

Traitement des thromboses veineuses profondes

Philippe Fagnoni, Mathieu Boulin¹

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	421	Éducation thérapeutique	434
Critères de choix thérapeutique	427	Conclusion	435
Optimisation thérapeutique	430		

POINTS CLÉS

Il faut distinguer deux situations dans la prise en charge à titre préventif de la MTEV :

- le contexte médical, dans lequel la stratégie thérapeutique conventionnelle repose sur l'utilisation d'HBPM ou de fondaparinux, sauf en cas d'insuffisance rénale, où les HNF doivent être utilisées ;
- le contexte chirurgical, dans lequel de nouveaux agents antithrombotiques (AOD) peuvent être utilisés. Les HBPM et le fondaparinux restent le traitement de 1^{re} intention, mais dabigatran, rivaroxaban et apixaban peuvent être employés dans la prévention de la MTEV suite à une chirurgie de la hanche ou du genou. Dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire, une légère supériorité des AOD est même enregistrée par rapport aux AVK (sans pour autant justifier la modification d'un traitement AVK équilibré).

Le traitement de 1^{re} intention de la MTEV repose toujours les HBPM ou le fondaparinux (HNF uniquement en cas d'insuffisance rénale) relayé par anticoagulants oraux, les AVK qui demeurent le traitement de référence malgré le risque iatrogène lié à cette classe thérapeutique. La durée de traitement minimale est de 3 mois. Les AOD sont désormais également utilisables en traitement et prophylaxie secondaire de la MTEV.

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie plurifactorielle dont les complications peuvent être sévères. Sa prise en charge est à ce jour bien codifiée grâce aux consensus médicaux (Société française d'anesthésie réanimation, Société européenne de cardiologie, Agence nationale de sécurité du médicament). Les contraintes imposées par les traitements dits conventionnels, héparines

et AVK, expliquent la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. En effet, l'administration quotidienne des héparines par voie parentérale est une des limitations de cette classe thérapeutique. Parallèlement, l'iatrogénie induite par les AVK reste un souci majeur dans la prise en charge de la MTEV. C'est pourquoi, depuis l'avènement de fondaparinux, inhibiteur indirect du facteur Xa, d'autres antithrombotiques ont été développés et présentent de nombreux avantages potentiels : les anticoagulants oraux directs (AOD). En effet, ce sont des substances anti-Xa ou antithrombine, qui s'administrent par voie orale et ne nécessitent, en théorie, aucune surveillance biologique. Leur positionnement dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la MTEV se précise progressivement.

Généralités

Épidémiologie

La morbidité et la mortalité de la MTEV sont importantes. Devant une pathologie volontiers silencieuse, deux tiers des thromboses veineuses profondes sont asymptomatiques [1], les estimations de l'incidence sont difficiles. En combinant plusieurs données, l'incidence annuelle de la MTEV en France serait de 120 cas pour 100 000 habitants [2]. La principale complication de la MTEV est la migration embolique de thrombus dans la circulation artérielle pulmonaire, 70 % des patients ayant une embolie pulmonaire (EP) sont porteurs d'une TVP. En France, l'incidence des EP serait d'environ 50 000 cas/an, avec environ 10 % de mortalité [3]. Le risque de MTEV ne concerne pas seulement le patient hospitalisé, mais touche également les malades porteurs d'une affection médicale aiguë [3]. En oncologie, les TVP sont un problème

¹ Chapitre rédigé par Cyrille Di Martino, Mathieu Boulin et Philippe Fagnoni dans l'édition précédente.

majeur. En effet, l'incidence de la MTEV est 4 à 6 fois plus élevée en cancérologie que dans la population générale. Un événement thromboembolique survient chez environ 15 à 20 % des patients atteints d'un cancer et sera responsable du décès d'un patient sur 7 hospitalisé [4, 5]. Aussi, la MTEV représente un important problème de santé publique.

Physiopathologie

Les thromboses veineuses sont caractérisées par la présence d'un caillot dans le réseau veineux. Le point de départ du thrombus est souvent distal, dans les zones où le flux sanguin est ralenti. L'ensemble du réseau veineux est concerné par le risque thrombogène, mais les membres inférieurs sont la localisation la plus fréquente.

Virchow a été le premier à décrire, en 1856, les événements intervenant dans la constitution d'une thrombose. Cette triade, toujours d'actualité, regroupe :

- la stase sanguine;
- des lésions de la paroi endothéliale;

- l'altération de l'équilibre hémostatique responsable d'une hypercoagulabilité.

La stase sanguine favorise l'accumulation des différents facteurs de coagulation et limite l'élimination des facteurs activés. Le schéma de la coagulation est résumé dans la figure 26.1.

Plusieurs facteurs peuvent être responsables d'un ralentissement du flux sanguin [6]. Des facteurs de risque génétiques ou acquis sont à distinguer. Les facteurs de risque de MTEV propres au patient sont regroupés dans l'encadré 26.1 [7].

Le principal facteur de risque acquis est la chirurgie. Le risque thromboembolique postopératoire est variable selon le type et la durée de la chirurgie. Ainsi, la décision d'un traitement prophylactique se fait au cas par cas [7].

Parmi les facteurs génétiques, citons les déficits en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine III, protéine C, protéine S), la mutation de Leiden (qui touche le facteur V et entraîne une résistance à la protéine C activée), la thrombophilie familiale.

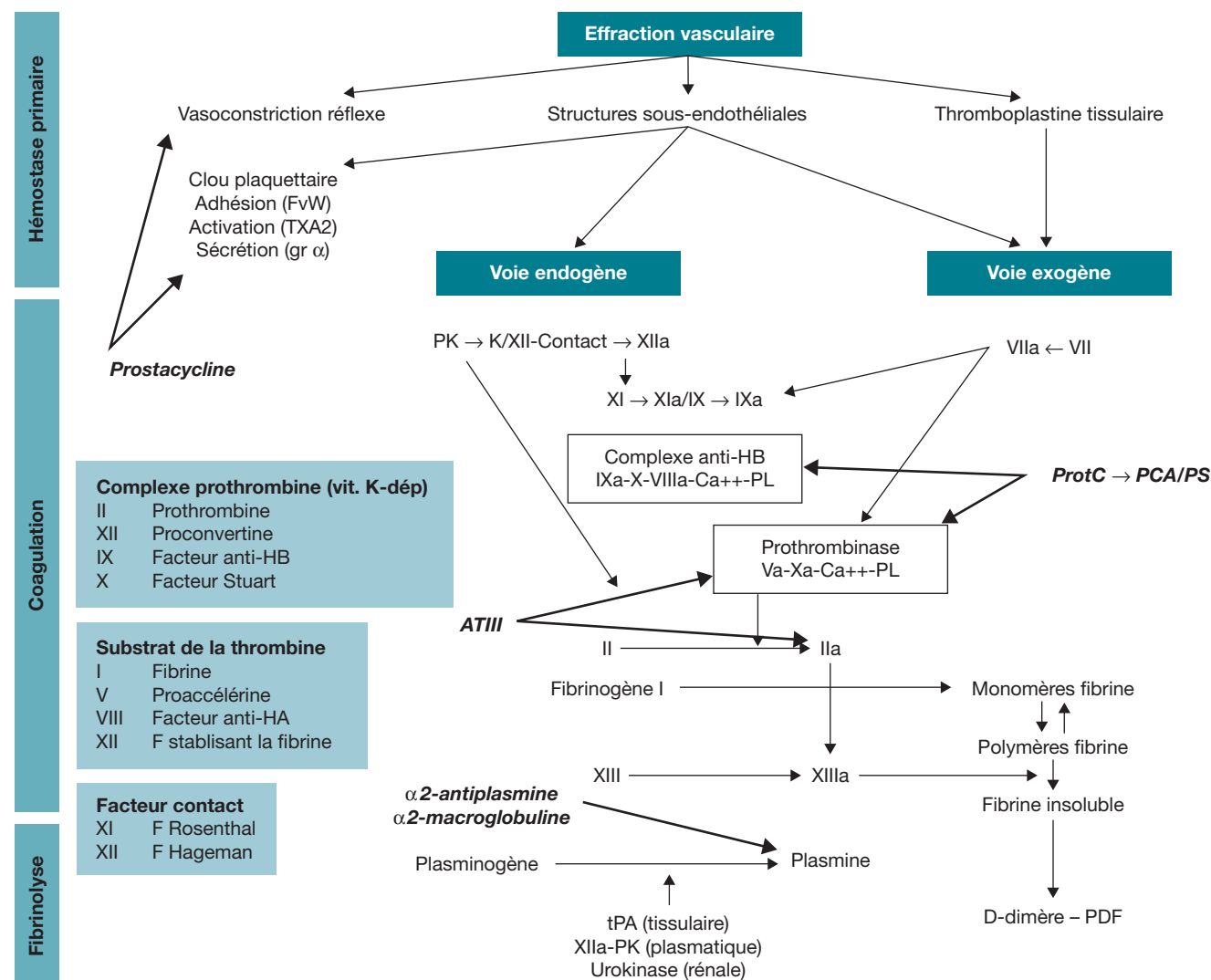


Fig. 26.1 Schéma de la coagulation et de la fibrinolyse. FvW : Facteur von Willebrand ; TXA2 : Thromboxane A2 ; PK : Prékallitréine ; PCA/PS : protéine C activée/protéine S.

Encadré 26.1 Facteurs de risque de thrombose propres au patient [7]

- Immobilité, allaitement, paralysie des membres
- Cancer et traitement du cancer (hormonal, chimiothérapie, ou radiothérapie)
- Antécédents d'évènement thromboembolique veineux
- Âge > 40 ans
- Contraception orale contenant des œstrogènes ou hormonothérapie substitutive
- Traitements modulateurs des récepteurs aux œstrogènes
- Pathologie médicale aiguë
- Insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire
- Maladies inflammatoires de l'intestin
- Syndrome néphrotique
- Syndrome myéloprolifératif
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Obésité (IMC > 30 kg/m²)
- Tabagisme
- Varices
- Cathéter veineux central
- Thrombophilie congénitale ou acquise

Tableau 26.1 Niveaux de risque de la chirurgie.

Risque faible	Intervention non compliquée de moins de 30 minutes
Risque modéré	Chirurgie urologique ou gynécologique simple, chirurgie orthopédique sur membre supérieur
Risque élevé	Chirurgie digestive/abdominale majeure (dont chirurgie bariatrique) ou cancéreuse, chirurgie urologique à type de prostatectomie ou gynécologique lourde ou sur bassin, chirurgie orthopédique sur membre inférieur

D'après [3–5].

Ainsi, la MTEV étant une pathologie multifactorielle, il est essentiel d'identifier et d'évaluer le risque thrombogène propre à un patient donné, afin de définir la meilleure stratégie prophylactique (tableau 26.1).

Complications

Lorsqu'un thrombus est formé, il évolue vers une aggravation de l'obstruction et/ou une extension avec migration embolique possible. L'EP est sa complication majeure, c'est une urgence médicale avec menace du pronostic vital. Les conséquences d'une EP sont à la fois circulatoires et respiratoires. En effet, selon l'obstruction vasculaire au niveau pulmonaire, des modifications hémodynamiques apparaissent, pouvant aboutir à une hypertension artérielle pulmonaire (environ 4 % des EP provoquent une HTAP [8]). Les perturbations de l'équilibre ventilation/perfusion expliquent les conséquences respiratoires d'une EP. Une hypoxie et une hypocapnie sont habituellement observées lors des gaz du sang.

Clinique et diagnostic

Signes cliniques

Des signes cliniques évocateurs, tels que douleur, rougeur, chaleur et œdème, orientent vers une TVP, mais sont peu

spécifiques. Une EP est suspectée devant la présence de signes cardio-pulmonaires (tachycardie, dyspnée, douleur thoracique) et généraux (fébricule, angoisse, hémoptysie). Un diagnostic biologique et radiologique de certitude est nécessaire (fig. 26.2).

Diagnostic biologique

Le dosage des D-dimères (DD) par ELISA, produits de dégradation de la fibrine, d'où leur augmentation lors de la lyse du caillot, peut être effectué. C'est un examen sensible mais peu spécifique. En effet, un résultat négatif exclut *a priori* une thrombose. En revanche, un taux élevé de DD ne permet pas d'affirmer la présence d'une TVP car les DD augmentent dans certaines situations (grossesse, cancer, etc.) [9]. Le seuil de positivité est ainsi fixé à 500 µg/mL chez le patient de moins de 80 ans (à cette valeur, la sensibilité est de 98 % et la spécificité de 35 %, avec une valeur prédictive négative de 95 %).

Diagnostic par imagerie

L'examen de référence est l'écho-Doppler veineux. En effet, il permet de visualiser le thrombus et ses extensions éventuelles. C'est un examen sensible et spécifique dont la pratique et l'accès restent simples. La phlébographie reste possible mais n'est plus usitée de manière courante, elle peut être effectuée en cas de doute. C'est une technique moins accessible et plus coûteuse que l'écho-Doppler.

En cas de suspicion d'EP, une scintigraphie pulmonaire de perfusion et ventilation peut être réalisée. Après injection de particules radioactives, une gammacamera permet de réaliser des images de la répartition du sang et de l'air à l'intérieur des alvéoles pulmonaires. En cas de perfusion normale, la sensibilité peut atteindre 95 % et la spécificité 92 %. Un angioscanner, examen invasif, permet d'obtenir des images après administration d'un produit de contraste iodé ; sa sensibilité est de 95 % et sa spécificité de 97 %.

Médicaments utilisés

Classification

Les médicaments antithrombotiques disponibles peuvent être divisés en deux familles : les antithrombotiques conventionnels, avec les héparines, leurs dérivés (héparines non fractionnées = HNF, héparines de bas poids moléculaires = HBPM, les héparinoïdes, avec le danaparoïde sodique) et les antivitamines K (AVK), et les antithrombotiques de nouvelles générations, à savoir les inhibiteurs indirects du facteur Xa (fondaparinux) et les inhibiteurs directs de la thrombine. En effet, les contraintes imposées par ces traitements dits conventionnels ont justifié la recherche et le développement de nouvelles molécules anticoagulantes, administrables *per os*. Parmi ces nouveaux médicaments, récemment approuvés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgicale, nous retrouvons des inhibiteurs directs et sélectifs de la thrombine (-gatan) et du facteur X activé (-xaban) [10].

Les différents médicaments disponibles sont regroupés dans le tableau 26.2.

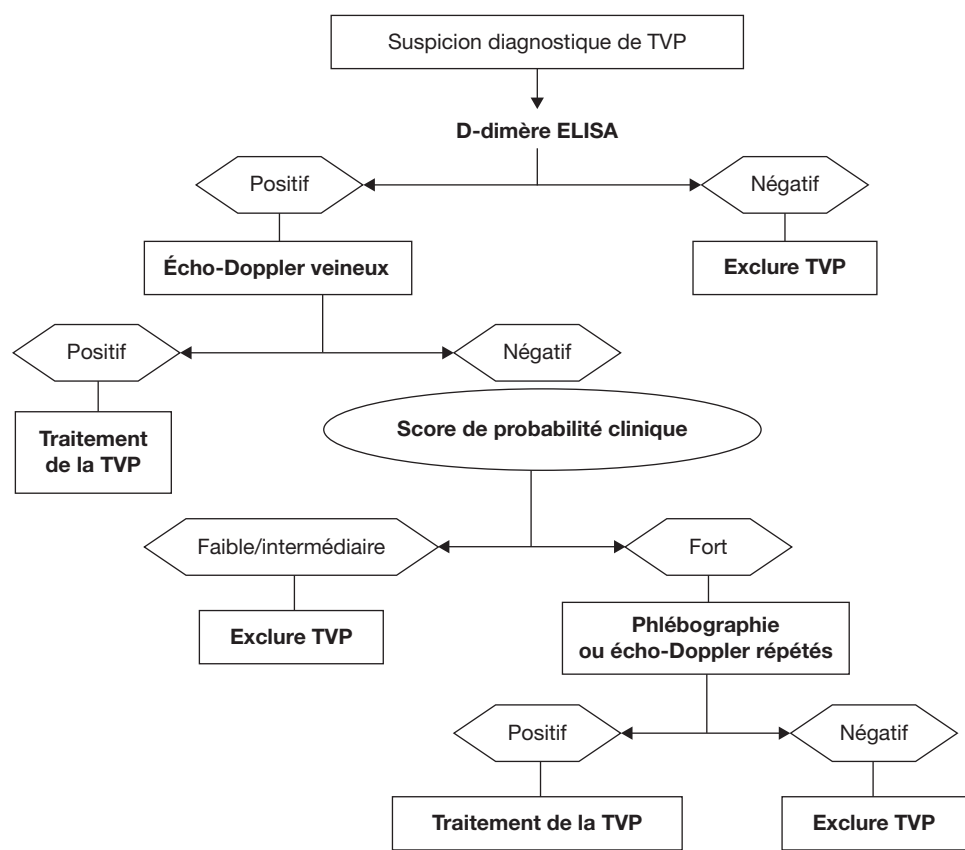


Fig. 26.2 Orientation diagnostique de TVP. D'après la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale.

Tableau 26.2 Médicaments antithrombotiques actuellement disponibles.

Les héparines		
DCI	Nom commercial	Présentation
HNF		
Héparine sodique	Héparine sodique Choay®	Flacons à 5 000 UI/mL Ampoules à 2 500 et 5 000 UI/mL
Héparine calcique	Calciparine®	Ampoules ou seringues à 25 000 UI/mL
HBPM		
Daltéparine sodique	Fragmine®	Seringues avec différentes concentrations et volumes
Énoxaparine sodique	Lovenox®	Seringues/flacons à 10 000 UI/mL Seringues (0,2, 0,4, 0,6, 0,8 et 1 mL)/flacons 3 mL
Nadroparine sodique	Fraxiparine®	Seringues à 9 500 UI/mL (0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,8 et 1 mL)
	Fraxodi®	Seringues à 19 000 UI/mL (0,6, 0,8 et 1 mL)
Tinzaparine sodique	Innohep®	Seringues à 10 000 UI/mL (0,25, 0,35 et 0,45 mL) et 20 000 UI/mL (0,5, 0,7 et 0,9 mL)
Héparinoïde		
Danaparoïde sodique	Orgaran®	Ampoules à 750 UI/0,6 mL
Inhibiteur indirect du facteur X activé		
Fondaparinux	Arixtra®	Seringues à 2,5 mg/0,5 mL, 5 mg/0,4 mL, 7,5 mg/0,6 mL et 10 mg/0,8 mL
Antivitamines K		

Les héparines		
Warfarine	Coumadine®	Comprimés sécables 2 (comprimé rose) ou 5 (comprimé blanc) mg
Acénocoumarol	Sintrom®	Comprimés sécables 4 mg
	Minisintrom®	Comprimés sécables 1 mg
Fluindione	Previscan®	Comprimés sécables 20 mg
Inhibiteurs sélectifs du facteur X activé		
Rivaroxaban	Xarelto®	Comprimés à 2,5, 10, 15 et 20 mg
Apixaban	Eliquis®	Comprimés à 2,5 et 5 mg
Édoxaban	Lixiana®	Comprimés à 15, 30 et 60 mg
Inhibiteurs directs de la thrombine		
Hirudine		
Bivalirudine	Angiox®	Flacon à 250 mg
Autres inhibiteurs de la thrombine		
Dabigatran	Pradaxa®	Gélules à 75, 110 et 150 mg
Argatroban	Arganova®	Flacons à 100 mg/mL

D'après [6].

Mécanisme d'action et pharmacocinétique

Héparines et héparinoïdes

Les héparines sont capables de se lier à l'antithrombine III, ce qui modifie sa conformation, interagissant ainsi avec divers facteurs de la coagulation dont les facteurs IIa et Xa. Leur activité anticoagulante est liée à une structure pentasaccharide, se fixant avec une haute affinité sur l'antithrombine III.

Les héparines, d'origine animale, sont constituées de chaînes polysaccharidiques. Elles ne sont pas résorbées par voie orale. Les HNF, dont le poids moléculaire est compris entre 5 000 et 30 000 Da, ont une structure hétérogène, et vont se fixer, après administration veineuse ou sous-cutanée, sur de nombreuses protéines et structures cellulaires (antithrombine III et thrombine, glycoprotéines, cellules endothéliales, facteur 4 plaquettaire, macrophages, etc.). Grâce à différents procédés physico-chimiques, des HBPM ont été mises au point à partir des HNF. Leur poids moléculaire est compris entre 2 000 et 10 000 Da. L'activité anticoagulante étant dépendante de la taille des chaînes polysaccharidiques, les HBPM ne peuvent pas se lier à la fois à l'antithrombine III et à la thrombine, ce qui explique que, contrairement aux HNF, elles ont peu d'activité sur la thrombine, et inhibent surtout le facteur Xa.

Ainsi, les héparines diffèrent par leur longueur et leur sélectivité/spécificité d'action sur les facteurs IIa et Xa, mais également au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques (tableau 26.3).

Fondaparinux

Il est constitué de 5 unités saccharidiques, formant ainsi le site de liaison biologique de l'héparine. Une fois combiné à l'antithrombine, la modification de la conformation de l'antithrombine augmente l'activité inhibitrice de l'antithrombine sur le facteur Xa, entraînant ainsi l'inhibition de la formation de la thrombine. La fixation du fondaparinux sur l'antithrombine est réversible.

La biodisponibilité du fondaparinux est de 100 %. Le pic de concentration est atteint en 30 à 60 minutes après son

administration par voie sous-cutanée. Sa demi-vie est d'environ 17 heures, d'où l'administration unique journalière. Le fondaparinux est majoritairement excrété par voie rénale sous forme inchangée. À noter qu'ayant une structure plus petite que les HNF ou les HBPM, le fondaparinux présente une affinité moins importante pour le facteur 4 plaquettaire. Ainsi le risque de TIH est moindre.

AVK

Molécules de faible poids moléculaire, les AVK ont un effet antithrombotique indirect en inhibant l'oxydoréduction de la vitamine K au niveau hépatique, ce qui provoque une diminution des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, à savoir des facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (facteur antihémophilique B) et X (facteur de Stuart). Ils entraînent également une diminution de la protéine C et de la protéine S, inhibiteurs physiologiques de la coagulation dépendants de la vitamine K. La demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants étant variable (6 heures pour le facteur VII et 80 heures pour la prothrombine), l'effet pharmacologique des AVK n'est pas immédiat à l'instauration du traitement, ce qui explique leur chevauchement avec une héparinothérapie.

Les principales caractéristiques des AVK sont regroupées dans le tableau 26.4.

Inhibiteurs directs de la thrombine

Ce sont des molécules de petite taille, ce qui leur permet d'inhiber directement la thrombine à l'intérieur du caillot et donc d'empêcher son extension.

Hirudines

Les hirudines, initialement issues de la salive de sangsue, sont constituées d'une chaîne polypeptidique de 65 acides aminés, obtenue par génie génétique. Elles se fixent sur la thrombine et préviennent la transformation du fibrinogène en fibrine. Elles inhibent également l'activation des plaquettes induite par la thrombine. Le dernier représentant

Tableau 26.3 Comparaison des principales propriétés des HNF et HBPM.

	HNF sodique IV	HNF calcique SC	HBPM SC	Héparinoïdes IV/SC
Activité anti-Xa/anti-IIa	1	1	2–4	> 20
Biodisponibilité (%)	30	30	> 90	100
Demi-vie (h)	1	1 à 1 h 30	3 à 4	7
Délai	Immédiat	1	1	5
Durée d'action (h)	4	12	24	24
Clairance	Système réticulo-endothélial	Système réticulo-endothélial	Rein	Rein
Élimination rénale active	Non	Non	Oui	Oui
Poids moléculaire moyen (Da)	15 000	15 000	5 000	6 000
Thrombopénie induite par héparine	+++	+++	++	+
Liaison protéines plasmatiques	++	++	+	+

D'après [11].

Tableau 26.4 Principales caractéristiques des AVK.

DCI	Demi-vie (h)	Durée d'action (h)	Posologie
Demi-vie courte et intermédiaire			En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie des AVK est strictement individuelle. Elle est adaptée en fonction de l'INR
Acénocoumarol	8–9	48–96	
Demi-vie longue			
Fluindione	31	48	
Warfarine	35–45	96–120	
D'après [11].			

commercialisé est la bivalirudine, indiquée en cardiologie (intervention coronaire percutanée primaire sur infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST).

Dabigatran

C'est un inhibiteur à la fois de la thrombine libre, de la thrombine liée à la fibrine et de l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. C'est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine. La molécule commercialisée est une prodrogue, activée par clivage afin de donner du dabigatran, forme active dans le plasma.

La biodisponibilité est très faible, de l'ordre de 6,5 %. Le dabigatran est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée (85 %). À noter que son métabolisme dépend du système des glycoprotéines P et qu'il subit une conjugaison formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs.

Argatroban

C'est un inhibiteur direct de la thrombine en se liant sur son site actif afin de former un complexe réversible. C'est un dérivé synthétique de l'arginine.

Il s'administre par voie IV en perfusion continue. Sa demi-vie est courte, d'environ 45 minutes. L'avantage de l'argatroban est son élimination après métabolisme hépatique, ce qui permet de l'utiliser en cas d'insuffisance rénale.

Il s'agit d'un médicament soumis à prescription hospitalière.

Inhibiteurs sélectifs du facteur Xa

Trois molécules sont actuellement commercialisées : le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban.

Rivaroxaban

C'est un inhibiteur direct et sélectif du facteur Xa libre et fixé au complexe prothrombinique. Il empêche la génération de thrombine de manière indirecte, mais n'a pas d'action sur la thrombine circulante ou sur les plaquettes. Les propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban sont regroupées dans le tableau 26.5.

Apixaban

C'est un inhibiteur spécifique du site actif du facteur Xa libre et fixé au sein du complexe prothrombinique. Sa fixation est réversible. Son activité antithrombotique est indépendante de l'antithrombine III. Il n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire mais l'apixaban est capable d'inhiber l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. Ses propriétés pharmacocinétiques sont regroupées dans le tableau 26.6.

Édoxaban

C'est un inhibiteur direct et réversible hautement sélectif du facteur Xa. L'édoxaban inhibe le facteur Xa libre et interrompt l'activité de la prothrombinase. L'inhibition du facteur Xa dans la cascade de coagulation diminue la formation de thrombine, allonge le temps de coagulation et réduit le risque de formation de thrombus. Il n'est à ce jour (1^{er} juin 2018)

Tableau 26.5 Principales caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

Biodisponibilité (%)	80–100
T _{max} (h)	2–4
T _{1/2} (h)	7–13
LPP (%)	92–95
Métabolisme	CYP3A4, 2J2 et glycoprotéine P
Élimination	1/3 dans les urines sous forme inchangée 2/3 après métabolisme (rénale et fécale)

D'après [6].

Tableau 26.6 Principales propriétés pharmacocinétiques de l'apixaban.

Biodisponibilité (%)	50
T _{max} (h)	3–4
T _{1/2} (h)	12
LPP (%)	87
Métabolisme	CYP3A4 principalement
Élimination	Rénale (25 %) et biliaire

D'après [6].

Tableau 26.7 Principales propriétés pharmacocinétiques de l'édoxaban.

Biodisponibilité (%)	62
T _{max} (h)	1–2
T _{1/2} (h)	10–14
LPP (%)	55
Métabolisme	< 10 % via CYP3A4, 3A5 et glycoprotéine P
Élimination	Rénale (35 %) et biliaire

D'après [12].

pas remboursé. Les propriétés pharmacocinétiques de l'édoxaban sont regroupées dans le tableau 26.7.

Critères de choix thérapeutique

Le traitement préventif et curatif des thromboses veineuses est actuellement bien codifié et fait l'objet de nombreux consensus d'experts (INCa 2009, SFAR 2011, ANSM 2012 et 2014, Société européenne de cardiologie 2016 et HAS 2018 [13]). Le remplacement des AVK, médicaments incontournables dans la prise en charge de la MTEV mais entraînant des effets indésirables graves, devient possible. En effet, de nouvelles thérapeutiques actives par voie orale sont commercialisées. Ce sont des molécules de petite taille, inhibant directement un facteur de la coagulation.

Traitement préventif

Contexte médical

Lorsqu'un malade âgé de plus de 40 ans ayant au moins un facteur de risque de MTEV (cf. encadré 26.1) est hospitalisé

Tableau 26.8 Posologies des molécules pouvant être utilisées en traitement prophylactique des TVP chez les malades alités pour une affection médicale aiguë.

DCI	Posologie (voie SC)
Héparine calcique	150 UI/kg/j en 2 voire 3 injections
Daltéparine sodique	1 injection de 5 000 UI/j
Énoxaparine sodique	1 injection de 4 000 UI/j
Fondaparinux	2,5 mg × 1/j

pour une durée prévue de plus de 3 jours en raison d'une décompensation cardiaque aiguë, d'une décompensation respiratoire aiguë, d'une infection sévère ou d'une affection inflammatoire rhumatologique ou intestinale, un traitement antithrombotique est recommandé.

De même, par extrapolation, une prophylaxie est envisagée chez un malade souffrant d'une affection médicale aiguë comme définie précédemment avec la même sévérité, et entraînant une réduction de la mobilité de plus de 3 jours et non hospitalisé.

Les HNF, les HBPM, où seules la daltéparine et l'énoxaparine ont l'AMM dans cette situation, et le fondaparinux sont recommandés dans ces situations afin de réduire le risque de MTEV. Les posologies des molécules pouvant être utilisées en traitement prophylactique de la MTEV sont résumées dans le tableau 26.8.

Les HBPM et le fondaparinux sont à utiliser préférentiellement aux HNF compte tenu :

- de leur commodité d'emploi : 1 injection/j contre 2 voire 3 ;
- de la réduction du risque hémorragique ;
- de l'absence de surveillance plaquettaire pour le fondaparinux [14] ;
- de la réduction (HBPM) ou l'absence du risque de TIH (fondaparinux).

Les HNF sont réservées aux patients présentant une insuffisance rénale.

La durée de traitement préconisée est de 7 à 14 jours. Une prophylaxie prolongée au-delà de 14 jours n'est pas recommandée, elle est suggérée s'il y a persistance du risque de MTEV [3].

Dans tous les cas, la compression veineuse élastique est conseillée pour une durée de 7 à 14 jours. Son objectif est de s'opposer à la stase veineuse en suppléant la fonction pompe du mollet et de la voûte plantaire afin d'accélérer le flux sanguin dans les membres inférieurs. La contention mécanique est une alternative en cas de contre-indication au traitement médicamenteux [3, 4].

Contexte chirurgical

Le risque thrombogène postopératoire, en l'absence de prophylaxie, est variable selon le type et la durée de la chirurgie [4]. À titre d'exemple, l'incidence d'événements thromboemboliques survenant en l'absence de toute prophylaxie est de 40 à 70 % pour la pose d'une prothèse totale de hanche ou du genou, alors qu'elle est estimée entre 15 et 30 % pour la chirurgie générale [4].

En prophylaxie de la MTEV dans un contexte chirurgical, les mêmes molécules que celles utilisées en prophylaxie dans un contexte médical peuvent être employées. Selon les recommandations en vigueur, les HBPM doivent être considérées comme le traitement prophylactique de référence. Les HNF ne doivent pas être utilisées en 1^{re} intention suite à une chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs, sauf en cas d'insuffisance rénale [4]. Les posologies des molécules, selon le risque lié à la chirurgie, pouvant être utilisées en traitement prophylactique de la MTEV sont résumées dans le tableau 26.9.

Concernant les HBPM, lorsque le risque lié à l'acte chirurgical est considéré comme modéré, la 1^{re} injection doit être effectuée 2 heures avant l'intervention. Quand le risque est considéré comme élevé, cette 1^{re} injection doit avoir lieu 12 heures avant l'intervention. La durée maximale du traitement ne doit pas excéder 10 jours en cas de chirurgie générale (il en va de même pour l'héparine calcique) et va jusqu'à 35 jours (42 jours pour l'énoxaparine) en cas de chirurgie orthopédique.

Les AOD, à savoir le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, ont obtenu une AMM dans la prévention de la MTEV suite à une chirurgie de la hanche et du genou. Les posologies de ces molécules sont regroupées dans le tableau 26.10.

Le danaparoiide sodique peut également être utilisé dans ce contexte en cas de TIH avérée ou d'antécédents de TIH.

Les moyens mécaniques sont également une alternative s'il existe une contre-indication au traitement antithrombotique médicamenteux. Ils sont aussi un traitement adjuvant intéressant en association à ces thérapeutiques médicamenteuses.

Contexte de fibrillation atriale

La prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire avec fac-

teurs de risques (insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire) est possible par AVK mais également désormais par AOD avec une efficacité légèrement supérieure [15]. Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, la Commission de transparence de la HAS considère désormais qu'un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention. Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères, notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après information adaptée. Par ailleurs, à la suite de l'analyse des données de pharmacovigilance, l'ANSM a récemment conclu que que l'utilisation de la fluindione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques, rares mais souvent sévères, en particulier, des atteintes rénales, hépatiques, hématologiques ou des atteintes cutanées à type de DRESS (association variable d'une éruption cutanée, d'une fièvre et d'une hyperéosinophilie). Ces réactions immuno-allergiques surviennent habituellement au cours des 6 premiers mois de traitement. L'évolution de ces manifestations est généralement favorable après l'arrêt précoce du traitement et la mise en place d'une corticothérapie. En conséquence, l'ANSM recommande de privilégier la prescription d'un AVK de la famille des coumariniques en première intention lors d'une initiation de traitement par AVK. Parmi les AOD, l'apixaban semble être celui avec le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt versus la warfarine (étude en double-aveugle, supériorité établie

Tableau 26.9 Posologies des molécules pouvant être utilisées en traitement prophylactique des TVP dans un contexte chirurgical selon le risque.

DCI	Posologie (voie SC)	
	Risque modéré	Risque élevé
Héparine calcique	5 000 UI avant l'intervention puis 5 000 UI $\times$ 2/j	
Daltéparine sodique	2 500 UI $\times$ 1/j	5 000 UI $\times$ 1/j
Énoxaparine sodique	2 000 UI $\times$ 1/j	4 000 UI $\times$ 1/j
Nadroparine sodique	2 850 UI $\times$ 1/j	38 UI/kg/j pendant 3 jours puis 57 UI/kg/j
Tinzaparine sodique	2 500 UI $\times$ 1/j	4 500 UI $\times$ 1/j si chirurgie hanche ou genou 3 500 UI $\times$ 1/j pour autres situations
Fondaparinux	2,5 mg $\times$ 1/j en respectant un délai postopératoire de 6 à 8 heures avant l'injection initiale	

D'après [12].

Tableau 26.10 Posologies des nouvelles molécules anticoagulantes en prévention de la MTEV.

DCI	Prévention post-chirurgicale		Prévention en cas de fibrillation atriale
	Posologie d'attaque	Posologie d'entretien	
Dabigatran	110 mg 1 et 4 heures après l'intervention	220 mg $\times$ 1/j Pendant 10 à 35 jours	150 mg $\times$ 2/j Au long cours
Rivaroxaban	10 mg 6 à 10 heures après l'intervention	10 mg $\times$ 1/j pendant 2 à 5 semaines	20 mg $\times$ 1/j Au long cours
Apixaban	2,5 mg 12 à 24 heures après l'intervention	2,5 mg $\times$ 2/j Pendant 10 à 14 jours si prothèse de genou Pendant 32 à 38 jours si prothèse totale de hanche	5 mg $\times$ 2/j Au long cours
Édoxaban	—	—	60 mg $\times$ 1/j Au long cours

D'après [6, 12].

notamment sur les critères principaux d'efficacité et de tolérance, avec une supériorité sur la mortalité toutes causes) [13]. Les posologies des molécules pouvant être utilisées dans ce contexte sont résumées dans le tableau 26.10. Le juste recours à ces thérapeutiques est dicté par une évaluation du rapport bénéfice/risque par patient à l'aide de scores pronostiques : CHA2DS2-VASc (score pour évaluer le risque d'événement thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire) et HAS-BLED (score pour évaluer le risque hémorragique) [16].

Traitement curatif

TVP et EP

Les HNF, les HBPM et le fondaparinux sont employés en contexte curatif. Comme en contexte préventif, les HBPM et le fondaparinux sont à préférer aux HNF, sauf chez les patients insuffisants rénaux sévères, avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. Les posologies des thérapeutiques préconisées sont regroupées dans le tableau 26.11. En cas d'EP, parmi les HBPM, seules l'énoxaparine (2 injections/j) et la tinzaparine (1 seule injection/j) ont une AMM dans cette indication.

Dans ces indications, afin de limiter la durée de traitement par héparine (d'action immédiate) et ainsi le risque de développement d'une TIH, le relais par les AVK (d'action retardée) est à débiter de manière précoce et peut être initié dès la confirmation du diagnostic. L'arrêt des HNF, HBPM ou du fondaparinux est possible quand deux INR sont supérieurs à 2, consécutifs à 24 heures d'intervalle.

En 2017 les AOD (tableau 26.12) sont également indiqués au même titre que le tandem historique héparines-AVK et sans surcroît de risque [17].

Parmi les autres molécules, le danaparoïde peut être utilisé dans le cadre d'une TVP avérée, mais uniquement en cas de thrombopénie induite par héparine. La posologie est de 2 500 UI anti-Xa en bolus suivi par une administration sous-cutanée de 2 000 UI 2 fois/j.

À noter que, dans le cadre d'une TVP, un traitement curatif par fibrinolytiques n'est pas recommandé. Ils peuvent, toutefois, être utilisés en cas de syndrome obstructif sévère. Un traitement par fibrinolytiques peut être utile chez les patients souffrant d'une EP grave.

Tableau 26.12 Posologies des nouvelles molécules anticoagulantes en traitement et prophylaxie secondaire de la MTEV.

DCI	Posologie
Dabigatran	150 mg × 2/j au long cours
Rivaroxaban	15 mg × 2/j pendant 3 semaines puis 20 mg × 1/j au long cours
Apixaban	10 mg × 2/j pendant 1 semaine puis 5 mg × 2/j au long cours
Édoxaban	60 mg × 1/j
D'après [6,12].	

Tableau 26.11 Indications et posologies des principales thérapeutiques utilisées dans le traitement curatif des TVP (et autres indications des HBPM curatives).

Indications	TVP	Embolie pulmonaire	Angor instable	IDM sans onde Q	IDM avec onde Q	Oncologie
Énoxaparine	X	X	X	X	X	
Nadroparine (Fraxiparine®)	X		X	X		
Nadreoparine (Fraxodi®)	X					
Daltéparine	X		X	X		X
Tinzaparine	X	X				X
Posologies						
Héparine sodique			80 UI/kg en bolus puis environ 20 UI/kg/h; adaptation selon biologie/TCA (voie IV)			
Héparine calcique			500 UI/kg/j en 2 ou 3 injections puis adaptation selon biologie/TCA (voie SC)			
Daltéparine sodique			2 injections SC de 100 à 120 UI/kg/j			
Énoxaparine sodique			2 injections SC de 100 UI/kg/j			
Nadroparine sodique (Fraxiparine®)			2 injections SC de 85 UI/kg/j			
Nadroparine sodique (Fraxodi®)			171 UI/kg/j en 1 injection SC			
Tinzaparine sodique			175 UI/kg/j en 1 injection SC			
Fondaparinux			Dose fonction du poids (voie SC) : < 50 kg : 5 mg × 1/j 50–100 kg : 7,5 mg × 1/j > 100 kg : 10 mg × 1/j			
D'après [6].						

Durée de traitement

Suite à une TVP ou une EP, compte tenu du risque de récidive, une durée minimale de 3 mois de traitement antithrombotique est préconisée. Au-delà, la poursuite du traitement est fonction du contexte de survenue de la MTEV.

Contention mécanique et mobilisation

La compression mécanique, exercée par le port de chaussettes ou de bas de contention, est préconisée après diagnostic de la TVP. En effet, la contention élastique a un effet antalgique et permet de réduire l'œdème observé lors de la phase aiguë. À long terme, elle évite le syndrome post-thrombotique, c'est pourquoi la compression mécanique est prescrite pour une durée minimale de 2 ans [6]. Malgré l'initiation du traitement, le patient doit être immobilisé dans les premières 24 heures.

Optimisation thérapeutique

Posologies et plan de prises

Héparines et héparinoïdes

En cas d'utilisation de traitement anticoagulant, les injections d'autres médicaments par voie IM sont à proscrire. À noter qu'avant de mettre en place un traitement anticoagulant, surtout par voie parentérale, un contrôle de la créatinine est recommandé afin d'évaluer la fonction rénale [3].

À visée préventive, le choix pour les HNF porte sur l'héparine calcique. Pour un traitement curatif, l'administration continue à la seringue électrique d'héparine sodique est le choix le plus efficace.

L'utilisation des HNF à titre préventif ou curatif de la MTEV doit être surveillée par la mesure de l'activité anti-Xa ou par le TCA. L'objectif thérapeutique de l'activité anti-Xa doit être compris entre 0,3 et 0,7 UI/mL. Concernant le TCA, selon les modalités et les produits administrés, les résultats sont les suivants :

- voie IV continue : TCA = 2 fois le témoin ;
- voie IV discontinue : TCA compris entre 1,5 et 2 fois le témoin ;
- voie SC (en 2 ou 3 administrations/j) : TCA compris entre 1,5 et 2 fois le témoin.

La détermination du TCA ou de l'activité anti-Xa se fait à mi-chemin entre 2 injections lorsque l'HNF est administrée par voie SC, ou 6 heures après le début du traitement par voie IV, en surveillant à 4 ou 6 heures après chaque changement de posologie.

En prophylaxie de la MTEV, les HBPM sont administrés à dose fixe en tenant compte du contexte du patient. En curatif, la posologie est adaptée au poids corporel du patient. Une surveillance systématique de l'activité anticoagulante, en mesurant l'activité anti-Xa, n'est pas nécessaire, compte tenu l'absence de données pour chaque molécule d'un index thérapeutique optimal. Cependant, il peut être intéressant de mesurer l'activité anti-Xa pour des patients à risque hémorragique élevé (âge, faible poids corporel, etc.) ou à risque d'accumulation (insuffisance rénale modérée, etc.), afin d'éviter un surdosage éventuel. À noter qu'en cas d'insuffisance rénale sévère, les HBPM sont contre-indiquées, et il faut leur préférer les HNF.

Le danaparoïde sodique a une activité anti-Xa importante (rapport d'activité anti-Xa/activité anti-IIa > 20), c'est donc le test de choix permettant de surveiller le traitement. Cette activité anti-Xa se mesure 6 heures après une administration SC dans un but curatif, et doit être comprise entre 0,4 et 0,8 UI anti-Xa/mL.

Fondaparinux

L'injection initiale doit être effectuée après un délai postopératoire de 6 à 8 heures. Aucune surveillance biologique n'est préconisée avec le fondaparinux, et il n'a pas d'impact sur les tests usuels de la coagulation.

Antivitamines K

En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie des AVK est strictement individuelle. Il n'y a pas de dose de charge, la dose initiale étant en général d'un comprimé. À noter que chez les sujets âgés, il est conseillé de débiter par une demi-dose. L'ajustement posologique se fait par $\frac{1}{4}$ voire $\frac{1}{2}$ comprimé en général. Il se fait en fonction de l'INR.

Le temps de Quick (TQ) est le test le mieux adapté pour suivre un traitement par AVK car il est influencé par les taux des facteurs II, VII et X, facteurs inhibés par les AVK. Afin de permettre une standardisation des résultats, ces derniers sont exprimés en INR, correspondant au rapport $(TQ_{\text{malade}}/TQ_{\text{témoin}})^{ISI}$ (ISI, *International Sensitivity Index*, déterminé pour chaque thromboplastine utilisée pour le test, qui varie d'un lot à l'autre mais surtout d'un laboratoire à un autre). Quand un traitement par AVK est initié, en relais d'un autre traitement antithrombotique, le 1^{er} contrôle a lieu 48 heures après la 1^{re} prise. Lorsque 2 INR successifs à 24 heures d'intervalle sont dans la zone thérapeutique souhaitée, le traitement héparinique peut être stoppé. Les zones thérapeutiques à atteindre sont indiquées dans le tableau 26.13.

Tableau 26.13 Zones thérapeutiques selon l'indication des AVK.

Indications	Recommandations INR
Prévention de la MTEV	Les AVK ne sont pas utilisés dans cette indication en France
Traitement des TVP et EP (en relais de l'héparine)	INR entre 2 et 3
Valvulopathies mitrales	INR entre 3 et 4,5
Prothèses valvulaires mécaniques en position mitrale ou aortique	INR entre 3 et 4,5
Prothèses valvulaires biologiques ou en mécanique en position tricuspide	INR entre 2 et 3
Prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire)	INR entre 2 et 3

D'après [6].

Lorsque la valeur cible est atteinte, la surveillance de routine se fait mensuellement. Une surveillance rapprochée doit être faite en cas de maladie intercurrente et d'ajout ou de suppression de thérapeutique pouvant perturber l'équilibre.

Inhibiteurs directs de la thrombine

La posologie du dabigatran doit être adaptée chez les patients traités par amiodarone et vérapamil : 150 mg au lieu de 220 mg, ou 75 mg au lieu de 150 mg en cas d'insuffisance rénale modérée ou pour les patients de plus de 75 ans. Lors d'un relais dabigatran-antithrombotique injectable, un délai de 24 heures après la dernière prise de dabigatran est préconisé avant de débiter le traitement antithrombotique parentéral. Aucune surveillance biologique n'est recommandée.

Inhibiteurs directs du facteur Xa

Le rivaroxaban et l'apixaban ne nécessitent aucun ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, ni chez les patients de plus de 65 ans. En revanche, leur posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale sévère (et chez le patient de plus de 80 ans ou moins de 60 kg pour l'apixaban). Aucune surveillance biologique n'est préconisée.

Prévention de l'iatropathologie

Prévention des risques majeurs

Contre-indications

Héparines et héparinoïdes

Les héparines sont contre-indiquées dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à une des molécules ;
- tendances hémorragiques, AVC hémorragique ;
- antécédents de TIH ;
- endocardite infectieuse ;
- administration par voie IM.

À noter que les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. En cas de grossesse, il n'est pas conseillé de les utiliser durant le 1^{er} trimestre.

Les contre-indications du danaparoïde sodique sont sensiblement les mêmes que celles des héparines :

- hypersensibilité au produit ;
- lésions hémorragiques non contrôlables (AVC, ulcère rétinopathie diabétique, etc.) ;
- insuffisances rénale et hépatique sévères sauf en l'absence d'alternative ;
- endocardite infectieuse.

Fondaparinux

Ses contre-indications sont les suivantes :

- hypersensibilité au constituant ;
- saignement évolutif ;
- endocardite infectieuse ;
- insuffisance rénale sévère : < 20 mL/min à dose préventive de 2,5 mg et < 30 mL/min pour les dosages curatifs.

Antivitamines K

Les AVK sont contre-indiqués en cas :

- d'hypersensibilité aux molécules ;
- de lésion hémorragique évolutive ;
- d'HTA maligne ;
- d'insuffisances hépatique ou rénale sévères ;
- d'interventions chirurgicales récentes ;
- d'AVC hémorragique.

En cas de grossesse, les AVK sont formellement contre-indiqués, il faut les substituer par une héparinothérapie. Un signal de pharmacovigilance pour la fluindione (Previscan®) a été mis en évidence par l'ANSM en 2014, ce qui l'a conduite en juin 2017 à ne plus recommander d'instauration de traitement par cet AVK mais par un AVK de la famille des coumariniques [13].

Inhibiteurs directs de la thrombine

Les contre-indications du dabigatran sont les suivantes :

- hypersensibilité au dabigatran ;
- insuffisance rénale sévère avec clairance < 30 mL/min ;
- lésion organique susceptible de saigner ;
- altération de l'hémostase ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- grossesse et allaitement.

Inhibiteurs directs du facteur Xa

Le rivaroxaban, l'apixaban, et l'édoxaban sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- hypersensibilité au produit ;
- saignement évolutif cliniquement significatif ;
- atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement significatif.

Associations médicamenteuses à proscrire

De nombreux médicaments ont un impact sur l'hémostase et peuvent majorer le risque thrombogène ou hémorragique, comme les contraceptifs hormonaux, les érythropoïétines, il convient donc d'être vigilant et de prévenir le patient en cas de traitement antithrombotique.

Héparines et héparinoïdes

L'association avec les AINS dont l'aspirine est déconseillée avec les héparines. Attention, certaines céphalosporines, agents cytotoxiques ou le valproate de sodium potentialisent le risque hémorragique des héparines.

Le danaparoïde doit être administré avec prudence avec les AVK, les médicaments interférant avec l'activité plaquettaire (aspirine, AINS, etc.) ou les médicaments potentialisant le risque hémorragique.

Fondaparinux

Le fondaparinux ne doit pas être associé avec les hirudines, les fibrinolytiques, les antagonistes GPIIb/IIIa, les héparines et héparinoïdes.

Antivitamines K

De nombreux médicaments peuvent interagir avec les AVK. En effet, des interactions d'ordre pharmacocinétique peuvent être à l'origine d'un déséquilibre thérapeutique allant jusqu'à l'accident. Certaines thérapeutiques déplacent la liaison à

l'albumine des AVK, entraînant ainsi une augmentation de la fraction libre du médicament anticoagulant. À noter qu'il est recommandé de surveiller l'INR 48 à 72 heures après l'introduction ou le retrait d'un médicament chez un patient traité par AVK. Les principales interactions médicamenteuses des AVK sont regroupées dans le tableau 26.14.

À noter que l'effet anticoagulant des AVK est dépendant de la quantité de vitamine K ingérée au quotidien. De nombreux aliments contiennent de la vitamine K, il faut donc conseiller aux patients d'avoir un régime alimentaire constant tout au long du traitement par AVK.

Inhibiteurs directs de la thrombine

L'administration concomitante de dabigatran avec les autres antithrombotiques ou les antiagrégants plaquettaires n'est pas recommandée. L'association aux AINS est à surveiller. En revanche, étant donné que le dabigatran est métabolisé par la glycoprotéine P, il est contre-indiqué avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P, à savoir le kétoconazole, l'itraconazole, la ciclosporine et le tacrolimus [18]. Son association à l'amiodarone et au vérapamil nécessite des ajustements posologiques du dabigatran, et doit être étroitement suivie. Les inducteurs de la glycoprotéine P (rifampicine, millepertuis) peuvent réduire l'exposition au dabigatran. La prudence est donc conseillée avec ces thérapeutiques. À noter que le dabigatran n'est pas métabolisé par les cytochromes P450 et donc il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses avec les produits liés à ces systèmes de métabolisme.

Inhibiteurs directs du facteur Xa

L'administration concomitante de rivaroxaban, d'apixaban ou d'édoxaban, avec les autres antithrombotiques ou les antiagrégants plaquettaires n'est pas recommandée. L'association aux AINS est à surveiller. Étant donné que ces deux molécules sont métabolisées par les cytochromes P et que la glycoprotéine P intervient également, les antifongiques azolés ne sont pas recommandés, ainsi que les inhibiteurs de protéase du VIH. Il est également conseillé d'être prudent avec les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, même si aucune adaptation posologique n'est préconisée dans les études.

Tableau 26.14 Principales interactions médicamenteuses avec les AVK.

	Potentiation	Inhibition
Contre-indication absolue	Aspirine forte dose (> 3 g/j) Miconazole Phénylbutazone	Millepertuis
Association déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi	Aspirine et AINS 5-FU Céphalosporines, pénicillines, tétracyclines, sulfamides, isoniazide Sulfamides hypoglycémifiants, fibrates, statines Kétoconazole Clopidogrel et ticlodipine Antidépresseurs tricycliques Amiodarone ...	Barbituriques Phénytoïne Rifampicine Œstrogènes ...

D'après [5].

Prévention des effets indésirables

Héparines

Risque hémorragique En cas de non-respect des contre-indications, de surdosage ou d'une mauvaise surveillance, un risque hémorragique existe avec les héparines. Étant donné que l'effet hémorragique est lié à l'activité anti-IIa, ce risque semble donc plus important avec les HNF qu'avec les HBPM ou le fondaparinux. Concernant les HBPM, ce risque hémorragique est augmenté selon divers facteurs [19, 20] :

- traitement curatif;
- durée de traitement > 10 jours;
- insuffisance rénale;
- sujets âgés et/ou obèses;
- association à des thérapeutiques ayant une action antithrombotique (AINS, clopidogrel, etc.).

Que faire ?

Dans la majorité des cas, la réduction des doses d'héparine ou un arrêt temporaire du traitement suffisent. En cas de surdosage, mais uniquement pour les cas graves, l'administration de protamine permet de neutraliser l'effet de l'héparine, en libérant le complexe héparine-antithrombine III et en formant des complexes protamine-héparine.

Thrombopénies Les héparines peuvent induire des thrombopénies, dont deux types peuvent être distingués :

- les thrombopénies précoces, appelées de type I, qui apparaissent entre le 1^{er} et le 5^e jour de traitement. Elles sont bénignes et modérées (plaquettes > 100 G/L), et se corrigent malgré la poursuite du traitement. Elles ne semblent pas s'accompagner de complication;
- les thrombopénies retardées, de type II, qui surviennent en général après 5 à 20 jours de traitement par héparine. Il s'agit d'une complication rare mais grave. Elles surviennent dans 3 % des cas sous HNF et 0,1 % sous HBPM [19, 20]. La physiopathologie n'est pas parfaitement connue, mais le mécanisme principal est d'ordre immunologique. En effet, il y a synthèse d'anticorps qui reconnaissent le facteur 4 plaquettaire. Ces anticorps activent l'hémostase et la coagulation, pouvant aboutir à des thromboses veineuses et/ou artérielles. Le diagnostic doit être évoqué devant un taux de plaquettes < 100 G/L et/ou une diminution du taux initial > 50 % [11]. La confirmation de la thrombopénie est indispensable, en essayant de mettre en évidence les anticorps impliqués dans la thrombopénie, soit par une technique ELISA soit par un test d'activation plaquettaire. D'ailleurs, il existe un test permettant de calculer un score afin d'évaluer la probabilité de survenue d'une TIH (tableau 26.15).

Que faire ?

En cas de suspicion de thrombopénie induite par l'héparine, arrêter immédiatement le traitement héparinique et le substituer par le danaparoiide sodique ou les hirudines [7].

À noter que le délai d'apparition d'une thrombopénie sévère peut être plus précoce chez des patients traités dans

Tableau 26.15 Règle des 4 T permettant d'évaluer la probabilité de la TIH.

Points	2	1	0
Thrombopénie	Diminution > 50 % de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 20 et 100 G/L	Diminution de 30 à 50 % de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 10 et 19 G/L	Diminution < 30 % de la numération plaquettaire ou plaquettes inférieures à 10 G/L
Timing de survenue de la thrombopénie	Thrombopénie survenue dans les 5 à 10 jours après le début du traitement par héparine ou au 1 ^{er} jour s'il existe un traitement antérieur par héparine dans les 100 jours précédents	Thrombopénie survenue après le 10 ^e jour de traitement par héparine	Thrombopénie survenue dans les 5 premiers jours de traitement par héparine mais sans sensibilisation préalable par une héparinothérapie récente (c'est-à-dire dans les 100 jours précédents)
Thromboses ou autres complications	Nouvelle thrombose Nécrose cutanée Réaction systémique après bolus IV	Thrombose récidivante ou en aggravation Lésions cutanées érythémateuses Thrombose suspectée	Pas de complication thrombotique
Autre cause de la thrombopénie (médicaments, etc.)	Pas d'autre cause évidente	Autre cause possible	Autre cause effective

Probabilité de TIH :
 – forte : score 6 à 8 ;
 – moyenne : score 4 à 5 ;
 – faible : score 0 à 3.

les 3 mois précédents par héparine. À noter également que le principal risque pour le patient est, contrairement aux idées reçues, celui de thrombose.

Autres effets indésirables Lors d'une administration SC, la survenue, au point d'injection, d'hématome ou de nodules inflammatoires est possible. L'utilisation au long cours d'HNF ou d'HBPM peut induire une ostéoporose par stimulation de l'activité ostéoclastique.

Héparinoïdes

Une majoration des saignements ou des hématomes peut se produire au niveau du site opératoire. En curatif, lors de l'administration par voie sous-cutanée, en raison du volume injecté, des douleurs ou des ecchymoses ont été rapportées. Des manifestations d'hypersensibilité locale ou générale ont également été décrites. Le danaparoïde interagissant moins avec le facteur 4 plaquettaire, le risque de TIH est moindre avec cette thérapeutique, mais de rares cas de thrombopénie, semblable à celle causée par les héparines, ont été observés chez des patients déjà sensibilisés par les HNF ou les HBPM.

Fondaparinux

Les effets indésirables les plus fréquents du fondaparinux sont les complications hémorragiques [21]. La structure du fondaparinux étant plus petite que celle des HNF ou des HBPM, il présente moins d'affinité pour le facteur 4 plaquettaire. Ainsi, le risque de TIH avec le fondaparinux est rare mais reste probable [22].

Antivitamines K

Environ 1 % de la population française (soit à peu près 600 000 patients) est traitée par AVK, ces derniers étant toujours considérés comme les anticoagulants oraux de référence. Leur bénéfice est réel, mais leur utilisation est

malheureusement associée à une iatrogénie importante [23]. En effet, les accidents iatrogènes dus aux AVK sont la 1^{re} cause d'hospitalisation pour effet indésirable lié aux médicaments (13 % des cas). Il est vrai que lorsqu'un patient est sous AVK avec un INR équilibré, le risque de récurrence thromboembolique est faible, sauf en cas de résistance clinique (cancer, syndrome des antiphospholipides). En revanche, la survenue d'un saignement grave entraîne environ 17 000 hospitalisations/an. La complication hémorragique mortelle est évaluée à 0,6 % de cas/an (soit 4 000 décès) [3]. C'est pourquoi une surveillance rigoureuse de l'INR est nécessaire. Des études ont montré que 15 à 30 % des contrôles d'INR sont au-delà des limites thérapeutiques fixées [3]. Dans certains cas, il est difficile d'obtenir une hypocoagulabilité nécessitant l'utilisation de fortes posologies d'AVK. On parle alors de résistance biologique aux AVK. Cette résistance peut avoir plusieurs causes : l'observance, des interactions médicamenteuses (inducteurs/inhibiteurs enzymatiques), les apports ou les déficits en vitamine K, ou des variabilités individuelles notamment dans le polymorphisme des cytochromes intervenant dans le métabolisme des AVK.

Devant un surdosage en AVK asymptomatique, des mesures correctrices ont été élaborées et sont présentées dans le tableau 26.16.

À noter que la cause du surdosage doit être identifiée afin d'en tenir compte pour l'adaptation posologique de l'AVK. Un contrôle de l'INR doit être effectué dès le lendemain de la mise en place de ces mesures correctrices. Si le surdosage persiste, les mesures prises seront reconduites selon les mêmes modalités.

La survenue d'une hémorragie nécessite une prise en charge hospitalière. La mesure de l'INR en urgence est préconisée. Il faut arrêter l'AVK et restaurer une hémostase normale dans un délai le plus bref possible. Pour cela, il convient d'administrer de la vitamine K et des concentrés de complexes prothrombiques (PPSB).

Tableau 26.16 Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK.

INR mesuré	INR cible entre 2 et 3	INR cible ≥ 3
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	Non concerné
$4 \leq \text{INR} < 6$	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i>	Saut d'une prise Avis spécialisé recommandé afin de discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i>
INR ≥ 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K <i>per os</i>	Avis spécialisé sans délai ou hospitalisation sont recommandés

D'après [3].

En cas de chirurgie programmée, il convient de mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention. Si ce dernier est dans limites thérapeutiques, il faut stopper l'AVK 4 à 5 jours avant l'intervention. En revanche, si l'INR est hors zone thérapeutique, un avis médico-chirurgical s'impose. Il est recommandé de contrôler l'INR la veille de l'intervention ; s'il est supérieur à 1,5, l'administration de 5 mg de vitamine K *per os* est nécessaire. Selon l'indication des AVK, un relais préopératoire par héparine peut être nécessaire (24 à 48 heures après la dernière prise d'AVK). Les héparines doivent être utilisées à dose curative et administrées par voie SC. Le choix de l'héparine se fait selon la fonction rénale du patient : HBPM en 2 injections ou HNF en cas d'insuffisance rénale. À noter que l'utilisation à dose curative d'HBPM en une injection/j ou de fondaparinux n'est pas recommandée. Le traitement par héparine est arrêté la veille de l'intervention suivant les indications de l'équipe médico-chirurgicale. En post-chirurgie, si le risque hémorragique est contrôlé, la reprise des AVK se fait dans les 24 ou 48 heures après l'intervention. Si cette reprise n'est pas possible, une héparine à dose curative doit être mise en place.

Inhibiteurs directs de la thrombine

Avec le dabigatran, les études cliniques ont rapporté des hémorragies. Des troubles digestifs sont également observés. Il existe depuis 2016 un antidote spécifique du dabigatran : idarucizumab (Praxbind®). Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) qui se lie au dabigatran avec une très forte affinité, approximativement 300 fois plus puissante que celle du dabigatran pour la thrombine. Le complexe idarucizumab-dabigatran se caractérise par une vitesse de constitution rapide et une vitesse de dégradation extrêmement lente, aboutissant à un complexe très stable. L'idarucizumab se fixe de façon puissante et spécifique au dabigatran et à ses métabolites, et il neutralise complètement, immédiatement et durablement leurs effets anticoagulants. Des recommandations de prise en charge sont

régulièrement actualisées par le Groupe d'intérêt en hémostasie périopératoire (GIHP) [24].

Inhibiteurs sélectifs du facteur Xa

Les principaux effets indésirables du rivaroxaban sont la survenue de saignement notamment au niveau de la plaie, les nausées, et l'augmentation des transaminases et des γ -GT.

Pour l'apixaban, comme avec d'autres anticoagulants, des saignements peuvent survenir au cours du traitement. Des nausées sont possibles. De rares cas de thrombopénies ont également été rapportés dans les études cliniques.

L'édoxaban ne présente pas d'effets indésirables spécifiques en dehors ici aussi de saignements sous traitement et de manifestations cutanées (prurit, rash).

En cas de surdosage, il n'existe pas d'antidote connu spécifique pour le rivaroxaban, l'apixaban, et l'édoxaban. Des recommandations de prise en charge par concentrés de complexes prothrombiques ou facteurs de la coagulation sont régulièrement actualisées par le GIHP [24]. Un antidote spécifique, l'andexanet alpha (FXa recombinant humain servant de leurre), est actuellement en essai clinique, de même qu'un antidote universel, l'aripazine (pour les inhibiteurs directs de la thrombine ou sélectifs du Xa).

Éducation thérapeutique

Pour les héparines et le fondaparinux, même si les injections sont faciles à réaliser, il faut conseiller au patient de les faire pratiquer à domicile, cela permet de vérifier l'état du patient et de changer le site d'injection. Il faut avertir le malade que l'automédication doit être évitée en lui signalant que de nombreux médicaments contiennent des AINS ou de l'aspirine. Il faut l'informer que tout saignement inhabituel doit être signalé à son médecin. Le patient doit également comprendre l'intérêt de la surveillance plaquettaire durant la durée de traitement par héparine. L'ex-Afssaps a d'ailleurs préconisé de nouvelles recommandations concernant la surveillance plaquettaire, et distingue deux situations (tableau 26.17).

Lorsqu'un patient débute un traitement par AVK, il doit comprendre l'intérêt du traitement et y adhérer. Ainsi, il n'est pas conseillé de débiter un traitement par cette classe thérapeutique chez des sujets ayant des troubles de mémoire ou un déficit intellectuel. Le patient reçoit un carnet de suivi sur lequel il doit normalement transcrire les résultats biologiques effectués et les médicaments qu'il prend. Il faut lui conseiller :

- de prendre tous les jours son traitement à la même heure, notamment le soir afin de corriger rapidement la posologie de la future prise si l'INR, généralement réalisé le matin, n'est pas dans la zone thérapeutique souhaitée ;
- de ne pas doubler la dose en cas d'oubli d'une prise ;
- de faire réaliser les contrôles biologiques réguliers, prescrits par le médecin, dans le même laboratoire si possible ;
- de tenir à jour son carnet de suivi et d'avertir tous les professionnels de santé qu'il consulte du traitement qu'il prend ;
- d'avoir un régime alimentaire stable en évitant les excès de graisse et d'alcool ;
- d'éviter les abus d'aliments riches en vitamine K tels que le chou, les épinards, les abats, le foie ;

Tableau 26.17 Surveillance plaquettaire en cas de traitement par héparine [14].

Traitement par HBPM	Contexte chirurgical ou traumatique	Contexte non chirurgical/non traumatique (sauf patients à risque)
Surveillance plaquettaire	Systématique	Non systématique
Dosage plaquettaire	- Avant traitement ou plus tard 24 heures après début traitement - Puis 2 fois/semaine pendant 1 mois - Puis 1 fois/semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé	- Avant traitement ou plus tard 24 heures après début traitement - En cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l'héparine

- d'informer son médecin quand son traitement associé est modifié du fait des nombreuses interactions médicamenteuses;
- d'éviter d'avoir recours à l'automédication;

Le patient doit en outre être informé du fait qu'une maladie intercurrente peut modifier l'activité du médicament (fièvre, infection, diarrhée). Il faut également lui apprendre à reconnaître les signes de surdosage : saignement de nez ou des gencives, règles particulièrement abondantes. Pendant le 1^{er} mois de traitement, un TP hebdomadaire est recommandé, mensuel ensuite.

Depuis 2008, des dispositifs d'automesure de l'INR sont commercialisés en France. Ce sont des lecteurs qui permettent d'afficher en quelques minutes la valeur de l'INR, à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt du

patient. L'assurance maladie rembourse deux dispositifs (CoaguChek XS® et INRatio®) mais uniquement chez les enfants ayant un traitement par AVK au long cours (prothèse valvulaire) car il s'agit d'une population restreinte pour laquelle les prélèvements sont difficiles à réaliser. Pour les patients adultes, l'HAS ne recommande pas la prise en charge par l'assurance maladie de ces dispositifs d'automesure compte tenu de leur coût (environ 1 000 €) par rapport à une surveillance en laboratoire d'analyse médicale, mais également en raison du manque d'information et d'éducation du patient à l'origine d'un mauvais suivi et des accidents lors d'un traitement par AVK.

Conclusion

Le traitement préventif et curatif de la MTEV est actuellement bien codifié en France et l'objet de nombreux consensus. L'héparinothérapie et le relais par AVK restent encore aujourd'hui le traitement de référence. Mais compte tenu de l'administration parentérale des héparines et du risque iatrogène important des AVK, le développement de nouvelles molécules s'imposait.

L'anticoagulant idéal doit avoir une bonne biodisponibilité par voie orale afin de permettre un traitement ambulatoire simple, une faible variabilité interindividuelle, une action spécifique et réversible pour limiter les risques hémorragiques. Son effet doit être prévisible et reproductible ne nécessitant pas de perpétuels ajustements des doses. Il doit agir rapidement et ne pas nécessiter un suivi biologique régulier, tout en ayant un coût raisonnable.

Les AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban et édoxaban) mis sur le marché ces dernières années tendent à se rapprocher des anticoagulants susceptibles de progressivement remplacer le tandem historique héparine-AVK, notamment avec la mise à disposition progressive d'antidotes.

Cas clinique n° 1

M. O., âgée de 68 ans, entre ce jour dans le service d'orthopédie afin de se faire poser une prothèse totale de hanche. Parmi ses antécédents, on note des troubles du rythme pour lesquels elle prend de l'amiodarone 200 mg 1 cp/j. L'opération se déroule sans aucun problème.

Questions

1. Faut-il mettre en place un traitement préventif de la maladie thromboembolique ?
2. Quelles sont les possibilités thérapeutiques ?
3. Avant de choisir le traitement le mieux approprié, quels examens biologiques peuvent être utiles ?
Le chirurgien décide de mettre la patiente sous rivaroxaban 10 mg 6 heures après l'intervention puis 10 mg en 1 prise/j pendant 2 semaines.
4. Que pensez-vous de cette prise en charge thérapeutique ?
5. Quelle surveillance biologique doit réaliser la patiente ?

Réponses

1. Oui car, dans les 14 jours qui suivent l'opération en l'absence de prophylaxie, le risque de survenue d'un événement thromboembolique asymptomatique est estimé à 50 %, et clinique entre 5 et 15 %.
2. HBPM, fondaparinux, dabigatran, apixaban et rivaroxaban, en 1^{re} intention. Les AVK ne sont pas utilisés en préventif. Les HNF et le danaparoiide ne sont utilisés qu'en cas de CI à ces molécules.
3. Il semble judicieux de vérifier la fonction rénale car les HBPM, le fondaparinux et le dabigatran sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (ce qui peut justifier l'utilisation des HNF). Une numération plaquettaire doit être faite avant la mise en place d'un traitement par héparine ou au plus tard dans les 24 heures qui suivent.
4. Le rivaroxaban peut être utilisé dans le traitement préventif de la MTEV suite à une chirurgie orthopédique type prothèse

totale de hanche ou de genou. La posologie initiale est de 10 mg à prendre 6 à 10 heures après l'intervention. Mais le rivaroxaban est métabolisé par le foie et les cytochromes P450, et par la glycoprotéine P. L'amiodarone étant un inhibiteur de la glycoprotéine P, elle interagit avec le métabolisme du rivaroxaban et expose ainsi la patiente à des concentrations plus importantes de rivaroxaban, surtout en cas de fonction

rénale altérée. La durée de traitement recommandée est de 2 semaines pour une prothèse totale de genou et jusqu'à 5 semaines pour une prothèse totale de hanche. La durée de prescription est donc ici un peu courte et doit être adaptée au délai de récupération de la mobilité de la patiente.

5. Selon les recommandations, aucune surveillance biologique particulière n'est préconisée pour les patients sous rivaroxaban.

Cas clinique n° 2

M. S., 52 ans, est hospitalisé pour une fracture de la jambe nécessitant la mise en place d'un plâtre. Un traitement préventif de la MTEV par énoxaparine (Lovenox®) 4 000 UI/j est instauré. Une dizaine de jours plus tard, le patient se plaint d'une douleur avec un œdème volumineux au niveau d'un mollet et une augmentation de la chaleur locale. À l'examen, on observe également une tachycardie à 120 bpm et une fièvre à 37,8 °C. Le patient se plaint d'une dyspnée.

Questions

1. Quels sont les examens complémentaires permettant de poser le diagnostic ?

Les examens complémentaires suivants sont pratiqués :

- ECG : tachycardie sinusale ;
- $PO_2 = 74$ mmHg et $PCO_2 = 25$ mmHg, pH = 7,5 ;
- RP : normale ;
- D-dimères positifs à 0,7 et TCA = 38 secondes (T = 31) ;
- écho-Doppler : thrombose fibulaire superficielle ;
- scintigraphie de ventilation et perfusion : hypofixation du lobe moyen gauche.

2. Quel est le diagnostic le plus probable ?

3. Quelles sont les possibilités thérapeutiques ?

Un traitement par HBPM est entrepris : tinzaparine (Innohep®) 14 000 UI 1 fois/j avec un relais à J2 par fluindione (Previscan®).

4. Quand doit-on stopper le traitement par HBPM ? Par AVK ?

5. Quelles sont les modalités de surveillance ?

6. Quels conseils donnez-vous au patient afin d'éviter les effets indésirables hémorragiques ?

Réponses

1. Dosage des D-dimères : utile pour exclure une phlébite (valeur prédictive négative élevée). Écho-Doppler, examen de

référence (largement répandu). La scintigraphie de ventilation et perfusion est intéressante pour confirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire. La phlébographie est certes un examen invasif mais d'une quasi-certitude diagnostique. Mesure des gaz du sang (dyspnée).

2. La clinique oriente vers une phlébite du membre inférieur (douleur mollet + œdème + chaleur) accompagnée d'une embolie pulmonaire (dyspnée + fébricule + tachycardie), confirmées par l'écho-Doppler (une thrombose veineuse péronière) et la scintigraphie de ventilation et perfusion.

3. 1^{re} intention : HBPM ou fondaparinux, puis relais par AVK. Les HNF, le danaparoïde et les hirudines ne sont indiqués uniquement en cas de contre-indications des HBPM ou du fondaparinux.

4. Le traitement par HBPM est stoppé quand 2 INR consécutifs à 24 heures sont dans la zone thérapeutique (entre 2 et 3). Le traitement par AVK est prévu pour une durée minimale de 3 mois (après contrôle).

5. Surveillance par l'INR de façon hebdomadaire le 1^{er} mois de traitement puis mensuel.

6. Prendre tous les jours les comprimés à la même heure. Ne pas arrêter le traitement sans avis médical. Faire les contrôles biologiques réguliers prescrits. Remplir son carnet de suivi. Pas d'automédication. Apprendre à reconnaître les signes de surdosage (saignement de nez, gencives). Avertir les professionnels de santé du traitement. Prévenir le médecin et le pharmacien de tout changement de traitements associés (dont automédication) en raison des nombreuses interactions médicamenteuses. Éviter les abus d'aliments riches en vitamine K. Pas d'excès d'alcool ou de graisses. Prévenir le patient que l'activité du médicament peut varier en cas de maladie intercurrente.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : <http://www.em-consulte/e-complement/475077>.