



# Bon usage des antithrombotiques



### COMITE DE REDACTION

- Coordinateur : Pr. Marc SAMAMA (Cochin)
- 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, 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
- Pr. Philippe LECHAT (président COMEDIMS AP-HP), Dr. Isabelle FUSIER (Service Evaluation Pharmaceutique et Bon Usage AGEPS AP-HP)

### COMITE DE RELECTURE

- Groupe COMEDIMS AP-HP « médicaments anticoagulants » : Dr. Laure ALZIEU (Coventin Celton), Dr. Annick ANKRI (Pitié Salpêtrière), Dr. Marie ANTIGNAC (Saint Antoine), Dr. Patrick BOCQUET (Coventin Celton), Dr. Rozenn CLEMENT (Necker), Dr. Bernard CHOLLEY (HEGP), Pr. Aron Ariel COHEN (Saint Antoine), Dr. Ornella CONORT (Cochin), Pr. Eric DAUGAS (Bichat-Claude Bernard), Dr. Ludovic DROUET (Lariboisière – Fernand Vidal), Dr. Barnabas GELLEN (Albert Chenevrièr – Henri Mondor), Dr. Ratiba HADDAD (Antoine Bécclère), Pr. Patrick HENRY (Lariboisière – Fernand Vidal), Dr. Isabelle JOLIVET (Pitié Salpêtrière), Pr. Philippe LABRUNE (Antoine Bécclère), Dr. Isabelle LOPEZ (Cochin), Dr. Juliette OLIARY (Lariboisière), Dr. Emmanuelle PAPY (Bichat-Calude Bernard), Dr. Martine POSTAIRE (Necker), Dr. Murielle PÉCAL (Albert Chenevrièr – Henri Mondor), Dr. Brigitte SABATIER (HEGP), Pr. Daniel SIDI (Necker).
- Dr Aurélie Boudard (Service Evaluation Pharmaceutique et Bon Usage AGEPS AP-HP)

### AVERTISSEMENT

Ces recommandations ont été conçues à l'initiative du groupe « Thrombose » du groupe Hospitalier Cochin – Hôtel Dieu – Broca et de la COMEDIMS de l'AP-HP pour contribuer au bon usage des antithrombotiques par les internes et les 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.

Sommaire

1. Physiologie et antithrombotiques .....	5
1.1 Rappel de la physiologie de l'hémostase .....	5
1.2 Les traitements antiplaquettaires .....	6
1.2.1 Inhibiteurs de la voie du TxA2 .....	7
1.2.2 Inhibiteurs de la voie de l'ADP.....	7
1.2.3 Inhibiteurs des récepteurs plaquettaires du fibrinogène (anti-GPIIb/IIIa) .....	7
1.3 Les traitements anticoagulants .....	8
1.3.1 Les héparines et le fondaparinux .....	8
1.3.2 Le danaparoïde sodique .....	9
1.3.3 La bivalirudine .....	9
1.3.4 Les antivitamines K (AVK).....	9
1.3.5 Les anticoagulants oraux directs (AOD) : rivaroxaban, apixaban, dabigatran. ....	10
2. Pathologies cardio-vasculaires.....	12
2.1 Fibrillation atriale .....	12
2.2 Syndromes coronaires aigus et traitements antithrombotiques .....	13
2.2.1 Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA-ST-).....	13
2.2.2 Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA-ST+) traité par angioplastie primaire.....	14
2.2.3 Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA-ST+) traité par fibrinolyse IV.....	14
2.3 Cardiopathie ischémique stable .....	15
2.4 Maladie cérébrovasculaire et maladie vasculaire périphérique .....	15
2.5 Prévention cardiovasculaire primaire .....	15
3. Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) .....	16
3.1 Prévention en chirurgie.....	16
3.1.1 Prévention en chirurgie hors orthopédie .....	16
3.1.2 Prévention en chirurgie orthopédique.....	19
3.2 Prévention en médecine .....	20
3.3 Stratégies diagnostiques d'une thrombose veineuse profonde (TVP).....	22
3.4 Stratégie thérapeutique à la phase aiguë .....	23
3.5 Situations spécifiques (gynécologie et oncologie) .....	28
3.5.1 Maladie veineuse thromboembolique et gynécologie .....	28
3.5.2 Maladie veineuse thromboembolique et oncologie .....	30

3.6	Recherche de thrombophilie.....	31
4.	Terrains particuliers .....	33
4.1	Personnes âgées >75 ans .....	33
4.1.1	Anticoagulant chez le sujet âgé en cas de fibrillation atriale (> 75 ans) .....	33
4.1.2	Modalités de prescription des AVK chez le sujet âgé.....	34
4.1.3	Modalités de prescription des anticoagulants oraux directs chez le sujet âgé.....	35
4.2	Obstétrique : syndrome des antiphospholipides (SAPL) et grossesse .....	36
4.2.1	Prise en charge pratique dans 4 situations différentes.....	37
4.3	Insuffisance rénale sévère.....	38
4.4	Poids extrêmes .....	39
4.4.1	Obésité .....	39
4.4.2	Maigreur extrême, cachexie.....	39
5.	Gestion des antithrombotiques, gestion des accidents et de l'arrêt des antithrombotiques pour procédure.....	40
5.1	Les antiplaquettaires .....	40
5.2	Héparines .....	40
5.2.1	Intervention urgente à risque hémorragique chez un patient sous héparine .....	40
5.2.2	Hémorragie modérée ou majeure sous héparine .....	41
5.2.3	Thrombopénies induites par l'héparine ou par une HBPM.....	41
5.3	Antivitamines K (AVK).....	41
5.3.1	Geste invasif à risque hémorragique : relais et reprise des AVK .....	41
5.3.2	Gestion des accidents et de l'arrêt des anti-thrombotiques pour procédure : AVK.....	42
5.4	Anticoagulants oraux directs.....	45
5.4.1	Principales caractéristiques des AOD .....	45
5.4.2	Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par AOD .....	46
5.4.3	Saignement chez un patient traité par AOD .....	49
6.	Bibliographie .....	50

Annexe 1 : Abréviations

Annexe 2 : Liste des tableaux et des figures

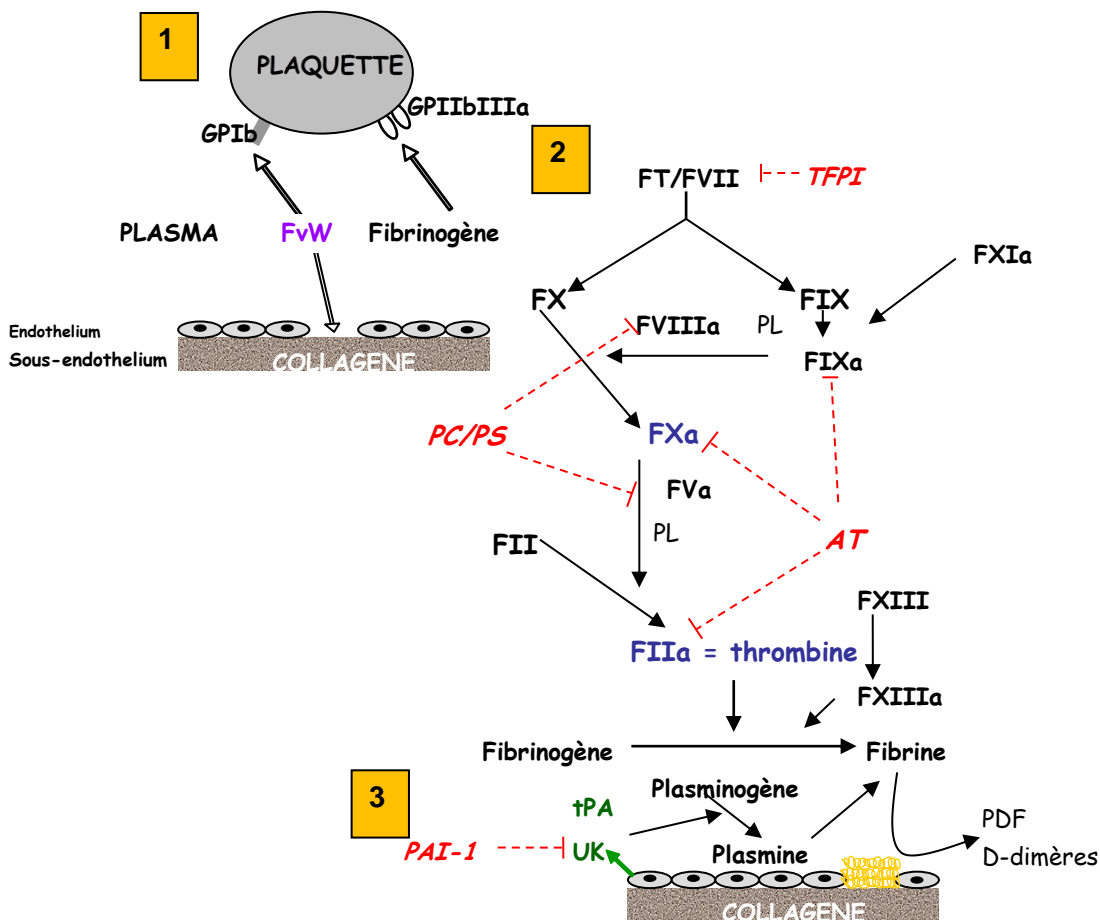
# 1. Physiologie et antithrombotiques

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 massive 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).



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.

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

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 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 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.

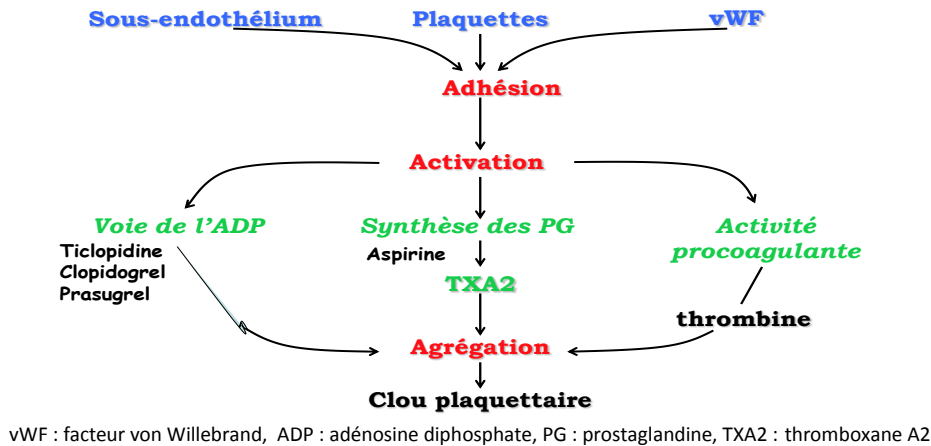
La coagulation consolide l'agrégat plaquettaire grâce à la génération de thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine. Elle est initiée par la formation du complexe FT-FVIIa qui génère les premières traces de thrombine. Celles-ci amplifient la réaction en activant les plaquettes, le FV, le FVIII 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 FVIIa lié au FT. La thrombine active la PC qui, en présence de son cofacteur la PS, inhibe les FVa et FVIIIa.

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 FVIII 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 glycoprotéine IIbIIIa (GPIIbIIIa), 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-GPIIbIIIa).



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

### 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<sup>®</sup>), clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>) et prasugrel (Efient<sup>®</sup>)** sont des thiényopyridines qui inhibent la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) sur l'un de ses trois récepteurs plaquettaire (P2Y12) par un mécanisme compétitif et irréversible. Le **ticagrelor (Brilique<sup>®</sup>)** 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 pro-drogue comme 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 plaquettaire du fibrinogène (anti-GPIIb/IIIa)

- **Abciximab (Reopro<sup>®</sup>)** 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<sup>®</sup>)**, un heptapeptide cyclique et **tirofiban (Agrastat<sup>®</sup>)**, un mimétique non peptidique, sont utilisés dans les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage persistant de ST (SCA-ST-) pour éviter les infarctus du myocarde mais aussi dans les infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (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, fondaparinux, danaparoiide sodique, bivalirudine), et oraux (antivitamines K ou anticoagulants oraux non antivitamines K 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, actives par voie orale, d'action rapide, sans surveillance biologique ont été développées : le rivaroxaban (anti-Xa), l'apixaban (anti-Xa) et le dabigatran étextilate (anti-IIa) (figure 3).

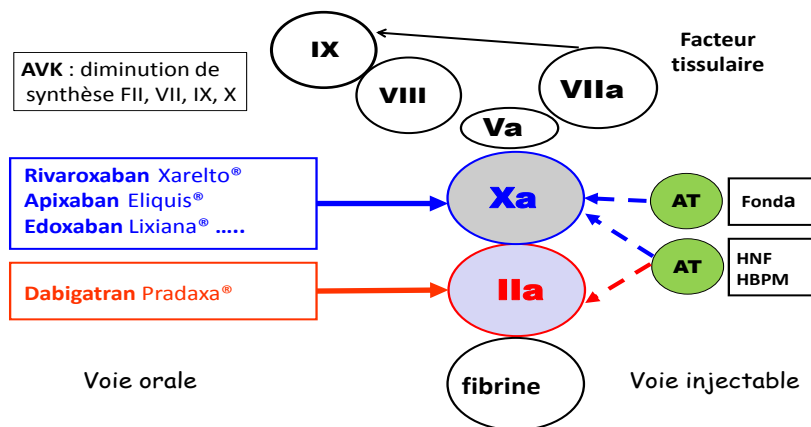


Figure 3. Mode d'action des différents anticoagulants

#### 1.3.1 Les héparines et le fondaparinux

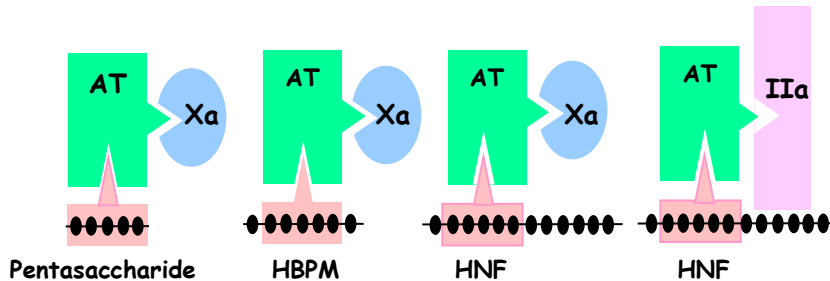
Les héparines (héparines de bas poids moléculaire, héparine non fractionnée) et le fondaparinux (pentasaccharide) ont une action anticoagulante indirecte en accélérant par 1000 la vitesse d'inactivation des enzymes de la coagulation par l'AT. Ils se fixent à l'AT par une structure de 5 sucres (pentasaccharide) 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 temps de céphaline activée (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 ½ vie d'élimination est plus longue.



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

### 1.3.2 Le danaparoïde sodique

Le **danaparoïde 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. Il est administré par voie intraveineuse.

### 1.3.4 Les antivitamines K (AVK)

Les facteurs vitamine (vit) K-dépendants (II, 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 le vit K réduite. Les AVK empêchent la réduction du 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 ½ vie courte, inférieure à 24h (acénocoumarol), et les AVK à ½ vie longue, supérieure à 24 h (warfarine et fluindione). Tous les AVK se prescrivent en une prise quotidienne, les AVK à ½ 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 I. Principales caractéristiques des AVK**

AVK	Molécule DCI	Dosage	½ vie élimination	Délai d'action	Dose initiale	Posologie moyenne	Durée d'action
½ vie courte	acénocoumarol (Sintrom® Mini-Sintrom®)	cp 4 mg cp 1 mg	8 h	18-24 h	4 mg	4-8 mg/j	48-96 h
½ vie longue	fluindione (Préviscan®)	cp 20 mg	31 h	24-48 h	20 mg	20-40 mg/j	48-72 h
	warfarine (Coumadine®)	cp 2 mg cp 5 mg	35 à 45 h	36 h	5 mg	4-10 mg/j	96-120 h

### 1.3.5 Les anticoagulants oraux directs (AOD) : rivaroxaban, apixaban, 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 (**rivaroxaban et apixaban**), soit anti-IIa (**dabigatran**). Ils ont une action directe et ne nécessitent pas de liaison à l'AT. 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%), à 35% pour le rivaroxaban, et à 25% pour l'apixaban. 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 Cockroft : < 30 mL/min pour le dabigatran. Le rivaroxaban et l'apixaban **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), le rivaroxaban et l'apixaban sont des substrats du cytochrome P450 (notamment des isoformes CYP3A4 et 3A5) : l'association aux inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la Pgp tels que le kétoconazole, le ritonavir, le verapamil, le tacrolimus est contre-indiquée car augmente la concentration de ces molécules.

**Tableau II. Principales caractéristiques des anticoagulants oraux directs**

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
<b>Origine</b>	Synthèse chimique	Synthèse chimique	Synthèse chimique
<b>Mécanisme d'action</b>	Anti IIa	Anti Xa	Anti Xa
<b>Administration</b>	Per os	Per os	Per os
<b>Délai d'action</b>	Court	Court	Court
<b>Elimination</b>	80% rénale	35% rénale	25% rénale
<b>½ vie</b>	14-17 h	7-13 h	8-15 h
<b>Métabolisme</b>	P Glycoprotéine	Cytochrome 3A4, P Glycoprotéine	Cytochrome 3A4, P Glycoprotéine
<b>Association médicamenteuse contre indiquée</b>	Kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, tacrolimus	Kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, tacrolimus	Kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, tacrolimus
<b>Association médicamenteuse prudente</b>	Amiodarone, quinidine, verapamil		Diltiazem, naproxène, amiodarone, verapamil, quinidine
<b>Antidote spécifique</b>	Non Hémodialyse	Non	Non

Les principales indications des anticoagulants sont :

- la prévention des thromboses veineuses et le traitement des thromboses veineuses,
- la prévention des complications thromboemboliques au cours de la fibrillation auriculaire, lors de valvulopathies mitrales, et en cas d'implantation de prothèses valvulaires.

## 2. Pathologies cardio-vasculaires

### 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 CHADS<sub>2</sub> (tableau III) et le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (tableau IV).

**Tableau III. Score CHADS<sub>2</sub>**

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

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

**Tableau IV. Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

Lettre	Facteurs de risque	Score
<b>C</b>	Insuffisance cardiaque congestive/dysfonction VG	1
<b>H</b>	HTA	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Age ≥ 75 ans	2
<b>D</b>	Diabète	1
<b>S<sub>2</sub></b>	antécédent d'AVC / AIT / événement thromboembolique	2
<b>V</b>	antécédent de maladie vasculaire (IDM, artériopathie périphérique)	1
<b>A</b>	Age compris entre 65 et 74 ans	1
<b>Sc</b>	Sexe féminin	1
<b>Score maximal</b>		<b>9</b>

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

**Stratégie en fonction du scoring :**

- score CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 : indication d'un traitement par anticoagulants oraux,
- score CHADS<sub>2</sub> < 2 : utilisation du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc,
  - si score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 : indication d'un traitement par anticoagulants oraux ou par l'aspirine 75 à 325 mg/jour (anticoagulant oral préféré).
  - Si score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 : 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 **(tableau V)**.

**Tableau V. Score de risque hémorragique HAS-BLED**

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

## 2.2 Syndromes coronaires aigus et traitements antithrombotiques

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

- Traitement antiplaquettaire :
  - aspirine (100 - 300 mg bolus puis 75 - 100 mg/j),
  - clopidogrel (avec dose de charge de 600 mg),
  - ticagrelor ou prasugrel (après la coronarographie) en alternative au Clopidogrel,
  - Eventuellement, abciximab en association à la bithérapie anti-agrégante plaquettaire durant l'angioplastie en cas de thrombus volumineux.
- Anticoagulation :
  - HNF, HBPM,
  - ou bivalirudine,
  - ou fondaparinux. 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,
  - clopidogrel (avec dose de charge de 600 mg dès que possible),
  - prasugrel et ticagrelor doivent être privilégiés par rapport au clopidogrel (hors contre-indication).

Possibilité de traitement anti Gp IIb-IIIa (*recommandations ESC 2011* : sauvetage, masse thrombotique volumineuse, patient à risque).

- Anticoagulation :
  - bivalirudine,
  - HBPM : 0,5 mk/kg bolus IV,
  - ou HNF.

### 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 dans cette indication,
  - anti Gp IIb-IIIa contre indiqués en association avec fibrinolyse.

- 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 en première intention

Patients < 75 ans : 30 mg 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 HNF,
- bivalirudine contre indiquée,
- fondaparinux avec streptokinase.

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

## 2.3 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

- Monothérapie par antiplaquettaire :
  - aspirine 75 à 325 mg/jour,
  - ou clopidogrel 75 mg/jour.

## 2.5 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 VI.** 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 40 ans</li> <li>- Oestroprogestatifs</li> <li>- Cardiopathie décompensée</li> <li>- Alitement opératoire &gt; 4 jours</li> <li>- Varices</li> <li>- Insuffisance veineuse majeure</li> <li>- Infection péri-opératoire</li> <li>- <i>Post partum</i> (6 à 8 semaines)</li> <li>- Obésité</li> </ul>	Modéré
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurochirurgie</li> <li>- Traumatisme médullaire</li> <li>- Chirurgie pour cancer pelvien (utérus, col, ovaire)</li> <li>- Chirurgie abdominale majeure (foie, pancréas, colon, MICI ou cancer)</li> <li>- Chirurgie bariatrique</li> <li>- Chirurgie urologique (rein, prostate, vessie, curage ganglionnaire)</li> <li>- Résection pulmonaire</li> <li>- Chirurgie Aorte ou vasculaire des membres inférieurs</li> <li>- Abdominoplastie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer actuel ou évolutif</li> <li>- Antécédents de MTEV</li> <li>- Paralysie des membres inférieurs</li> <li>- Hypercoagulabilité acquise (anticoagulant circulant (ACC)) ou constitutionnelle</li> </ul>	Elevé



**Tableau VII.** Stratégies thérapeutiques en fonction des risques de thrombose et des risques hémorragiques

Stratégies thérapeutiques en fonction du risque	<i>Risque Hémorragique faible</i>	<i>Risque Hémorragique élevé</i> - <i>hémorragie cérébrale</i> - <i>hémorragie non contrôlée</i>
<i>Risque Thrombose modéré</i>	énoxaparine (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 <b>ou</b> BAT	BAT (bas anti-thrombose)
<i>Risque Thrombose élevé</i>	énoxaparine (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	BAT <b>et</b> CPI (compression mécanique intermittente)

**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* : étude « tout ou rien », études contrôlées de validation de tests diagnostiques, études 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 modéré (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 dermolipectomies 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) soit mise en œuvre d'autant plus si le patient présente un risque d'évènement thrombo-embolique veineux (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 VIII. Prévention et durée de traitement en chirurgie orthopédique**

Risque chirurgical		Traitement
<b>Faible</b>	Arthroscopie du genou, hallux valgus, hernie discale, arthroscopie diagnostique ou méniscectomie	<b>Pas de prophylaxie (1-)</b>
<b>Modéré</b>	Fracture extrémité distale du membre inférieur (tibia péroné, cheville et pied) rupture Tendon d'Achille, plâtre <b>sans appui : durée immobilisation (2+)</b> Arthrodèse de rachis, lésion ligamentaire genou ou cheville, tubérosité tibiale antérieure (TTA) = <b>8-10 jours (2+)</b>	<b>HBPM (2+)</b>
<b>Elevé trauma</b>	Fracture diaphyse fémorale = <b>42 jours ou</b> <b>Fracture du col du fémur = 35 jours</b> Fracture du Plateau et pilon tibial = <b>durée immobilisation</b>	<b>HBPM utilisable au-delà du 14<sup>ème</sup> jour (2+)</b> <b>Fondaparinux (1+)</b>
<b>Elevé</b>	PTH = <b>35 à 42 jours (1+)</b> PTG = <b>14 jours (1+)</b> , voire 35 jours (2+) Reprises de PTH et PTG : mêmes durées Que ce soit pour la PTH ou la PTG, <b>un écho-Doppler systématique réalisé avant la sortie n'est pas recommandé (1-)</b>	<b>HBPM</b> <b>Fondaparinux</b> <b>Dabigatran</b> <b>Rivaroxaban</b> <b>Apixaban</b>   <b>Première intention, sans différence</b>
	Ostéotomie tibiale = 42 jours ou <b>durée immobilisation</b>	<b>HBPM (2+)</b>

PTH : prothèse totale hanche, PTG : prothèse totale genou

**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 150mg/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 une fois par jour 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 :

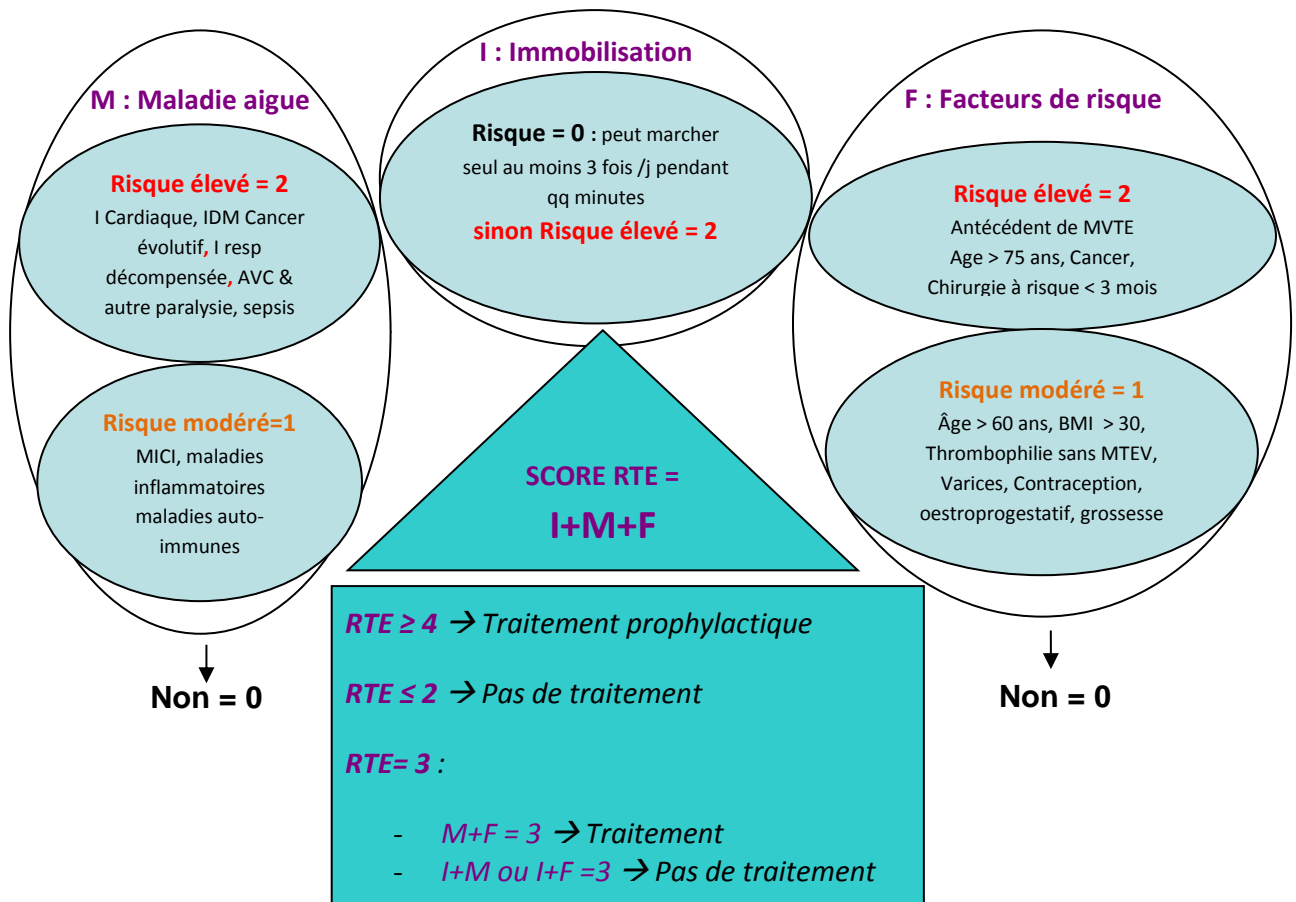
- HBPM 12h pré-op 6-8h post-op
  - Injection pré-op non indispensable : 2+
  - injection post-op préférable si anesthésie loco-régionale (ALR) : 2+
  - pré-op si FH différée avec chirurgie 12 h (24 h) après dernière injection : 1+
- Fondaparinux 8 h post-op
- Dabigatran 1-4 h post-op
- Rivaroxaban 8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

RTE : Risque thrombo-embolique	M : maladie aiguë	F : Terrain ou Facteurs de risque	I : degré d'immobilité
<b>RTE élevé</b>	+ 2	+ 2	+ 2 (si ne peut pas marcher au moins 3 fois/j)
<b>RTE modéré</b>	+ 1	+ 1	0
Pas de RTE	0	0	0



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

### 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
- HBPM : surveillance plaquettes 2 fois/sem. **Pas** de surveillance anti-Xa
- HBPM déconseillée 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 (études en cours).

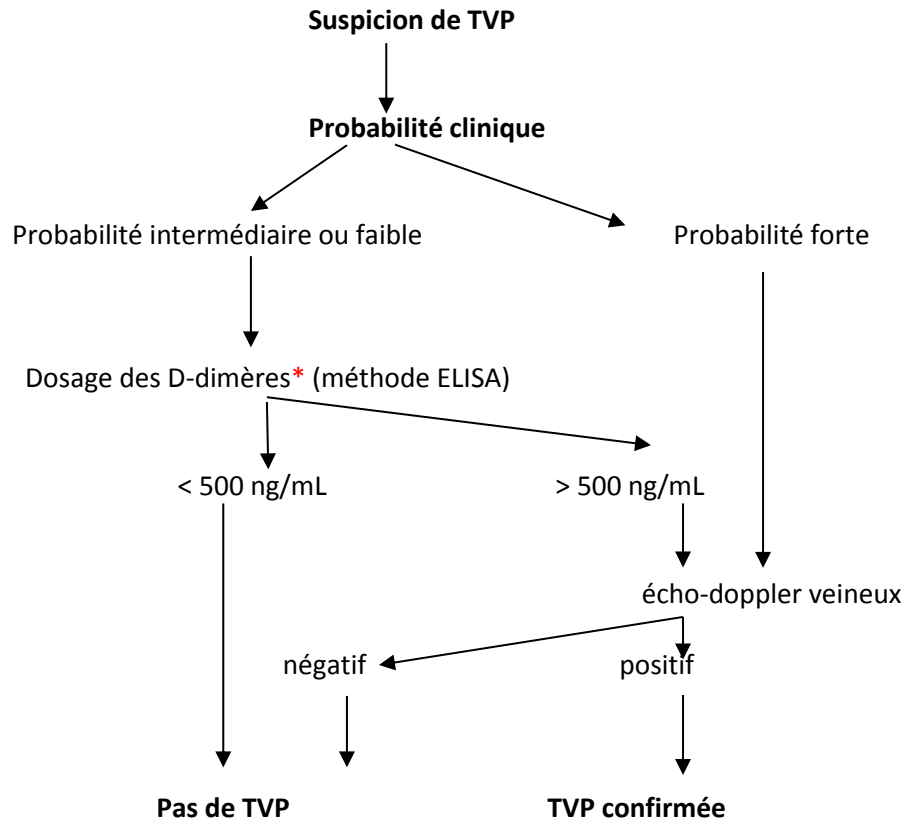
### 3.3 Stratégies diagnostiques d'une thrombose veineuse profonde (TVP)

#### Suspicion de TVP

**Tableau IX. Score de Wells \***

Eléments	Points
Cancer évolutif	+ 1
Paralysie, 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 global 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
<b>Probabilité clinique</b>	
Faible	<b>0</b>
Moyenne	<b>1 - 2</b>
Forte	<b>≥ 3</b>

\* 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 de 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

(Recommandations ANSM 2009)

- **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 sans administration d'héparine ou de fondaparinux.

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

	<b>Rivaroxaban Xarelto®</b> (anti-Xa direct oral)	<b>HBPM</b>	<b>Fondaparinux</b>	<b>HNF</b>
Phase aiguë	15 mg x2/24h pendant 21 jours  Puis 20 mg/24h Diminuer à 15 mg/24h après les 21 <sup>ers</sup> jours si ≥2 facteurs de risque : - clairance entre 30 et 49 mL/min - âge > 75 ans - poids < 50 kg	<u>Deux injections SC/j :</u> Enoxaparine SC, <b>Lovenox®</b> 100 UI/kgX2/24h (TVP ± EP) Daltéparine SC, <b>Fragmine®</b> 100 UI/kgX2/24h (TVP) Nadroparine SC, <b>Fraxiparine®</b> 85 UI/kgX2/24h (TVP)  <u>Une seule injection SC/j :</u> Tinzaparine SC, <b>Innohep®</b> 175 UI/kg/24h (TVP, EP) Nadroparine SC, <b>Fraxodi®</b> 170 UI/kg/24h (TVP)	<u>Une seule injection SC/j</u> <b>Arixtra®</b> 50 à 100 kg → 7,5 mg/j < 50 kg → 5 mg/j > 100 kg → 10 mg/j	<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
Durée		<b>Minimum 5 jours</b> avec relais AVK précoce (du 1 <sup>er</sup> au 3 <sup>ème</sup> jour) Maintenu tant que l'INR n'est pas entre 2 et 3 sur 2 contrôles successifs		
Avantages	Index thérapeutique large à la différence des AVK  Pas de surveillance biologique	Meilleure biodisponibilité que l'HNF  Pas de contrôle biologique (Anti-Xa) sauf*  Moindre fréquence des TIH	Meilleure biodisponibilité que l'HNF  Pas de contrôle biologique (Anti-Xa) sauf*  Pas de TIH  Une seule injection	Situations où la ½ vie courte de l'HNF est un avantage  Thrombolyse  <b>Insuffisance rénale avec ClCr &lt; 30 mL/min</b>
Inconvénients	<b>Contre-indication si insuffisance rénale sévère avec ClCr &lt;30 mL/min (Cockcroft)</b>			
Autres inconvénients	Pas d'antidote  Contre-indiqué si patients VIH sous inhibiteurs de protéases, avec azolés.		Pas d'antidote	Nécessité d'une surveillance biologique rapprochée pour adaptation de doses (anti-Xa).**

\*Pas de surveillance anti-Xa sauf :

- Sujets âgés : Poids extrêmes (anorexie, obésité)
- Insuffisants rénaux modérés (30 < ClCr < 60 mL/min, sinon pas d'HBPM)
- Femmes enceintes

\*\* cf. **tableau XIII** : doses, indications, surveillance.



**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 XI)
    - Score de gravité d'O. Sanchez (tableau XII)

**Tableau XI. Score de gravité clinique d'Aujesky ou PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)**

Facteurs de risque de mortalité	points	Score
Age	+1 par année	Ce score définit cinq classes de gravité croissante :  - classe I : score ≤ 65 - classe II : score compris entre 66 et 85 - classe III : score compris entre 86 et 105 - classe IV : score compris entre 106 et 125 - classe V : score > 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.
Sexe masculin	+10	
<b>Comorbidités</b>		
Cancer	+30	
Insuffisance cardiaque	+10	
Insuffisance respiratoire chronique	+10	
<b>Données de l'examen clinique</b>		
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	
SaO <sub>2</sub> < 90%, avec ou sans oxygène	+20	

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

Facteurs de risque de mortalité	catégorie	points	Score
Troubles de la conscience (désorientation, obnubilation et coma)	non	0	Classe I : score $\leq$ 6, <b>risque faible</b>  Classe II : score 7 à 17, <b>risque intermédiaire</b>  classe III : score $\geq$ 18, <b>risque élevé</b>
	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	
	$\geq$ 1000	8	
Rapport VD/VG VD = ventricule droit VG = ventricule gauche	0,2-0,49	0	
	0,5-0,74	3	
	0,75-1,00	5	
	1,00-1,25	8	
	$\geq$ 1,25	11	

**Tableau XIII. Surveillance biologique des HBPM et du fondaparinux**

Spécialité	Indications	Posologie	Activité anti-Xa au pic		Allongement du TCA (si mesuré)
			Valeurs moyennes $m \pm sd$	Seuil de surdosage	
<b>HBPM : schéma en 2 injections par jour → prélèvement au pic d'activité 3 à 4 h après l'injection</b>					
Lovenox® (enoxaparine)	TVP avec ou sans EP Syndrome coronarien aigu	100 UI/kg/12h (1 mg/kg/12h)	1,20 ± 0,17 U/mL	ND*	peu allongé
Fragmine® (dalteparine)	TVP constituées Angor instable Infarctus du myocarde sans onde Q	100 à 120 UI/kg/12h	0,6 ± 0,25 U/mL	1,0 U/mL	peu allongé
Fraxiparine® (nadroparine)		85 UI/kg/12h	1,0 ± 0,2 U/mL	ND*	peu allongé
<b>HBPM : schéma en une seule injection par jour → prélèvement au pic d'activité 4 à 6 h après l'injection</b>					
Innohep® (tinzaparine)	TVP constituées EP sans signe de gravité	175 UI/kg/24h	0,87 ± 0,15 U/mL	< 1,5 U/mL	allongé
Fraxodi® (nadroparine)	TVP constituées	171 UI/kg/24h	1,34 ± 0,15 U/mL	< 1,8 U/mL	Peu allongé
<b>Fondaparinux : schéma en une seule injection par jour → prélèvement au pic d'activité 2 à 3 h après l'injection</b>					
Arixtra® (fondaparinux)	TVP constituées EP sans signe de gravité	7,5 mg/24h (50-100 kg) 5 mg/24 h (< 50 kg) 10 mg/24h (> 100 kg)	1,41 µg/mL	ND*	non allongé

\* ND : non déterminé

**Tableau XIV. Surveillance biologique de l'HNF**

HNF	Posologie initiale et voie d'administration	Heure du prélèvement	Activité anti-Xa (U/mL)	TCA
Héparine sodique	500 UI/kg/24h IV continue	4 h après le début de la perfusion puis indifférent	0,3 à 0,7	1,5 à 3,5-4 fois TCA témoin Variable selon le réactif
Héparine calcique Calciparine®	500 UI/kg/24h en 2 ou 3 injections SC/24h	à mi-chemin entre 2 injections		

## 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 : éthinyli-estradiol ou estradiol
  - b. Quelle que soit la voie d'administration de l'éthinyli-estradiol : orale, patch ou anneau
- Contraception progestative seule par acétate de medroxyprogestérone en IM
- Traitement hormonal de ménopause par voie orale
- Traitement hormonal antiestrogénique : tamoxifène
- Traitement hormonal utilisé dans l'ostéoporose : raloxifène

#### Grossesse et traitements antivitamines K

Le risque tératogène dépend du terme de la grossesse : [www.lecrat.org](http://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

#### Prévention des thromboses pendant la grossesse

- 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 événement 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 estroprogestative**

- 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 estrogénique dominant (contenant un progestatif de 3<sup>ème</sup> génération, drospirénone, acétate de cyprotérone) augmentent deux fois plus le risque de thrombose que les pilules contenant un progestatif de 2<sup>ème</sup> génération (Lévonorgestrel)
- Augmentation du risque identique quelle que soit la voie d'administration de la contraception combinée (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 estroprogestative,
  - contre-indication absolue de toute contraception combinée quelle que soit la voie d'administration.
- **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
    - Macroprogestative
    - Contre-indication de 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 estrogènes 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 :**
  - Estradiol 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 risque relatif (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 seule au long cours (> 3 mois)**. Pas de relai précoce aux AVK

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

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

Phase aiguë et long cours	Daltéparine - Fragmine®	Tinzaparine - Innohep®	Enoxaparine - Lovenox®
	200 UI/kg/j en 1 prise pdt 1 mois Puis 150 UI/kg/j en 1 prise	175 UI/kg/j en 1 prise	150 UI/kg/j en 1 prise (pas d'AMM en France)

- Durée optimale 6 mois, à poursuivre tant que le cancer est évolutif
- Après 6 mois, un relais par AVK peut être envisagé en fonction de l'évaluation bénéfico-risque
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) : HNF avec relai AVK
- En cas d'embolie pulmonaire grave, le cancer n'est pas 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 de MTEV ?

(Recommandations GEHT et SFMV 2009)

##### Recherche recommandée

En cas de 1<sup>er</sup> épisode de thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> épisode est survenu avant 60 ans.

##### Recherche non recommandée

- 1<sup>er</sup> épisode de TVP proximale ou embolie pulmonaire > 60 ans
- Thrombose veineuse superficielle isolée
- TVP distale, sauf si SAPL (syndrome des antiphospholipides)
- 1<sup>er</sup> 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

Facteurs biologiques de risque :

- Antithrombine (activé)
- 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 B2GP1.
- *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, AOD, *etc...*).
- 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 traitement 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 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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc cf. tableau XVI) et le risque hémorragique (scores HEMORR<sub>2</sub>HAGES cf. tableau XVII). Le score HEMORR<sub>2</sub>HAGES semble plus approprié que le score HAS-BLED (tableau V) pour évaluer le risque hémorragique des patients âgés de plus de 75 ans.

**Tableau XVI. Score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc (risque d'AVC)**

Items	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> 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

AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; IDM : infarctus du myocarde ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

#### CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc (points)

0 : pas de traitement anticoagulant

1 : anticoagulant

2 et plus : anticoagulant

*(Recommandations ESC 2012 : fibrillation atriale)*

**Tableau XVII. Score HEMORR<sub>2</sub>HAGES (risque hémorragique)**

Items	Score
Age >75 ans	1
Cancer actuel	1
Atcd d'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 <sub>2</sub> HAGES total	Nombre d'hémorragie (/100 patients-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 XVIII).

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

Jour	INR fait le matin	Posologie quotidienne de Coumadine® 2 mg (dose de warfarine en mg)
1ère prise = J0	non	2 cp (4 mg)
2ème prise = J1	non	2 cp (4 mg)
3ème prise = J2	non	2 cp (4 mg)
J3 (= lendemain de la 3ème prise)	< 1,3	augmenter à 2 cp ½ (5 mg)
	1,3 ≤ INR < 1,5	maintenir à 2 cp (4 mg)
	1,5 ≤ INR < 1,7	diminuer à 1 cp ½ (3 mg)
	1,7 ≤ INR < 1,9	diminuer à 1 cp (2 mg)
	1,9 ≤ INR < 2,5	diminuer à ½ cp (1 mg)
	INR ≥ 2,5	arrêter jusqu'à l'obtention d'un INR < 2,5 (INR tous les jours), puis reprendre à ½ cp (1 mg)
J6 ± 1	≤ 1,6	augmenter de ½ cp (1 mg)
	1,6 < INR ≤ 2,5	maintenir la posologie proposée à J3
	2,5 < INR ≤ 3,5	si posologie ≥ 1 cp (2 mg) : diminuer de ½ cp (1 mg) si posologie = ½ cp (1 mg) : maintenir idem (1 mg)
	INR > 3,5	gérer selon les recommandations pour les surdosages (HAS 2008)

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

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

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 la 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.

##### **Dabigatran (Pradaxa®)**

Posologie : 110 mg x 2 par jour si : âge > 80 ans ou si clairance créatinine = 30-49 mL/min (formule de Cockcroft) ou poids < 50 kg, ou prise de vérapamil

##### **Rivaroxaban (Xarelto®)**

Posologie : 15 mg/j si clairance créatinine = 30-49 mL/min (formule de Cockcroft)  
Sinon 20 mg/j

##### **Apixaban (Eliquis®)**

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

##### **Surveillance :**

Clairance créatinine avant la prescription, puis 3 fois par an  
NFS, ASAT-ALAT avant la prescription

## 4.2 Obstétrique : syndrome des antiphospholipides (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 XIX. Diagnostic syndrome des antiphospholipides (SAPL)**  
présence d'au moins un des deux critères cliniques et d'au moins un des critères biologiques

<b>Critères cliniques</b>
<p>- <b>Thromboses vasculaires :</b> Un ou plusieurs épisodes cliniques de thromboses veineuses, artérielles ou micro vasculaires dans tout tissu ou organe documenté par l'imagerie, le Doppler ou l'histologie.</p> <p>- <b>Complications obstétricales :</b> Au moins une mort fœtale (&gt; 10 SA) inexpliquée par ailleurs sans anomalies morphologiques fœtales décelables par échographie ou examen direct</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Au moins une naissance prématurée (&lt;34 SA) d'un nouveau-né normal morphologiquement, liée à une pré-éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère</li> <li>Au moins 3 avortements (&lt;10 SA) spontanés consécutifs inexpliqués non liés à une anomalie maternelle ou hormonale, ou chromosomique parentale</li> </ul>
<b>Critères biologiques</b>
<p>- <b>Anticoagulants circulants de type lupique (ACC)</b> 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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, dRVVT, TTD, temps de textarine</li> <li>Absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes</li> <li>Correction totale ou partielle du test de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides</li> <li>Exclusion d'autres coagulopathies, telles que héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII</li> </ul> <p>- <b>Anticorps anticardiolipines (ACL)</b> IgG et/ou IgM ACL présents à un titre modéré ou élevé (&gt; 40 UI ou &gt; 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 <math>\beta</math>2 GPI</p> <p>- <b>Anticorps anti-<math>\beta</math>2 Glycoprotéine I (anti-<math>\beta</math>2 GPI)</b> IgG et/ou IgM anti-<math>\beta</math>2 GPI présents à un titre modéré ou élevé (&gt; 99ème percentile) dans le sang à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines par un test ELISA standardisé.</p>

L'objectif du traitement proposé au cours d'une grossesse chez une femme présentant un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) 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 fausses couches précoces (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'événement (FCP, MFIU, retard de croissance intra-utérin (RCIU)) sous HBPM à dose prophylactique.
- Arrêt aspirine à 35<sup>ème</sup> 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 (énoxaparine 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,
  - Enoxaparine en 2 injections à dose curative avec activité anti-Xa efficace (entre 0,5 et 1 UI/mL de plasma),
  - + Aspirine 80 à 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 (75 à 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 FCP**

- En cas de lupus systémique associé :
  - Maintien de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®),
  - + Aspirine faible dose (75 à 100 mg/j) jusqu'à 35 SA,
  - + HBPM (Enoxaparine 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  $\leq 30$  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).

- Deux 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.  
La 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 15 mg/j dans la FA et de 15 mg x 2/j les 3 premières semaines de traitement de la MTEV.
  - **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 événement 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 débutés 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 (Plavix®)**, thiénopyridine de référence.

**Prasugrel (Efient®)** = thiénopyridine de 3<sup>ème</sup> génération

**Ticagrelor (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.

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 héparine

**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 héparine

- 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** :
  - danaparoiide (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 Antivitamines K (AVK)

### 5.3.1 Geste invasif à risque hémorragique : relais et reprise 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
- 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 5 mg *per os*

- **JO : 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.
- Ne pas reprendre les héparines à dose curatives avant la 6<sup>e</sup> heure.
- Si le traitement par héparines à doses curatives n'est pas repris dès la 6<sup>e</sup> 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 48 heures, 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.
- Interrompre les héparines après 2 INR successifs en zone thérapeutique à 24 heures 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 individuels (âge, antécédent hémorragique, comorbidité)

**Tableau XX. AVK : mesures correctrices en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible**

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (entre 2,5 et 3,5 ou 3 et 4,5)
INR < 4	Pas de modification : - Pas de saut de prise - Pas de vitamine K (Vit. K)	-
4 ≤ INR < 6	- <b>Saut de prise</b> - Pas de Vit. K	Pas de modification : - Pas de saut de prise - Pas de Vit. K
6 ≤ INR < 10	- <b>Stop AVK</b> - <b>Vit. K : 1 à 2 mg per os</b>	- <b>Saut de prise</b> - <b>Avis spécialisé</b> (cardiologue si valve mécanique++) et discuter Vit. K 1 à 2 mg per os.
INR ≥ 10	- <b>Stop AVK</b> - <b>Vit. K : 5 mg per os</b>	- <b>Avis spécialisé</b> en Urgence - et <b>HOSPITALISATION</b>

Contrôler l'INR le lendemain : si persistance d'un INR supra-thérapeutique, se référer de nouveau au **tableau XX**. A contrôler toutes les 24 heures 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

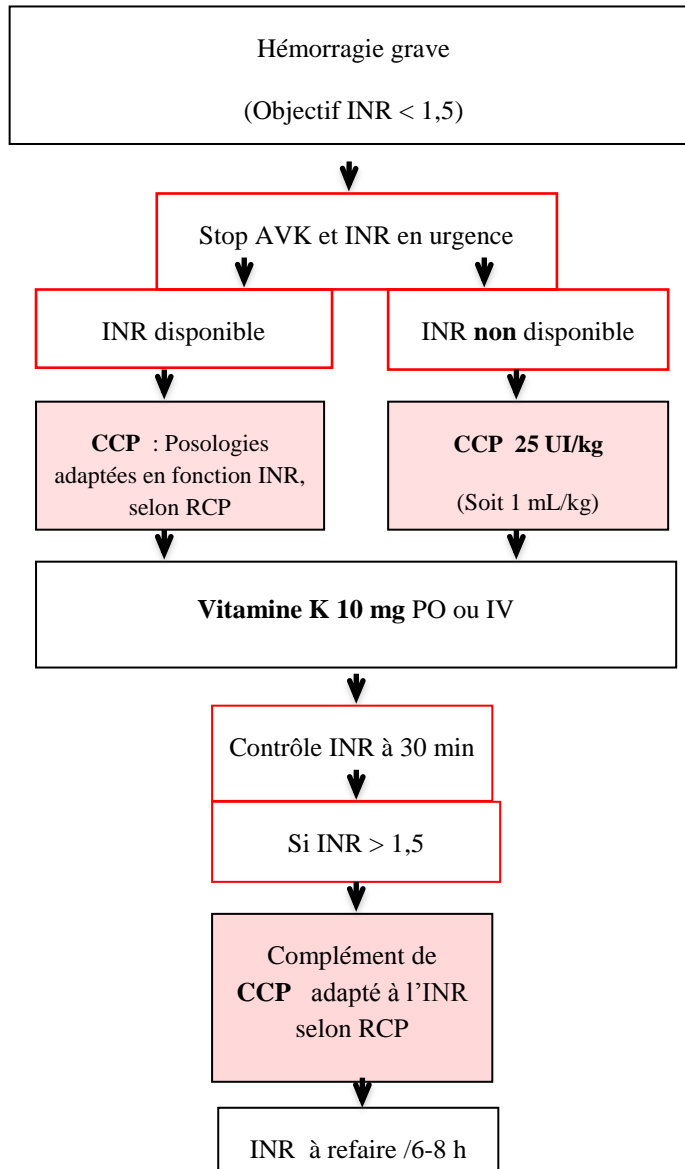
#### **Hémorragies graves ou potentiellement graves, au moins un des critères suivants :**

- 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)**



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

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

## 5.4 Anticoagulants oraux directs

### 5.4.1 Principales caractéristiques des AOD

**Tableau XXI.** Principales caractéristiques des AOD

Principe actif (DCI)	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Spécialité</b>	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
<b>Firme</b>	Boehringer-Ingelheim	Bayer	BMS/Pfizer
<b>Classe</b>	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa
<b>½ vie</b>	14-17 h	7-13 h	8-15 h
<b>Biodisponibilité/Cmax</b>	6-8%/1,25-3 h	80%/2-4 h	50-85%/1-3 h
<b>Elimination</b>	80% rein 20% foie	66% rein dont ½ sous forme active 33% foie	25% rein 75% foie
<b>Réversion</b>	Hémodialyse	PPSB ??	PPSB ??
<b>Test biologique</b>	Temps de thrombine dilué Hémoclot®	Activité Anti-Xa spécifique	Activité Anti-Xa spécifique
<b>Posologie prévention de la MTEV</b>	220 mg /j 150 mg /j *	10 mg /j	2,5 mg X 2
<b>Posologie fibrillation atriale</b>	150 mg X 2 110 mg X 2 **	20 mg /j 15 mg /j ***	5 mg X 2
<b>Posologie traitement de la TVP</b>	150 mg X 2 <b>précédée par un anticoagulant injectable quelques jours</b>	15 mg X 2 d'emblée pdt 3 semaines puis 20 mg /j ou 15 mg/j **	

\* si : âge > 75 ans, CrCl 30-50 mL/min, traitement par amiodarone

\*\* si : âge > 80 ans, risque hémorragique accru

\*\*\* si CrCl : 15-49 mL/min

Attention : tous les tests de coagulation (TP, TCA, TT, dosages des facteurs, dosages d'antithrombine, protéine C, protéine S, recherche d'anticoagulant circulant) peuvent être perturbés (allongement des temps de coagulation) chez un patient traité par l'un de ces nouveaux anticoagulants.

## 5.4.2 Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par AOD

- dabigatran Pradaxa®

**Tableau XXII. 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 ~ 13 h (patient non insuffisant rénal)	
<b>Posologie</b>	<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)
<b>Données indispensables</b>	<b>Heure d'administration, dose, nombre de prises et heure de prélèvement</b>
<b>Procédure invasive non urgente</b>	<i>Cf proposition GIHP/GEHT de prise en charge ci-dessous</i> Bilan biologique : non nécessaire, envisageable si clairance de la créatinine (Cockcroft) < 50 mL/min ( <i>cf infra</i> )
<b>Procédure invasive urgente</b>	<b>Bilan biologique :</b> TP, TCA, anti-IIa = Hemoclot®, créatinine (Cockcroft) - anti-IIa < 30 ng/mL et TP, TCA normaux - anti-IIa < 30 ng/mL et TP (<70%) +/-TCA (>1,20)
	- faire la procédure - non lié au dabigatran=> exploration classique
	<b>30 ng/mL &lt; anti-IIa ≤ 200 ng/mL</b> pas de ponction lombaire attendre jusqu'à 12 h puis nouveau dosage <b>ou</b> si délai incompatible avec l'urgence, opérer, si saignement anormal : CCP 25-50 UI/kg
	<b>200 ng/mL &lt; anti-IIa ≤ 400 ng/mL</b> pas de ponction lombaire attendre 12-24 h et répéter le dosage <b>ou</b> si délai incompatible avec l'urgence discuter la dialyse opérer, si saignement anormal : CCP 25-50 UI/kg
	<b>anti-IIa &gt; 400 ng/mL</b> situation de surdosage : risque hémorragique +++ discuter la dialyse avant la procédure

(Propositions 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 dabigatran.

## - rivaroxaban Xarelto®

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

	<b>Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par rivaroxaban Xarelto®</b> ½ vie~9h (patient non insuffisant rénal)	
<b>Posologie</b>	<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)
<b>Données indispensables</b>	<b>Heure d'administration, dose, nombre de prises et heure de prélèvement</b>	
<b>Procédure invasive non urgente</b>	Cf proposition GIHP/GEHT de prise en charge ci-dessous Bilan biologique : non nécessaire, envisageable si clairance de la créatinine (Cockcroft) < 50 mL/min ( <i>cf infra</i> )	
<b>Procédure invasive urgente</b>	<b>Bilan biologique :</b> TP, TCA, anti-Xa rivaroxaban, créatinine (Cockcroft)	
	- anti-Xa < 30 ng/mL et TP, TCA normaux	- faire la procédure
	- anti-Xa < 30 ng/mL et et TP (<70%) +/- TCA (>1,20)	- non lié au rivaroxaban => exploration classique
	<b>30 ng/mL &lt; anti-Xa ≤ 200 ng/mL</b>	pas de ponction lombaire attendre jusqu'à 12 h puis nouveau dosage ou si délai incompatible avec l'urgence, opérer, si saignement anormal : CCP 25-50 UI/kg
<b>200 ng/mL &lt; anti-Xa ≤ 400 ng/mL</b>	pas de ponction lombaire attendre 12-24 h et répéter le dosage ou si délai incompatible avec l'urgence opérer, si saignement anormal : CCP 25-50 UI/kg	
	<b>anti-Xa &gt; 400 ng/mL</b>	situation de surdosage : risque hémorragique +++

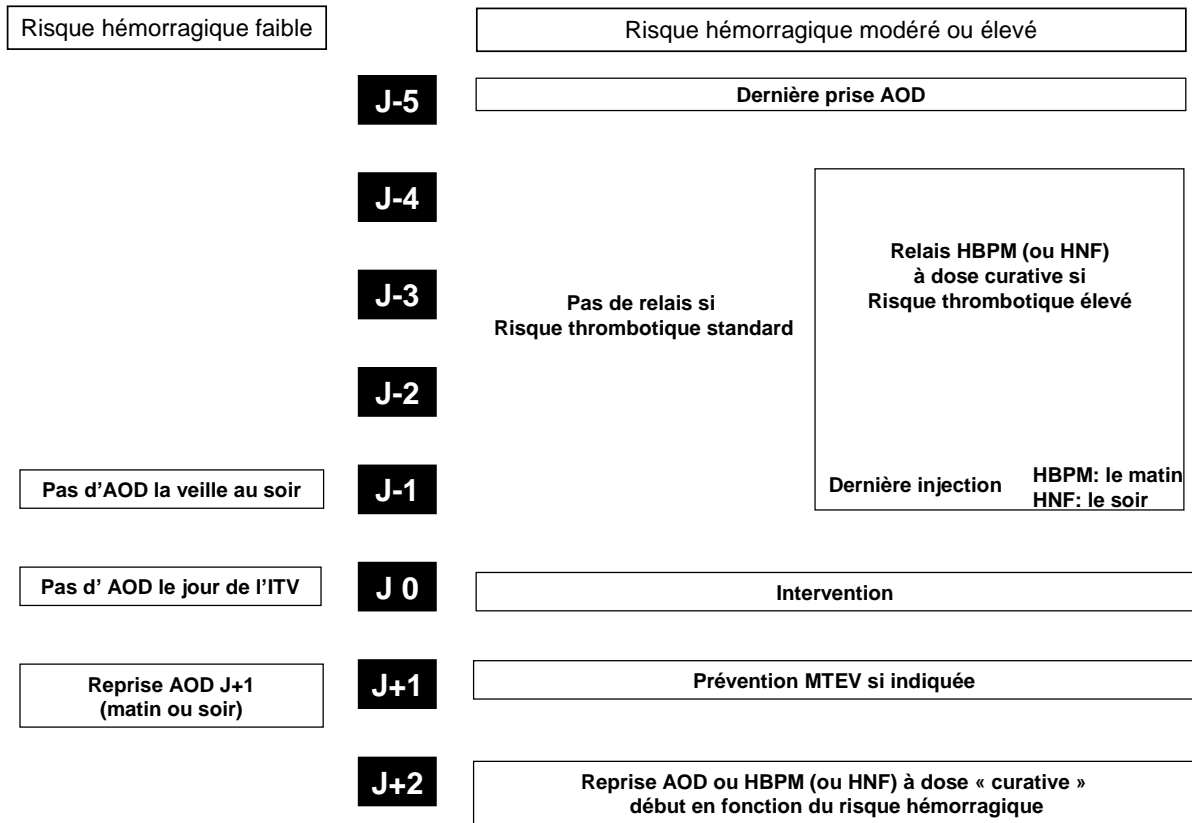
(Propositions du GIHP 2013)

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.

 - **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 un 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 GIHP et GEHP 2011*).



\* l'aspirine ne modifie pas le schéma

**Figure 8.** Prise en charge d'un patient traité par AOD et nécessitant une procédure invasive non urgente



### 5.4.3 Saignement chez un patient traité par AOD

**Tableau XXIV. 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 <sup>®</sup> , rivaroxaban Xarelto <sup>®</sup>	
<b>Hémorragie aiguë</b> dans un organe critique (intracérébral, sous dural aigu, oculaire...) ou menaçant le pronostic vital	CCP 50 UI/kg ou Feiba <sup>®</sup> 30-50 UI/kg
<b>Autre hémorragie grave</b> (définition HAS 2008) Documenter la prise de rivaroxaban ou dabigatran :	
<b>anti-IIa Hémoctot (dabigatran) &lt; 30 ng/mL</b> <b>anti-Xa (rivaroxaban) &lt; 30 ng/mL</b>	hémorragie non imputable au dabigatran ou rivaroxaban, pas de traitement spécifique
<b>anti-IIa Hémoctot (dabigatran) &gt; 30 ng/mL</b> <b>anti-Xa (rivaroxaban) &gt; 30 ng/mL</b>	discuter CCP 25-50 UI/kg ou Feiba <sup>®</sup> 30 UI/kg

(propositions du GIHP 2013)

CCP = PPSB = Confidex<sup>®</sup> = Kanokad<sup>®</sup> = Octaplex<sup>®</sup>

Pour les hémorragies associées à l'apixaban, en absence de données, on propose d'utiliser les CCP ou le Feiba<sup>®</sup>.

**ATTENTION : CES PROPOSITIONS SONT EMPIRIQUES ET DONNEES A TITRE INDICATIF EN L'ABSENCE D'ANTIDOTE SPECIFIQUE.**

## 6. Bibliographie

---

ANSM recommandations 2009 : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. <http://ansm.sante.fr/> dernière consultation 14/08/2014.

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.

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.

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. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) dernière consultation 14/08/2014.

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 cérébral  
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  
dRVVT : test de venin de vipère dilué  
EP : embolie pulmonaire  
ESC : société européenne de cardiologie  
ETEV : événement thrombo-embolique veineux  
FCP : fausse couche précoce  
FH : fracture hanche  
FNCLC : fédération nationale des centres 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  
GPI : glycoprotéine  
GPIb : glycoprotéine membranaire Ib  
GPIIb/IIIa : complexe glycoprotéique membranaire IIb/IIIa  
HAS : haute autorité de santé  
HNF : héparine non fractionnée  
HBPM : héparine de bas poids moléculaire  
HTA : hypertension artérielle  
IDM : infarctus du myocarde  
LAM3 : leucémie aiguë à promyelocyte  
MFIU : mort foetale in utero  
MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse  
NACO = AOD  
NFS : numération formule sanguine  
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 médicalement 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  
TCK : temps de céphaline avec Kaolin  
TFPI : tissue factor pathway inhibitor  
TIH : thrombopénie induite par l'héparine  
TP : taux de prothrombine  
tPA : activateur tissulaire du plasminogène  
TT : temps de thrombine  
TTD : temps de thromboplastine diluée  
TVC : thrombose veineuse cérébrale  
TVP : thrombose veineuse profonde  
TxA2 : thromboxane A2  
UK : urokinase  
VD : ventricule droit  
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.** Score CHADS<sub>2</sub>
- Tableau IV.** Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc
- Tableau V.** Score de risque hémorragique HAS-BLED
- Tableau VI.** Niveau de risque de thrombose (chirurgical et/ou patient)
- Tableau VII.** Stratégies thérapeutiques en fonction des risques de thrombose et risques hémorragiques
- Tableau VIII.** 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 IX.** Score de Wells
- Figure 6.** Algorithme de diagnostic TVP
- Tableau X.** Stratégie thérapeutique à la phase aiguë d'une TVP
- Tableau XI.** Score de gravité clinique d'Aujesky ou PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)
- Tableau XII.** Score de gravité d'O. Sanchez (PREP study)
- Tableau XIII.** Surveillance biologique des HBPM et du fondaparinux
- Tableau XIV.** Surveillance biologique de l'HNF
- Tableau XV.** Posologies HBPM en oncologie (traitement de la TVP proximale et de l'EP)
- Tableau XVI.** Score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc (risque d'AVC)
- Tableau XVII.** Score HEMORR<sub>2</sub>HAGES (risque hémorragique)
- Tableau XVIII.** Schéma d'initiation de la Warfarine après 75 ans
- Tableau XIX.** Diagnostic syndrome des antiphospholipides (SAPL)
- Tableau XX.** 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 XXI.** Principales caractéristiques des AOD
- Tableau XXII.** Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par dabigatran Pradaxa®
- Tableau XXIII.** Geste invasif à risque hémorragique chez un patient traité par rivaroxaban Xarelto®
- Figure 8.** Prise en charge d'un patient traité par AOD et nécessitant une procédure invasive non urgente
- Tableau XXIV.** Prise en charge d'un saignement chez un patient traité par AOD