

## I. INTRODUCTION D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT

- Evaluer l'indication à une anticoagulation (AC) :

Pathologie de base	INR cible Pour TTT par anti-vitamine K	Durée
Thrombose veineuse profonde (TVP); Embolie pulmonaire (EP)	2,5	1 <sup>er</sup> épisode, cause connue et réversible (trauma, chir) : 3 mois 1 <sup>er</sup> épisode, cause inconnue : 3 mois au minimum TVP / EP à répétition, facteurs de risque (FR) persistants (ex : cancer, etc.) : au long cours (mais indication à réévaluer annuellement).
FA (CHADS <sub>2</sub> Score >1) Paroxystique ou permanente	2,5	Au long cours avec réévaluation annuelle
Prothèse valvulaire :		
Mécanique		
-Aortique	2,5*	Au long cours
-Mitrale	3,0	Au long cours
Biologique	2,5	Maximum 3 mois après la mise en place
		*Attention : -Intervalle thérapeutique et adjonction d'aspirine à discuter en fonction d'autres FR éventuels (voir avec le cardiologue). - Valves "Caged ball" (Starr) ou "caged disk": INR cible à 3.0

- Evaluer la compréhension et la compliance (prise TTT, contrôle INR) du patient et/ou de son entourage
- Evaluer le risque hémorragique :
  - Problème: les patients ayant le plus grand bénéfice d'une AC sont souvent aussi à plus haut risque hémorragique
  - Rechercher la présence de : coagulopathie ou hémorragie active; hypertension artérielle mal contrôlée ; anomalie préexistante de la crase
  - Evaluer la clearance de la créatinine (Cl<sub>Cr</sub>) selon Cockcroft (précaution importante pour HBPM, fondaparinux et nouveaux anticoagulants)
- Bilan sanguin de base minimal : Hb, Ht, plaquettes ; Quick, PTT, fibrinogène ; créatinine, clearance de la créatinine selon Cockcroft-Gault (le poids est indispensable) ; albumine (évaluation de l'état nutritionnel)
- Rechercher les co-médications augmentant le risque hémorragique et les interactions pharmacocinétiques (voir carte des cytochromes P450 : <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450.pdf>)
- Si possible stopper tout traitement (TTT) augmentant le risque hémorragique (AINS, etc.) ou le risque d'interactions médicamenteuses. (En cas de maladie coronarienne stable et en absence de stent, l'AC orale seule, sans aspirine, suffit)

## II. ANTICOAGULATION THÉRAPEUTIQUE

### A. Anticoagulation thérapeutique par antagoniste de la vitamine K (AVK) de type acénocoumarol (Sintrom®) et aspects pratiques :

Administration : per os (po) ; demi-vie : 8-12h

Action : agit sur les facteurs vitamine K dépendants

Attention : nombreuses interactions médicamenteuses

### ➤ Suivi du TTT anticoagulant à visée thérapeutique par acénocoumarol

- 1<sup>er</sup> INR à prévoir après les 2 premières doses d'acénocoumarol, puis 1x/jour jusqu'à obtention de 2 INR thérapeutiques à 24h d'intervalle (cf. algorithme), puis 2-3x/semaine jusqu'à stabilité, puis minimum 1x/semaine pendant 6 semaines.
- Par la suite, contrôler l'INR en fonction de sa stabilité mais au minimum 1x/mois (contrôles plus rapprochés si risque hémorragique).
- INR plus rapprochés (1-3x/semaine) si :
  - Problème médical intercurrent (ex. gastroentérite, insuffisance cardiaque, état fébrile), modification de diète, nutrition parentérale, complément vitaminique, prise d'alcool
  - Introduction d'un nouveau médicament ou modification de dosage d'un médicament déjà prescrit, y compris phytothérapie. Vérifier chaque fois les possibles interactions (cytochromes P450)!

N.B. Le risque hémorragique dépend de nombreux facteurs dont l'intensité de l'anticoagulation: il augmente de façon exponentielle lorsque l'INR est > 4,0.

### ➤ Passage d'une anticoagulation (AC) parentérale (héparines, fondaparinux) à l'acénocoumarol

- L'acénocoumarol peut être introduit dès que l'AC parentérale est efficace (c-à-d dès le 1er jour, au minimum 3 heures après la première injection de fondaparinux ou HBPM par ex).
- Chez les patients > 65 ans (ou Quick 70-85% ou poids < 50 kg), commencer avec 2 mg/j (à donner en une seule prise le soir) et faire un contrôle de l'INR le matin après les 2 premières doses d'acénocoumarol.
- Garder l'AC parentérale pendant minimum 5 jours.
  - En cas d'INR supra-thérapeutique dans cet intervalle de 5 jours, réévaluer la posologie de l'AC parentérale et adapter les doses d'acénocoumarol.
- N'arrêter l'AC parentérale qu'après obtention de 2 INR thérapeutiques à 24h d'intervalle.
  - En cas d'INR à nouveau infra-thérapeutique les jours suivants : réintroduire l'AC parentérale.

### ➤ En cas d'anticoagulation supratherapeutique par acénocoumarol (Sintrom®)

#### 1) INR supra-thérapeutique en l'absence de saignement

4 < INR ≤ 6	Saut d'une dose d'acénocoumarol Pas de vitamine K Contrôle de l'INR 24h plus tard
6 < INR ≤ 10	Saut d'une dose d'acénocoumarol Vitamine K (Konakion® 0,5-1 mg po) selon le risque hémorragique Contrôle de l'INR 24h plus tard
INR > 10	Arrêt des AVK Vitamine K (Konakion® 1-2 mg po ou iv) Contrôle de l'INR 8 à 12h et 24h plus tard Si nécessaire, administration d'une nouvelle dose de vitamine K

#### Remarques :

- Dans tous les cas, faire une enquête étiologique (erreur de prise, changement de dose, interaction médicamenteuse, changement alimentaire, prise d'alcool, pathologie intercurrente, etc.) de façon à adapter les doses suivantes.
- La dose suivante d'acénocoumarol doit être décidée en fonction de l'INR effectué 24h plus tard.
- Rapprocher les contrôles d'INR. En cas de sur-correction de l'INR et en fonction de l'indication à l'anticoagulation, rajouter éventuellement une HBPM (INR souvent infra-thérapeutique après administration de vitamine K).
- La vitamine K (Konakion®) est efficace en 4-6h par voie intra-veineuse (iv) et en 12-24h par voie orale.

## 2) INR supra-thérapeutique avec hémorragie : correction rapide voire immédiate de la crase en fonction de la gravité de l'hémorragie :

- Si hémorragie grave\* : Facteurs II, VII, IX et X (Prothromplex® NF) 30 UI/kg iv pour passer à un Quick > 80% (attention : effet rapide mais de courte durée => associer à de la vitamine K).
- Vitamine K (Konakion® 2 à 10 mg po ou iv en fonction de l'importance de l'hémorragie).
- Arrêt des AVK (cf. ci-dessous pour réintroduction).

\* hémorragie grave : hémorragie extériorisée non contrôlable, retentissement hémodynamique, nécessité de transfusion en urgence, localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, nécessité d'un geste hémostatique urgent

### Bilan de contrôle :

- Contrôler l'INR 15 minutes (min) après la perfusion de Prothromplex® puis 6h à 12h et 24h plus tard (but du traitement = obtenir rapidement un Quick > 80% et un INR < 1,5).
- La reprise de l'anticoagulation sera à déterminer en fonction du risque de récurrence de l'hémorragie et de l'indication à la poursuite des AVK (bien peser le risque/bénéfice de leur réintroduction).

## **B. Anticoagulation thérapeutique par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sous-cutanée**

**TTT : Enoxaparine (Clexane®)** aux HUG

Action : anti-Xa (+ anti-IIa faible)

Précaution : insuffisance rénale

Dosage : 1mg/kg 2x/jour en sous-cutané si clearance de la créatinine  $\geq$  30 ml/min (à calculer selon Cockcroft). Cf. tableau page suivante (notamment pour  $Cl_{Cr}$  entre 30-50 ml/min).

En cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/min) :

HBPM théoriquement contre-indiquée. Préférer l'héparine non fractionnée en perfusion iv continue.

Dans certaines situations l'énoxaparine (Clexane®) peut être utilisée mais avec contrôle de l'activité anti-Xa : 1mg/kg 1x/j sc ou 0,5 mg/kg 2x/j sc à adapter en fonction du contrôle de l'activité anti-Xa (HBPM) à faire 4 heures après la 2<sup>ème</sup> dose puis minimum 2x/semaine.

**Remarque** : en cas d'hémorragie majeure, la protamine n'a qu'une efficacité très modérée : contacter le médecin de garde du service d'Angiologie et d'Hémostase (<http://intranot.hcuge.ch/ardoise>) pour évaluer l'indication à des facteurs VIIa recombinant (Novoseven®).

### ➤ **Monitoring de l'activité anti-Xa (HBPM) en cas de traitement par HBPM à doses thérapeutiques**

Indications: poids <50Kg ou >100Kg, insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30ml/min), hémorragie, récurrence de MTEV sous traitement par HBPM

Méthode: anti-Xa HBPM 4h après l'injection

Intervalle: en thérapeutique 0,5-1,0 UI anti-Xa/ml (pour des injections effectuées 2x/j)

Autres contrôles: contrôler les plaquettes 2 fois par semaine en cas de traitement par HBPM (risque de thrombopénie à l'héparine survenant généralement 5-10 jours après l'introduction du traitement, mais pouvant survenir dès le 1<sup>er</sup> jour en cas d'exposition préalable. En cas de suspicion, doser anticorps anti-PF4-Héparine en hémostase spéciale. )

## **C. Anticoagulation thérapeutique par fondaparinux (Arixtra®) sous-cutané**

Indication : premier choix pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse

Action : anti-Xa indirect (via l'antithrombine)

Précaution : insuffisance rénale

Dosage: 7.5\* mg 1x/j sc [\*5 mg si poids < 50 kg, 10 mg si poids > 100 kg]

Contre-indication : clearance de la créatinine < 30 ml/min

**Remarque** : en cas d'hémorragie majeure, contacter le médecin de garde du service d'Angiologie et d'Hémostase (<http://intranot.hcuge.ch/ardoise>) pour évaluer l'indication au facteur VIIa recombinant (Novoseven®) (Protamine inefficace).

## D. Anticoagulation thérapeutique par héparine non fractionnée (HNF) intraveineuse

Action : Anti-Xa + anti-IIa

**Bolus** (si nécessaire) de 80 UI/kg, généralement 2'500 UI ou 5'000 UI (dose max) selon poids du patient, puis **perfusion intraveineuse continue** : dose de départ 18 UI/kg/h soit entre 400-600 UI/kg/24h iv

**Suivi** : PTT avant TTT puis 4 à 6h après l'introduction, 4 à 6h après chaque changement de dose et au minimum 1x/j même en l'absence de changement de doses. Valeur cible : 1,5-2,5 x le PTT de départ et/ou activité anti-Xa (Héparine Standard) héparine entre 0,3-0,6 U/ml.

Si nécessaire, modifier les doses d'HNF par exemple de 5'000 U/24h et effectuer un contrôle 4-6h après le changement de dose. En cas d'anticoagulation supra-thérapeutique (PTT > 70sec), stopper l'HNF pendant 1h, puis reprendre à une dose plus faible. Si PTT > 120 sec, stopper l'HNF pendant 2h et contrôler le PTT avant de reprendre l'HNF à dose plus faible. En cas d'hémorragie grave, antidote: protamine.

**Remarque** : contrôler les plaquettes avant TTT puis 2-3x/semaine (risque de thrombopénie à l'héparine survenant généralement 5-10 jours après l'introduction du traitement, mais pouvant survenir dès le 1<sup>er</sup> jour en cas d'exposition préalable). En cas de suspicion, doser anticorps anti-PF4-Héparine en hémostase spéciale

Table de conversion dose-débit et dose initiale proposée en fonction du poids : [www.hcuge.ch/Pharmacie](http://www.hcuge.ch/Pharmacie) > Infos médicaments > Recommandations d'utilisation > héparine

## III. ANTICOAGULATION PROPHYLACTIQUE

	Prophylaxie
Médecine	⇒ 2,5 mg 1x/j fondaparinux (Arixtra®) sc (1,5 mg 1x/j si Cl <sub>Cr</sub> entre 20-30 ml/min) ⇒ 40 mg 1x/j enoxaparine (Clexane®) sc
Chirurgie	⇒ 2,5 mg 1x/j fondaparinux (Arixtra®) sc (1,5 mg 1x/j si Cl <sub>Cr</sub> entre 20-30 ml/min) ⇒ 40 mg 1x/j enoxaparine (Clexane®) sc ⇒ 10 mg 1x/j rivaroxaban (Xarelto®)* po (indications 2010 : PTH ; PTG et/ou fracture col fémoral)  Si une prophylaxie prolongée est nécessaire (10 à 35 jours), éventuellement AVK avec INR cible 2,5 notamment en cas d'insuffisance rénale  * Rivaroxaban (Xarelto®) : <u>Action</u> : anti-Xa directe <u>Précaution</u> : insuffisance rénale, rares interactions médicamenteuses

### Remarque :

- En cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/min) : Héparine 5'000 UI sc 2-3x/j (selon poids) ou enoxaparine 20 mg 1x/j sc avec suivi activité anti-Xa (HBPM)
- Si contre-indication à l'anticoagulation : compression pneumatique intermittente.

## IV. ANTICOAGULATION ET INSUFFISANCE RÉNALE :

Clearance à la créatinine (Cockcroft)	AC prophylactique	AC thérapeutique
> 50 ml/min	•Fondaparinux •HBPM •Rivaroxaban	•Fondaparinux •HBPM
30-50 ml/min	•HBPM •Fondaparinux •Rivaroxaban	•HBPM sans réduction de dose, anti-Xa (HBPM) après 3 <sup>e</sup> dose, puis environ 2x/sem <i>Cave</i> : si clearance de la créatinine limite inférieure, considérer réduction de la dose •HNF •Fondaparinux si durée limitée
< 30 ml/min	•HNF (1 <sup>er</sup> choix) •Éventuellement HBPM ½ dose, anti-Xa (HBPM) après la 3 <sup>e</sup> dose, puis 1x/sem (en cas de TTT prolongé) pour s'assurer de l'absence d'accumulation. •Fondaparinux : contre-indiqué ! •Rivaroxaban : contre-indiqué !	•HNF •HBPM ½ dose, anti-Xa (HBPM) après la 2 <sup>e</sup> dose, puis 2x/sem •Fondaparinux : contre-indiqué !