) Résection pulmonaire Chirurgie Aorte ou vasculaire des MI Abdominoplastie	Cancer actuel ou évolutif Antécédents de MTEV Paralysie des membres inférieurs Hypercoagulabilité acquise (anticoagulant circulant (ACC)) ou constitutionnelle	Elevé
--	---	--------------

Tableau VIII. Stratégies thérapeutiques en fonction des risques de thrombose et hémorragique

Stratégies thérapeutiques en fonction du risque	Risque Hémorragique faible	Risque Hémorragique élevé hémorragie cérébrale hémorragie non contrôlée
Risque Thrombose modéré	enoxaparine (Lovenox®) 0,2 mL/j / 20 mg/2000 UI AXa nadroparine (Fraxiparine®) 0,3 mL/j /2850 UI AXa daltéparine (Fragmine®) 2500 UI AXa/j tinzaparine (Innohep®) 2500 UI AXa/j ou BAT	BAT (bas anti-thrombose)
Risque Thrombose élevé	enoxaparine (Lovenox®) 0,4 mL/j / 40 mg/j /4000 UI AXa nadroparine (Fraxiparine®) 38 (J1 et J2) puis 57 UI Axa/kg daltéparine (Fragmine®) 5000 UI/j tinzaparine (Innohep®) 3500 (cancer) - 4500 UI/j fondaparinux (Arixtra®) 2,5 mg/j	BAT et CPI (compression mécanique intermittente)

	+/- BAT	
--	---------	--

Risque faible : Rien ou BAT

Risque modéré : HBPM ou BAT, durée < 10 jours

Risque élevé : HBPM ou fondaparinux selon les indications ± BAT, durée prolongée de 35 à 42 jours pour prothèse totale de hanche, prothèse totale de genou, fracture du col du fémur et cancers abdominaux (digestifs, gynécologiques, urologiques)

RPC SFAR 2011 :

Explications des recommandations - Utilisation de la méthode GRADE

1) Niveau de preuve

Niveau élevé : Essai randomisé contrôlé, Méta analyse

Bas niveau : Etude « tout ou rien », Etudes contrôlées de validation de tests diagnostiques, Etudes prospectives de cohortes parallèles, études « exposés-non exposés » prospectives études cas témoins.

Très bas niveau : Autre type d'étude

2) Réévaluation: qualité étude, importance effet ou critère jugement

3) Niveau global de preuve: fort, modéré ou faible

- Grade 1+ = Recommandation forte positive
Il est recommandé de prescrire
- Grade 2 + = Recommandation optionnelle positive
Il faut probablement prescrire
- Grade 1 - = Recommandation forte négative
Il est recommandé de ne pas prescrire
- Grade 2 - = Recommandation optionnelle négative
Il faut probablement ne pas prescrire

RPC SFAR 2011 :

Chirurgie abdominale

Il est recommandé de réaliser une thromboprophylaxie :

- par HNF, HBPM à dose élevée
- par Fondaparinux à la dose de 2,5 mg/j

Après chirurgie abdominale lourde ou à risque modérée (1+). Il est recommandé de prolonger la durée de la thromboprophylaxie pendant 1 mois après une chirurgie majeure abdomino-pelvienne (1+).

Chirurgie bariatrique

- Il est suggéré d'utiliser une HBPM (2+)
- Il est suggéré d'augmenter les doses journalières sans dépasser 10.000 UI anti-Xa/j (2+)
- Il est suggéré de prescrire l'HBPM en 2 injections sous-cutanées par jour (2+)
- Aucune étude ne permet d'établir des recommandations pour le début (pré ou postopératoire) ou pour la durée optimale de la prophylaxie. Par analogie avec la chirurgie digestive, nous recommandons une durée minimale de 10 jours en post-opératoire (1+).
- Il est suggéré d'associer la compression pneumatique intermittente (CPI) à la prophylaxie médicamenteuse (2+)
- Il n'est pas recommandé d'utiliser des techniques d'interruption partielle de la veine cave inférieure dans ce cadre (1-)

Abdominoplastie

- Une thromboprophylaxie par HBPM à dose prophylactique élevée est recommandée en association à une prophylaxie mécanique en postopératoire d'abdominoplastie, (1+).
- Il est recommandé de mettre en place des bas de contention dès l'arrivée au bloc en préopératoire d'abdominoplastie (1+).
- Il est recommandé de poursuivre la thromboprophylaxie pendant 7 à 10 jours (1+).

Thromboprophylaxie en chirurgie plastique et esthétique

- Une thromboprophylaxie médicamenteuse n'est pas recommandée pour un lifting (1-)
- Il est suggéré d'appliquer une prophylaxie mécanique (bas anti thrombose et/ou CPI), en cas de lifting (2+).
- Il est suggéré d'utiliser une prophylaxie médicamenteuse par HBPM dans les dermolipéctomies ou les lipoaspirations, y compris chez des patients à risque de saignement post-opératoire (2+).
- Il est suggéré qu'une prophylaxie mécanique (bas anti- thrombose et/ou CPI) soit mise en œuvre systématiquement (2+).
- Nous suggérons qu'une prophylaxie mécanique (bas de contention et/ou CPI) doit être mise en œuvre d'autant plus que le patient est à risque d'ETEV post-opératoire (2+)
- Il est recommandé de porter des bas de contention dès l'arrivée au bloc dans le cas d'une chirurgie à risque élevé (1+)
- Il est recommandé de poursuivre la thromboprophylaxie pendant 7 à 10 jours (1+)

3.1.2 Prévention en chirurgie orthopédique

(Selon RPC SFAR 2011)

Tableau IX. Prévention et durée de traitement en chirurgie orthopédique

Risque chirurgical		
Faible	Arthroscopie du genou, hallux valgus, hernie discale, arthroscopie diagnostique ou ménisectomie	Pas de prophylaxie (1-)
Modéré	Fracture extrémité distale du membre inférieur (tibia péroné, cheville et pied) rupture Tendon d'Achille, plâtre sans appui : durée immobilisation (2+) Arthrodèse de rachis, lésion ligamentaire genou ou cheville, TTA = 8-10 jours (2+)	HBPM (2+)
Elevé trauma	Fracture diaphyse fémorale = 42 jours ou Fracture du col du fémur = 35 jours	HBPM utilisable au-delà du 14^{ème} jour (2+) Fondaparinux (1+)

	Fracture du Plateau et pilon tibial = durée immobilisation	
Elevé	PTH = 35 à 42 jours (1+) PTG = 14 jours (1+) , voire 35 jours (2+) Reprises de PTH et PTG : mêmes durées Que ce soit pour la PTH ou la PTG, un écho-Doppler systématique réalisé avant la sortie n'est pas recommandé (1-)	Première intention, sans différence (1+) HBPM fondaparinux dabigatran rivaroxaban apixaban
	Ostéotomie tibiale = 42 jours ou durée immobilisation	HBPM 2+

Fondaparinux et nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) :

1. **Fondaparinux**, anti-Xa indirect, à la dose sous-cutanée de 2,5 mg/jour est supérieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs. Cependant, il existe une incidence plus élevée d'hémorragies majeures sous fondaparinux par rapport aux HBPM, suggérant de ne pas utiliser le fondaparinux à cette dose chez les patients à risque hémorragique accru (2-)
2. **dabigatran** 150 mg/jour et 220 mg/jour, anti-IIa direct oral, à la dose de 220 mg/jour (110 mg x 2/j) ou 150 mg/jour (75 mg x 2/j) est non inférieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les événements thromboemboliques veineux (ETEVE) majeurs. L'incidence des hémorragies majeures apparaît plus faible avec la dose de 150 mg/jour, sans que ce soit significatif. Pour les patients âgés de plus de 75 ans et les patients insuffisants rénaux modérés, la dose de 150 mg/jour est suggérée (2+). En cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient, en dehors de l'âge élevé), nous suggérons de ne pas utiliser le dabigatran à la dose de 150 mg/jour (2-).
3. **rivaroxaban** 10 mg/jour, anti-Xa direct oral, à la dose de 10 mg/jour est supérieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs et symptomatiques avec une tendance à l'augmentation du risque hémorragique. En cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient), nous suggérons d'utiliser le rivaroxaban à cette dose (2+). En cas de risque hémorragique élevé (risque lié au patient), nous suggérons de ne pas utiliser le rivaroxaban à cette dose (2-)
4. **apixaban** 2,5 mg X2 /jour, anti-Xa direct oral, à la posologie de 5 mg/jour (2,5 mg x2/j) est supérieur aux HBPM sur les ETEV majeurs, sans réduction des événements symptomatiques. L'incidence des hémorragies n'est pas différente de celle observée avec les HBPM. En conséquence, en cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient), nous suggérons d'utiliser l'apixaban à cette dose (2+).

Doses d'AOD en orthopédie

dabigatran :

220 mg une fois par jour.

La dose de 150 mg est réservée aux plus de 75 ans, aux patients avec une clairance de la créatinine selon Cockcroft inférieure à 50 mL/min et aux poids inférieurs à 50 kg.

rivaroxaban : 10 mg une fois par jour

apixaban : 2,5 mg deux fois par jour

Horaire 1ère administration après PTH, PTG, FH :

- HBPM 12h pré-op 6-8h post-op
 - Injection pré-op non indispensable : 2+
 - injection post-op préférable si anesthésie loco-régionale (ALR) : 2+
 - pré-op si FH différée avec chirurgie 12 h (24 h) après dernière injection : 1+
- fondaparinux 8 h post-op
- dabigatran 1-4 h post-op
- rivaroxaban 8 h post-op
- apixaban 12-24 h post-op

3.2 Prévention en médecine

La prévention de la MTEV en médecine dépend du risque thrombo-embolique prenant en compte l'affection médicale aiguë, les facteurs de risque liés au patient dont l'âge et l'alitement.

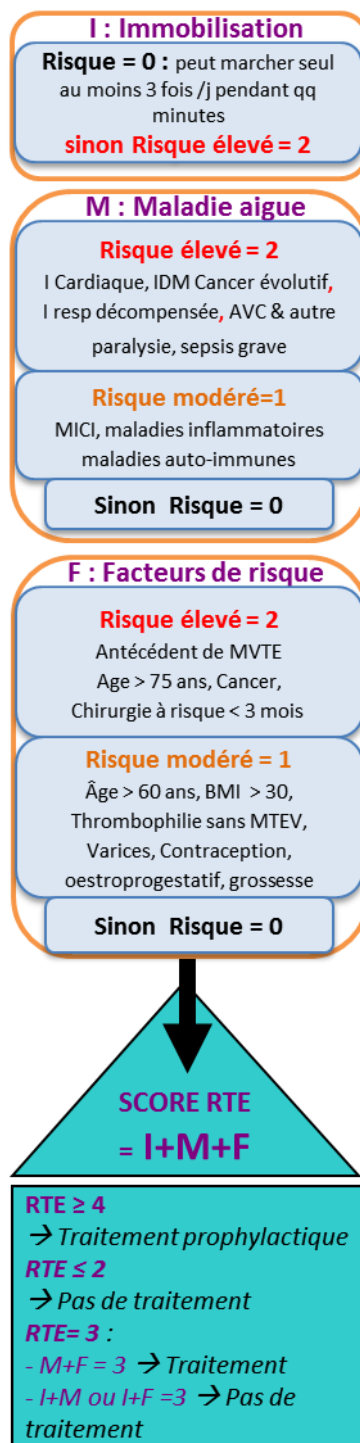
Une seule injection/jour pour une durée de 7 à 14 jours.

Figure 5. Aide à la prescription d'une thromboprophylaxie en médecine en fonction de l'évaluation du risque thrombo-embolique (RTE).

	RTE élevé	RTE modéré	Pas de RTE
M : maladie aiguë	+ 2	+ 1	0
F : Terrain ou Facteurs de risque	+ 2	+ 1	0
I : degré d'immobilité	+ 2*	0	0

* si ne peut pas marcher au moins 3 fois/j

RTE : Risque thrombo-embolique



Traitement prophylactique :

- **Une seule injection en sous cutanée /jour** (Pas de surveillance antiXa)
 - enoxaparine, Lovenox® 4000UI/j (Pas de 2000UI/j en thromboprophylaxie médicale)
 - daltéparine, Fragmine® 5000 UI/j
 - fondaparinux, Arixtra® 2,5 mg/j/j
- HBPM : surveillance plaquettes 2 fois/sem en chirurgie, Surveillance des plaquettes non nécessaire en milieu médical sauf si exposition récente à l’HNF (reco HAS 2009).

- **Pas** de surveillance anti-Xa.
- HBPM déconseillées si clairance créatinine < 30 mL/min (< 20 mL/min pour fondaparinux).
- **Si contre-indication au traitement anticoagulant** (saignement actif, coagulopathie, thrombopénie, etc)
→ Contention élastique ou compression pneumatique intermittente
- Pas d'AMM pour les AOD en thromboprophylaxie médicale pour l'instant.

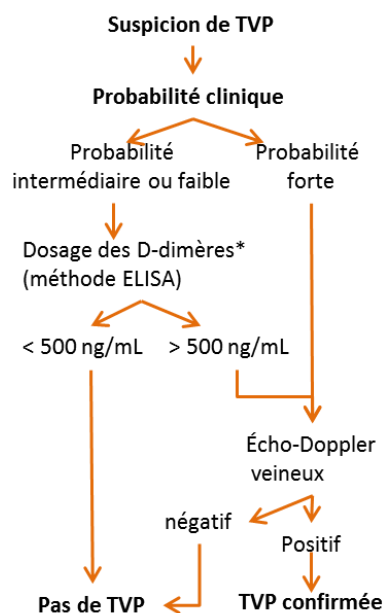
3.3 Stratégies diagnostiques d'une thrombose veineuse profonde (TVP)

Suspicion de TVP

Tableau X. Score de Wells *

Eléments	Points
Cancer évolutif	+ 1
Paralyse, parésie ou immobilisation plâtrée récente d'un membre inférieur	+ 1
Alitement récent > 3 jours ou chirurgie majeure < 4 semaines	+ 1
Tension douloureuse localisée du membre inférieur	+ 1
Augmentation de volume globale du membre inférieur	+ 1
Augmentation de volume > 3 cm comparé au membre asymptomatique	+ 1
Œdème prenant le godet	+ 1
Circulation veineuse collatérale	+ 1
Probabilité d'un autre diagnostic > à celui de TVP	- 2
Probabilité clinique	
Faible	0
Moyenne	1 - 2
Forte	≥ 3

* Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997 ; 350 : 1795-8.



* Pas de dosage de D-dimères si : traitement anticoagulant (même préventif), hospitalisation > 48 heures, grossesse, chirurgie récente < 1 mois.

Figure 6. Algorithme de diagnostic TVP

En pratique, le diagnostic de TVP est évoqué :

- devant des **signes cliniques** (la probabilité clinique de TVP étant d'autant plus élevée qu'il existe des facteurs de risque ou un facteur déclenchant de TVP associé à des symptômes unilatéraux),
- **en présence d'une suspicion d'embolie pulmonaire (EP)**,
- de manière systématique (plus rarement) dans un contexte à très haut risque.

Dans tous les cas il est indispensable de confirmer le diagnostic par un **écho-doppler veineux** en urgence :

- L'examen doit être complet et inclure l'étage sural.
- A défaut, deux examens jusqu'en poplité sont réalisés à une semaine d'intervalle.

3.4 Stratégie thérapeutique à la phase aiguë

- **Préférer HBPM ou le fondaparinux** à l'HNF.
- Dose en fonction du poids.
- HBPM curatif contre-indiquée si clairance créatinine < 30ml/min.
- Bilan minimum avant la mise sous traitement anticoagulant :
 - Numération plaquettaire
 - TP (taux de prothrombine) et TCA (temps de céphaline + activateur)
 - clairance de la créatinine (formule de Cockcroft)
- Après le début des héparines ou du fondaparinux, relais AVK précoce en l'absence de situation à risque hémorragique.
- Autre traitement possible : traitement d'emblée par le rivaroxaban (15 mg, matin et soir pendant 21 jours puis 20 mg 1/jour) ou apixaban (10 mg, matin et soir pendant 7 jours, puis 5 mg matin et soir) sans administration d'héparine ou de fondaparinux. Traitement par dabigatran 150 mg matin et soir après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant par voie parentérale.

Tableau XI. Stratégie thérapeutique à la phase aiguë d'une TVP

Apixaban (Eliquis®)

	Apixaban (Eliquis®) anti-Xa direct oral
Posologie	10 mg matin et soir pendant 7 jours puis 5 mg matin et soir
Avantages	Index thérapeutique large à la différence des AVK Pas de surveillance biologique
Inconvénients	Contre-indication si Insuffisance rénale sévère avec ClCr <30 mL/min (Cockcroft) Pas d'antidote Non recommandé en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, tels que les antimycosiques azolés...

Rivaroxaban (Xarelto®)

	Rivaroxaban (Xarelto®) anti-Xa direct oral
Posologie	15 mg x2/24h pendant 21 jours Puis 20 mg/24h Diminuer à 15 mg/24h après les 21 ^{ers} jours si ≥2 facteurs de risque : - clairance entre 30 et 49 mL/min - âge > 75 ans - poids < 50kg
Avantages	Index thérapeutique large à la différence des AVK Pas de surveillance biologique
Inconvénients	Pas recommandé si Insuffisance rénale sévère avec ClCr <15 mL/min (Cockcroft) Pas d'antidote

	Contre-indiqué si patients VIH sous inhibiteurs de protéases, avec azolés.
--	--

HBPM

	HBPM
Posologie	<p><u>Deux injections SC/j :</u> enoxaparine SC, Lovenox[®] 100 UI/kgX2/24h (TVP ± EP) daltéparine SC, Fragmine[®] 100 UI/kgX2/24h (TVP) nadroparine SC, Fraxiparine[®] 85 UI/kgX2/24h (TVP)</p> <p><u>Une seule injection SC/j :</u> tinzaparine SC, Innohep[®] 175 UI/kg/24h (TVP, EP) nadroparine SC, Fraxodi[®] 170 UI/kg/24h (TVP) Minimum 5 jours avec relais AVK précoce (du 1^{er} au 3^{ème} jour) Maintenu tant que l'INR n'est pas entre 2 et 3 sur 2 contrôles successifs</p>
Avantages	<p>Meilleure biodisponibilité que l'HNF</p> <p>Pas de contrôle biologique (Anti-Xa) sauf</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujets âgés : Poids extrêmes (anorexie, obésité) - Insuffisants rénaux modérés (30 < ClCr < 60 mL/min, sinon pas d'HBPM) - Femmes enceintes <p>Moindre fréquence des TIH</p>
Inconvénients	Contre-indication si Insuffisance rénale sévère avec ClCr <30 mL/min (Cockcroft)

Fondaparinux (Arixtra[®])

	Fondaparinux (Arixtra [®])
Posologie	<p><u>Une seule injection SC/j</u> Arixtra[®] 50 à 100 kg → 7,5 mg/j < 50 kg → 5 mg/j > 100 kg → 10 mg/j</p> <p>Minimum 5 jours avec</p>

	relais AVK précoce (du 1 ^{er} au 3 ^{ème} jour) Maintenu tant que l'INR n'est pas entre 2 et 3 sur 2 contrôles successifs
Avantages	Meilleure biodisponibilité que l'HNF Pas de contrôle biologique (Anti-Xa) sauf - Sujets âgés : Poids extrêmes (anorexie, obésité) - Insuffisants rénaux modérés (30 < ClCr < 60 mL/min, sinon pas d'HBPM) - Femmes enceintes Pas de TIH Une seule injection
Inconvénients	Contre-indication si Insuffisance rénale sévère avec ClCr < 30 mL/min (Cockcroft) Pas d'antidote

HNF

	HNF
Posologie	<u>IVSE</u> : Bolus de 80 UI/kg puis 18 UI/kg/h ou 500 UI/kg/24h. <u>SC</u> : - Bolus de 80 UI/kg - 500 UI/kg/j - 2 ou 3 injections/j Minimum 5 jours avec relais AVK précoce (du 1 ^{er} au 3 ^{ème} jour) Maintenu tant que l'INR n'est pas entre 2 et 3 sur 2 contrôles successifs
Avantages	Situations où la ½ vie courte de l'HNF est un avantage Thrombolyse Insuffisance rénale avec ClCr < 30 mL/min
Inconvénients	Nécessité d'une surveillance biologique rapprochée pour adaptation de doses (anti-

	Xa).
--	------

Pour HNF → Surveillance des plaquettes recommandée

- 2 fois/ semaine les trois premières semaines
- puis 1 fois/ semaine ensuite (1 fois/ mois chez la femme enceinte)

Pour HBPM : surveillance des plaquettes non préconisée en dehors d'un contexte post-opératoire ou post-traumatique ou lors d'exposition préalable à l'HNF

Traitement curatif à la phase aiguë : traitement ambulatoire des TVP proximales et EP

Possible si et seulement si :

- Diagnostic de certitude
- Patient
 - Stable (non compliqué pour la TVP et absence de signes d'insuffisance cardiaque droite pour EP)
 - Faible risque hémorragique
 - Pas d'insuffisance rénale
- Traitement par HBPM ou fondaparinux ou rivaroxaban
- Conditions adaptées à l'administration et à la surveillance du traitement anticoagulant à domicile
- Pour les EP, uniquement si le score de gravité est à risque faible
 - **2 Scores de gravités :**
 - Score de gravité clinique d'Aujesky ou PESI (tableau XII) ou PESI simplifié (tableau XIII)
 - Score de gravité d'O. Sanchez (tableau XIV)

Tableau XII. Scores de gravité clinique d'Aujesky ou PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)

Facteurs de risque de mortalité	points
Age	+1 par année
Sexe masculin	+10
Comorbidités	
Cancer	+30
Insuffisance cardiaque	+10
Insuffisance respiratoire chronique	+10
Données de l'examen clinique	
Fréquence cardiaque > 110/min	+20
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	+30
Fréquence respiratoire > 30/min	+20
Température < 36°C	+20
Désorientation, obnubilation ou coma	+60
saO2 < 90%, avec ou sans oxygène	+20
Score	

Ce score définit cinq classes de gravité croissante :

classe I	≤ 65
classe II	66 - 85
classe III	86 - 105
classe IV	106 - 125
classe V	> 125

La mortalité augmente avec la classe de gravité : de l'ordre de 2,5% en classe I et II, elle est de 7% en classe III, de 11% en classe IV et de 24% en classe V.

Tableau XIII. Scores de gravité clinique PESI simplifié (sPESI- Simplified Pulmonary Embolism Severity Index)

Facteurs de risque de mortalité	points
Age > 80 ans	1
Cancer	1
Pathologie respiratoire et cardiaque	1
PAS < 100 mmHg	1
Fréquence cardiaque > 110 /min	1
SpO2 < 90%	1
Score	
Risque faible (Décès à 30 jours : 2,1%)	0
Risque élevé (Décès à 30 jours : 14%)	≥1

Tableau XIV. Score de gravité d'O. Sanchez (PREP study)

Facteurs de risque de mortalité	catégorie	points
Troubles de conscience (désorientation, obnubilation et coma)	non	0
	oui	10
Choc cardiogénique à l'admission	non	0
	oui	6
Cancer	Non	0
	oui	6
BNP (ng/mL) brain natriurétique peptide	<100	0
	100-249	1
	250-499	2
	500-999	4

	≥1000	8
Rapport VD/VG	0,2-0,49	0
VD = ventricule droit	0,5-0,74	3
VG = ventricule gauche	0,75-1,00	5
	1,00-1,25	8
	≥1,25	11
Score		
Classe I :		≤ 6
risque faible		
Classe II :		7 - 17
risque intermédiaire		
classe III :		≥ 18
risque élevée		

Tableau XV. Surveillance biologique des HBPM et du fondaparinux

A. HBPM : schémas en deux injections par jour : prélèvement au pic d'activité 3 à 4 h après l'injection Enoxaparine (Lovenox®)

Spécialité	Enoxaparine (Lovenox®)
Indications	TVP avec ou sans EP Syndrome coronarien aigu
Posologie	100 UI/kg/12h (1 mg/kg/12h)
Activité anti-Xa au pic :	
. Valeurs moyennes $m \pm sd$	1,20 \pm 0,17 U/mL
. Seuil de surdosage	non déterminé
Allongement du TCA (si mesuré)	peu allongé

Dalteparine (Fragmine®)

Spécialité	Dalteparine (Fragmine®)
Indications	TVP constituées Angor instable Infarctus du myocarde sans onde Q
Posologie	100 à 120 UI/kg/12h
Activité anti-Xa au pic :	
. Valeurs moyennes $m \pm sd$	0,6 \pm 0,25 U/mL
. Seuil de surdosage	1,0 U/mL
Allongement du TCA (si mesuré)	peu allongé

Nadroparine (Fraxiparine®)

Spécialité	Nadroparine (Fraxiparine®)
Indications	TVP constituées Angor instable Infarctus du myocarde sans onde Q
Posologie	85 UI/kg/12h
Activité anti-Xa au pic :	
. Valeurs moyennes $m \pm sd$	1,0 \pm 0,2 U/mL
. Seuil de surdosage	non déterminé
Allongement du TCA (si mesuré)	peu allongé

B. HBPM : schéma en **une seule injection** par jour : **prélèvement au pic d'activité 4 à 6 h après l'injection**

Tinzaparine (Innohep®)

Spécialité	Tinzaparine Innohep®
Indications	TVP constituées EP sans signe de gravité
Posologie	175 UI/kg/24h
Activité anti-Xa au pic :	
. Valeurs moyennes $m \pm sd$	0,87 \pm 0,15 U/mL
. Seuil de surdosage	1,5 U/mL
Allongement du TCA (si mesuré)	allongé

Nadroparine (Fraxodi®)

Spécialité	Nadroparine Fraxodi®
Indications	TVP constituées
Posologie	171 UI/kg/24h
Activité anti-Xa au pic :	
. Valeurs moyennes $m \pm sd$	1,34 \pm 0,15 U/mL
. Seuil de surdosage	1,8 U/mL
Allongement du TCA (si mesuré)	peu allongé

C. Fondaparinux : schéma en **une seule injection** par jour : **prélèvement au pic d'activité 2 à 3 h après l'injection**

Fondaparinux (Arixtra®)

Spécialité	Fondaparinux Arixtra®
Indications	TVP constituées EP sans signe de gravité
Posologie	7,5 mg/24h (50-100 kg) 5 mg/24 h (< 50 kg) 10 mg/24h (> 100 kg)
Activité anti-Xa au pic :	
. Valeurs moyennes $m \pm sd$	1,41 μ g/mL
. Seuil de surdosage	non déterminé
Allongement du TCA (si mesuré)	non allongé

Tableau XVI. Surveillance biologique de l’HNF (Recommandations GEHT 2013)

Héparine sodique (Choay® - Panpharma®)

Spécialité	Héparine sodique (Choay® - Panpharma®)
Posologie initiale et voie d'administration	500 UI/kg/24h IV continue
Heure du prélèvement	4h après le début de la perfusion puis indifférent
Activité anti-Xa (U/mL)	0,3 à 0,7
TCA	1,5 à 3,5-5 fois TCA témoin Variable selon le réactif

Héparine calcique (Calciparine®)

Spécialité	Héparine calcique (Calciparine®)
Posologie initiale et voie d'administration	500 UI/kg/24h en 2 ou 3 injections SC/24h
Heure du prélèvement	à mi-chemin entre 2 injections
Activité anti-Xa (U/mL)	0,3 à 0,7
TCA	1,5 à 3,5-5 fois TCA témoin Variable selon le réactif

3.5 Situations spécifiques (gynécologie et oncologie)

3.5.1 Maladie veineuse thromboembolique et gynécologie

Facteurs de risque gynécologiques et Thrombose veineuse

- Grossesse et Post-partum
- Procréation médicale assistée (PMA)
- Contraception hormonale combinée estroprogestative
 - a. Quel que soit le type d'estrogènes par voie orale : ethinyl-estradiol ou estradiol
 - b. Quelle que soit la voie d'administration de l'éthinyl-estradiol : orale, patch ou anneau
- Contraception progestative seule par acétate de medroxyprogesterone en IM
- Traitement hormonal de ménopause par voie orale
- Traitement hormonal antiestrogénique : Tamoxifène
- Traitement hormonal utilisé dans l'ostéoporose : Raloxifène

Grossesse et thrombose

Les traitements par HBPM sont préférés à l’HNF et au fondaparinux.

Le risque tératogène des AVK dépend du terme de la grossesse : www.lecrat.org (Tél : 01 43 41 26 22)

- Avant 6 semaines d'aménorrhée → pas de risque.

- Entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée
 - 4 à 7 % de syndrome malformatif.
 - Le tableau malformatif associe : hypotrophie, hypoplasie des os propres du nez, hypertélorisme, ponctuations au niveau des épiphyses des os longs et du squelette axial, ± une hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds, plus rarement des anomalies de courbures du rachis (scoliose, cyphose, lordose), entraînant exceptionnellement une instabilité du rachis avec apparition de troubles neurologiques progressifs en postnatal.
 - En dehors des anomalies vertébrales et nasales, les atteintes squelettiques régressent et la croissance est harmonieuse.
- Après 9 semaines d'aménorrhée : anomalies du système nerveux central (1 à 2% des cas).
- Aspect néonatal : passage placentaire (prévention). Préférer la warfarine du fait du très faible passage dans le lait maternel.

La prévention des thromboses pendant la grossesse dépend :

- Antécédent de thrombose : La prévention par HBPM dépend :
 - du type de thrombose (distale, proximale, EP, TVC)
 - des facteurs favorisants de la thrombose (notamment hormonaux)
 - du délai de la thrombose
 - d'une éventuelle thrombophilie associée
→ **Un avis pluridisciplinaire est recommandé.**
- Thrombophilie biologique sans évènement thromboembolique
 - Post-partum : prévention par HBPM au moins 4 à 6 semaines après l'accouchement
 - Ante-partum : dépend du type de thrombophilie
→ **Un avis pluridisciplinaire est recommandé.**
- En cas de prise en charge en PMA **un avis pluridisciplinaire est recommandé.**

Contraception hormonale combinée oestroprogestative et thrombose

- Augmentation du risque thromboembolique veineux (x 4 à 6) plus important la première année d'utilisation et dont l'importance dépend du type de pilule.
 - Les pilules à climat oestrogénique dominant (contenant éthinylestradiol et un progestatif de 3^{ème} génération (désogestrel, gestodène) ou autre (drospirénone, acétate de cyprotérone)) augmentent deux fois plus le risque de thrombose que les pilules contenant éthinylestradiol et un progestatif de 2^{ème} génération (lévonorgestrel).
- Augmentation du risque identique quelle que soit la voie d'administration de la contraception combinée contenant de l'éthinylestradiol (orale, patch, anneau vaginal).
- Disparition de cette augmentation de risque environ 2 mois après l'arrêt de prise.

CONTRACEPTION ET THROMBOSE

- **En cas de thrombose**
 - Arrêt de la contraception combinée oestroprogestative.
 - Contre-indication absolue de toute contraception combinée quelle que soit la voie d'administration.
 - Inversement, en cas de traitement par AOD ou AVK une contraception efficace est obligatoire (voir contraception autorisée).

- **En cas de thrombophilie biologique isolée:**
 - Contre-indication absolue de toute contraception combinée quelle que soit la voie d'administration.

- **Contraception autorisée**
 - Contraception mécanique
 - Préservatif + contraception d'urgence
 - Dispositif intra-utérin au cuivre ou au lévonorgestrel

 - Contraception progestative seule (en dehors de la phase aiguë)
 - Microprogestative (désogestrel CERAZETTE®, lévonorgestrel MICROVAL®).
 - Macroprogestative (chlormadinone LUTERAN®).
 - Contre-indication à la contraception par acétate de médroxyprogestérone en intramusculaire.

- **En cas de chirurgie programmée**
 - Arrêt de la contraception combinée estroprogestative et switch vers une contraception progestative seule autorisée (voir paragraphe ci-dessus) 2 mois avant la chirurgie.

MENOPAUSE ET THROMBOSE

- **En cas de thrombose**
 - Arrêt du traitement hormonal.
 - Contre-indication absolue de tout traitement hormonal contenant des oestrogènes par voie orale.

- **En cas de thrombophilie biologique isolée**
 - Contre-indication absolue de tout traitement hormonal contenant des estrogènes par voie orale.

- **Traitement hormonal autorisé après la phase aiguë**
 - Oestradiol par voie extra-digestive et progestérone naturelle si nécessaire
→ **Un avis pluridisciplinaire est recommandé.**

- **En cas de chirurgie programmée**
 - Arrêt du traitement hormonal par voie orale 2 mois avant la chirurgie.

3.5.2 Maladie veineuse thromboembolique et oncologie

(FNCLC Standards, Options : Recommandations 2008)

Risques de MTEV

- Incidence annuelle de la MTEV chez un patient avec cancer =1/200.
- Le RR à 4, augmente à 6 avec chimiothérapie.
- L'ETEVE peut révéler le cancer !
 - Adénocarcinomes mucosécrétants : poumon (21%), colon (18%), prostate (17%), pancréas, ovaire
 - Lymphome, LAM3
 - syndrome myéloprolifératif : polyglobulie, thrombocytémie essentielle

Traitement de la TVP proximale et de l'Embolie pulmonaire

- **HBPM seul au long cours (> 3 mois)**. Pas de relai précoce aux AVK

3 schémas ont été validés au cours d'essais cliniques prospectifs (**Tableau XVII**) :

Tableau XVII. Posologies HBPM en oncologie (traitement de la TVP proximale et de l'EP)

	Daltéparine (Fragmine®)	Tinzaparine (Innohep®)
Phase aiguë et long cours	200 UI/kg/j en 1 injection pdt 1 mois Puis 150 UI/kg/j en 1 injection	175 UI/kg/j en 1 injection

- Durée optimale 6 mois, à poursuivre tant que le cancer est évolutif.
- Après 6 mois un relai par AVK peut être envisagé en fonction de l'évaluation bénéfique – risque.
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) : HNF avec relai AVK.
- En cas d'embolie pulmonaires grave, le cancer n'est pas en soi une contre-indication à la fibrinolyse.
- La présence d'une tumeur cérébrale, primitive ou secondaire, n'est pas une contre-indication à l'anticoagulation efficace.

Traitement de la thrombose veineuse sur voie centrale

- Ablation de la voie veineuse centrale sauf si fonctionnelle et nécessaire au soin
- Anticoagulation efficace par HBPM
 - Tant que la voie centrale est en place
 - Après ablation, tant que le cancer est évolutif et/ou traité pour un minimum de 6 semaines

3.6 Recherche de thrombophilie

Chez quels patients rechercher un facteur de risque biologique de MTEV ?

(Recommandations GEHT et SFMV 2009)

Recherche recommandée

En cas de 1^{er} épisode de thrombose veineuse profonde proximale et/ou embolie pulmonaire

- < 60 ans
- En l'absence de facteur déclenchant dans le but d'adapter la durée du traitement anticoagulant et de définir les conduites à tenir pour les apparentés

Chez la femme en âge de procréer:

- Dès le 1^{er} épisode de MTEV (impact sur les grossesses ultérieures)
- ATCD familiaux de thrombose et avant la mise sous contraceptifs oraux

En cas de récurrence : Toute récurrence de TVP proximale ou EP et toute récurrence de TVP distale non provoquée dont le 1^{er} épisode est survenu < 60 ans.

Recherche non recommandée

- 1^{er} épisode de TVP proximale ou Embolie pulmonaire > 60 ans
- Thrombose veineuse superficielle isolée
- TVP distale, sauf si SAPL (syndrome des antiphospholipides)
- 1^{er} épisode MTEV < 60 ans chez l'homme avec caractère provoqué et en l'absence de famille informative

Quels tests?

Chez tous les patients ayant une MTEV : NFS, plaquettes, TP, TCA, fibrinogène

Facteur biologique de Risque :

- Antithrombine (activité)
- Protéine C (activité)
- Protéine S
- Test de résistance à la protéine C activée et/ou Mutation Facteur V Leiden
- Mutation G20210A du gène de la prothrombine (Facteur II)
- Recherche de syndrome des antiphospholipides : TCA et dRVVT (test de venin de vipère dilué), recherche d'anticorps anti-anticardiolipine et anti β 2GP1.
- *La recherche des mutations nécessite une information du patient et le recueil de son consentement écrit.*
- *Le dosage de l'Homocystéine est réservé aux formes graves de maladie thromboembolique chez l'enfant et l'adulte jeune en particulier lorsque celle-ci s'accompagne d'un tableau neurologique.*

Quand faire les tests ?

- Idéalement avant la mise en route d'un traitement anticoagulant (héparine, AVK, nouveaux anticoagulants oraux...)

- Même pendant le traitement par AVK, l'exploration de première intention sera envisagée en dehors des mesures des concentrations de PC et PS (à faire au moins 1 mois après arrêt des AVK)
- A noter diminution de la protéine S sous oestrogènes (contraception oestro-progestative) et pendant la grossesse.

En cas de traitements par les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban...), il est préférable de réaliser les dosages à distance du traitement du fait des interférences de ces médicaments sur les tests de coagulation.

4. Terrains particuliers

4.1 Personnes âgées >75 ans

4.1.1 Anticoagulant chez le sujet âgé en cas de fibrillation atriale (> 75 ans)

Globalement, le risque d'AVC après 75 ans en cas de fibrillation atriale est de 8% par an en l'absence de traitement anti-thrombotique. Au vu du risque important d'AVC embolique à cet âge, un traitement par anticoagulant est systématiquement recommandé. Toutefois, le risque de saignement sous anticoagulant augmente avec l'âge. La prescription d'un traitement anticoagulant chez le sujet âgé nécessite par conséquent une évaluation individuelle soigneuse du rapport bénéfice-risque, afin de cerner le risque d'accident vasculaire ischémique (score de CHA₂DS₂ VASc cf. [tableau XVIII](#)) et le risque hémorragique (scores HEMORR₂HAGES cf. [tableau XIX](#)). Le score HEMORR₂HAGES semble plus approprié que le score HAS-BLED ([tableau VI](#)) pour évaluer le risque hémorragique des patients âgés de plus de 75 ans

Tableau XVIII. Score de CHA₂DS₂ VASc (risque d'AVC)

Items	CHA ₂ DS ₂ VASc (points)
Age ≥ 75 ans	2
Age 65 à 74 ans	1
Hypertension artérielle	1
Diabète	1
Insuffisance cardiaque	1
ATCD d'AVC ou d'AIT	2
Sexe féminin	1
Maladies vasculaires (ATCD IDM, AOMI, plaque aortique)	1

CHA₂DS₂ VASc (score)

0 : pas de traitement anticoagulant

1 : anticoagulant (sauf si c'est une femme)

2 et plus : anticoagulant

(Recommandations ESC 2015 : fibrillation atriale)

Tableau XIX. Score HEMORR₂HAGES (risque hémorragique)

Items Score HEMORR ₂ HAGES	Points
Age >75 ans	1
Cancer actuel	1
Atcd AVC	1
Anémie	1
Atcd d'hémorragie	2
Abus d'alcool	1
Insuffisance rénale ou hépatique	1
Thrombopénie ou thrombopathie ou anti-agrégant	1
HTA non contrôlée	1
Risque de chutes ou pathologie neuropsychiatrique	1
Facteurs génétiques (CYP 2C9)	1

Score HEMORR ₂ HAGES total	Nombre d'hémorragie (/100 pts-années)
0	1,9
1	2,5
2	5,3
3	8,4
4	10,4
≥ 5	12,5

D'après Gage (Gage et al., 2006)

4.1.2 Modalités de prescription des AVK chez le sujet âgé

Chez la personne âgée, l'utilisation de la warfarine est privilégiée en raison d'un niveau de preuve supérieur et de sa facilité de titration. Il existe un schéma d'initiation de la warfarine validé chez les malades très âgés (cf. tableau XX)

Tableau XX. Schéma d'initiation de la Warfarine après 75 ans

D'après Siguret et Gouin-Thibault (Gouin-Thibault et al., 2010 ; Siguret et al., 2005)

○ J0 à J2 (1^{ère} à la 3^{ème} prise)

INR fait le matin	Posologie quotidienne Coumadine® 2 mg
non	2 cp (4 mg)

○ J3 (= lendemain de la 3^{ème} prise)

INR fait le matin	Posologie quotidienne Coumadine® 2 mg
< 1,3	↗ à 2 cp ½ (5 mg)
1,3 ≤ INR < 1,5	↘ à 2 cp (4 mg)
1,5 ≤ INR < 1,7	↘ à 1 cp ½ (3 mg)
1,7 ≤ INR < 1,9	↘ à 1 cp (2 mg)
1,9 ≤ INR < 2,5	↘ à ½ cp (1 mg)
INR ≥ 2,5	arrêter jusqu'à INR < 2,5 (INR tous les jours), puis reprendre à ½ cp (1 mg)

○ J6 ± 1

INR fait le matin	Posologie quotidienne Coumadine® 2 mg
≤ 1,6	↗ de ½ cp (1 mg)
1,6 < INR ≤ 2,5	maintien posologie de J3
2,5 < INR ≤ 3,5	si posologie ≥ 1 cp (2 mg) : ↘ de ½ cp (1 mg) si posologie = ½ cp (1 mg) : maintenir idem (1mg)
INR > 3,5	gérer selon recommandations surdosages (HAS 2008)

Contrôle suivant 48-72 heures après jusqu'à obtention de l'équilibre

Une fois le patient équilibré, les contrôles de l'INR doivent être répétés tous les 15 jours - 3 semaines.

Lors de la survenue d'un événement aigu, de l'arrêt ou de l'introduction d'un nouveau médicament, en particulier antibiotique ou antimycotique, un contrôle de l'INR doit être réalisé dans les 48 heures.

4.1.3 Modalités de prescription des anticoagulants oraux directs chez le sujet âgé.

Aucune surveillance des facteurs de coagulation ni des plaquettes n'est nécessaire avec ces médicaments.

Une insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine < 30 mL/min contre indique leur utilisation.

L'évaluation de la fonction rénale doit se faire au moyen de la formule de Cockcroft, car c'est elle qui a été utilisée dans tous les essais ayant évalué ces nouveaux médicaments.

Une adaptation posologique est le plus souvent nécessaire chez le sujet âgé, en particulier en raison de l'élimination rénale des AOD. Cette adaptation varie selon les molécules.

dabigatran (Pradaxa®)

Posologie : 110 mg x 2 si âge ≥ 80 ans ou prise de vérapamil ou si âge entre 75 et 79 ans et clairance créatinine = 30-50 mL/min (formule de Cockcroft) ou poids < 50 kg, prise d'inhibiteur de recapture de la sérotonine, d'inhibiteur de recapture de la noradrénaline, ou gastrite, oesophagite, RGO.

rivaroxaban (Xarelto®)

Posologie : 15 mgx2/j les 3 premières semaines puis 15 mg/j si clairance créatinine = 30-49 mL/min (formule de Cockcroft) et âge > 75 ans ou poids < 50 kg.

apixaban (Eliquis®)

Posologie : la dose de 2,5 mgx2 est indiquée si au moins 2 critères parmi les 3 suivants 80 ans, insuffisance rénale (cl < 50 mL/min), poids < 60 kg.

edoxaban (Lixiana®)

Posologie : 30 mg/j si clairance créatinine = 15-50 mL/min (formule de Cockcroft) ou poids ≤ 60 kg ou prise de ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole.

Surveillance :

Clairance créatinine avant la prescription, puis 4 fois par an

Clairance créatinine en cas d'événement aigu (déshydratation, infection, OAP)

NFS, ASAT-ALAT avant la prescription, puis NFS une fois par an

4.2 Obstétrique : SAPL et grossesse

Consensus international définissant les critères révisés pour la classification du syndrome des antiphospholipides (SAPL) défini :

- Le diagnostic d'un SAPL nécessite la présence d'au moins un des deux critères cliniques et d'au moins un des critères biologiques

Tableau XXI. Diagnostic syndrome des antiphospholipides (SAPL)
présence d'au moins un des deux critères cliniques et d'au moins un des critères biologiques

Critères cliniques
- Thromboses vasculaires : Un ou plusieurs épisodes cliniques de thromboses veineuses, artériels ou micro vasculaires dans tout tissu ou organe documenté par l'imagerie, le Doppler ou

l'histologie.

- **Complications obstétricales :**

Au moins une mort fœtale (> 10 SA) inexpliquée par ailleurs sans anomalies morphologiques fœtales décelables par échographie ou examen direct

- Au moins une naissance prématurée (<34 SA) d'un nouveau-né normal morphologiquement, liée à une pré-éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère
- Au moins 3 fausse-couches (<10 SA) spontanées consécutives inexpliquées non liées à une anomalie maternelle ou hormonale, ou chromosomique parentale

Critères biologiques

- **Anticoagulants circulants de type lupique (ACC)**

ACC détecté dans le sang à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines selon les recommandations de l'international Society on Thrombosis and Hemostasis

- Allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, dRVVT, TTD, temps de textarine
- Absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes
- Correction totale ou partielle du test de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides
- Exclusion d'autres coagulopathies, telles que héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII

- **Anticorps anticardiopines (ACL)**

IgG et/ou IgM ACL présents à un titre modéré ou élevé (> 40 UI ou > 99ème percentile) dans le sang à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines par un test ELISA standardisé pour la recherche d'ACL dépendants de la β 2 GP1

- **Anticorps anti- β 2 Glycoprotéine 1 (anti- β 2 GP1)**

IgG et/ou IgM anti- β 2 GP1 présents à un titre modéré ou élevé (> 99ème percentile) dans le sang à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines par un test ELISA standardisé.

L'objectif du traitement proposé au cours d'une grossesse chez une femme présentant un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) défini est double :

- prévenir les complications fœtales et maternelles en diminuant le risque de pertes fœtales précoces ou tardives, le risque de prééclampsie, de retard de croissance, de prématurité par insuffisance placentaire.
- réduire, voire éliminer, le risque de survenue d'une thrombose artérielle ou veineuse chez la mère.

4.2.1 Prise en charge pratique dans 4 situations différentes

➤ **SAPL obstétrical défini par plusieurs fausse couche précoce (FCP) (>3), une mort foetale in utero (MFIU), une naissance prématurée < 34 SA**

- Supériorité de l'association Héparine/aspirine versus aspirine seule.
- Aspirine 75 à 100 mg en préconceptionnel + HBPM dose prophylactique (énoxaparine 40 mg/j) dès la confirmation de la grossesse.
- Aspirine 75 à 100 mg en préconceptionnel + HBPM dose efficace (énoxaparine 1 injection/12 heures) dès la confirmation d'une grossesse en cas d'évènement (pertes fœtales précoces récidivantes, MFIU, retard de croissance intra-utérin (RCIU)) sous HBPM à dose prophylactique.
- Arrêt aspirine à 35^{ème} SA.
- Peri-partum : fenêtre thérapeutique la plus brève possible : entre 24 et 36 heures.
- Relai possible en fin de grossesse par HNF (Calciparine®).
- Reprise de l'HBPM dose prophylactique (Enoxaparine 40 mg/j) 6 semaines en post-partum.

➤ **SAPL défini par un antécédent de thrombose veineuse ou artérielle**

- Anticoagulation efficace (AVK) précédant la grossesse.
- Poursuite de l'anticoagulation efficace pendant la grossesse par HBPM.
- Dès l'obtention d'un test de grossesse positif :
 - arrêt AVK
 - énoxaparine en 2 injections à dose curative avec activité anti-Xa efficace (entre 0,5 et 1 UI/ml de plasma).
 - + Aspirine 100 mg/j
- Peri-partum : fenêtre courte +++ (12 à 24 heures).
- Reprise des AVK en post-partum après la naissance avec le même objectif d'INR qu'avant la grossesse.
- Allaitement sous Coumadine possible (supplémentation en vitamine K du nouveau-né).

➤ **APL positifs, pas de grossesses antérieures**

- En cas de lupus systémique associé, ou contexte d'auto-immunité :
 - Maintien de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®), (diminution de l'activation plaquettaire par les ACL IgG).
 - + Aspirine faible dose (100 mg/j) jusqu'à 35 SA.
 - Relai par HBPM (énoxaparine 40 mg) en fin de grossesse + 6 semaines en *post partum*.
- APL de découverte fortuite, sans contexte d'auto-immunité :
 - Contrôle de la biologie à au moins 12 semaines d'intervalle.
 - pas d'indication à un traitement pendant la grossesse.

➤ **APL positifs, un seul épisode de fausse couche précoce**

- En cas de lupus systémique associé :
 - Maintien de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®)
 - + Aspirine faible dose (100 mg/j) jusqu'à 35 SA
 - + HBPM (énoxaparine 40 mg).
- APL de découverte fortuite, sans contexte d'auto-immunité :
 - Contrôle de la biologie à au moins 12 semaines d'intervalle.
 - Pas d'indication à un traitement pendant la grossesse.

4.3 Insuffisance rénale sévère

Le risque des anticoagulants chez l'insuffisant rénal est celui d'un surdosage et donc d'une augmentation du risque hémorragique, essentiellement pour les anticoagulants à élimination rénale prépondérante.

Valeur seuil de clairance de créatinine ≤ 30 mL/min selon Cockcroft (formule imparfaite pour apprécier la fonction rénale certes, mais qui tient compte de l'âge et du poids, marqueurs essentiels du risque hémorragique).

- 2 familles peuvent être prescrites chez l'insuffisant rénal sans réserve (prévoir surveillance renforcée par les tests biologiques).
 - **Les héparines non fractionnées (HNF)**
 - **Les antivitamines K (AVK)**
- Sont théoriquement contre indiqués en cas de ClCr < 30 mL/min en curatif et déconseillés en prophylactique
 - Les HBPM
 - Le fondaparinux : excrétion rénale sous forme inchangée
- Les anticoagulants oraux directs sont TOUS éliminés par le rein (principalement pour le dabigatran) : une altération de la fonction rénale augmente donc leur taux plasmatique et le risque hémorragique.
 - **Le dabigatran** est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine (ClCr < 30 mL/min. Prudence si insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50 mL/min) car peu de données

cliniques. Dose recommandée est de 150 mg une fois par jour, soit 2 gélules à 75 mg en une prise

- **Le rivaroxaban** n'est pas recommandé en cas de ClCr < 15 mL/min. Il doit être utilisé avec prudence si ClCr est comprise entre 15 et 29 mL/m, à la posologie de 15mg/j dans la FA et de 15mg x 2/j les 3 premières semaines de traitement de la MTEV puis 15 mg/j.
- **L'apixaban** n'est pas recommandé si ClCr < 15 mL/min ; il peut être utilisé, mais à faible dose (2.5 mg x 2 /jour), en cas de ClCr < 30 mL/min.

Une surveillance de la fonction rénale avec calcul de la clairance :

- annuelle, et à chaque évènement intercurrent.
- tous les 6 mois chez les sujets > 75 ans ou pesant < 60 kg ou si ClCr de base < 60 mL/min.
- tous les 3 mois si ClCr < 30 mL/min.

4.4 Poids extrêmes

4.4.1 Obésité

L'augmentation du nombre de patients obèses mérite de se poser la question des posologies adaptées à cette situation. Peut-on raisonner en unité/kg ? Y a-t-il une valeur seuil à ne pas dépasser ? La lipophilie des médicaments doit-elle être prise en considération ?

- **Le problème concerne essentiellement les héparines sous cutanées** : Un certain nombre d'études suggèrent que la clairance des produits augmente avec le poids (risque de sous dosage). Par ailleurs l'obésité est un facteur de risque de maladie veineuse thromboembolique et d'accidents artériels qui mérite donc d'utiliser les bonnes posologies.
 - En curatif, la tendance générale dans la littérature est d'**adapter les posologies au poids réel** et non au poids théorique idéal, ce qui est rarement fait de peur du sur risque hémorragique. Pour les sujets obèses, il est possible d'atteindre une activité anti-Xa avec des dosages adaptés au poids jusqu'à 144, 165 et 190 kg pour, respectivement, l'énoxaparine, la tinzaparine et la daltéparine ; cet ajustement de dose en fonction du poids n'entraîne pas de sur risque hémorragique. Un monitoring du TCA ou de l'activité anti Xa reste un moyen fiable de surveiller l'efficacité
 - En prophylaxie sous cutanée, on ne sait pas ce qu'il convient de faire. La diffusion dans le tissu sous cutané est mal connue. L'ACCP 2012 ne donne pas de recommandation ; dans les recommandations de la SFAR, il est suggéré d'augmenter les doses journalières sans dépasser 10 000 UI anti-Xa/j (2+). Il est suggéré de prescrire l'HBPM en 2 injections sous cutanées par jour.
- **Pour les AVK** il faut surveiller l'INR.
- **Pour les AOD** pour le moment les recommandations proposent de ne pas adapter la posologie au poids, tout en sachant qu'il y a peu d'études et que le niveau d'efficacité n'a pas été dosé.

4.4.2 Maigreur extrême, Cachexie

Ici la crainte est un surdosage du fait de l'absence de masse grasse, d'une hypoalbuminémie fréquente et de l'étiologie (présence d'un syndrome inflammatoire).

- **Pour les Héparines**
 - En curatif les tests de surveillance permettent d'adapter au mieux les traitements qui devront être débuté à plus faible dose en fonction du degré de maigreur
 - En prophylaxie les données sont moins précises concernant les HBPM
- **Pour les AVK** : le taux d'albumine est **particulièrement** important à prendre en compte
- **Pour les AOD** : aucune adaptation n'est requise, toutefois les réserves sont les mêmes que ci-dessus. Pour le Dabigatran il est conseillé de prendre la faible dose pour les patients < 60 Kg.

5. Gestion des antithrombotiques, gestion des accidents et de l'arrêt des antithrombotiques pour procédure

5.1 Les antiplaquettaires

- **Aspirine**

L'interruption d'un traitement par l'aspirine n'est plus recommandée, sauf situation exceptionnelle. La poursuite du traitement doit être la règle.

- **Antiplaquettaires agissant sur le récepteur à l'ADP P2Y12**

clopidogrel ou **Plavix**®, thiénopyridine de référence.

prasugrel ou **Efient**® = thiénopyridine de 3^{ème} génération

ticagrelor ou **Brilique**® n'est pas une thiénopyridine mais agit sur le même récepteur

Ces molécules, administrées *per os*, induisent un fort degré d'inhibition plaquettaire. Le risque hémorragique lié à l'utilisation du **ticagrelor** ou du **prasugrel** est supérieur à celui observé avec le **clopidogrel**.

Le délai entre la chirurgie et la dernière prise de **clopidogrel**, **prasugrel** ou de **ticagrelor** sera décidé après concertation médico-chirurgicale (anesthésiste, cardiologue, chirurgien) en fonction du caractère hémorragique de la chirurgie et de son degré d'urgence d'une part et un risque thrombotique du patient (stent actif, par exemple) d'autre part. Un délai de non-prise de **5 jours** est recommandé pour le **clopidogrel** et le **ticagrelor**, et de **7 jours** pour le **prasugrel**.

Il n'existe pas de données sur la neutralisation de l'effet pharmacologique du **clopidogrel**, du **prasugrel** et du **ticagrelor**. Si une correction rapide du saignement devenait nécessaire, une transfusion de plaquettes peut être envisagée, mais en raison de la demi-vie du ticagrelor, l'efficacité dans les 12 premières heures après la dernière prise est probablement médiocre. Pas de problème

en théorie pour le clopidogrel ni pour le prasugrel, à condition de transfuser des doses élevées de plaquettes.
L'apport prophylactique de plaquettes avant le geste chirurgical n'est pas recommandé.

5.2 Héparines

5.2.1 Intervention urgente à risque hémorragique chez un patient sous héparines

Doses curatives (HBPM, héparine standard (HNF) ou Calciparine®) et risque hémorragique inacceptable

- arrêter l'héparine à la seringue **6 heures** avant l'intervention
- arrêter la **Calciparine® 12 heures** avant l'intervention
- arrêter l'**HBPM 24 heures** avant l'intervention

5.2.2 Hémorragie modérée ou majeure sous héparines

- STOP HEPARINE et débiter traitement symptomatique
- HOSPITALISATION immédiate pour administrer le **Sulfate de Protamine**.

1 mg de Protamine neutralise 100 UI de Fragmine®, Fraxiparine®, Innohep® et Lovenox®.
La dose de protamine calculée à partir de la dernière injection sous-cutanée d'HBPM, sera fractionnée en 3 injections à 4 heures d'intervalle.

5.2.3 Thrombopénies induites par l'héparine ou par une HBPM

Chute des plaquettes < 100 G/L ou d'au moins 40 % par rapport à la valeur initiale

Conduite à tenir :

- **STOP** immédiatement HNF ou HBPM
- **Contactez le laboratoire** d'hématologie
- Proposer un **traitement substitutif** :
 - danaparoïde (Orgaran®) en 2 ou 3 injections sous-cutanées par jour. Dose variable selon la pathologie préventive ou curative
 - argatroban (Arganova®): 2 µg/kg/min, administré en perfusion continue
- Ne pas substituer par une autre HBPM.

5.3 Antivitamine K (AVK)

5.3.1 Geste invasif à risque hémorragique : arrêt, relais éventuel et reprises des AVK

Relais AVK (*recommandations HAS 2008*)

- J-5 : dernière prise fluindione, warfarine

- J-4 : pas d'héparine (sauf si acénocoumarol) ni d'AVK
- J-3 : première dose d'HBPM curatif ou d'HNF, 48h après dernière prise AVK
- J-2 : HBPM X2 ou HNF SC X2 ou X3 (à dose curative)
- J-1 : hospitalisation, contrôle INR

HBPM curatif matin J-1
ou HNF SC soir J-1

Si contrôle INR veille opération > 1,5 → vitamine K 5mg *per os*

- **J0 : chirurgie**

Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin.

Reprise des AVK (*recommandations HAS 2008*)

1. Reprise des héparines après l'intervention

- Administrées à doses curatives dans les 6 à 48 h postopératoires selon le risque hémorragique et le risque thrombo-embolique (*attention à une reprise des doses curatives trop rapide...*).
- Ne pas reprendre les héparines à dose curatives avant la 6^e heure.
- Si le traitement par héparines à doses curatives n'est pas repris dès la 6^e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention post-opératoire de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

2. Reprise des AVK et arrêt des héparines

- Absence de risque hémorragique majeur et persistant : reprendre les AVK dans les 24 premières heures. Sinon, dès que possible après l'intervention.
- Reprendre les AVK aux posologies habituellement reçues par le patient sans dose de charge.
- Voie entérale non disponible pendant plus de 24 à 48h, et en l'absence de risque hémorragique majeur et persistant : poursuivre en post-opératoire l'anticoagulation par l'héparine à doses curatives, introduite dans les délais préconisés ci-avant jusqu'à ce que la reprise des AVK devienne possible.
- Traitements des héparines interrompues après 2 INR successifs en zone thérapeutique à 24 h d'intervalle.

5.3.2 Gestion des accidents et de l'arrêt des anti-thrombotiques pour procédure : AVK

5.3.2.1 Surdosage asymptomatique en AVK (*recommandations HAS 2008*)

Prise en charge ambulatoire sauf si facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité)

Tableau XXII. AVK : mesures correctrices en fonction de l'INR mesurée et de l'INR cible

- **INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)**

INR mesuré	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)
INR < 4	Pas de modification : - Pas de saut de prise - Pas de vitamine K (Vit. K)
4 ≤ INR < 6	- Saut de prise - Pas de Vit. K
6 ≤ INR < 10	- Stop AVK - Vit. K : 1 à 2 mg per os
INR ≥ 10	- Stop AVK - Vit. K : 5 mg per os

- **INR cible ≥ 3 (entre 2,5 et 3,5 ou 3 et 4,5)**

INR mesuré	INR cible ≥ 3 (entre 2,5 et 3,5 ou 3 et 4,5)
INR < 4	-
4 ≤ INR < 6	Pas de modification : - Pas de saut de prise - Pas de Vit. K
6 ≤ INR < 10	- Saut de prise - Avis spécialisé (cardiologue si valve mécanique++) et discuter Vit. K 1 à 2 mg per os.
INR ≥ 10	- Avis spécialisé en Urgence - et HOSPITALISATION

Contrôler l'INR le lendemain : si persistance d'un INR supra-thérapeutique, se référer de nouveau au **tableau XXII**. A contrôler toutes les 24h jusqu'au retour en zone thérapeutique.

5.3.2.2 Hémorragies et traumatismes sous AVK

Critères de gravité :

- Abondance du saignement (retentissement hémodynamique)
- Localisation grave pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel
- Absence de contrôle par des moyens usuels
- Nécessité de transfusion ou de geste hémostatique à l'hôpital.

Hémorragies graves ou potentiellement graves, au moins un des critères suivants :

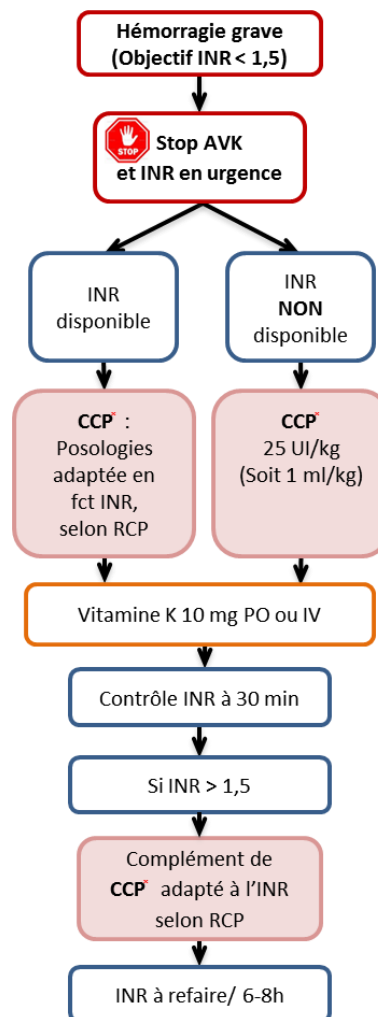
- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- Instabilité hémodynamique :
PAS < 90 mm Hg ou PAM < 65 mm Hg / Diminution de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle /
Tout signe de choc.
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie
- Nécessité de transfusion de culot globulaire.
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel
- Hémorragie intracrânienne ou intra-spinale
- Hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire
- Hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde
- Hématome musculaire profond, syndrome de loge
- Hémorragie digestive aiguë ou Hémarthrose

Conduite à tenir :

Si hémorragie grave, le but est de restaurer une hémostase normale (INR < 1,5) en URGENCE.

2 médicaments : **Vitamine K** et **Concentré de complexe prothrombique (CCP)**

Figure 7. Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave sous AVK (objectif INR < 1,5)



CCP* : Concentré de Complexe Prothrombinique, appelé aussi PPSB= Confidex® = Kanokad® = Octaplex®

5.4 Anticoagulants oraux directs

5.4.1 Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par AOD

- dabigatran Pradaxa®

Tableau XXIII. Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par dabigatran Pradaxa®

	Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par dabigatran Pradaxa® ½ vie ~ 13h (patient non insuffisant rénal)
Posologie	<i>Prévention chirurgie orthopédique :</i> 150 ou 220 mg (1 prise/j) <i>Fibrillation atriale :</i> 110 mg x2 ou 150 mg x2 (2 prises/j)
Données indispensables	Heure d'administration, dose, nombre de prises et heure de prélèvement
Procédure invasive non urgente	Cf proposition GIHP/GEHT de prise en charge Tableau XXVI. Bilan biologique : non nécessaire, envisageable si clairance de la créatinine (Cockcroft) < 50 mL/min
Procédure invasive urgente	Bilan biologique : TP, TCA, anti-IIa = Hemoclot®, créatinine (Cockcroft) anti-IIa < 30 ng/mL → faire la procédure
	30 ng/mL < anti-IIa ≤ 200 ng/mL → pas de ponction lombaire attendre jusqu'à 12h puis nouveau dosage ou si délai incompatible avec l'urgence, opérer, si saignement anormal : idarucizumab 5g (si non disponible CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30 UI/kg)
	200 ng/mL < anti-IIa ≤ 400 ng/mL → pas de ponction lombaire attendre 12-24h et répéter le dosage ou si délai incompatible avec l'urgence discuter la dialyse opérer, si saignement anormal : idarucizumab 5g (si non disponible : CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30 UI/kg)
	anti-IIa > 400 ng/mL → situation de surdosage : risque hémorragique +++ discuter la dialyse avant la procédure

(Propositions GIHP 2013 + actualisation

avec idarucizumab)

CCP = PPSB = Confidex® = Kanokad® = Octaplex®

Si pas de procédure invasive prévue, ni saignement : pas d'indication à un bilan d'hémostase lié à la prise de dabigatran

- rivaroxaban Xarelto®

Tableau XXIV. Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par rivaroxaban Xarelto®

	Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par rivaroxaban Xarelto® ½ vie~9-12h (patient non insuffisant rénal)
Posologie	<i>Prévention chirurgie orthopédique :</i> 10 mg (1 prise/j) <i>Fibrillation atriale :</i> 15 ou 20 mg en 1 prise <i>Traitement de la TVP et EP :</i> 15 mg x2 (2 prises/j pendant 21j) puis 20 mg (1 prise/j)
Données indispensables	Heure d'administration, dose, nombre de prises et heure de prélèvement
Procédure invasive non urgente	Cf proposition GIHP/GEHT de prise en charge Tableau XXVI Bilan biologique : non nécessaire, envisageable si clairance de la créatinine (Cockcroft) < 50 mL/min
Procédure invasive urgente	Bilan biologique : TP, TCA, anti-Xa rivaroxaban, créatinine (Cockcroft)
	anti-IIa < 30 ng/mL → faire la procédure
	30 ng/mL < anti-Xa ≤ 200 ng/mL → pas de ponction lombaire attendre jusqu'à 12h puis nouveau dosage ou si délai incompatible avec l'urgence, opérer, si saignement anormal : CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30 UI/kg
	200 ng/mL < anti-Xa ≤ 400 ng/mL → pas de ponction lombaire attendre 12-24h et répéter le dosage ou si délai incompatible avec l'urgence opérer, si saignement anormal : CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30 UI/kg
	anti-Xa > 400 ng/mL → situation de surdosage : risque hémorragique +++

(Propositions du GIHP 2013)

CCP = PPSB = Confidex® = Kanokad® = Octaplex®

Si pas de procédure invasive prévue, ni saignement : pas d'indication à un bilan d'hémostase lié à la prise de rivaroxaban

- apixaban Eliquis®

Tableau XXV. Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par apixaban Eliquis®

	Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par apixaban Eliquis® ½ vie~9-12h (patient non insuffisant rénal)
Posologie	<i>Prévention chirurgie orthopédique :</i> 2,5 mg (2 prises/j) <i>Fibrillation atriale :</i> 10 mg (2 prises /j pendant 7j) puis 5 mg (2 prises /j) <i>Traitement ou prévention de la TVP et EP :</i> 5 mg (2 prises /j) ou 2,5 mg (2 prises /j)
Données indispensables	Heure d'administration, dose, nombre de prises et heure de prélèvement
Procédure invasive non urgente	Cf proposition GIHP/GEHT de prise en charge Tableau XXVI Bilan biologique : non nécessaire, envisageable si clairance de la créatinine (Cockcroft) < 50 mL/min
Procédure invasive urgente	Bilan biologique : TP, TCA, anti-Xa apixaban, créatinine (Cockcroft) anti-IIa < 30 ng/mL → faire la procédure
	30 ng/mL < anti-Xa ≤ 200 ng/mL → pas de ponction lombaire attendre jusqu'à 12h puis nouveau dosage ou si délai incompatible avec l'urgence, opérer, si saignement anormal : CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30 UI/kg
	200 ng/mL < anti-Xa ≤ 400 ng/mL → pas de ponction lombaire attendre 12-24h et répéter le dosage ou si délai incompatible avec l'urgence opérer, si saignement anormal : CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30 UI/kg
	anti-Xa > 400 ng/mL → situation de surdosage : risque hémorragique +++

(Propositions du GIHP 2013)

CCP = PPSB = Confidex® = Kanokad® = Octaplex®

- **Prise en charge d'un patient traité par dabigatran, rivaroxaban, ou apixaban et nécessitant une procédure invasive non urgente**

Protocole d'arrêt et de reprise d'un AOD pour une chirurgie ou acte invasif à faible risque hémorragique ou à risque hémorragique modéré ou élevé. En cas de relais par une héparine

(situation B), aucun chevauchement entre les 2 anticoagulants n'est autorisé, ni en pré-, ni en post-opératoire (selon les propositions GEHT et GIHP 2015).

Tableau XXVI. Prise en charge d'un patient traité par AOD et nécessitant une procédure invasive non urgente

- Risque hémorragique faible chez patient traité par AOD

	Risque hémorragique faible
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif
	Pas de relais
	Pas de dosage
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif

(Propositions GEHT et GIHP 2015).

- Risque hémorragique modéré ou élevé chez patient traité par AOD

	Risque hémorragique élevé
Avant le geste	<ul style="list-style-type: none"> • apixaban, edoxaban, rivaroxaban Si Cockcroft \geq 30 mL/min → dernière prise à J-3
	<ul style="list-style-type: none"> • dabigatran Si Cockcroft \geq 50 mL/min → dernière prise à J-4 Si Cockcroft 30-49 mL/min → dernière prise à J-5
	Pas de relais
	Pas de dosage
Après le geste	Anticoagulant à dose "prophylactique" au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée
	Anticoagulant à dose "curative" dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 heures)

(Propositions GEHT et GIHP 2015).

Quelles que soient les doses et les modalités d'administration (matin, soir, matin et soir)

1- Pour les gestes à très haut risque hémorragique (anesthésie neuraxiale, neurochirurgie...), une dernière prise à J-5 est proposée, sans relais.

2- Les patients à très haut risque thromboembolique (événement thromboembolique <1mois) peuvent faire l'objet d'une prise en charge individualisée après concertation multidisciplinaire.

3- Héparines ou AOD selon les situations (pas de chevauchement lors des changements de molécules).

5.4.2 Saignement chez un patient traité par AOD

Tableau XXVII. Prise en charge d'un saignement chez un patient traité par AOD

Prise en charge d'un saignement chez un patient traité par dabigatran Pradaxa [®] , rivaroxaban Xarelto [®] , apixaban Eliquis [®]	
Hémorragie aiguë dans un organe critique (intracérébral, sous dural aigu, oculaire...) ou menaçant le pronostic vital	CCP 50 UI/kg ou Feiba [®] 30-50 UI/kg Idarucizumab 5g si Dabigatran
Autre hémorragie grave (définition HAS 2008) Documenter la prise de rivaroxaban ou dabigatran :	
anti-IIa Hémoctot (dabigatran) < 30 ng/mL anti-Xa spécifique (rivaroxaban-apixaban) < 30 ng/mL	hémorragie non imputable au dabigatran ou rivaroxaban ou apixaban, pas de traitement spécifique
anti-IIa Hémoctot (dabigatran) > 30 ng/mL	discuter idarucizumab 5 g (si non disponible CCP 25-50 UI/kg ou Feiba [®] 30 UI/kg)
anti-Xa spécifique (rivaroxaban-apixaban) > 30 ng/mL	discuter CCP 25-50 UI/kg ou Feiba [®] 30 UI/kg)

(propositions du GIHP 2013 actualisées avec idarucizumab)

CCP = PPSB = Confidex[®] = Kanokad[®] = Octaplex[®]

Pour les hémorragies associées à l'apixaban, en absence de données, on propose d'utiliser les CCP ou le Feiba[®]

ATTENTION : CES PROPOSITIONS SONT EMPIRIQUES ET DONNEES A TITRE INDICATIF .

Les données du registre GIHP-NACO sur la prise en charge en urgence des patients sous AOD (1150 patients inclus en février 2016) montrent une certaine efficacité du CPP et/ou du FEIBA[®] dans l'indication de prise en charge d'une hémorragie. Toutefois l'absence de groupe contrôle et le risque thrombotique théorique associé à ces thérapeutiques doit toujours conduire à l'évaluation de la balance bénéfice/risque.

La mise à disposition de l'idarucizumab, antidote du dabigatran, pourrait constituer une solution pour les patients qui saignent ou ceux qui, après un AVC survenu sous dabigatran, pourraient bénéficier d'une thrombolyse. Toutefois les résultats préliminaires de l'étude de phase III Reverse-AD rapportant seulement les résultats des 90 premiers patients poussent à la prudence car si l'efficacité biologique semble avérée, le collectif de patients est insuffisant pour affirmer l'efficacité clinique, et la mortalité atteint 20%. D'autres données seront nécessaires pour confirmer la sécurité de ce produit.

6. Éducation Thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux

Ce chapitre a pour objet de proposer les informations à transmettre au patient sous anticoagulants oraux (antivitamines K (AVK) et anticoagulants oraux directs (AOD) et les outils pour les présenter.

6.1 Les messages d'éducation

Lors de la mise en place d'un traitement par anticoagulant (y compris si la durée de traitement envisagée est de quelques semaines), d'un changement de posologie, ou lors d'une hospitalisation ou d'une consultation, il est essentiel que tout patient reçoive des éléments d'éducation thérapeutique.

Le patient joue un rôle déterminant dans le bon usage des anticoagulants et doit avoir une bonne connaissance des éléments suivants :

6.1.1 Comprendre et connaître son traitement

- le but du traitement,
- ses risques,
- la nécessité du respect de la dose et des horaires de prise, ne pas arrêter ou modifier son traitement sans l'accord préalable de son médecin

6.1.2 Gérer son traitement au quotidien

- les adaptations éventuelles de son mode de vie (activités professionnelles et sportives, particulier les sports violents ou les travaux pouvant entraîner une coupure ou une chute), voyage (en particulier, transport des médicaments et adaptation au décalage horaire)
- *cas particulier des AVK : les adaptations éventuelles de son alimentation (stabilité du régime alimentaire, notamment vis-à-vis des aliments riches en vitamine tels que les brocolis, les épinards, les choux, les choux fleurs, les choux de Bruxelles),*
- la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise
- la nécessité de signaler systématiquement à tout professionnel de santé son traitement par anticoagulant (**figure 8** : signaler son traitement anticoagulant à tout professionnel de santé)
- l'utilité de conserver sur soi une carte « patient » signalant le type d'anticoagulant en cours.

6.1.3 Maitriser la surveillance et les situations à risque

- les principales interactions avec les médicaments (par exemple l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires), y compris à base de plantes (millepertuis) prescrit ou non (aborder l'automédication et ses risques)
- *cas particulier des AVK : les principes de l'INR et de l'adaptation de posologie (connaître son INR cible)*
- les signes annonciateurs d'un surdosage, la conduite à tenir en urgence, en cas d'accident. (**figure 9** : signes évocateurs d'hémorragies et conduite à tenir)
- les signes évocateurs d'une récurrence de thrombose

- la nécessité d'une contraception efficace chez les patientes en âge de procréer recevant un traitement par les AVK ou les AOD

6.2 Les outils de l'éducation

6.2.1 Les documents

Il est recommandé d'orienter vers les documents d'information existants (Questions/Réponses sur les anticoagulants sur le site [Internet de l'ANSM](http://ansm.sante.fr/content/download/54359/699773/version/2/file/QR_nouveauxAnticoagulantsOraux.pdf) :

http://ansm.sante.fr/content/download/54359/699773/version/2/file/QR_nouveauxAnticoagulantsOraux.pdf.

Des carnets spécifiques aux AVK peuvent être obtenus sur demande

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf.

6.2.2 La reformulation

Afin de vérifier la compréhension du patient, il convient de lui permettre de reformuler les informations qui lui ont été transmises.

6.2.3 L'évaluation de l'observance

Il est recommandé aux professionnels de santé d'explorer l'observance au traitement. Voici quelques questions qui peuvent être utilisées.

- « Vous arrive-t-il quelquefois d'oublier de prendre vos médicaments anticoagulants ? ».
- « Combien de fois avez-vous eu des difficultés à vous rappeler de prendre votre traitement ? ».
- « Vous est-il déjà arrivé de diminuer ou d'arrêter de prendre votre traitement sans le dire à votre médecin, parce que vous vous sentiez plus mal lorsque vous le preniez ? ».

Signaler systématiquement à tout professionnel de santé son traitement par anticoagulant :

Informez votre chirurgien, votre médecin, votre dentiste avant tout acte invasif de votre prescription d'anticoagulant.



Situation 1: Chirurgies ou actes interventionnels programmés

Suivant la nature de l'intervention, votre médecin pourra interrompre votre traitement anticoagulant

→ Suivez ses recommandations

Situation 2: Chirurgies ou actes interventionnels non programmés

L'heure de votre dernière prise devra être connue.

Les signes évocateurs d'hémorragies et la conduite à tenir

Un surdosage peut entraîner des hémorragies.

Signes d'hémorragies

Conduite à tenir

♦ Apparition de « bleus » (hématomes)
 ♦ Saignement des gencives, du nez ou œil rouge
 ♦ Présence de sang dans les urines
 ♦ Règles anormalement abondantes

Appeler votre médecin

♦ Crachats sanglants
 ♦ Vomissements sanglants
 ♦ Saignement qui ne s'arrête pas

Appeler le SAMU

♦ Apparition de signes cliniques pouvant évoquer un saignement interne non visible:
 ✓ Fatigue inhabituelle
 ✓ Essoufflement anormal
 ✓ Pâleur inhabituelle
 ✓ Mal de tête ne cédant pas au traitement
 ✓ Malaise inexpliqué

Appeler votre médecin

Pour toutes questions, n'hésitez pas à joindre votre médecin ou votre pharmacien

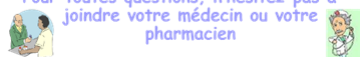


Figure 8. Signaler son traitement anticoagulant à tout professionnel de santé

Figure 9. Signes évocateurs d'hémorragies et conduite à tenir

7. Bibliographie

ANSM. Questions/Réponses. Anticoagulants et nouveaux anticoagulants. 2013 [consulté le 12 février 2016] http://ansm.sante.fr/content/download/54359/699773/version/2/file/QR_nouveauxAnticoagulantsOraux.pdf

ANSM. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K). 2013 [consulté le 12 février 2016] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf

ESC recommandations 2010 : European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2010 ; 31 (19) : 2369-429

ESC recommandations 2011 : Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al (ESC Committee for Practice Guidelines). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011 ; 32 (23) : 2999–3054.

ESC recommandations 2012 : Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012 ; 33 (21) : 2719-47

FNCLC (Fédération Nationale des Centre de Lutte contre le Cancer) Standards, Options : Recommandations 2008 : Mahe I, Elalamy I, Farge-Bancel D, Mismetti P, Scrobahaci ML, Hocini H et al. Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse, prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer. J Mal Vasc 2008; 33, (3) : 140-54.

Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J. 2006 ; 151 (3) : 713-9.

GEHT et SFMV recommandations 2009 : Pernod G, Biron-Andreani C, Emmanuel Morange P, Boehlen F, Constans J, Couturaud F et al. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques. Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ; 21 (n° special) : 5-11.

GIHP et GEHT 2011 : Sié P, Samama C-M, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). Ann Fr Anesth Reanim. 2011 ; 30 : 645–50

GIHP 2013 : Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama C-M, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. Ann Fr Anesth Reanim. 2013 ; 32 : 691–700

GIHP 2015 : Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)---Septembre 2015 [consulté le 12 février 2016] http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/Reactualisation-GIHP_AOD_actes-programmes_Septembre-20151.pdf

Gouin-Thibault I, Levy C, Pautas E, Cambus JP, Drouet L, Mahé I, Bal Dit Sollier C, Horellou MH, Golmard JL, Siguret V. Improving anticoagulation control in hospitalized elderly patients on warfarin. J Am Geriatr Soc. 2010 ; 58(2) : 242-7. www.has-santé.fr dernière consultation 14/08/2014.

HAS recommandations 2008 : prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier.

Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Eng J Med.* 2015 ; 373 : 511–20.

SFAR RPC 2004 : Samama C-M, Albaladejob P, Laversinc S, Marret E. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale Recommandations pour la pratique clinique. Texte court 2005. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005 ; 24 : 952–76.

SFAR RPC 2001 : Samama C-M, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011 ; 30 : 947–51.

Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddaert J, Mahé I et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med.* 2005 ; 118(2) : 137-42.

Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997 ; 350 : 1795-8.

Annexes

Annexe 1

Abréviations

ACC : anticoagulants circulants
ACL : anticorps anticardiolipines
ADP : adénosine diphosphate
AIT : accident ischémique transitoire
ALR : anesthésie loco-régionale
AOD : anticoagulants oraux directs (= NACO)
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
APL : anticorps antiphospholipides
AT : antithrombine
AVC : accident vasculaire cérébrale
AVK : antivitamines K
BAT : bas anti-thrombose
CCP : concentré de complexe prothrombique
ClCr : clairance de la créatinine
COX1 : cyclo-oxygénase 1
CP : comprimé
CPI : compression mécanique intermittente
CPTP : cyclopentyltriazolopyrimidines
EP : embolie pulmonaire
ESC : société européenne de cardiologie
ETEV : évènement thrombo-embolique veineux
FH : fracture hanche
FNCLC : Fédération Nationale des Centre de Lutte contre le Cancer
FT : facteur tissulaire
FvW : facteur von Willebrand
GEHT : Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose de la Société Française d'hématologie
GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire
GPIb : glycoprotéine membranaire Ib
GPIIb/IIIa : complexe glycoprotéique membranaire IIb/IIIa
HAS : Haute Autorité de Santé
HNF : héparine non fractionnée
HBPM : héparines de bas poids moléculaire
HTA : Hypertension artérielle
IDM : infarctus du myocarde
MFIU : mort fœtale in utéro
MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse
NACO = AOD
P2Y12 : récepteur plaquettaire P2Y12
PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène
PAM : pression artérielle moyenne
PAS : pression artérielle systolique
PC : protéine C
PDF : produits de dégradation de la fibrine
PL : phospholipides
PMA : procréation médicale assistée
PS : protéine S
RPC : Recommandations de pratique clinique
PTG : prothèse totale de genou
PTH : prothèse totale de hanche
RCIU : retard de croissance intra-utérin
RTE : risque thrombo-embolique
SA : semaine d'aménorrhée
SAPL : syndrome des antiphospholipides

SCA-ST+ : syndrome coronaire aigu avec sus-décalage persistant de ST
SCA-ST- : syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST
SFAR : société française d'anesthésie et réanimation
SFMV : Société Française de Médecine Vasculaire
STEMI : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST
TCA : temps de céphaline activée
TFPI : tissue factor pathway inhibitor
TP : taux de prothrombine
tPA : activateur tissulaire du plasminogène
TTA : Tubérosité Tibiale Antérieure
TVC : thrombose veineuse cérébrale
TVP : thrombose veineuse profonde
TxA2 : thromboxane A2
UK : urokinase
VG : ventricule gauche

Annexe 2

Liste des tableaux et des figures

- Figure 1.** Rappel des trois étapes de la physiologie de l'hémostase
- Figure 2.** Lieu d'action des antiplaquettaires : voie des prostaglandines, voie de l'ADP
- Figure 3.** Mode d'action des différents anticoagulants.
- Figure 4.** Représentation schématique du mode d'action des HNF, HBPM et pentasaccharide
- Tableau I.** Principales caractéristiques des AVK
- Tableau II.** Principales caractéristiques des anticoagulants oraux directs
- Tableau III.** Indications et posologies des anticoagulants oraux directs
- Tableau IV.** Score CHADS₂
- Tableau V.** Score CHA₂DS₂-VASc
- Tableau VI.** Score de risque hémorragique HAS-BLED
- Tableau VII.** Niveau de risque de thrombose (chirurgical et/ou patient)
- Tableau VIII.** Stratégies thérapeutiques en fonction des risques de thrombose et hémorragique
- Tableau IX.** Prévention et durée de traitement en chirurgie orthopédique
- Figure 5.** Aide à la prescription d'une thromboprophylaxie en médecine en fonction de l'évaluation du risque thrombo-embolique (RTE).
- Tableau X.** Score de Wells
- Figure 6.** Algorithme de diagnostic TVP
- Tableau XI.** Stratégie thérapeutique à la phase aiguë d'une TVP
- Tableau XII.** Score de gravité clinique d'Aujesky ou PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)
- Tableau XIII.** Scores de gravité clinique PESI simplifié (sPESI- Simplified Pulmonary Embolism Severity Index)
- Tableau XIV.** Score de gravité d'O. Sanchez (PREP study)
- Tableau XV.** Surveillance biologique des HBPM et du fondaparinux
- Tableau XVI.** Surveillance biologique de l'HNF
- Tableau XVII.** Posologies HBPM en oncologie (traitement de la TVP proximale et de l'EP)
- Tableau XVIII.** Score de CHA₂DS₂ VASc (risque d'AVC)
- Tableau XIX.** Score HEMORR₂HAGES (risque hémorragique)
- Tableau XX.** Schéma d'initiation de la Warfarine après 75 ans
- Tableau XXI.** Diagnostic syndrome des antiphospholipides (SAPL)
- Tableau XXII.** AVK : mesures correctrices en fonction de l'INR mesurée et de l'INR cible
- Figure 7.** Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave sous AVK (objectif INR<1,5)
- Tableau XXIII.** Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par dabigatran Pradaxa®
- Tableau XXIV.** Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par rivaroxaban Xarelto®
- Tableau XXV.** Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par apixaban Eliquis®
- Tableau XXVI.** Prise en charge d'un patient traité par AOD et nécessitant une procédure invasive non urgente
- Tableau XXVII.** Prise en charge d'un saignement chez un patient traité par AOD
- Figure 8.** Signaler son traitement anticoagulant à tout professionnel de santé