

## Utilisation des anticoagulants dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique

© La Lettre du Pneumologue n° 1/2006 (volume IX).

● G. Meyer\*

**C**ette fiche se limitera à l'utilisation des anticoagulants dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Elle s'inspire largement des dernières recommandations de l'American College of Chest Physicians publiées dans *Chest* en septembre 2004 (1-3), tout en intégrant les recommandations de l'AFSSAPS.

### TRAITEMENT INITIAL

En l'absence de contre-indication et en cas de forte probabilité clinique, il faut commencer le traitement avant confirmation du diagnostic de maladie thromboembolique. La poursuite du traitement ne peut se faire qu'après confirmation objective du diagnostic. Héparine non fractionnée (HNF) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM) peuvent être utilisées pour traiter les thromboses veineuses profondes (TVP). Aucune différence clinique entre les HBPM n'est documentée. L'énoxaparine a une indication pour les TVP avec ou sans embolie pulmonaire (EP). Seule la tinzaparine a une indication dans l'EP isolée sans signe de gravité.

#### Héparine de bas poids moléculaire

En raison de leur simplicité d'administration, les HBPM sont les anticoagulants le plus souvent employés à la phase initiale du traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

**Posologie :** *tableau I*

#### Surveillance

- Dans tous les cas : numération plaquettaire : 2/semaine.
- Surveillance de l'activité anti-Xa :
  - Chez la grande majorité des malades, aucune adaptation n'est nécessaire et le test est inutile. Certains recommandent une sur-

veillance pendant la grossesse, en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance entre 30 et 60 ml/mn), en cas de poids inférieur à 40 kg ou supérieur à 100 kg et en cas d'hémorragie inexpliquée (AFSSAPS), mais cette recommandation est controversée.

- Quatre heures après l'injection ; après la troisième injection pour les traitements administrés toutes les 12 heures et après la deuxième pour les traitements administrés toutes les 24 heures.
- Valeurs usuelles : pour un traitement administré toutes les 12 heures : 0,6 à 1,0 UI/ml ; pour un traitement administré toutes les 24 heures : 0,8 à 1,2 UI/ml. Ces valeurs ne sont qu'indicatives et ne sont pas corrélées aux événements cliniques.

**Tableau I. Posologies des HBPM.**

| DCI                  | Nom commercial | Posologie        |
|----------------------|----------------|------------------|
| Réviparine sodique   | Clivarine®     | 80 UI/kg/12 h*   |
| Daltéparine sodique  | Fragmine®      | 100 UI/kg/12 h*  |
| Nadroparine calcique | Fraxiparine®   | 85 UI/kg/12 h*   |
| Nadroparine calcique | Fraxodi®       | 200 UI/kg/24 h** |
| Tinzaparine sodique  | Innohep®       | 175 UI/kg/24 h** |
| Énoxaparine sodique  | Lovenox®       | 100 UI/kg/12 h*  |

DCI : dénomination commune internationale, \* deux injections par 24 h, \*\* une injection par 24 h.

#### Héparine non fractionnée

**Posologie initiale :** injection intraveineuse de 80 UI/kg suivie d'une perfusion de 18 UI/kg/h.

#### Surveillance

- Temps de céphaline activée (TCA) 4 à 6 heures après le début du traitement, après chaque changement de posologie et au minimum une fois par jour. La valeur cible varie d'un laboratoire à l'autre et doit correspondre à une héparinémie entre 0,3 et 0,7 UI/ml. En France, les valeurs cibles se situent généralement entre 60 et 90 secondes (soit deux à trois fois le temps du témoin). Quand l'héparinémie est disponible 24 heures sur 24, c'est la méthode à utiliser de préférence (valeur cible entre 0,3 et 0,7 UI/ml). Dans le cas contraire, il faut l'employer quand le TCA est spontanément allongé. Un nomogramme d'adaptation de posologie est donné dans le *tableau II*.
- Numération plaquettaire : 2/semaine.

\* Université Paris-Descartes, faculté de médecine ; hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris.

**Tableau II. Nomogramme d'adaptation en fonction du TCA.**

| TCA*            | Modification de posologie** |
|-----------------|-----------------------------|
| < 50            | + 5 000 IVD et + 4 000/24 h |
| 50 < TCA < 59   | + 2 000/24 h                |
| 60 < TCA < 90   | Pas de modification         |
| 90 < TCA < 105  | - 2 000/24 h                |
| 105 < TCA < 120 | Arrêt 30 mn et - 4 000/24 h |
| TCA > 120       | Arrêt 60 mn et - 6 000/24 h |

*IVD : injection intraveineuse directe, \* TCA en secondes pour un témoin de l'ordre de 30 secondes avec les réactifs utilisés en France, \*\* modifications en unités internationales (1).*

### Contre-indications

**Contre-indications communes à l'HNF et aux HBPM :**  
*tableau III.*

**Tableau III. Contre-indications communes à l'HNF et aux HBPM.**

|   |                           |
|---|---------------------------|
| Antécédents de thrombopénie de type II, sous HNF ou HBPM                            | Absolue                   |
| Maladies hémorragiques constitutionnelles   | Selon la gravité          |
| Hémorragie intracérébrale   | Absolue (si récente)      |
| Période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière          | Relative (selon le délai) |
| Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celle survenant sur prothèse mécanique) | Relative                  |
| Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase       | Relative                  |
| Allergie à l'héparine   | Relative                  |
| Lésion organique susceptible de saigner   | Relative                  |

*Pour chaque contre-indication, il faut peser le risque du traitement et son bénéfice.*

### HBPM et insuffisance rénale

Le traitement curatif par HBPM est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère définie par une clairance à la créatinine de l'ordre de 30 ml/mn (AFSSAPS). Dans ce cas, l'utilisation de l'HNF est préférable.

### Associations déconseillées (HNF et HBPM) (AFSSAPS)

- Acide acétylsalicylique à posologie antalgique, antipyrétique ou anti-inflammatoire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Dextran 40.

## TRAITEMENT ULTÉRIEUR

Le relais de l'héparine est assuré par une antivitamine K (AVK), qui, sauf nécessité de geste invasif ou risque hémorragique élevé, est instaurée dans les 24 heures après le début du traitement. Héparine et AVK sont coadministrées pendant au moins 4 jours et jusqu'à obtention de deux INR (*International normalized ratio*) supérieurs à 2, à au moins 24 heures d'intervalle.

### Posologie et surveillance

La posologie initiale varie avec la molécule utilisée. Des algorithmes d'adaptation sont donnés ci-dessous pour la warfarine

(*tableau IV*) et la fluindione (*tableau V*). D'autres algorithmes existent.

Une fois l'équilibre établi, la surveillance s'espace progressivement sans jamais excéder 1 mois entre deux INR. La valeur cible se situe entre 2 et 3.

**Tableau IV. Adaptation initiale de la posologie de warfarine.**

| Jour | Âge < 70 ans  |  | Âge > 70 ans   |   |
|------|---|--|--|---|
|      | INR   | Dose (mg)  | INR  | Dose (mg)   |
| J0   | 1,4   | 10   | 1,4  | 4   |
| J1   | 1,5<br>> 1,5  | 10<br>0,5  | ND*  | 4   |
| J2   | 1,7<br>1,8-2,3<br>2,4-2,7<br>2,8-3,1<br>3,2-3,3<br>3,4<br>3,5<br>3,6-4<br>> 4   | 10<br>5<br>4<br>3<br>2<br>1,5<br>1<br>0,5<br>0           | ND*  | 4   |
| J3   | 1,5<br>1,6<br>1,7-1,8<br>1,9<br>2,0-2,6<br>2,7-3,0<br>3,1-3,5<br>3,6-4,0<br>> 4 | 10-15<br>8<br>7<br>6<br>5<br>4<br>3,5<br>3<br>0 puis 1-2 | < 1,3<br>1,3-1,5<br>1,5-1,7<br>1,7-1,9<br>1,9-2,5<br>> 2,5 | 5<br>4<br>3<br>2<br>1<br>Mesure INR jusqu'à < 2,5 puis 1 mg |

*\* ND : non déterminé.*

**Tableau V. Adaptation de posologie initiale de la fluindione.**

| Jour | INR   | Dose  |
|------|---|---|
| J0   | < 1,2                                       | 20 mg   |
| J2   | 1-1,4<br>1,5-1,7<br>1,8-2,3<br>2,4-3<br>> 3 | 30 mg<br>25 mg<br>20 mg<br>15 mg<br>10 mg   |
| J4   | < 1,8<br>1,8-2,0<br>2,1-2,5<br>2,6-3<br>> 3 | + 10 mg<br>+ 4 mg<br>Même dose<br>Si dose > 20 mg : - 5 mg ; si dose > 15 mg : - 10 mg ; si dose > 10 mg : - 5 mg |
| J6   | < 2,3<br>2,3-3,5<br>> 3,5                   | + 5 mg<br>Même dose<br>- 5 mg   |

### Surdosage

#### Surdosage asymptomatique

- INR < 5 : réduction des doses et contrôle de l'INR une semaine plus tard.
- INR 5 : arrêt, INR quotidien, reprise à posologie plus faible quand l'INR est inférieur à 3. En cas de risque hémorragique élevé, voir INR supérieur à 9 et inférieur à 20.
- INR 9 : arrêt, administration orale de 5 à 10 mg de vitamine K. INR quotidien et reprise à posologie plus faible quand l'INR est inférieur à 3.

## Surdosage et saignement

- Saignement mineur : même attitude.
- Saignement majeur : injection intraveineuse lente de 5 à 10 mg de vitamine K. Prendre le relais par héparine dès que la situation hémorragique le permet.
- Mise en jeu du pronostic vital ou risque de séquelle : administration de PPSB (fraction plasmatique riche en facteurs II, VII, IX et X) (Kaskadil®) à une posologie de 25 unités de facteur IX par kg de poids ; renouvelée 12 ou 24 heures plus tard en fonction des résultats de la coagulation et de l'évolution de l'hémorragie.
- Dans les formes graves, des mesures symptomatiques qui dépendent de la nature de l'hémorragie sont associées.

## Précautions

- Expliquer le traitement et sa surveillance.
- Tenir un carnet de surveillance.
- Indiquer les principales interactions médicamenteuses (aspirine, anti-inflammatoires).
- Déconseiller les sports violents, proscrire les intramusculaires.
- Indiquer les interactions alimentaires sans interdire la consommation de légumes, mais en préconisant un régime stable.
- Être porteur d'une carte "je suis sous anticoagulant".

## Durée du traitement

La durée du traitement est l'aspect le plus controversé de la prise en charge des TVP et des EP. Les recommandations de la dernière conférence de consensus nord-américaine sont données dans le **tableau VI**. Certaines recommandations ou suggestions

**Tableau VI. Durée du traitement anticoagulant dans la maladie thromboembolique (3).**

| Situation clinique   | Recommandation |
|--|----------------|
| Premier épisode de TVP ou d'EP secondaire à un facteur de risque   | 3 mois         |
| Premier épisode de TVP ou d'EP idiopathique  | 6 mois-1 an    |
| Premier épisode de TVP ou d'EP idiopathique et anomalies multiples de la coagulation ou présence d'un anticorps anticardiolipine | 1 an           |
| Récidive de TVP ou d'EP  | À vie          |

ne reposent que sur de faibles niveaux de preuve et ne sont données qu'à titre indicatif. En présence d'un anticorps anticardiolipine ou d'une anomalie isolée de la coagulation, un avis spécialisé est nécessaire pour peser les avantages et les inconvénients de la poursuite ou de l'arrêt du traitement. ■

## Bibliographie

1. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:188S-203S.
2. Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:204S-233S.
3. Büller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:401S-428S.

## OUI, JE M'ABONNE AU MENSUEL *La Lettre du Cardiologue*

Merci d'écrire nom et adresse en lettres majuscules

Collectivité .....

à l'attention de .....

Particulier ou étudiant

M., Mme, Mlle .....

Prénom .....

Pratique :  hospitalière  libérale  autre.....

Adresse e-mail .....

Adresse postale .....

.....

Code postal .....Ville .....

Pays.....

Tél.....

### ABONNEMENT : 1 an

#### FRANCE/DOM-TOM/EUROPE

- 120 € collectivités
- 96 € particuliers
- 60 € étudiants\*

\*joindre la photocopie de la carte

#### ÉTRANGER (AUTRE QU'EUROPE)

- 140 € collectivités
- 116 € particuliers
- 80 € étudiants\*

\*joindre la photocopie de la carte

+

### ET POUR 10 € DE PLUS !

- 10 €, accès illimité aux **24 revues** de notre groupe de presse disponibles sur notre site **vivactis-media.com** (adresse e-mail gratuite)

+

### RELIURE

- 10 € avec un abonnement ou un réabonnement

### MODE DE PAIEMENT

carte Visa, Eurocard Mastercard N°

Signature :  Date d'expiration

chèque (à établir à l'ordre de **La Lettre du Cardiologue**)

virement bancaire à réception de facture (réservé aux collectivités)

**EDIMARK SAS - 2, rue Sainte-Marie - 92418 Courbevoie Cedex**

**Tél. : 01 46 67 62 00 - Fax : 01 46 67 63 09 - E-mail : contacts@vivactis-media.com**

Merci de joindre votre dernière étiquette-adresse en cas de réabonnement, changement d'adresse ou demande de renseignements.