

Chapitre 10

ANTI THROMBOTIQUES

I. MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE :

La maladie thromboembolique veineuse (**MTEV**) comporte deux entités distinctes mais souvent associées : la thrombose veineuse profonde (**TVP**) et l'embolie pulmonaire (**EP**).

1. Diagnostic De Thrombose Veineuse Profonde (TVP) :

La TVP se définit comme une obstruction veineuse partielle ou totale par un thrombus endoluminal résultant d'une coagulation de sang dans une lumière veineuse. La thrombose peut obstruer n'importe quelle veine de l'organisme.

Aux membres, la **phlébite** est

évoquée en cas de douleur sur le trajet d'une veine et d'œdème inflammatoire avec chaleur locale. Le **score de Wells** est utilisé pour l'évaluation de la probabilité clinique de TVP.

Diagnostic positif par dosage des D-Dimères et surtout par écho doppler des membres inférieurs.

2. DIAGNOSTIC D'UNE EMBOLIE PULMONAIRE (EP) :

L'EP est la conséquence de l'obstruction des artères pulmonaires ou de leurs branches par des thrombi. Elle est le plus souvent secondaire à une TVP et suspectée devant toute douleur thoracique avec dyspnée aiguë sans autre explication évidente.

On peut utiliser la **règle PERC** pour exclure une EP, hors grossesse et post-partum, à la condition expresse que le patient ait une probabilité clinique faible évaluée de façon implicite par le clinicien.

Cette règle a été mise au point pour permettre d'exclure l'hypothèse d'une EP sans aucune investigation paraclinique spécifique y compris un dosage des d-dimères chez les patients admis aux urgences et suspects d'EP [1].

La **règle PERC** est considérée comme négative lorsque la réponse à chacune des 8 questions est négative. **En l'absence d'instabilité hémodynamique**, il est recommandé d'évaluer de manière formalisée le niveau de probabilité clinique lors de toute suspicion d'EP en se basant, soit sur un score clinique validé comme le **score révisé de Genève** ou le **score de Wells**, soit sur le jugement implicite du clinicien.

D-DIMÈRES

Produits de dégradation de la fibrine issus de la formation et lyse d'un thrombus.

Taux normal < 500 µg/L (=âge x 10 si > 50 ans)

Si négatifs : le diagnostic de thrombose veineuse est très peu probable.

Spécificité mauvaise (40%) : positifs dans plusieurs autres circonstances.

RÈGLE PERC

(Pulmonary Embolism Rule-out Criteria)

1. Age ≥ 50 ans ?
2. Fréquence cardiaque ≥ 100 /min ?
3. Oxymétrie de pouls (SpO₂) < 95 % en air ambiant ?
4. Épisode d'hémoptysie ?
5. Œdème unilatéral d'un membre inférieur (asymétrie à l'évaluation visuelle) ?
6. Prise d'un traitement œstrogénique ?
7. Antécédent personnel de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire ?
8. Hospitalisation pour traumatisme ou chirurgie sous anesthésie générale dans les 4 semaines précédentes ?

Il est recommandé de réaliser les investigations diagnostiques sans délai [1][2][3] :

- ▶ Probabilité faible/intermédiaire : D-dimères d'abord. Si positifs : angioscanner thoracique.
- ▶ Probabilité forte : angioscanner thoracique d'emblée.

STRATIFICATION DU RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE	
SCORE DE GENÈVE SIMPLIFIÉ	SCORE DE WELLS
<p>Âge > 65 ans (+1) Antécédent personnel de TVP ou EP (+1) Immobilisation ou chirurgie sous anesthésie < 4 semaines (+1) Cancer évolutif ou rémission < 1 an (+1) Douleur de jambe unilatérale (+1) Hémoptysie (+1) Fréquence cardiaque entre 75 et 94/min (+1) Fréquence cardiaque ≥ 95/min (+2) Douleur à la palpation et œdème unilatéral de jambe (+1) Probabilité : Haut risque ≥ 3 points - Bas risque 0 à 2 points</p>	<p>- Signes cliniques (+ 3) - Absence de diagnostic alternatif (+ 3) - FC > 100 b/min (+ 1,5) - Chirurgie ≤ 4 semaines ou Immobilité récente (+ 1,5) - ATCD de MTEV (+ 1,5) - Hémoptysie (+ 1) - Cancer évolutif (+ 1) Probabilité : - Probable si ≥ 5 - Peu probable entre 0 et 4</p>

3. TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE :

▶ **Débuter par un Anticoagulant immédiatement actif [1] :**

- Soit par **HBPM** à dose curative ou par Fondaparinux (**ARIXTRA**®),
- Soit par un **Anticoagulant Oral Direct (AOD)** : Rivaroxaban (**XARELTO**®) ou Apixaban (**ELIQUIS**®).
- Soit par **HNF (HÉPARINE**®) en présence d'une contre-indication aux autres molécules (insuffisance rénale sévère, clairance de la créatinine <30 ml/min et pour les patients avec une instabilité hémodynamique).

▶ **Relais par un anticoagulant oral :**

Après confirmation du diagnostic et en l'absence de cancer connu, il est recommandé de réaliser un relais par un traitement anticoagulant oral le plus précocement possible (AOD ou AVK).

- Il est recommandé de ne pas administrer de dose de charge pour les AVK.
- Il est suggéré, en cas d'indication à un traitement par AVK, d'utiliser la Warfarine en première intention.
- Il est recommandé de poursuivre au moins 5 jours l'HNF, l'HBPM ou le Fondaparinux et de les arrêter lorsque deux INR consécutifs à 24h d'intervalle sont compris entre 2 et 3.
- Il est recommandé d'adapter la posologie des AVK pour obtenir un INR cible de 2,5 (intervalle 2 à 3).

▶ **Les thrombolytiques intraveineux :**

En cas d'EP à haut risque [état de choc ou en cas d'instabilité hémodynamique (PAS <90 mmHg pendant au moins 15 minutes)] et en l'absence de contre-indication absolue, il est recommandé d'administrer un traitement thrombolytique intraveineux : **STREPTOKINASE – UROKINASE OU ALTÉPLASE.**

▶ **La durée du traitement anticoagulant** est de 3 mois minimum en cas de TVP proximale et/ou d'embolie pulmonaire, ≥6 mois en présence de facteurs de risque.

II. ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES :

Indiqués dans le traitement préventif des thromboses en cas de : fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, AVC ischémique, AIT, artériopathie périphérique, valvulopathie, après angioplastie ou chirurgie de revascularisation. L'association des salicylés à un autre antiagrégant est recommandée dans le SCA.

➔ Salicylés :

Acétyl Salicylique	ASPIRINE® 500 mg Comp.	Prévention des complications thromboemboliques : 75 à 100 mg par jour per os. SCA : 150-300 PO ou 250 mg en IVD puis 75-100 mg/jour
	ASPÉGIC® 100 – 200 – 500 mg Sachet	
	500 mg injectable	
	KARDÉGIC® 160 mg Sachet	
	TROMBYL® 75 mg Comp	

➔ Thiénopyridines : inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y12

Clopidogrel	PLAVIX® CLOPIDOGREL® CLOPIX®	SCA : Dose de charge per os si traitement fibrinolytique : ▪ <75 ans : 300 mg ▪ ≥75ans : 75 mg Dose d'entretien : 75 mg/jour
	PLAGREL® COPIGREL® 75 mg Comp	
Prasugrel	EFIENT® 10 mg Comp	SCA avec angioplastie coronaire percutanée programmée.
		Dose de charge : 60 mg
		Dose d'entretien : 10 mg/jour

Contre-indiqué si antécédents d'AVC - **Non recommandé** si âge >75 ans

➔ Cyclopentyl-triazolo-pyrimidines : inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y12

Ticagrélor	BRILIQUE® THERAGLOR® 90 mg Comp.	SCA : Dose de charge : 180 mg Dose d'entretien : 90 mg X 2 /j
------------	----------------------------------	--

Contre-indiqué si antécédents d'hémorragie cérébrale, Insf. hépatique sévère.

Effet Indésirable commun des antiagrégants : risque d'hémorragie. Il n'existe pas d'antidote.

III. HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF) :

L'héparine est un inhibiteur indirect de la thrombine et du facteur Xa. Découverte en 1916 et fabriquée à grande échelle dès les années 40-50 à partir de la muqueuse intestinale du porc. Elle fut le principal anticoagulant injectable utilisé jusqu'à la découverte de ses dérivés HBPM dans les années 80 puis le Fondaparinux dans les années 90 qui sont fabriqués selon des procédés chimiques ou enzymatiques.

Indications :

Traitement curatif de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et de l'infarctus du myocarde à la phase aigue.

Sa rapidité d'action, son élimination par métabolisme plasmatique et non par les reins, l'existence d'un antidote et sa demi-vie courte en font un médicament de choix dans les situations aiguës en cas d'insuffisance rénale. L'héparine ne traverse pas le placenta et ne passe pas par le lait. Sa demi-vie est de 4 heures en IV et 12 heures en S/C. Cependant, il faut la relayer par un traitement oral dans les 24 à 48 heures de façon que la durée d'héparinothérapie n'excède pas une semaine.

Évaluation de l'effet :

Par Temps de Céphaline Activé (TCA) (ou TCK) qui doit être entre 2 à 3 fois celui

du témoin en curatif et 1,5 fois en préventif ou par l'Activité anti-Xa (entre 0,3 et 0,7 UI/ml). Contrôle à faire après 4 à 6 heures de l'initiation du traitement puis au moins 1 fois/jour.

Effets Indésirables :

Hémorragie, thrombopénie sévère (il faut contrôler les plaquettes 2 fois par semaine), hyperkaliémie (effet antialdostérone) et parfois réactions allergiques.

Antidote : **PROTAMINE**[®] (Sulfate de protamine) qui neutralise l'effet de l'héparine à raison de 10 mg en IVL pour 1000 unités d'héparine. Il convient toutefois de tenir compte du temps écoulé depuis l'administration de l'héparine. Ses **effets indésirables sont** : allergie, hypotension et bradycardie.

➔ HÉPARINE SODIQUE :

Dilution pour PSE : Prélever 4 ml (20.000 UI) + 46 ml NaCl = 50 ml (1 ml = 400 UI).
1000 UI/h = 2,5 ml/h

		TVP et EP : 80 UI/kg en bolus suivi de 18 UI/kg/h
		SC ST- : Dose de charge : 4000 UI en IV. Entretien : PSE 1000 UI/h
HÉPARINE [®]	Injectable 25.000 UI FL/5 ml (5000 UI/ml)	SC ST+ : fibrinolyse ou pas de réperfusion : 60 UI/kg en IV (max : 4000 UI), et si angioplastie primaire : 70 à 100 UI/kg en IV. Entretien : 12 UI/kg/h (max 1000 UI/h) pendant 24 à 48 heures.

➔ HÉPARINATE DE CALCIUM :

HÉPARINE CALCIQUE [®]	12.500 UI Amp	500 UI/kg/jour en 2 ou 3 injections S/c,
CALCIPARINE [®]	25.000 UI Amp	à adapter en fonction du TCA.

IV. HÉPARINES À BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) :

À efficacité égale, l'utilisation des HBPM offre certains avantages par rapport à l'héparine standard. Leurs propriétés pharmacocinétiques et leurs biodisponibilité rendent leur utilisation facile, autorisant un rythme d'injection quotidien ou biquotidien par voie sous cutanée.

Indications en Préventif : risque de thromboses chez les patients alités durant plus de 3 jours pour affection aigue grave avec un facteur de risque, prophylaxie en chirurgie majeure (orthopédique, abdominale ou pelvienne), relais préopératoire en vue d'un acte chirurgical programmé pour des patients sous AVK ou AOD, immobilisation plâtrée des membres inférieurs.

En curatif : thromboses veineuses profondes constituées, embolie pulmonaire.

- **Seul l'ÉNOXAPARINE** a en plus l'AMM dans le SCA ST+ (cf. chapitre 12).
- **Daltéparine** et **Tinzaparine** ont l'AMM pour les cancers en évolution.
- **Nadroparine** : surtout pour les patients de réanimation, immobilisés et sous ventilation mécanique pour décompensation aiguë d'une BPCO.

Évaluation de l'effet : activité Anti-Xa (seulement dans des cas particuliers).

Effets Indésirables : risque d'hémorragie. La neutralisation d'une HBPM par la **PROTAMINE**[®] est incomplète. Le risque de thrombopénie est plus rare que celui d'héparine (NFS J0 puis 2 fois par semaine si contexte chirurgical ou traumatique).

Contre Indications : insuffisance rénale sévère (Clcr <15 ml/min, réduire la dose si entre 15 et 30) (Clcr <20 ml/min pour Tinzaparine), enfant <3 ans, AVC hémorragique récent, saignement actif, endocardite bactérienne, antécédents de thrombopénie induite par HNF ou HBPM.

L'association avec les AINS et l'aspirine augmentent le risque hémorragique. La grossesse et l'allaitement ne sont pas une contre-indication aux HBPM.

Durée du traitement :

10 à 14 jours en général, au delà prescrire de préférence une anti-vitamine K ou un des Anticoagulants Oraux AOD.

HBPM	Enoxaparine LOVENOX®ENOXA® ENOXAMED®	Nadroparine Calcique FRAXIPARINE®	FRAXODI®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine Sodique FRAGMIN®
UI anti-Xa	20 mg/0,2ml	2850/0,3ml	11400/0,6ml	2500/0,25ml	2500/0,2ml
	40 mg/0,4ml	5700/0,6ml	15200/0,8ml	3500/0,35ml	5000/0,2ml
	60 mg/0,6ml	7600/0,8ml		4500/0,45ml	
	80 mg/0,8ml			10000/0,5ml	
	(1 mg = 100 UI)			14000/0,7ml 18000/0,9ml	

POSOLOGIE QUOTIDIENNE EN PROPHYLAXIE (D'APRÈS VIDAL)

	Médecine	Chirurgie (RM)	Chirurgie (RE)
Enoxaparine	4000 UI x 1	2000 UI x 1	4000 UI x 1
Nadroparine	3800 UI x 1 (poids <70 kg) 5700 UI x 1 (poids >70 kg)	2850 UI x 1	38 UI/kg x 1
Tinzaparine	3500 UI x 1 (RM) 4500 UI x 1 (RE)	3500 UI x 1	4500 UI x 1
Daltéparine	2500 UI x 1	2500 UI x 1	5000 UI x 1

(RM) : risque modéré – (RE) : risque élevé (chirurgie hanche et genou)

POSOLOGIE QUOTIDIENNE EN TRAITEMENT CURATIF (D'APRÈS VIDAL)

	TVP*	Embolie pulmonaire	SCA**
Enoxaparine	Faible risque de récurrence : 150 UI/kg x 1 Fort risque de récurrence : 100 UI/kg x 2		100 UI/kg x 2
Nadroparine	85 UI/kg x 2 (Fraxiparine) 171 UI/kg x 1 (Fraxodi)	---	86 UI/kg x 2 (Fraxiparine)
Tinzaparine	175 UI/kg x 1	175 UI/kg x 1	---
Daltéparine	100 UI/kg x 2	---	120 UI/kg x 2

(*) TVP : thrombose veineuse périphérique – (**) SCA : syndrome coronarien aigu
Fort risque de récurrence : cancer, obèses, symptômes importants, thrombose iliaque

V. FONDAPARINUX :

Indications :

inhibiteur indirect et sélectif du facteur Xa. Traitement du SCA, des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

Fondaparinux	ARIXTRA®	2,5 mg/0,5 ml	TVP ou EP : 5 à 10 mg S/c par jour.
		5 mg/0,4 ml	SCA : 2,5 mg S/c par jour
		7,5 mg/0,6 ml	Prévention : 2,5 mg S/c par jour.
		10 mg/0,8 ml	Durée du traitement 5 à 10 jours.

Précautions : allergie très rare. Risque d'hémorragie, il n'y a pas d'antidote en cas de saignement. Pas de contrôle biologique.

Contre indications : saignement actif, insuffisance rénale sévère (clairance < 20 ml/min), âge <17 ans, endocardite bactérienne aiguë. La grossesse et l'allaitement ne sont pas des contre-indications formelles, mais les HBPM sont préférables.

VI. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD) :

Les **AOD** (ou Nouveaux Anticoagulants Oraux **NACO**) sont des anticoagulants de nouvelle génération. Deux classes sont commercialisées : inhibiteurs directs du facteur Xa et inhibiteurs directs et réversibles de la thrombine [6][7].

INHIBITEURS DIRECTS DU FACTEUR XA

Rivaroxaban XARELTO® RIVA® XABAN® **CI :** Insf. R. Clcr <15 ml/min
10, 15 et 20 mg Comp

Prévention après chirurgie de la hanche/genou : 10 mg/j x 2 à 5 semaines. **Prévention en cas de FANV :** 20 mg/j (15 si risque hémorragique). **Traitement de MTEV :** 15 mg x 2/j pendant 21 jours **puis prévention de récurrence :** 20 mg/j en une prise x 3 mois minimum. **Prévention après SCA :** 2,5 mg x 2/jour en association avec les antiagrégants.

Apixaban ELIQUIS® ELIXTRA 2,5 et 5 mg Comp. **CI :** Clcr <15 ml/min

Prévention après chirurgie de la hanche/genou : 2,5 mg x 2/j x 2 à 5 semaines. **Prévention en cas de FANV :** 5 mg x 2/j (2,5 x 2/j si risque hémorragique). **Traitement de MTEV :** 10 mg x 2/j x 7 jours puis 5 mg x 2/j durant 3 mois minimum, **prévention des récurrences :** 2,5 mg x 2/j.

INHIBITEURS DIRECTS ET RÉVERSIBLES DE LA THROMBINE

Dabigatran PRADAXA® 75, 110 et 150 mg Gélules 220 à 300 mg/j en 2 prises
Prévention après chirurgie de la hanche/genou : 220 mg/j en 1 prise (75 à 150 si risque hémorragique) x 10 à 35 jours. **Prévention en cas de FANV :** 150 mg x 2/j (110 mg x 2/j si risque hémorragique). **CI :** Insf. R. Clcr <30 ml/min

Indications : Ils constituent une option thérapeutique vis-à-vis les Anti-vitamines K pour la **prévention** des accidents thrombo-emboliques en cas de **fibrillation atriale non valvulaire (FANV)** et le **traitement des MTEV**. L'évaluation de l'effet n'est possible qu'avec le dosage sanguin. L'INR et le TP ne sont pas recommandés car imprécis. Le Rivaroxaban a l'avantage d'une prise unique par rapport aux autres.

Contre indications : Hémorragie active et terrain à risque d'hémorragie, prothèses valvulaires, atteinte hépatique associée à une coagulopathie, grossesse et allaitement. Les AOD (surtout le Dabigatran) sont éliminés par le rein, une altération de la fonction rénale augmente leur taux plasmatique et le risque hémorragique. Les Anti-vitamines K sont l'alternative en cas d'insuffisance rénale sévère [6][7].

VII. ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K (AVK) :

Acénocoumarol	SINTROM®	4 mg Comp.	2 à 4 mg/jour selon l'INR Demi-vie de 8 à 11 H
Warfarine	COUMADINE®	2 et 5 mg Comp.	3 à 5 mg/jour selon l'INR Demi-vie 35 à 45 H
Fluindione	PRÉVISCAN®	20 mg Comp	10 à 15 mg Comp/jour selon l'INR Demi-vie : 31 H

Les antagonistes de la vitamine K (anticoagulants coumariniques) inhibent la synthèse hépatique des facteurs de coagulation II (prothrombine), VII, IX et X, ainsi que celle de la protéine C et de la protéine S, des inhibiteurs de la coagulation. Ils nécessitent un certain délai avant d'être efficaces et ne sont donc pas utilisables seuls en urgence mais en relais d'un autre traitement anticoagulant.

Indications : Prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.

- **Traitement** des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine. On commence par une dose initiale probatoire en même temps qu'une héparine pendant quelques jours, à adapter ensuite selon l'INR cible.

●*Ne jamais interrompre le traitement anticoagulant en cas de valve cardiaque mécanique. En cas de chirurgie programmée : arrêt AVK et remplacer par Héparine ou HBPM quelques jours avant l'intervention.

Évaluation de l'effet : l'International Normalized Ratio (INR) est plus précis que l'ancien test qui est le temps de Prothrombine (TP).

TP : Taux de Prothrombine, normalement compris entre 70 et 100 %

INR : International Normalized Ratio, réservé à la surveillance des traitements anticoagulants oraux par antivitamines K. L'analyse se fait au laboratoire ou par automesure (prélèvement capillaire sanguin fait au bout d'un doigt et lecture par COAGUCHEK® INRange).

L'INR cible est la valeur d'INR à atteindre pour obtenir un traitement équilibré, la zone thérapeutique se situe entre 2 et 3 pour les valvulopathies et entre 3 et 3,5 pour les prothèses valvulaires.

Effets indésirables : risque d'hémorragie si INR > 5 (*cf. chapitre suivant*). Contrôler l'INR au moins une fois par mois. Plusieurs médicaments en association sont en interaction et nécessitent le contrôle régulier de l'INR.

Contre indications : grossesse (effet tératogène++), insuffisance hépatique grave.

BIBLIOGRAPHIE :

1. **STAVROS V. KONSTANTINIDES et al.** : 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the european respiratory society (ERS). *European heart journal* (2019) 00, 161
2. **O. SANCHEZ et al.** : Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte, version courte. *Revue des maladies respiratoires*, volume 36, issue 2, february 2019, pages 249-283 (doi.org/10.1016/j.rmr.2019.01.003)
3. **M. RIGHINI et al.** : Mise au point, diagnostic de l'embolie pulmonaire. *Revue de médecine interne*, volume 40, issue 7, july 2019, pages 440-444
4. **STAVROS K. KAKKOS et al.** : European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2021) 61, 9e82
5. **MAUREEN A SMYTHE et al.** : Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016 Jan ; 41(1) :165-86
6. **TRACY A DEWALD et al.** : Anticoagulants : Pharmacokinetics, mechanisms of action, and indications. *Neurosurg Clin N Am*. 2018 Oct ; 29(4) : 503-515
7. **JAN STEFFEL et al.** : 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* (2021) 00, 1-65
8. **ANSM** : Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs. (ansm.sante.fr)