

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>4</b>
<b>Anti vitamine K (AVK)</b> .....	<b>7</b>
Présentation .....	7
Modalités de prescription .....	7
Indications .....	9
Contre-indications .....	12
Interactions médicamenteuses .....	12
Surveillance .....	13
Conduire à tenir en cas de surdosage ou hémorragie.....	13
Chirurgie et AVK .....	15
<b>Anticoagulants oraux directs (AOD)</b> .....	<b>17</b>
Présentation et indications.....	17
Contre-indications .....	23
Conduite à tenir devant une hémorragie avec la prise des AOD.....	27
Interactions.....	27
Changement d'anticoagulants .....	28
Cas particuliers .....	28
Gestion des patients sous AOD en période péri-opératoire .....	29
<b>HEPARINES</b> .....	<b>32</b>
HEPARINES NON FRACTIONNEES (HNF).....	32
HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM).....	35
Effets secondaires communs de l'HNF et des HBPM.....	43
CAT devant une hémorragie sous HNF ou HBPM .....	43
INHIBITEURS SELECTIFS ANTI-Xa PAR VOIE PARENTERALE FONDAPARINUX (ARIXTRA®) .....	43
Modalités de prescription d'un traitement par HNF ou HBPM ou FONDAPARINUX .....	44
Thrombopénie induite par l'héparine (TIH).....	45
NECESSITE DE SURVEILLANCE DES PLAQUETTES++.....	48
<b>Références</b> .....	<b>48</b>

## Abréviations

AOD	Anticoagulant oral direct
ATC	Anticoagulant
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti vitamine K
CCP	Concentré de complexe prothrombinique, appelé aussi PPSB
CI	Contre indication
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
DCI	dénomination commune Internationale
EP	Embolie pulmonaire
FA	Fibrillation atriale
FDR	Facteur de risque
FE VG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
HTA	Hypertension artérielle
INR	International normalized ratio
IVSE	Intraveineuse à la seringue électrique
MTEV	Maladie thrombo-embolique veineuse

PPSB	Concentré de complexe prothrombinique (concentré des facteurs II Prothrombine, VII Proconvertine, X facteur de Stuart, et IX facteur antihémophilique B )
SAP	Seringue auto-pousseuse
SAPL	Syndrome des anticorps antiphospholipides
SC	Sous cutanée
SCA	Syndrome coronarien aigu
NFS	Numération formule sanguine
TIH	Thrombopénie induite par l'héparine
TP	Taux de prothrombine
TVP	Thrombose veineuse profonde

## Introduction

L'arsenal thérapeutique, dont nous disposons aujourd'hui pour prévenir ou traiter les thromboses, repose sur trois classes d'anticoagulants : les héparines et molécules apparentées qui ont une action quasi immédiate, mais ne sont disponibles que sous forme injectable, les anti-vitamine K qui ont une action retardée, et sont administrables per os, et les anticoagulants oraux directs qui sont administrables per os et ne nécessitent aucune surveillance biologique.

Ces classes thérapeutiques sont, encore aujourd'hui, les principales molécules utilisées dans le traitement préventif et curatif des accidents thromboemboliques.

Leur prescription est très large, le médecin est confronté au quotidien à des patients en consultation ou en hospitalier qui nécessitent l'introduction, l'arrêt ou la gestion de ces médicaments.

Ce guide a pour objectif de rassembler l'essentiel à connaître sur les anticoagulants, leurs modalités de prescription, et leurs gestions afin de faciliter la tâche au médecin prescripteur (quel que soit sa spécialité).

On va d'abord faire un schéma récapitulatif sur l'anticoagulation et sur l'action des différents anticoagulants, et puis on abordera en détails ces différentes classes thérapeutiques : les antivitamine K, les anticoagulants oraux directs et l'héparine.

## Rappel physiologique:

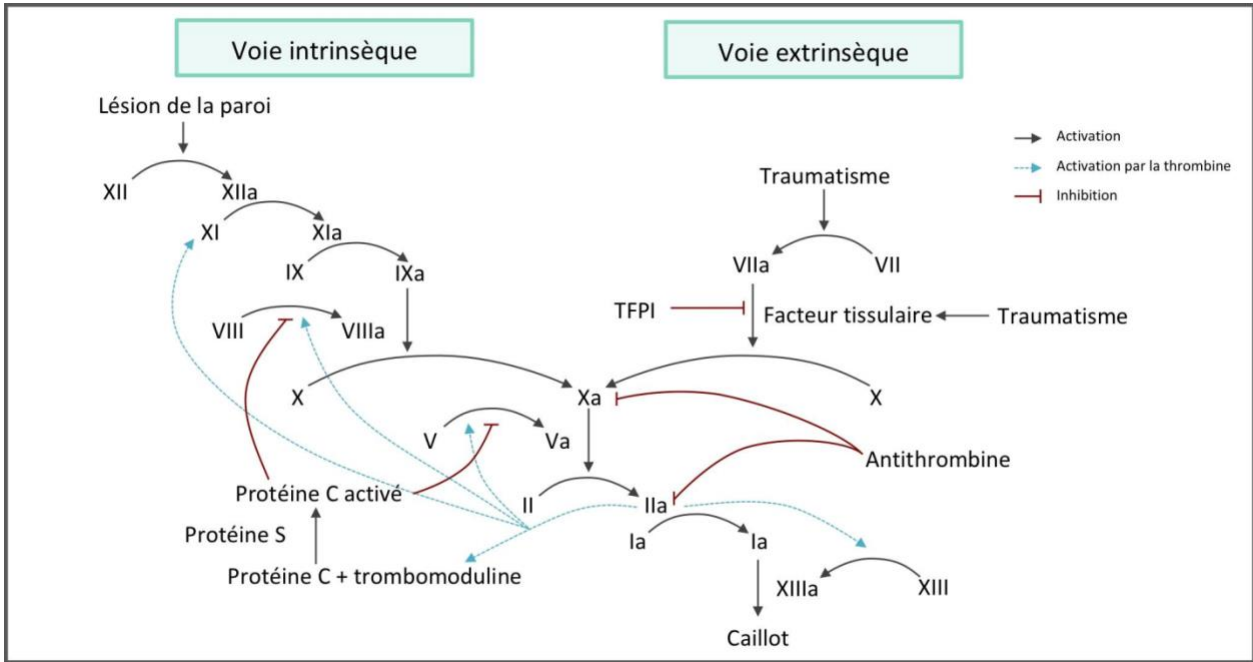


Figure 1: Cascade de la coagulation (voies d'activation)

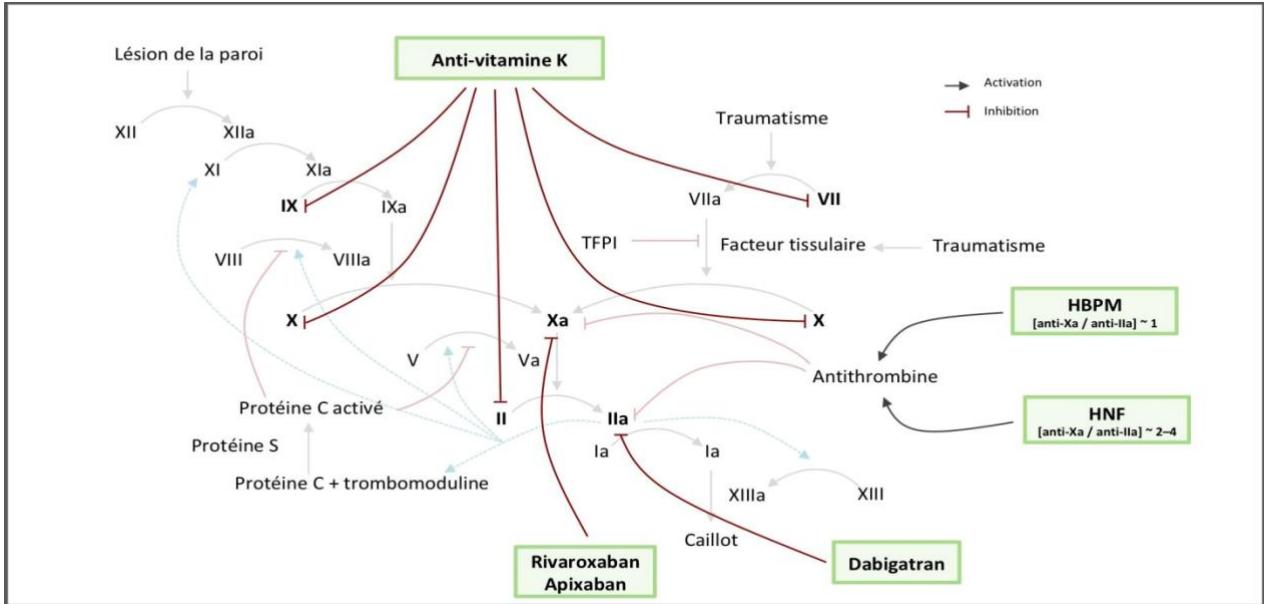


Figure 2: Mécanisme d'action des anticoagulants

## Types d'anticoagulants existant :

Type d'anticoagulants	Actions
<b>Anti-vitamines K (AVK)</b>	- Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. Les antagonistes de la vitamine K produisent leur effet anticoagulant par inhibition de la vitamine-K-epoxide réductase.
<b>Anticoagulants oraux directs (AOD)</b>	- Les AOD inhibent directement, réversiblement et spécifiquement un facteur activé de la coagulation, à l'inverse des anti-vitamines K qui exercent leur action indirectement en agissant sur la gamma-carboxylation nécessitant la vitamine K
<b>Héparine</b>	- L'héparine est un anticoagulant d'action immédiate. Par voie injectable, la fixation de l'héparine sur l'antithrombine) augmente considérablement (x 1000) l'activation naturelle de l'inhibiteur vis-à-vis de la thrombine, du facteur Xa et de tous les facteurs activés de la coagulation.

## Anti vitamine K (AVK)

- L'acénocoumarol, SINTROM est le seul anti vitamine K présent au Maroc.
- La fluindione, PREVISCAN, est la molécule la plus utilisée en France.
- La warfarine, COUMADINE, est la molécule la plus utilisée dans le monde et dans toutes les études AVK versus placebo.

## Présentation

Tableau I : La présentation et la pharmacocinétique des anti vitamine K

Nom	D.C.I	Demi-vie	Durée d'action	Nombre de prise/jour
SINTROM	Acénocoumarol	8 heures	2-3 jours	1 ou 2
COUMADINE	Warfarine	40 heures	3-5 jours	1
PREVISCAN	Fluindone	30 heures	2-3 jours	1

## Modalités de prescription

- Etant donné le délai d'action des **AVK**, il est nécessaire d'effectuer un relais entre le traitement anticoagulant injectable prescrit initialement (Héparine, voir en bas) et les AVK qui assureront une anticoagulation orale au long cours.
- Principes du relais HNF, HBPM, fondaparinux-**AVK** :
  - Précoce (à J1).
  - Poursuite HNF, HBPM, fondaparinux jusqu'à ce que l'INR (*International Normalized Ratio*) soit dans la zone thérapeutique (chevauchement 4-5 jours).
  - 1<sup>er</sup> INR 48-72 heures (selon pharmacocinétique) après le début des AVK.
  - Arrêt HNF ou HBPM ou fondaparinux après 2 INR consécutifs > cible.
- Le but de ce relais précoce est de diminuer le risque prothrombotique induit initialement par le sintrom par diminution des protéines inhibitrices de la coagulation dépendantes de la vitamine K (Protéines C et S)

- Si l'INR n'est pas parfaitement dans la cible, le relais peut se poursuivre en ville avec prise en charge et surveillance des INR par le médecin traitant.

#### **Avant de débiter les AVK :**

- Éliminer une contre-indication formelle (notamment une insuffisance hépatique) ou une interaction médicamenteuse potentielle.
- Faire : NFS, hémostase, bilan hépatique si TP spontanément altéré.

**Posologie des AVK :** Débiter les AVK ( Ex: Sintrom 4 mg: disponibilité au maroc) à **1 cp/jour** (3/4 cp si sujet âgé, poids faible, insuffisance rénale modérée) et doser l'INR 48 à 96 heures après.

- Si besoin, modifier la posologie par ¼ de cp
- Surveillance INR 48 à 96 heures après toute modification de la posologie.
- Puis 2 fois/semaine les 15 premiers jours, puis 1 fois/semaine pendant 15 jours. Une fois le traitement équilibré, surveillance des INR 1 fois/mois.

**Surveillance des INR :** 2 fois/semaine les 15 premiers jours, puis 1 fois/semaine pendant les 15 jours suivants. Une fois le traitement est équilibré, surveillance des INR 1fois/mois.

**Contrôler l'INR** en cas d'hémorragie, d'affection (diarrhée ou vomissements prolongés, cholestase) ou de traitement susceptible d'interférer avec les AVK (AINS, Antibiotiques) :

- Remettre au patient **une carte « patient sous anticoagulant oraux »** sur laquelle seront consignés l'indication, la nature, la posologie de l'AVK et l'INR cible (A porter en permanence) (Voir carte annexée)
- **Proscrire** formellement toute injection intramusculaire sous AVK ainsi que la pratique de sports violents, et déconseiller la prise régulière d'aliments riches en vitamines K (épinard, choux, et foie surtout), et certains médicaments ( voir interactions médicamenteuses en bas)
- Un écart de 2 à 3 heures doit être respecté entre la prise du sintrom et les repas.



## Éducation fondamentale : 9 points à connaître par cœur

### CARNET D'ANTICOAGULANT

1. Vous êtes sous un traitement anticoagulant Anti vitamine K
2. Ne pas modifier ou interrompre le traitement sans avis médical
3. Surveillance régulière par INR, au moins 1 fois/mois, résultat à communiquer le jour même au médecin traitant
4. Surveiller l'apparition de saignements, contacter le médecin si saignement
5. EVITER : les sports violents, les travaux dangereux (scie, tronçonneuse), la consommation d'alcool
6. Prise médicamenteuse unique à heure fixe, chaque jour
7. Ne jamais prendre : AINS, aspirine, Antibiotique, somnifère, miconazole sans l'autorisation de votre médecin traitant
8. Consommer modérément les aliments riches en vitamine K: choux...
9. Indication du traitement par AVK, INR souhaité, traitement associé, date début et durée prévue du traitement

نقاط يجب أن تعرفها عن ظهر قلب:  
كثير مضاد للتخثر

1. تناول علاجاً مضاداً للتخثر بفيتامين ك
2. لا تقم بتعديل أو التوقف عن العلاج بدون استشارة طبية
3. المراقبة المنتظمة ب INR ، مرة واحدة على الأقل في الشهر ، يتم إبلاغ الطبيب المعالج في نفس اليوم
4. مراقبة النزيف ، اتصل بالطبيب في حالة حدوث نزيف
5. تجنب: الرياضات العنيفة ، العمل الخطير (المنشار...) ، استهلاك الكحول
6. تناول الدواء في وقت محدد، كل يوم
7. لا تأخذ: مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، والأسبرين ، والمضادات الحيوية ، والحبوب المنومة ، والميكونازول دون إذن من طبيبك.
8. تناول الأطعمة الغنية بفيتامين K باعتدال: الملفوف ...
9. بيان علاج INR ، AVK المطلوب ، العلاج المرتبط ، تاريخ البدء والمدة المخطط لها للعلاج

#### Je suis sous Anticoagulant

NOM PRÉNOM:.....  
ANTICOAGULANT PRESCRIT:.....  
INDICATION: :.....  
DURÉE ET DÉBUT: :.....  
MEDECIN TRAITANT: ..... TEL: .....

#### Je suis sous Anticoagulant

##### POINTS À CONNAITRE PAR CŒUR

- 1/ NE PAS MODIFIER OU INTERROMPRE LE TRAITEMENT SANS AVIS MÉDICAL
- 2/ SI PRISE DE SINTROM: SURVEILLANCE RÉGULIÈRE PAR INR, AU MOINS 1 FOIS/MOIS, RÉSULTAT À COMMUNIQUER LE JOUR MÊME AU MÉDECIN TRAITANT
- 3/ SURVEILLER L'APPARITION DE SAIGNEMENTS, CONTACTER LE MÉDECIN SI SAIGNEMENT
- 4/ EVITER : LES SPORTS VIOLENTS, LES TRAVAUX DANGEREUX (SCIE, TRONÇONNEUSE), LA CONSOMMATION D'ALCOOL
- 5/ PRISE MÉDICAMENTEUSE UNIQUE À HEURE FIXE, CHAQUE JOUR
- 6/ NE JAMAIS PRENDRE : AINS, ASPIRINE, ANTIBIOTIQUE, SOMNIFÈRE, MICONAZOLE SANS L'AUTORISATION DE VOTRE MÉDECIN TRAITANT
- 7/ CONSOMMER MODÉRÈMENT LES ALIMENTS RICHES EN VITAMINE K: CHOUX...
- 8/ INDICATION DU TRAITEMENT PAR AVK, INR SOUHAITÉ, TRAITEMENT ASSOCIÉ, DATE DÉBUT ET DURÉE PRÉVUE DU TRAITEMENT

## Indications

1. Maladie thromboembolique : Cible d'INR est entre 2 et 3. La durée du traitement est variable, de 3 à 6 mois et peut être prolongée

Tableau II : La durée du traitement anticoagulant dans la maladie thromboembolique veineuse

Type de MTEV	Durée du traitement anticoagulant TAC (AVK)
TVP distale (= sous-poplitée) isolée	6 semaines à 3 mois
TVP proximale ou EP	3 - 6 mois si cause réversible Prolongée si cause irréversible ou MTEV récidivante
Thrombophilie  (Si SAPL, déficit en protéine S ou C, Mutation homozygote du Facteur V Leiden ou facteur II)	A discuter au cas par cas ++  6 mois au minimum, voire au long cours si pas de facteur déclenchant lors du 1er épisode de MTEV

## 2. Fibrillation auriculaire (FA)

- FA associée à un rétrécissement mitral ou à une prothèse valvulaire biologique, l'INR cible est entre 2 et 3
- FA associée à une prothèse valvulaire mécanique, l'INR cible dépend de la prothèse (voir en bas, tableau IV)
- Dans la FA non associée à un rétrécissement mitral modéré à serré ou à une prothèse valvulaire mécanique, les AVK sont indiqués selon le risque ischémique CHA2DS2-VASc, avec cible d'INR entre 2 et 3, la durée du traitement est à vie. (Prévention des accidents ischémiques avec un score de CHA2DS2-VASc\*  $\geq 2$  (supérieur à 1 chez l'homme))

Tableau III : Le score CHA2DS2-VASc: Evaluation du risque d'accident ischémique chez un malade ayant une fibrillation auriculaire (non associée à rétrécissement mitral modéré à serré ou à une prothèse valvulaire mécanique)

Facteur de risque	Point

C	Insuffisance cardiaque, FEVG $\leq$ 40%, CMH	1
H	Hypertension artérielle	1
A	Age $\geq$ à 75ans	2
D	Diabète	1
S	Accident ischémique	2
V	Maladie vasculaire (cardiopathie ischémique ou artériopathie des membre inférieur, plaque aortique)	1
A	Age 65 - 74	1
Sc	Femme	1
Score maximal		9

### 3. Prothèse valvulaires cardiaques

L'INR cible dépend du type de prothèse et du risque thrombogène (voir tableau ci-dessous).

Tableau IV: L'INR cible des prothèses valvulaires mécaniques

Potentiel thrombogène de PROTHESE MECANIQUE	Nombre de facteurs de risque de thrombose de prothèse ou d'événements emboliques	
	Aucun	Au moins 1 FDR
Faible = prothèse à doubles Ailettes, les plus fréquemment utilisées	2,5	3

Moyen	3	3,5
Élevé (valve de Starr et à disque)	3,5	4
<p>Les facteurs de risque thromboemboliques chez les patients porteurs de valve mécanique sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remplacement valvulaire mécanique en position MITRALE, TRICUSPIDE ou PULMONAIRE</li> <li>- ATCD d'accident thromboembolique artériel (AVC, ischémie aigue MI, etc.)</li> <li>- FA</li> <li>- OG dilatée (diamètre &gt; 50 mm)</li> <li>- Contraste spontané intense dans l'OG</li> <li>- RM associé</li> <li>- FEVG &lt; 35%</li> <li>- ETAT d'hypercoagulabilité</li> </ul>		

## Contre-indications

- Saignement actif
- Insuffisance hépatique sévère
- Femme enceinte, allaitante
- Traitement préventif ou curatif dans les cancers actifs (Les AVK sont à éviter en cas de cancer, car ils ont un effet anticoagulant imprévisible et un faible temps de séjour dans la zone thérapeutique en raison des multiples interactions médicamenteuses, de la toxicité gastro-intestinale, de la malnutrition et du dysfonctionnement hépatique)

## Interactions médicamenteuses

- A chaque co-prescription, il faut vérifier si le médicament risque d'interagir avec le Sintrom. Il faut contrôler l'INR 3 à 4 jours après toute modification, mise en route ou arrêt du médicament associé.

- La co-prescription avec les antibiotiques nécessite également un contrôle précoce de l'INR, les classes d'antibiotiques les plus impliquées sont notamment les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines.
- Interdire aux patients toute automédication.
- Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux, les plus importants à connaître sont :

Tableau V : Médicaments à risque d'interaction avec les AVK

Médicaments contre-indiqués formellement en association avec les AVK	Médicaments déconseillés en association avec les AVK
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (&gt; 1 g/prise et/ou &gt; 3 g/jour), ou à doses antalgiques ou antipyrétiques (&gt; 500 mg/prise et/ou, 3 g/jour), en <b>cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal</b>.</li> <li>- AINS pyrazolés (phénylbutazone, BUTAZOLIDINE®)</li> <li>- Miconazole (DAKTARIN®), utilisé par voie générale ou en gel buccal</li> <li>- millepertuis (نبته سيدي يحيى)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les autres AINS, si l'association s'avère indispensable, une surveillance clinique et biologique étroite doit être pratiquée.</li> <li>-L'acide acétylsalicylique: à doses antalgiques ou antipyrétiques (&gt; 500 mg/prise et/ou , 3 g/jour), en <b>l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal</b>, à doses antiagrégants (de 50 mg à 375mg/jour),<b>en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal</b>.</li> <li>- le 5-fluorouracile, le tégafulur ou la capecitabine (XELODA®)</li> </ul>

## Surveillance

- Clinique : Signe hémorragique
- Biologique : TP et INR tous les mois

## Conduire à tenir en cas de surdosage ou hémorragie

### A. En cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave, les mesures suivantes sont recommandées :

- La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie selon le tableau en bas. Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.

- La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

Tableau VI : Conduire à tenir en cas de surdosage d'AVK ou hémorragie non grave

	<b>INR cible entre 2 et 3</b>	<b>INR cible entre 2,5 et 4,5</b>
<b>INR &lt; 4</b>	Pas de saut de prise, pas de vitamine K  Réduire la dose	
<b>4 ≤ INR &lt; 6</b>	Saut d'une prise, pas de vitamine K	Pas de saut de prise, pas de vitamine K  Réduire la dose
<b>6 ≤ INR &lt; 10</b>	Arrêt du traitement, 1 à 2mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	Saut d'une prise. Un avis spécialisé (ex. : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
<b>INR &gt; 10</b>	Arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte)	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation sont recommandés

**B. En cas d'hémorragie grave ou potentiellement grave :**

- Arrêt des AVK, mesure de l'INR

- Administration de CCP 25U/KG (soit 1ml/Kg), CCP: Concentré de complexe prothrombinique, appelé aussi PPSB
- Administration de la vitamine K 10mg (1 ampoule adulte, privilégier la voie orale)
- Contrôle de l'INR dans 30 min

## Chirurgie et AVK

La gestion péri-opératoire des anticoagulants doit tenir compte de la balance risque/bénéfice, d'interrompre ou de poursuivre le traitement anticoagulant (Tableaux ci-dessous). Dans les situations à haut risque thrombotique, un relais par HBPM doit être envisagé.

### A. Évaluer le risque hémorragique/thrombotique :

Tableau VII : Risque hémorragique selon la nature de la chirurgie

Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé
Geste bucco-dentaire	Chirurgie orthopédique
Biopsie de glandes salivaires accessoires	Chirurgie cardiaque
Chirurgie segment antérieur de l'œil	Chirurgie neurovasculaire
Biopsie cutanée	Chirurgie postérieure de l'œil
Myélogramme/biopsie de moelle osseuse	Chirurgie carcinologique
Endoscopie digestive	Chirurgie urologique
Ponction articulaire.	Sphinctérotomie endoscopique et chirurgie digestive
	Biopsie rénale, hépatique, ponction/ biopsie pleurale
	Chirurgie étendue

Tableau VIII : Risque thrombotique selon l'indication de l'anticoagulation

<b>Risque thromboembolique élevé</b>
Prothèse valvulaire mécanique Antécédent thrombus intra cavitaire. FA avec accident embolique dans le passé. TVP/EP récente (< 3 mois).

**B. Gestion des patients sous AVK en période péri-opératoire :**

Tableau IX : Gestion des patients sous AVK en période péri-opératoire selon la balance : risque ischémique/ risque hémorragique

AVK	<b>Risque hémorragique faible</b>	<b>Risque hémorragique élevé</b>
<b>Risque thrombotique faible</b>	Vérifier INR Sauter une dose	Arrêt Sintrom à J-4



<b>Risque thrombotique élevé</b>	Poursuivre l'anticoagulation actuelle	Arrêt Sintrom à J-4  Relais HBPM à dose intermédiaire ou curative selon le risque thrombotique  <b>Concertation collégiale avec avis spécialisé</b>
----------------------------------	---------------------------------------	---

### C. Reprise de l'anticoagulation après l'intervention :

- Reprendre le sintrom à la dose antérieure
- Contrôler l'INR toutes les 48 heures jusqu'à l'INR cible
- Stopper HBPM quand l'INR atteint la cible

## Anticoagulants oraux directs (AOD)

Anticoagulants ayant comme point commun d'inhiber de manière extrêmement rapide l'activité :

- Anti-IIa : Dabigatran PRADAXA® (disponible au Maroc)
- Anti-Xa: Rivaroxaban XARELTO®, apixaban ELIQUIS®, (disponibles au Maroc), edoxaban SAVAYSA® (non disponible au MAROC).

Les AOD ne nécessitent pas de monitoring vu leur biodisponibilité et leur pharmacocinétique. Il existe une réduction significative du taux d'hémorragie intracrânienne et de saignements fatals sous AOD. Par contre, le risque de saignements digestifs est comparable entre AOD et AVK.

### Présentation et indications

Tableau X : Présentation, indications et modalités de prescription des AOD

DCI	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
<b>Noms commerciaux</b>	Xarelto	Eliquis	Pradaxa
<b>Formes galéniques</b>	Comprimés à 2,5 ; 10 ; 15 et 20 mg	Comprimés à 2,5 et 5 mg	Comprimés à 75; 110 et 150 mg
<b>Indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévention des MVTE en orthopédie</li> <li>- Traitement des TVP et EP/ éviter les récives</li> <li>- Prévention des Accidents ischémiques dans la FA non valvulaire * avec une score de CHA2DS2-VASc** <math>\geq 2</math> (supérieur à 1 chez l'homme) (voir tableau III)</li> <li>- Traitement curatif des TVP/ EP dans les cancers sans contre-indications *** (pour la Rivaroxaban, l'Apixaban, et l'Edoxaban)</li> </ul>		
<b>Posologie :</b>			

<b>MTEV</b>	10mg 1x/j	2.5mg 2x/j	110 mg 2x/j
Prophylaxie			
thrombotique			

Traitement curatif			
MTEV	15 mg 2 x / j pendant 3 semaines puis 20 mg 1 cp / j	10 mg 2 x / j pendant 7 j puis 5 mg 2 x / j	150 mg 2 x / j (après au minimum 5 jours d'héparine)

Prévention de la	10mg/j mg/jour	ou	20	2,5 mg 2 x / j	150 mg 2 x / j
récidive					

<b>FA non valvulaire</b>	20 mg 1 x / j	5 mg 2 x / j	150 mg 2 x / j
<b>Modalités de prise des AOD :</b>	1x/j Pendant le repas pour augmenter la biodisponibilité	2x/j Pendant ou en dehors des repas, la prise alimentaire n'ayant aucune influence	2x/j Pendant ou en dehors des repas, la prise alimentaire n'ayant aucune influence

\* FA non valvulaire : FA non associée à un rétrécissement mitral modéré ou sévère, et non associée à une prothèse valvulaire mécanique

\*Le score CHA2DS2-VASc: voir tableau III : Evaluation du risque d'accident ischémique chez un malade ayant une fibrillation auriculaire (non associée à rétrécissement mitral modéré à sévère ou à une prothèse valvulaire mécanique

\*\*\* Risque élevé de saignement gastro-intestinal ou génito-urinaire, problèmes d'absorption, interactions médicamenteuses significatives, dysfonctionnement rénal sévère (clairance <15ml/min), maladie hépatique significative (alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase > 2 × la normale) ou thrombocytopénie significative (nombre de plaquettes <50000/μL). En outre, les patients atteints de tumeurs cérébrales primaires ou de métastases cérébrales et de leucémie aiguë ont été exclus de l'essai sérial sur l'apixaban.

## Contre-indications

- Age < 18 ans
- Grossesse et allaitement
- Hypersensibilité au principe actif ou à ses excipients
- Saignement actif
- Maladie hépatique avec coagulopathie
- Insuffisance rénale : Dépend du débit de filtration glomérulaire et du type de l'AOD (Voir tableau XX)
- Cirrhose hépatique, selon le stade de la cirrhose (voir tableau XXI)
- Contre-indications spécifiques:

Rivaroxaban : ulcère gastro-intestinal aigu ou maladies gastro-intestinales ulcéreuses

Apixaban : intolérance au lactose

Dabigatran : ne doit pas être prescrit en association aux médicaments contenant du kétoconazole (sauf traitements en application locale), de l'itraconazole, du tacrolimus ou de la dronédarone : risque d'hémorragie grave. Il peut interagir avec certains antidépresseurs, l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les médicaments contenant de l'amiodarone, de la quinidine ou du vérapamil.

Tous les AOD ne sont pas indiqués dans les prothèses cardiaques mécaniques et dans la FA associée à une prothèse valvulaire mécanique ou un rétrécissement mitral modéré à sévère.

Tableau XI : Prescription des AOD selon le Débit de filtration glomérulaire (DFG)

FONCTION RÉNALE (Clcr)	≥ 50 ml/min	30-49 ml/min	< 30 ml/min	< 25 ml/min
Rivaroxaban	FA : 20 mg/j TVP/EP : 15 mg X2/j X 3 sem, puis 20	FA : diminuer à 15 mg / jour TVP/EP : dose inchangée	Contre-indiqué	Contre-indiqué

	mg/jour			
Apixaban	FA : 5 mg X 2/jour TVP/EP : 10 mg X 2 /j X 7 jours, puis 5 mg X2/j X 6 mois	FA : diminuer à 2,5 mg X2/jour si 2 des critères suivants présents - 80 ans - poids < 60 kg - créatinine au delà de 133 µmol/L (15mg/l) TVP/EP : dose inchangée		Contre-indiqué
Dabigatran	150 mg X 2/jour	Diminuer à 110 mg PO BID si - risque hémorragique élevé OU - 80 ans OU - poids < 50 kg	Contre-indiqué	Contre-indiqué



Tableau XII : Prescription des AOD selon le stade de la cirrhose hépatique

<b>Cirrhose (Stades Child-Pugh)</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Dabigatran</b>
Stade A	Possible	Possible	Contre-indiqué

Stade B	A discuter	A discuter	Contre-indiqué
Stade C	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué

## Conduite à tenir devant une hémorragie avec la prise des AOD

- **Arrêt de la substance incriminée**
- Administration de **charbon activé** : idéalement dans les 2 heures après l'ingestion, vu l'absorption digestive rapide.
- **Plasmas frais congelés** : efficacité limitée pour les anti-Xa et quasi nulle pour le dabigatran.
- Concentrés de complexes de prothrombine **PPSB** : la seule option partiellement efficace, avec une posologie de 50 UI / kg
- **Facteur VII activé ou concentrés de facteurs activés (NOVOSEVEN®)** : comme alternatives ; les doses sont alors, respectivement, de 90 µg / kg ou de 80 U / kg.
- **Dialyse** : efficace seulement pour le Dabigatran
- **Echanges plasmatiques** : pour Rivarixaban et Apixaban dans des situations extrêmes
- Utilisation des **antidotes**: pour le Dabigatran, il existe le idarucizumab (Praxbind®), disponible au Maroc. Pour le raviroxaban et l'apixaban: Andexanet alpha et finalement l'Aripazine, molécule prometteuse avec action sur tous les AOD. Ces deux dernières molécules ne sont pas disponibles au Maroc.

## Interactions

Les AOD ne devraient en principe pas être prescrits avec les inhibiteurs ou inducteurs de la glycoprotéine-P et du CYP3A4 (voir tableau suivant):

Tableau XIII : Interaction médicamenteuse avec les AOD

Concentration des AOD	Médicaments/plantes	Risque
<b>Diminuée par inducteurs forts</b>	Rifampicine Barbituriques,phénytoïne, carbamazépine millepertuis	Thrombotique

<b>Augmentée inhibiteurs forts</b>	<b>par</b> Antifongiques azotés (ex fluconazole, itraconazole et voriconazole)  Ciclosporine, tacrolimus.  Inhibiteurs de la protéase du VIH	Hémorragique
--	---	--------------

### Interactions avec les préparations phytothérapeutiques :

Certaines préparations à base de plantes peuvent avoir un effet antiplaquettaire et ainsi interagir avec les AOD comme la curcumine, le gingembre, la glucosamine, le Ginseng, les clous de girofle, l'huile de foie de morue, la mélanine..

### Changement d'anticoagulants

- Switch d'AVK vers AOD : initier l'AOD dès que l'INR est  $\leq 2$
- Switch AOD vers AVK : remplacer dans un premier temps l'AOD par une HBPM à dose curative (voir en chapitre HBPM) et commencer les AVK au 3ème jour. Poursuivre les deux jusqu'au moment où l'INR est supérieure à 2
- Switch HNF/HBPM vers AOD : donner une dose d'AOD à la place de l'injection d'HNF/ HBPM suivante
- Switch d'un AOD vers un autre AOD : possible à la prise suivante de l'AOD

### Cas particuliers

#### Cancers :

- Les AOD : Rivaroxaban, Apixaban et Edoxaban sont recommandés dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique chez les patients avec un cancer sans contre-indication (risque élevé de saignement gastro-intestinal ou génito-urinaire, problèmes d'absorption, interactions médicamenteuses significatives, dysfonctionnement rénal sévère (clairance  $<15\text{ml/min}$ ), maladie hépatique significative (alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase  $> 2 \times$  la normale) ou thrombocytopénie significative (nombre de plaquettes  $<50000/\mu\text{L}$ ). En outre, les patients atteints de tumeurs cérébrales primaires ou de métastases cérébrales et de leucémie aiguë ont été exclus de l'essai sur l'apixaban )
- Recommandation de classe IIb pour l'utilisation d'AOD à but préventif au cours des cancer

## Thromboses veineuses cérébrales :

Les recommandations actuelles de la American Heart Association /American Stroke Association et European Stroke Organization ne soutiennent pas encore l'usage des AOD dans le traitement des thromboses veineuses cérébrales par manque de preuves basées sur des essais cliniques randomisés, malgré un bon profil de tolérance et d'efficacité apparent. (référence systematic review: Sen Sheng et al. Blood Coagul fibrinolysis. 2020)

## Poids extrêmes :

- Chez les patients avec un poids > 100 kg, l'utilisation de la Rivaroxaban semble la plus favorable, si plus de 120 Kg, favoriser les AVK.
- Chez les patients de moins de 60 kg :
  - Dabigatran et Rivaroxaban : pas d'adaptation de dose
  - Apixaban : demi-dose si un deuxième facteur de risque est présent (> 80 ans ou créatinine > 133 µmol /l (15mg/l)).
- **Sujets âgés** : L'apixaban a démontré le meilleur profil de sécurité. (référence méta-analyse: Kaisheng Deng et al. Front Med. 2020)
- **Thrombophilies constitutionnelles** :
  - Il existe un risque accru de faux positifs et négatifs des tests de thrombophilie héréditaire pour les patients prenant des AOD.
  - Les nouvelles études suggèrent une sûreté et une efficacité des AOD dans le traitement des thrombophilies constitutionnelles mais cela reste à confirmer.

## Gestion des patients sous AOD en période péri-opératoire

La gestion péri-opératoire des anticoagulants doit tenir compte de la balance risque/bénéfice, d'interrompre ou poursuivre le traitement anticoagulant (Tableaux ci-dessous). Dans les situations à haut risque thrombotique, un relais par HBPM doit être envisagé. (les mêmes tableaux cités dans les AVK)

Tableau XIV : Risque hémorragique selon la nature de la chirurgie

Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé
----------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geste bucco-dentaire</li> <li>- Biopsie de glandes salivaires accessoires</li> <li>- Chirurgie segment antérieur de l'œil</li> <li>- Biopsie cutanée</li> <li>- Myélogramme/biopsie de moelle osseuse</li> <li>- Endoscopie digestive</li> <li>- Ponction articulaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgie orthopédique</li> <li>- Chirurgie cardiaque</li> <li>- Chirurgie neurovasculaire</li> <li>- Chirurgie segment postérieur de l'œil</li> <li>- Chirurgie carcinologique</li> <li>- Chirurgie urologique</li> <li>- Sphinctérotomie endoscopique et chirurgie digestive</li> <li>- Biopsie rénale, hépatique, ponction/ biopsie pleurale chirurgie étendue</li> </ul>
---	---

Tableau XV : Risque thrombotique selon l'indication de l'anticoagulation

Risque thromboembolique élevé
Prothèse valvulaire mécanique
Antécédent thrombus intra cavitaire
FA avec accident embolique dans le passé
TVP/EP récente (< 3 mois).

Tableau XVI : Gestion des patients sous AOD en période péri-opératoire selon la balance : risque thrombotique/ risque hémorragique

AOD	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé

<b>Risque thrombotique faible</b>	Apixaban et Rivaroxaban: dernière dose $\geq$ 24 h avant la procédure  Dabigatran: dernière dose 48 heures avant la procédure ( si Cl-Cr 30-50 ml/min, ajouter 24 heures)	Apixaban et Rivaroxaban: dernière dose 72 heures avant la procédure  Dabigatran: dernière dose 96 heures avant la procédure ( si Cl-Cr 30-50 ml/min, ajouter 24 heures)
<b>Risque thrombotique élevé</b>	Suspender la dernière dose	<b>Concertation collégiale avec avis spécialisé</b>

- Après l'intervention : reprendre l'AOD quand l'hémostase est complètement assurée

# HEPARINES

On distingue héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et fondaparinux.

## HEPARINES NON FRACTIONNEES (HNF)

### 1-Effets anticoagulants

- Ils multiplient par 1000 l'activité anticoagulante de l'ATIII. L'ATIII inhibe :
  - La formation de thrombine par blocage de ses activateurs : facteurs IXa, Xa, XIa (effet anti-Xa)
  - L'action de la thrombine (effet anti-IIa).
- Un traitement par HNF se surveille par le dosage du TCA (cible entre 2 et 3 le plus souvent, 1,5-2,5 dans la MTEV), ou plus souvent de l'héparinémie (activité anti-Xa, cible entre 0,3 et 0,6 UI/mL)

### 2-Pharmacocinétique

- Inactivée per os, ne peut être administrée qu'en intraveineux ou en sous-cutané
- Voie intraveineuse continue ou injections 6 à 12 heures en sous cutané (CALCIPARINE, administrée 2 à 3 fois/jour).
- Le TCA ou l'anti-Xa de contrôle après initiation ou modification d'un traitement par HNF doit être effectué à 6 heures, avec ajustement des doses
- Intérêt de l'héparinémie (anti-Xa) pour la surveillance d'un traitement par HNF chez un patient avec allongement spontané du TCA.
- Pas de contre-indication en cas d'insuffisance rénale ou pendant la grossesse.

### 3-Autres effets de l'héparine

- Mobilise l'inhibiteur du facteur tissulaire plasmatique. Active le tPA
- Active la lyse du collagène.
- Anti-inflammatoire.
- Anti-aldostérone.

### 4-Produits

- HNF intraveineuse : Héparinate de sodium : 1 mL = 5 000 UI.
- HNF sous-cutanée : Héparinate de calcium (CALCIPARINE®) : 1 mL = 25 000 UI.

### 5-Indications de l'héparine non fractionnée

- A visée PREVENTIVE de la MTEV : Calciparine® par voie sous-cutanée, 0,2 mL x 2/jour SC.

● En cas d'insuffisance rénale sévère contre-indiquant les HBPM et/ou le fondaparinux.



● Pas de surveillance de l'anti-Xa ou du TCA lorsque l'héparine est utilisée à visée préventive.

▪ A visée CURATIVE : Héparine non fractionnée par voie intraveineuse continue, 80 UI/kg/jour continu (en Seringue auto pousseuse SAP) +/- dose de charge 40 à 50 UI/kg IV. (Un modèle de prescription est proposé dans le tableau XIV en bas)

Ou CALCIPARINE® par voie sous-cutanée, plus rarement 80 UI/kg/jour en 3 injections.

- Surveillance de l'anti-Xa (cible entre 0,3 et 0,6 UI/mL) ou du TCA (cible entre 2 et 3 dans la FA, les SCA et en cas d'embolie artérielle, entre 1,5 et 2,5 dans la MTEV) au moins 1 fois/jour et 6 heures après mise en route ou changement de posologie.

▪ Indications :

- Embole artérielle
- Maladie thromboembolique veineuse, EP, TVP
- Prothèse valvulaire mécanique.
- FA.
- Syndrome coronarien aigu
- En cas de CI aux HBPM ou au fondaparinux (insuffisance rénale sévère)

## 6-Contre-indications

▪ Absolues :

- Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II, sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire.
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase.
- Hémorragie intracérébrale.
- Dissection aortique.
- Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HNF.

▪ Relatives :

- Injections intramusculaires ou intra articulaires récentes.
- HTA sévère non contrôlée.
- Ulcère gastroduodéal évolutif.
- Endocardite infectieuse (risque d'hémorragie sur anévrisme mycotique), sauf prothèse valvulaire mécanique ou FA.
- Péricardite (risque d'hémopéricarde).
- AVC ischémique étendu à la phase aiguë (risque de transformation hémorragique les premiers jours).

<b>Héparine Poids</b>	<b>50</b>	<b>55</b>	<b>60</b>	<b>65</b>	<b>70</b>	<b>75</b>	<b>80</b>	<b>85</b>	<b>90</b>	<b>95</b>	<b>100</b>
-----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------

**SAP : 5 ml Héparine dans 45 ml**

**25.000 UI = 50 ml 1ml = 500 UI**

<b>8 (-10)</b>	<b>0,8</b>	<b>0,9</b>	<b>0,9</b>	<b>1</b>	<b>1,1</b>	<b>1,2</b>	<b>1,3</b>	<b>1,3</b>	<b>1,4</b>	<b>1,5</b>	<b>1,6</b>
<b>10 (-8)</b>	<b>1</b>	<b>1,1</b>	<b>1,2</b>	<b>1,3</b>	<b>1,4</b>	<b>1,5</b>	<b>1,6</b>	<b>1,7</b>	<b>1,8</b>	<b>1,9</b>	<b>2</b>
<b>12 (-6)</b>	<b>1,2</b>	<b>1,3</b>	<b>1,4</b>	<b>1,5</b>	<b>1,7</b>	<b>1,8</b>	<b>1,9</b>	<b>2</b>	<b>2,1</b>	<b>2,2</b>	<b>2,4</b>
<b>14 (-4)</b>	<b>1,4</b>	<b>1,5</b>	<b>1,7</b>	<b>1,8</b>	<b>1,9</b>	<b>2,1</b>	<b>2,2</b>	<b>2,4</b>	<b>2,5</b>	<b>2,6</b>	<b>2,8</b>
<b>15 (-3)</b>	<b>1,5</b>	<b>1,6</b>	<b>1,8</b>	<b>1,9</b>	<b>2,1</b>	<b>2,2</b>	<b>2,4</b>	<b>2,5</b>	<b>2,7</b>	<b>2,8</b>	<b>3</b>
<b>16 (-2)</b>	<b>1,6</b>	<b>1,7</b>	<b>1,9</b>	<b>2</b>	<b>2,2</b>	<b>2,4</b>	<b>2,5</b>	<b>2,7</b>	<b>2,9</b>	<b>3</b>	<b>3,2</b>
<b>18 UI/Kg/H</b>	<b>1,8</b>	<b>2</b>	<b>2,1</b>	<b>2,3</b>	<b>2,5</b>	<b>2,7</b>	<b>2,9</b>	<b>3</b>	<b>3,2</b>	<b>3,4</b>	<b>3,6</b>
<b>20 (+2)</b>	<b>2</b>	<b>2,2</b>	<b>2,4</b>	<b>2,6</b>	<b>2,8</b>	<b>3</b>	<b>3,2</b>	<b>3,4</b>	<b>3,6</b>	<b>3,8</b>	<b>4</b>
<b>22 (+4)</b>	<b>2,2</b>	<b>2,4</b>	<b>2,6</b>	<b>2,8</b>	<b>3</b>	<b>3,3</b>	<b>3,5</b>	<b>3,7</b>	<b>3,9</b>	<b>4,2</b>	<b>4,4</b>
<b>24 (+6)</b>	<b>2,4</b>	<b>2,6</b>	<b>2,9</b>	<b>3,1</b>	<b>3,3</b>	<b>3,6</b>	<b>3,8</b>	<b>4,1</b>	<b>4,4</b>	<b>4,5</b>	<b>4,8</b>
<b>26 (+8)</b>	<b>2,6</b>	<b>2,8</b>	<b>3,1</b>	<b>3,4</b>	<b>3,6</b>	<b>3,9</b>	<b>4,1</b>	<b>4,4</b>	<b>4,7</b>	<b>4,9</b>	<b>5,2</b>
<b>28 (+10)</b>	<b>2,8</b>	<b>3,1</b>	<b>3,3</b>	<b>3,6</b>	<b>3,9</b>	<b>4,2</b>	<b>4,5</b>	<b>4,7</b>	<b>5</b>	<b>5,3</b>	<b>5,6</b>

Tableau XVII: Protocole d'utilisation de l'héparine non fractionnée en SAP (25 000 UI)

## HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM)

### 1-Effets anticoagulants

- Les HBPM sont obtenues par fragmentation de polymères d'HNF
- La perte des longues chaînes d'héparine provoque une perte partielle de l'effet anti-IIa, l'effet anti-Xa étant conservé.

### 2-Pharmacocinétique :

- Efficacité prévisible, car 100% de biodisponibilité après injection sous-cutanée.
- Élimination rénale.
- Pas besoin de contrôler l'efficacité par la TCA ou l'activité anti Xa.

Exceptionnellement, on peut demander le contrôle de l'activité anti-Xa sous traitement en cas:

- Insuffisance rénale modérée (HBPM CI dans l'insuffisance rénale sévère = DFG <30 ml/min)
- Sujet âgé, enfant
- Obèse (passage d'HBPM dans la graisse lors de l'injection pouvant diminuer la quantité d'héparine dans le sang ou responsable de libération à distance)
- Patient cachectique.
- Hémorragies ou thromboses survenant sous HBPM

Le contrôle de l'anti-Xa après initiation ou modification de doses doit être effectué 4 heures après la troisième injection (zone d'efficacité thérapeutique entre 0,5 et 1 anti-Xa/mL pour les HBPM).

Tableau XVIII: Avantages des HBPM par rapport à l'HNF

#### Avantage des HBPM par rapport à l'HNF

1. Activité anti-Xa plus importante
2. Cinétique et délai d'action plus prévisibles, meilleure biodisponibilité, durée de vie plus longue
3. Moins de liaison aux protéines
4. Moins de risque de TIH de type II
5. Moins de variabilité intra-individuelle
6. Pas de nécessité de prélèvements itératifs pour évaluer l'efficacité

### 3-Produits (HBPM)

Tableau XIX : Présentation des HBPM

Produit	Nom commercial	Présentation	Posologie
---------	----------------	--------------	-----------

Enoxaparine	LOVENOX®, NOVEX®	seringues à 0,2, 0,4, 0,6,  0,8, 1 mL (1 mL = 10 000  UI anti-Xa).	A visée préventive :  0,2 ou 0,4 /jour  A visée curative : 100  UI/kg 2 fois/jour
-------------	------------------	--	---

Bemiparine	HIBOR®	seringues à 2 500 (1 mL =  12 000 UI anti-Xa), 3500  UI (1 mL = 17 500 UI anti-  Xa), 5 000 ,7 500 et 10	A visée préventive :  3500 UI  A visée curative : 115  UI/kg 1 seule fois/jour
------------	--------	--	--

		000 (1 mL = 25 000 UI  anti-Xa),	
--	--	--	--





Tinzaparine	INNOHEP®	seringues à 0,5, 0,7, 0,9 et  =  2 mL (1 mL 20 000 UI  anti-Xa).	175 UI/kg 1 seule fois/jour
-------------	----------	--	-----------------------------

Nadroparine	FRAXIPARINE®	seringues à 0,2, 0,3, 0,4,  0,6, 0,8 et 1 mL (1 mL =  9 500 UI anti-Xa).	
	Non disponible actuellement au MAROC		

#### 4-Indications des HBPM

Indications :

- TVP, à visée préventive ou curative
- Embolie pulmonaire non grave (= bien tolérée Hémodynamiquement).
- SCA
- FA

#### 5-Contre-indications

Les mêmes que l'HNF + l'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/minute)

## Effets secondaires communs de l'HNF et des HBPM

1-Hémorragies

2-Thrombopénies à l'héparine (voir en bas)

3-Autres effets secondaires

- Ostéoporose (traitement prolongé à doses élevées).
- Hyperkaliémie, insuffisance surrénalienne aiguë (l'héparine à fortes doses inhibe la synthèse minéralo et glucocorticoïde).
- Éruptions cutanées, alopecie, élévation des transaminases, priapisme.

## CAT devant une hémorragie sous HNF ou HBPM

Tableau XX : CAT devant une hémorragie sous HNF ou HBPM

CAT en cas d'hémorragie sous HNF ou d'HBPM
<ul style="list-style-type: none"><li>- Traitement symptomatique (hémostatiques locaux...).</li><li>- Contrôle TCA ou activité anti-Xa.</li><li>- Arrêt héparine/HBPM si surdosage ou hémorragie non contrôlable.</li><li>- Antidote si surdosage avec hémorragie grave (engageant le pronostic vital à court terme):<ul style="list-style-type: none"><li>→ Si HNF: Sulfate de protamine IV: <b>1mg IV neutralise 100 unités d'héparine (ne pas excéder 50mg).</b></li><li>→ Sulfate de protamine peu efficace avec les HBPM.</li></ul></li></ul>

## INHIBITEURS SELECTIFS ANTI-Xa PAR VOIE PARENTERALE FONDAPARINUX (ARIXTRA®)

- Penta saccharide de synthèse capable de fixer l'ATIII et d'engendrer une activité anti-Xa exclusive.
- Administration par voie sous-cutanée. Demi-vie : 17-21 heures.
- Anti-Xa cible entre 0,5 et 1 UI/mL, pas de surveillance systématique de l'anti-Xa

- Contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (CL < 30 mL/minute).
- Théoriquement, n'entraîne pas de thrombopénie à l'héparine.
- Pas d'antidote spécifique.

**Indications :**

- A visée préventive de la TVP : 1 injection de 2,5 mg sous-cutanée/jour
- TVP ou Embolie pulmonaire non grave (bien tolérée hémodynamiquement) : 7,5 mg 1 fois/jour pour les patients pesants entre 50 et 100 kg
- SCA : 2,5 mg en 1 seule injection SC/jour.

## Modalités de prescription d'un traitement par HNF ou HBPM ou FONDAPARINUX

**Avant le traitement**

- Demander NFS, TP, TCA (dépister une anomalie de l'hémostase)
- Rechercher une insuffisance rénale (qui contre-indique HBPM et fondaparinux)

**Pendant le traitement**

- Si HNF: adaptation de la posologie d'HNF en fonction du TCA cible ou de l'héparinémie (zone d'efficacité thérapeutique entre 0,3 et 0,6 UI anti-Xa/mL).
- Si HBPM ou fondaparinux : posologie adaptée au poids.
- Relais par AVK : Précoce (à J1). Poursuite HNF ou HBPM ou fondaparinux, jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique (chevauchement 4-5 jours). Premier INR 48-72 heures après le début des AVK. Arrêt HNF ou HBPM ou fondaparinux après deuxième INR consécutifs > 2

**- Surveillance :**

- Clinique : recherche de signes hémorragiques
- Biologique, après administration des AVK : INR : 2 fois/semaine les 15 premiers jours, puis 1 fois par semaine pendant 15 jours. Une fois le traitement équilibré, surveillance des INR 1 fois/mois. Dépister une TIH par NFS tous les 3 jours si HNF, voir tableau ci-dessous pour HBPM. Pas de surveillance systématique de la NFS si fondaparinux

Tableau XXI : Modalités de surveillance des plaquettes chez un patient traité par HBPM

Modalités de surveillance des plaquettes chez un patient traité par HBPM
<ul style="list-style-type: none"><li>- Si contexte chirurgical ou récent (dans les 3 mois).</li><li>- Si contexte non chirurgical/non traumatique chez des patients à risque :<ul style="list-style-type: none"><li>- ATCD d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois</li><li>- Comorbidités importante</li></ul></li></ul> <p>→ Surveillance NFS systématique :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- NFS avant traitement ou au plus tard 24 heures après début du traitement.</li><li>- Puis 2 fois/semaine pendant 1 mois.</li><li>- Puis 1 fois/semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé.</li><li>- Si contexte non chirurgical, non traumatique et patients non à risque : Surveillance NON systématique :</li><li>- Avant traitement ou au plus tard 24 heures après début traitement.</li></ul> <p>En cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l'héparine.</p>

## Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

### 1. Définition

- TIH de type I, bénigne, d'origine non immune et d'apparition précoce sans complications thrombotiques et régressant malgré la poursuite du traitement par l'héparine, résultant de l'effet pro-agrégant de l'HNF.
  
- TIH de type II, potentiellement grave, d'origine immune et en règle générale d'apparition plus tardive.

Le terme de THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE (TIH) est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II, qu'elle survienne sous HNF ou HBPM.

### 2. DIAGNOSTIC

#### A. Diagnostic clinique

- Plaquettes < 100 000/mm et/ou une diminution > 40% (plaquettes entre 30 et 70 000/mm chez 80% des patients).

- Chronologie de la thrombopénie par rapport à l'administration de l'héparine typiquement de 5 à 8 jours après le début de l'héparinothérapie.
- Attention : ce délai peut être plus court (avant le 5<sup>ème</sup> jour, voire dès le 1<sup>er</sup> jour du traitement) chez des patients ayant été exposés à l'héparine dans les 3 mois précédents. Il peut aussi être plus long, notamment avec les HBPM, pouvant excéder 3 semaines.

- ACCIDENTS THROMBOTIQUES VEINEUX ET/OU ARTERIELS :

TVP dans 50% des cas, EP dans 10 à 25% des cas.

Tous les territoires artériels (notamment l'aorte abdominale et ses branches), AVC.

Plus rarement : nécroses cutanées aux points d'injection de l'héparine, nécroses hémorragiques des surrénales, complications hémorragiques rares, favorisées par une CIVD et associées à une mortalité élevée.

- CIVD ASSOCIEE dans 10 à 20% des cas suivant les critères diagnostiques, n'excluant pas le diagnostic de TIH, aggravant la thrombopénie.

### B. Diagnostic positif biologique

- Confirmer la thrombopénie, rechercher une CIVD.
- Mise en évidence des anticorps associés aux TIH (prélèvement sanguin pour la détection des anticorps héparine-dépendants préférentiellement effectué après l'arrêt de l'héparine).
- Effectuer systématiquement une recherche immunologique d'anticorps anti-PF4 et un test fonctionnel :
  1. Recherche Ac anti-PF4 en présence d'héparine (ELISA): Ig G, Ig M, Ig A; sensibilité de 95%
  2. Les tests d'activation plaquettaire : ces tests fonctionnels montrent la présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps IgG héparine-dépendants activant les plaquettes et donc provoquant l'agrégation
  3. Test de libération de sérotonine radio-marquée, spécificité voisine de 100%
- Éliminer une autre cause de thrombopénie.
- Normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de l'héparine : élément capital, ré-ascension débutant dès la 4<sup>ème</sup> heure, temps moyen de correction (> 150 000/mm<sup>3</sup>) de 4 à 7 jours.

## 3. Traitement

### A. Conduite à tenir

1. Arrêter immédiatement toute administration d'héparine
2. Supprimer toutes les lignes intravasculaires pré-enduites d'héparine
3. Remplacer par un autre anti thrombotique d'action immédiate dès la suspicion de la TIH
4. Hospitaliser le patient dans une unité de soins intensifs

5. Contacter un laboratoire d'hémostase spécialisé
6. Rechercher systématiquement une thrombose veineuse profonde
7. Rechercher par l'examen clinique quotidien une complication thrombo-embolique artérielle ou veineuse
8. Déclarer au centre régional de pharmacovigilance toute suspicion de TIH

Médicaments formellement CI: HBPM, transfusion de plaquettes

## B. Médicaments

MÉDICAMENTS DE SUBSTITUTION DE L'HEPARINE UTILISABLES LORS DE TIH:

1. **Danaparoïde sodique (ORGARAN®) SC OU IVSE=** traitement antithrombotique substitutif pour les patients présentant une TIH (non disponible au Maroc)

Indiqué à la fois dans le traitement prophylactique et le traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients atteints de TIH.

Si la numération des plaquettes ne remonte pas, à fortiori si le malade présente une thrombopénie et/ou une thrombose sous danaparoïde sodique, il faut évoquer la présence d'une réactivité croisée (5 à 10%), à confirmer par tests biologiques de réactivité croisée.

Surveillance du traitement si besoin : anti-Xa (entre 0,5 et 0,8 U/mL pour un traitement curatif). A adapter à la fonction rénale.

2. **Argatroban (ARGANOVA®) IVSE**

Médicament assez récent, inhibiteur direct et réversible de la thrombine, effet anticoagulant indépendant de l'antithrombine, il n'interagit pas avec les anticorps induits par l'héparine. (Malheureusement non encore disponible au Maroc)

Surveillance biologique : TCA

Risque majeur = hémorragie

3. **Autres**

Dans notre contexte marocain, et en absence de Danaparoïde sodique, ou Argatroban, on arrête l'Héparine, on utilise la FONDAPARINUX (ARIXTRA®) (hors AMM dans cette indication), avec surveillance stricte clinique et biologique.

Si le pronostic fonctionnel du membre et/ou le pronostic vital sont engagés, une thrombolyse médicamenteuse ou un geste chirurgical ou radiologique peuvent être réalisés.

AVK: jamais utilisés seuls à la phase aiguë, introduits au plus tôt, sous couvert d'un traitement anticoagulant efficace (Fondaparinux – contexte marocain- , danaparoïde sodique ou argatroban si disponible), lorsque la ré-ascension plaquettaire est confirmée, le plus souvent lorsque les plaquettes sont > 150 000/mm .

## 4. Moyens de prévention de la TIH

Prévention primaire : utilisation des héparines uniquement dans les indications validées, relais précoce par AVK, utilisation préférentielle des HBPM dans les indications démontrées.

Prévention secondaire : établissement pour chaque patient d'un certificat médical attestant le diagnostic de TIH.

Donner une carte « ATCD de TIH de type 2 » au patient avant sa sortie.

### NECESSITE DE SURVEILLANCE DES PLAQUETTES++

Avant le début du traitement par HNF, puis à partir du 5ème jour, au moins 2 fois/semaine pendant au minimum le premier mois du traitement par héparine.

Chez les patients ayant déjà reçu de l'héparine dans les 3 mois précédents, une surveillance des plaquettes dès les premières heures après la réintroduction de l'héparine s'impose.

## Références

Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte – Version longue [Recommendations for best practice in the management of venous thromboembolic disease in adults. Long version]. Rev Mal Respir. 2021;38 Suppl 1:e1-e6.

Mahé I, Meyer G, Girard P, et al. Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars 2021 [Treatment of cancer associated thrombosis. 2019 update of the French guidelines]. Rev Mal Respir. 2021;38(4):427-437.

Favaloro EJ. Danger of false negative (exclusion) or false positive (diagnosis) for 'congenital thrombophilia' in the age of anticoagulants. Clin Chem Lab Med. 2019;57(6):873-882.

Darlow J, Mould H. Thrombophilia testing in the era of direct oral anticoagulants. Clin Med (Lond). 2021;21(5):e487-e491.

Zuk J, Papuga-Szela E, Zareba L, Undas A. Direct oral anticoagulants in patients with severe inherited thrombophilia: a single-center cohort study [published correction appears in Int J Hematol. 2021 Jan 5;:]. Int J Hematol. 2021;113(2):190-198.

Campello E, Spiezia L, Simion C, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Inherited Thrombophilia and Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2020;9(23):e018917.

Hoffmann C, Leven C, Le Mao R, De Moreuil C, Lacut K. Anticoagulants oraux directs : dans quelles indications ? Lequel prescrire ? Pour ou contre chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques ? Quelle surveillance et gestion des accidents hémorragiques ? [Direct oral anticoagulants: In which indications? Which one to prescribe? For or against their use in frail patients and in atypical cases? Which monitoring and management haemorrhage complications?]. Rev Med Interne. 2020;41(9):598-606.



Bornet S, Dolapsakis C, Petignat PA, Gobin N. Anticoagulants oraux directs : quelques considérations pratiques [Direct oral anticoagulants : some practical considerations]. *Rev Med Suisse*. 2016;12(529):1453-1459.

Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):320-328.

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.

Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365-1371.

Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015;147(2):475-483.

Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-2023.

Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-1607.

Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393.

Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, Huisman MV, Kearon C, King CS, Knighton AJ, Lake E, Murin S, Vintch JRE, Wells PS, Moores LK. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Dec;160(6):e545-e608.

Delluc A, Wang TF. How to treat incidental pulmonary embolism in cancer patients? Recent advances. *Kardiol Pol*. 2021;79(12):1305-1310.