

Guide de bon usage des anticoagulants à destination des professionnels de santé

Guide pratique qui ne substitue pas au jugement clinique

Version décembre 2024



PRÉFACE

- Ce guide a été élaboré à partir de différents documents : Résumés des caractéristiques du Produit (RCP), recommandations des agences de santé et données de la littérature.
- **ATTENTION** : ce guide est un outil pratique à utiliser au quotidien rassemblant des informations extraites de différentes sources qui, pour certaines, ne sont basées que sur un accord d'experts. A ce titre, ce guide ne se substitue en aucun cas aux mentions légales du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Par ailleurs, ce guide n'a pas été conçu pour être un outil exhaustif faisant autorité et ne devrait, en aucun cas se substituer au jugement clinique.

PRÉFACE

- L'incidence des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux est de **10,6%** chez les personnes de **65 ans et plus**.
- Les erreurs lors de la prise en charge des patients sous anticoagulants font partie des « **never event** », événements qui ne devraient jamais arriver. Les antithrombotiques sont **la deuxième sous-classe pharmacologique la plus souvent impliquée** dans un **effet indésirable conduisant à une hospitalisation**.
- Parmi les antithrombotiques responsables d'effets indésirables conduisant à une hospitalisation, toutes les familles d'anticoagulants sont représentées : les **anti-vitamines K**, les **anticoagulants oraux directs**, les **héparines**.

PRÉFACE

- Un certain nombre **d'EIGS liés aux anticoagulants** surviennent à **toutes les étapes** de la **prise en charge médicamenteuse**.
- Au 31 décembre 2022, **270 EIGS liés à des anticoagulants** ont été identifiés et analysés sur l'ensemble de la base EIGS. Parmi ces évènements, **141 sont liés directement aux anticoagulants**. Les anticoagulants concernés étaient **majoritairement des héparines** (n = 52), **suivies** par les **AVK** (n = 24) et les **AOD** (n = 22).
- **136** des 141 EIGS sont causés par des **erreurs médicamenteuses**. Elles **concernent principalement** les étapes de **prescription** et d'**administration**.

Rapport HAS – 09 novembre 2023 – Retour d'expérience national – Les évènements indésirables graves associés à des soins (EIGS) - 2022

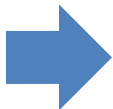
PRÉFACE

- Erreurs de prescription :
 - Erreurs de **posologie** et de **stratégie thérapeutique** (maintien de l'anticoagulant malgré des complications hémorragiques, double anticoagulation, suspension trop précoce du traitement avant une intervention chirurgicale ou, *a contrario*, une prescription trop tardive) ou de **renouvellement d'AVK sans réévaluation de traitement**.
 - Erreurs d'**omission** : **non-renouvellement de prescription**, **oubli de mise sous anticoagulant à l'issue d'une intervention** ou **oubli de prescription à la sortie d'hospitalisation**.

Rapport HAS – 09 novembre 2023 – Retour d'expérience national – Les évènements indésirables graves associés à des soins (EIGS) - 2022

PRÉFACE

- **Erreurs liées à l'administration** : surdosages liés à des **erreurs** lors de **calculs de doses** ou à la **programmation de dispositifs médicaux** tels que les pousses seringues électrique pour l'administration de l'héparine ; **erreurs de médicaments** lors de **l'étape de préparation** ; surdosages liés au **non-arrêt des anticoagulants, pourtant prescrit**.
- **129 EIGS** sont **liés indirectement aux anticoagulants** dont **115 EIGS** sont **liés à des chutes sous traitement anticoagulants** (hémorragies cérébrales, hématomes sous-duraux...)



Importance de sécuriser la prise en charge médicamenteuse par anticoagulant : lors de la prescription, lors de l'administration, lors des relais, aux interfaces (ville-hôpital), chez les patients fragiles...

→ éducation thérapeutique adaptée, surveillance biologique, prévention du risque de chute chez les patients âgés sous anticoagulants, réévaluations médicamenteuses...

SOMMAIRE

- **Gestion des anticoagulants selon les indications** 8
- **Modalités de relais des anticoagulants** 31
- **Conduite à tenir en cas de surdosage en AVK** 40
- **Suivis associés aux traitements anticoagulants** 42
- **Interactions médicamenteuses avec les AOD** 48
- **Modalités de prise et conduite à tenir en cas d'oubli** 52
- **Points de vigilance** 56

Gestion des anticoagulants selon les indications

- Stratégie de prise en charge de la **FA**
- Stratégie de prise en charge de la **TVP-EP**
- Stratégie de prise en charge de la **MTEV** en contexte de **cancer**

Stratégie de prise en charge de la FA – les AOD

	Dabigatran (PRADAXA)	Rivaroxaban (XARELTO)	Apixaban (ELIQUIS)
Posologie	150 mg x 2/jour	20 mg/jour	5 mg x 2/jour
Adaptations posologiques	<u>Réduction posologique recommandée:</u> 80 ans et + et patients traités de façon concomitante par du VERAPAMIL → 110 mg x 2/jour <u>Réduction posologique à envisager :</u> 75 à 80 ans, patients avec une IR modérée (CICr 30-50 mL/min), patients présentant une gastrite, une œsophagite, ou un RGD, autres patients présentant un risque augmenté de saignement → évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement CI en cas IR sévère (CICr < 30 mL/min)	CICr 15-29 mL/min : 15 mg/jour Utilisation non recommandée si CICr < 15 mL/min	2,5 mg x 2/jour chez les patients présentant au moins 2 caractéristiques suivantes : • âge ≥ 80 ans, • Poids ≤ 60 kg, • ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) 2,5 mg x 2/jour Si IR sévère (CICr 15 à 29 mL/min): Utilisation non recommandée si CICr < 15 mL/min

Stratégie de prise en charge de la FA – les AVK

	Warfarine COUMADINE®	* Fluindione PREVISCAN®	Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®
CARDIOPATHIES EMBOLIGÈNES : PRÉVENTION DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES EN RAPPORT AVEC CERTAINS TROUBLES DU RYTHME AURICULAIRE, CERTAINES VALVULOPATHIES MITRALES, LES PROTHÈSES VALVULAIRES			
Posologie	<u>Initiale</u> : 5 mg/jour	<u>Initiale</u> : 20 mg/jour	<u>Initiale</u> : 4 mg/jour
Durée de traitement	Troubles du rythme supra-ventriculaire : long cours Valvulopathies mitrales : long cours Prothèses valvulaires mécaniques : long cours Prothèses valvulaires biologiques : 3 mois		

* Indications thérapeutiques en **renouvellement** d'un traitement équilibré par fluindione

Algorithmes d'instauration de la Coumadine

Patients de 18 à 70 ans		
Jour	INR	Posologie
J1	ND	5 mg
J2	ND	5 mg
J3	INR < 1,5	10 mg
	$1,5 \leq \text{INR} < 1,9$	5 mg
	$2,0 \leq \text{INR} < 3,0$	2,5 mg
	INR ≥ 3	Arrêt
J4 (le jour après la 3 ^{ème} prise)	INR < 1,5	10 mg
	$1,5 \leq \text{INR} < 1,9$	7,5 mg
	$2,0 \leq \text{INR} < 3,0$	5 mg
	INR ≥ 3	Arrêt

J5	INR < 2,0	10 mg
	$2,0 \leq \text{INR} < 3,0$	5 mg
	INR $\geq 3,0$	Arrêt
J6	INR < 1,5	12,5 mg
	$1,5 \leq \text{INR} < 1,9$	10 mg
	$2,0 \leq \text{INR} \leq 3,0$	7,5 mg
	INR > 3,0	Arrêt

- Siguret, V. et al. *Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: A safe and accurate regimen*, *The American Journal of Medicine* 2005
 - Héparine, dérivés hépariniques, AVK - Décembre 2012 - Mise au point, pour la commission pharmacologie et thérapeutique du GEHT

Algorithmes d'instauration de la Coumadine

Patients de plus de 70 ans

Jour	INR	Posologie
J1	ND	4 mg
J2	ND	4 mg
J3	ND	4 mg
J4 (le jour après la 3 ^{ème} prise)	$INR < 1,3$	5 mg
	$1,3 \leq INR < 1,5$	4 mg
	$1,5 \leq INR < 1,7$	3 mg
	$1,7 \leq INR < 1,9$	2 mg
	$1,9 \leq INR < 2,5$	1 mg
	$INR \geq 2,5$	Arrêt et mesure quotidienne de l'INR jusqu'à $INR < 2,5$ puis reprendre à 1 mg

Patients de plus de 70 ans

Jour	INR	Posologie
J6+/-1	$INR \leq 1,6$	Augmenter la posologie de 1 mg/j
	$1,6 < INR \leq 2,5$	Maintenir la même posologie
	$2,5 < INR \leq 3,5$	
	si poso. warfarine ≥ 2 mg	Réduire la posologie de 1 mg/jour
	si poso. warfarine = 1mg	Maintenir la posologie à 1 mg par jour
	$INR > 3,5$	Cf gestion des surdosages (HAS 2008)

Traitements prophylactiques TVP et EP – les héparines

	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE® ¹	Nadroparine FRAXIPARINE® ²
TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA MTEV CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE AFFECTION MÉDICALE AIGÜE ET DONT LA MOBILITÉ EST RÉDUITE, À RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX AUGMENTÉ				
Posologie	4000 UI/jour	3500 UI/jour en cas de risque modéré 4500 UI/jour en cas de risque élevé	5000 UI/jour	<u>< 70 kg</u> : 3800 UI une fois/jour <u>> 70 kg</u> : 5700 UI une fois/jour
Durée de traitement	6 à 14 jours	Pendant la période de risque thromboembolique	12 à 14 jours. Si FdR TEV persistants, envisager relai AVK	Pendant la période de risque thromboembolique

1. RCP Daltéparine FRAGMINE® Prophylaxie des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque de stade III ou IV NYHA, insuffisance respiratoire aiguë, infection aiguë ou affection rhumatologique aiguë avec un autre facteur de risque (FdR) TEV

2. Nadroparine FRAXIPARINE® Prophylaxie des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, infection aiguë ou affection rhumatologique aiguë

Traitements prophylactiques TVP et EP – les héparines

	Fondaparinux ARIXTRA® ³	Héparine calcique CALCIPARINE® ⁴	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA MTEV CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE AFFECTION MÉDICALE AIGÜE ET DONT LA MOBILITÉ EST RÉDUITE, À RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX AUGMENTÉ			
Posologie	Patient à haut risque 2,5 mg une fois/jour	Alternative aux HBPM si ClCr < 30 mL/min: 5000 UI SC toutes les 12 h <u>Haut risque thromboembolique en milieu médical</u> : 5000 UI SC toutes les 8 h (adapter pour obtenir TCA = 1,2 à 1,3 fois le temps témoin). Préférer HBPM	NA
Durée de traitement	6 à 14 jours	Pendant la période de risque de thromboembolie	NA

3. RCP Fondaparinux ARIXTRA® Prévention ETEV chez l'adulte considéré comme étant à haut risque, alité pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque, trouble respiratoire aigu, maladie infectieuse ou inflammatoire.

4. RCP Héparine calcique CALCIPARINE® Prévention des accidents thromboemboliques chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë (post-IdM, insuffisance cardiaque, post-AVC ischémique avec paralysie des membres inférieurs), en alternative aux HBPM pour les patients avec une ClCr < 30 mL/min.

Traitements prophylactiques TVP et EP – les héparines

	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®	Fondaparinux ARIXTRA®
TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA MTEV CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE AFFECTION MÉDICALE AIGÜE ET DONT LA MOBILITÉ EST RÉDUITE, À RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX AUGMENTÉ					
Adaptation posologique à la fonction rénale	IR sévère : 2000 UI/j SC IR terminale : CI	ClCr < 30 mL/min : non recommandé Si la balance B/R est en faveur de l'anticoagulant, se baser sur l'activité anti-Xa pour l'adaptation de posologie (absence d'accumulation pour une ClCr > 20 mL/min)	ClCr < 30 mL/min : déconseillé ¹	ClCr 30-50 mL/min : réduction de dose de 25 à 33 % à la convenance du prescripteur selon les FdR ClCr < 30 mL/min : la dose doit être réduite de 25 à 33 % ²	ClCr 20-50 mL/min : réduction à 1,5 mg/jour ClCr < 20 mL/min : CI ³

1. RCP Daltéparine FRAGMINE® Prophylaxie des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque de stade III ou IV NYHA, insuffisance respiratoire aiguë, infection aiguë ou affection rhumatologique aiguë avec un autre FdR TEV

2. Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI® Prophylaxie des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, infection aiguë ou affection rhumatologique aiguë

3. RCP Fondaparinux ARIXTRA® Prévention ETEV chez l'adulte considéré comme étant à haut risque, alité pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque, trouble respiratoire aigu, maladie infectieuse ou inflammatoire.

Traitements curatifs TVP et EP – les héparines

	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®
TRAITEMENT CURATIF DES TVP CONSTITUÉES					
Posologie	Traitement des TVP et EP à l'exclusion des EP susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical : <u>Faible risque récidive</u> : 150 UI/kg SC 1 fois/jour <u>Sinon*</u> 100 UI/kg/12 heures SC	Traitement des TVP et EP : 175 UI/kg 1 fois/jour	200 UI/kg 1 fois/jour <u>Attention</u> si poids < 40 kg ou > 100 kg	FRAXIPARINE® 85 UI/kg/12 heures Attention si poids < 40 kg ou > 100 kg FRAXODI 171 UI/kg 1 fois/jour	TVP aiguës et EP aiguës de l'adulte, sauf si hémodynamiquement instable ou nécessité de thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire. <u>< 50 kg</u> : 5 mg/j SC <u>[50-100 kg]</u> : 7,5 mg/j SC <u>> 100 kg</u> : 10 mg /j SC
Durée de traitement	10 jours avec relai oral si la situation clinique le permet	Au moins 6 jours et jusqu'à relai oral adapté	Pas plus de 10 jours. Relai oral à effectuer, sauf CI.	Pas plus de 10 jours. Relai oral à effectuer	Au moins 5 jours. Initier un traitement oral dès que possible

Traitements curatifs TVP et EP – les héparines

	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE ®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®
TRAITEMENT DE LA <u>THROMBOSE VEINEUSE SUPERFICIELLE SPONTANÉE AIGÜE SYMPTOMATIQUE DES MEMBRES INFÉRIEURS DE L'ADULTE, SANS THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ASSOCIÉE</u>					
Posologie	NA	NA	NA	NA	2,5 mg / 24 h SC
Durée de traitement	NA	NA	NA	NA	30 à 45 jours

Traitements curatifs TVP et EP – les héparines

Héparine calcique CALCIPARINE®	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
TRAITEMENT DES TVP CONSTITUÉES ET DE L'EP À LA PHASE AIGÜE	
<u>Bolus</u> : 50-100 UI/kg IVD, possible de le réaliser en même temps que la 1ère injection SC. <u>Dose initiale</u> : 500 UI/kg/24h SC en 2 ou 3 inj/jr suivant le volume à injecter (max 0,6 mL/inj) Adapter la dose à l'anti-Xa ensuite (Cf suivi) <u>En absence de suivi anti-Xa ou de bolus</u> : 333 UI/kg la 1ère injection puis 250 UI/kg/12 h	<u>Bolus</u> : 50 UI/kg en IVD <u>Dose initiale</u> : 20 UI/kg/h en continu IVSE Adapter la dose ensuite en fonction de la biologie
Si possible, introduire les AVK entre le 1er et le 3ème jour de traitement pour une durée totale max de l'héparinothérapie de 7 à 10 j	

Traitements curatifs TVP et EP – les héparines

	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®	Fondaparinux ARIXTRA®
TRAITEMENT CURATIF DES TVP CONSTITUÉES					
Adaptation posologique à la fonction rénale	Traitement des TVP et EP à l'exclusion des EP susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical IR sévère : 100 UI/kg/j SC en une fois	ClCr < 30 mL/min : non recommandé avec un risque relatif pour $15 < \text{ClCr} < 30$ ml/min Si la balance B/R est en faveur de l'anticoagulant, se baser sur l'activité anti-Xa pour l'adaptation de posologie. Répéter la mesure de l'activité anti-Xa après 3-4 nouvelles injections en cas de changement de posologie, jusqu'à la valeur d'activité anti-Xa cible	ClCr 30-60 mL/min : déconseillé. Se baser sur l'anti-Xa pour l'adaptation de posologie ClCr < 30 mL/min : CI	ClCr 30-50 mL/min : réduction de dose de 25 à 33 % si le prescripteur estime qu'une réduction est appropriée (FdR) ClCr < 30 mL/min : CI	NA

Traitements curatifs TVP et EP – les AVK

	Warfarine COUMADINE®	* Fluindione PREVISCAN®	Acénocoumarol SINTROM® MINISINTROM®
TRAITEMENT DE LA TVP ET DE L'EP ET PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE DE TVP ET D'EP CHEZ L'ADULTE			
Posologie	<u>En relai des héparines, initiale :</u> 5 mg/jour	<u>En relai des héparines, initiale :</u> 20 mg/jour	<u>En relai des héparines, initiale :</u> 4 mg/jour
Durée de traitement	MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée ≥ 3 jours, fracture des MI dans les 3 derniers mois) : 3 mois MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides): ≥ 6 mois tant que le facteur persiste MTEV idiopathique : au long cours		

* Indications thérapeutiques en renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione

Traitements curatifs TVP et EP – les AOD

	Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®	Dabigatran PRADAXA®
TRAITEMENT DE LA TVP ET DE L'EP ET PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE DE TVP ET D'EP CHEZ L'ADULTE			
Posologie	<u>Traitement</u> : 10 mg / 12h pendant 7 jours puis 5 mg / 12h <u>Prévention récidive</u> : 2,5 mg / 12 h après un traitement de 6 mois	<u>Traitement</u> : 15 mg /12 h pendant 21 jours puis 20 mg/jour en 1 prise <u>Prévention récidive</u> : 10 mg/jour en 1 prise si risque élevé : 20 mg/j en 1 prise après un traitement de 6 mois	NA (non remboursé en France)
Durée de traitement	Traitement : au moins 3 mois. Durée globale personnalisée en fonction du rapport B/R.		

Traitements curatifs TVP et EP – les AOD

		Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®
TRAITEMENT DE LA TVP ET DE L'EP ET PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE DE TVP ET D'EP CHEZ L'ADULTE			
Adaptation posologique à la fonction rénale	60 – 89 ml/min	/	/
	30-59 ml/min		15-50 ml/min: 15 mg matin soir pendant 21 jours puis 15 mg/jour en une prise. Pas d'adaptation de traitement de récive
	15-29 ml/min	À utiliser avec précaution	
	< 15 ml/min	Non recommandé	Déconseillé

Traitements curatifs TVP et EP

	TVP proximale et EP à faible risque	EP à risque intermédiaire élevé
1^{ère} intention	HBPM ou fondaparinux <u>en urgence</u> (HNF si Clcr<30ml/min, instabilité hémodynamique)	<u>HBPM en urgence</u>
	AOD <u>en urgence</u> d'emblée (apixaban ELIQUIS® ou rivaroxaban XARELTO®) à posologie fixe sans tenir compte des caractéristiques cliniques et biologiques du patient	
Relai	Relai des héparines par AVK (warfarine de préférence) dès le diagnostic posé (maintenir HBPM/HNF/Fondaparinux 5 jours minimum et jusqu'à obtention de l'INR cible deux jours consécutifs)	AVK ou AOD une fois le patient stabilisé

O. Sanchez, Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte

C.-M. Samama et al./Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 947–951

MTEV en contexte de cancer

	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®
TRAITEMENT PROLONGÉ DE LA MTEV SYMPTOMATIQUE ET DE SES RÉCIDIVES, CHEZ LES PATIENTS CANCÉREUX			
Posologie	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP et prévention de leur(s) récidence(s) en cas de cancer actif : 100 UI/Kg/12 h SC 5 à 10 jours Puis 150 UI/Kg/24 h SC 6 mois	175 UI/kg une fois/jour	<u>1er mois suivant l'évènement :</u> 200 UI/kg une fois/jour <u>Du 2^{ème} au 6^{ème} mois suivant l'évènement :</u> 150 UI/kg une fois/jour Max 18 000 UI NB : présentation différente des autres indications

Nadroparine FRAXIPARINE® FRAXODI®, Fondaparinux ARIXTRA®, Héparine calcique CALCIPARINE®, Héparine sodique HEPARINE CHOAY® n'ont pas l'AMM dans cette indication

MTEV en contexte de cancer

Traitement des six premiers mois :

R16.1 – Il est recommandé de traiter les patients atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'une embolie pulmonaire **pendant au moins les six premiers mois suivant le diagnostic de MVTE** (Grade 1 +).

R16.2 Pour traiter les patients atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'une embolie pulmonaire:

- Il est recommandé une **héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK** (Grade 1 +) ;
- Il est recommandé un **traitement par Apixaban** (Grade 1 +) ;
- En alternative, sauf cancer digestif ou uro-génital, il est suggéré d'utiliser un traitement par rivaroxaban (Grade 2 +) ;

R16.3 – En cas **d'insuffisance rénale sévère (DFG 15 à 30 ml/min)**, il est suggéré d'avoir recours à une **HBPM**, en raison d'une moindre efficacité des AVK, (Grade 2 +).

Les AOD n'ont pas l'AMM dans cette indication

Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars 2021. Revue des Maladies Respiratoires 38 (2021) 427-437.

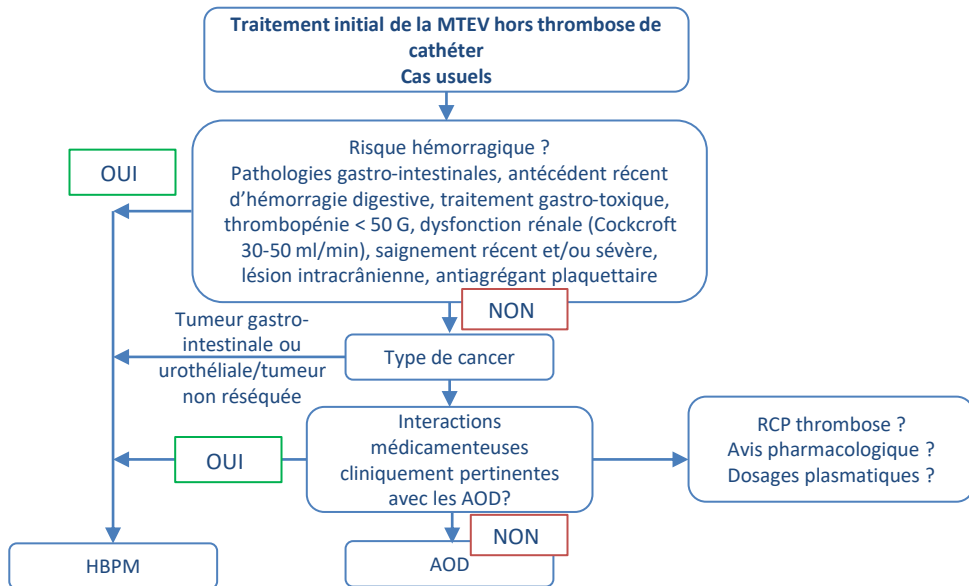
MTEV en contexte de cancer

Durée de traitement :

R16.4 – Après 6 mois de traitement anticoagulant pour un ETEV dans un contexte de cancer, il est suggéré d'interrompre le traitement anticoagulant lorsque le cancer n'est plus actif (absence de maladie tumorale détectable et absence de traitement anticancéreux depuis plus de six mois (y compris hormonothérapie) et en l'absence de récurrence veineuse thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement anticoagulant (Grade 2 +)

Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars 2021. Revue des Maladies Respiratoires 38 (2021) 427-437.

MTEV en contexte de cancer



MTEV en contexte de cancer

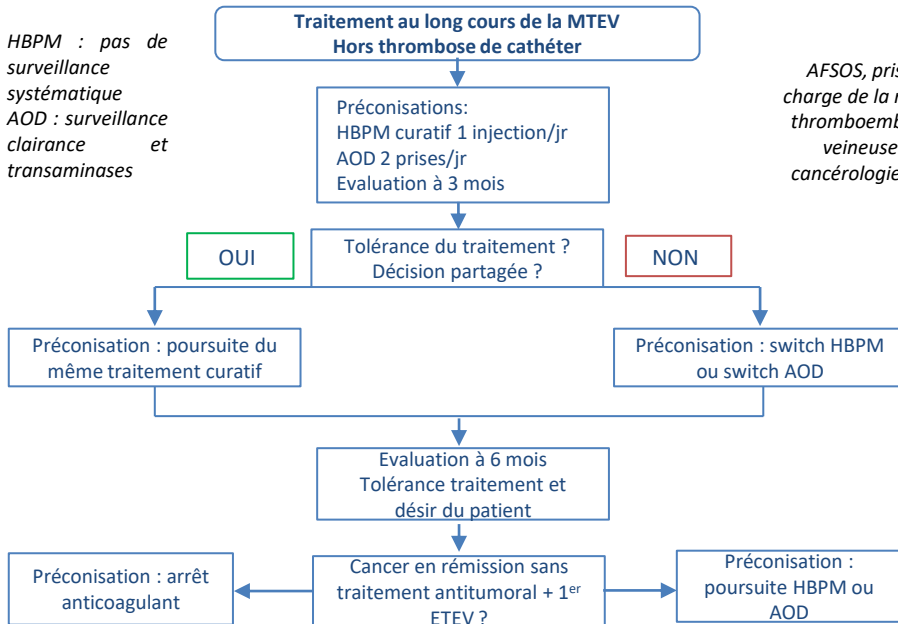
Autres facteurs à prendre en considération :

- Préférence du patient après information du rapport Bénéfices/risques
- IMC (Préférer HBPM si IMC > 40 kg/m² ou poids > 120 kg)
- Stade du cancer, gravité de l'évènement thrombotique (préférer HBPM chez les patients présentant des évènements sévères)
- Fonction rénale (préférer HBPM chez les patients avec une clairance Cockcroft entre 20 et 50 ml/min)
- Antécédents récents de chirurgie gastro-intestinale ou malabsorption : préférer HBPM
- Interactions médicamenteuses éventuelles (Cytochrome P450, Pgp...)

MTEV en contexte de cancer

- HBPM : pas de surveillance systématique
- AOD : surveillance clairance et transaminases

AFSOS, prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie, 2021



MTEV en contexte de cancer

	Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®
TRAITEMENT PROLONGE DE LA MTEV SYMPTOMATIQUE ET DE SES RECIDIVES CHEZ LES PATIENTS CANCEREUX			
Adaptation posologique à la fonction rénale	Traitement prolongé de la TVP et de l'EP et prévention de leur(s) récive(s) en cas de cancer actif IR sévère : 100 UI/kg/j SC en une fois IR terminale : CI	ClCr < 30 mL/min : non recommandé Si la balance B/R est en faveur de l'anticoagulant, se baser sur l'activité anti-Xa pour l'adaptation de posologie. Répéter la mesure de l'activité anti-Xa après 3-4 nouvelles injections en cas de changement de posologie, jusqu'à la valeur d'activité anti-Xa cible	ClCr 30-60 mL/min : déconseillé. Se baser sur l'anti-Xa pour l'adaptation de posologie ClCr < 30 mL/min : CI

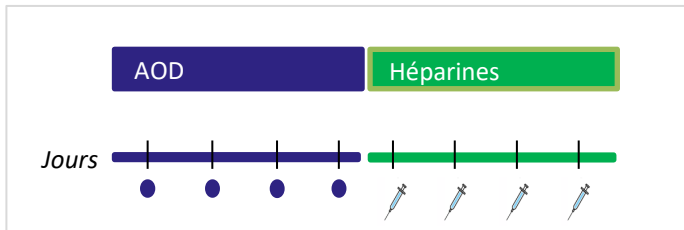
Modalités de relais des anticoagulants



AOD et Héparines

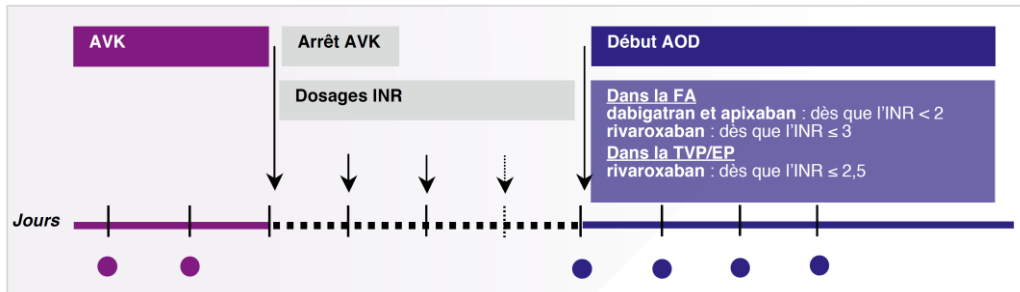
Pas de période de recouvrement concernant les relais :

- AOD → héparine
- Héparine → AOD
- AOD → AOD



- **Débuter** le nouvel anticoagulant à l'**heure prévue** de l'**administration** du **précédent** anticoagulant.
- Si administration continue du médicament parentéral : première prise de l'AOD au moment de l'arrêt du médicament parentéral

AVK → AOD



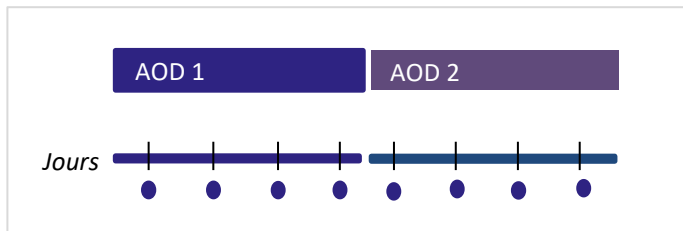
Début de l'AOD

lorsque l'INR est en-dessous d'une valeur selon :

- l'AOD
- et l'indication

AOD $\rightarrow$ AOD

Pas de période de recouvrement concernant les relais :



→ **Débuter** le nouvel anticoagulant à l'**heure prévue** de l'**administration** du **précédent** anticoagulant.

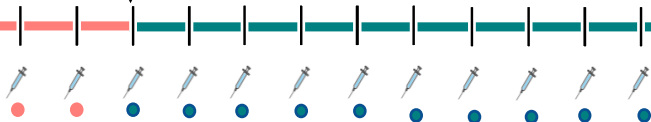
Héparine SC → Héparine IVSE

Héparine sous cutanée

Soit

Début de l'héparine intraveineuse
Bolus IV puis dose continue

Jours



Soit :

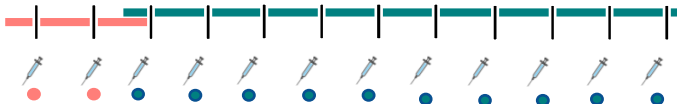
Début de l'héparine IVSE à l'heure prévue de l'administration de l'héparine SC en débutant par un bolus en IVD puis en administration continue IVSE

Héparine sous cutanée

Soit

Début de l'héparine intraveineuse
Dose continue sans bolus

Jours

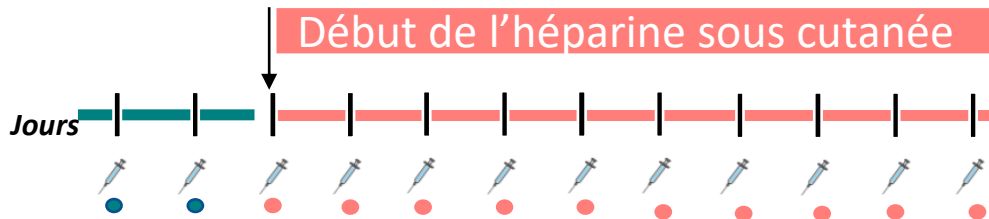


Soit :

Début de l'héparine IVSE 1 à 2 heures avant l'heure prévue de l'administration de l'héparine SC

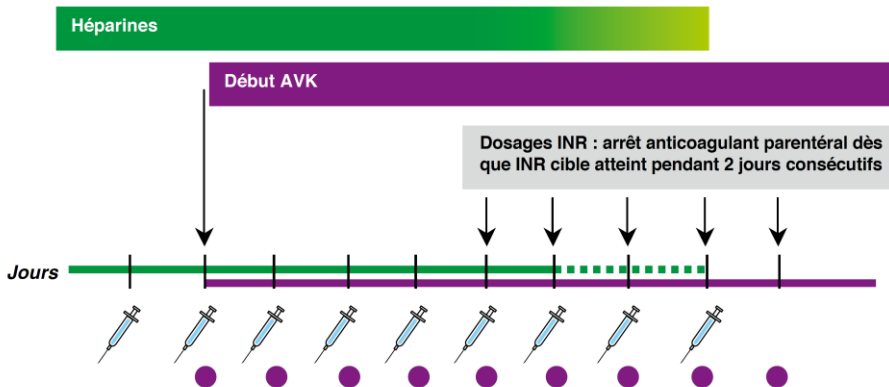
Héparine IVSE → Héparine SC

Héparine intraveineuse



Début de l'**héparine SC** 1 heure après l'arrêt de l'**héparine IVSE**

Héparine → AVK



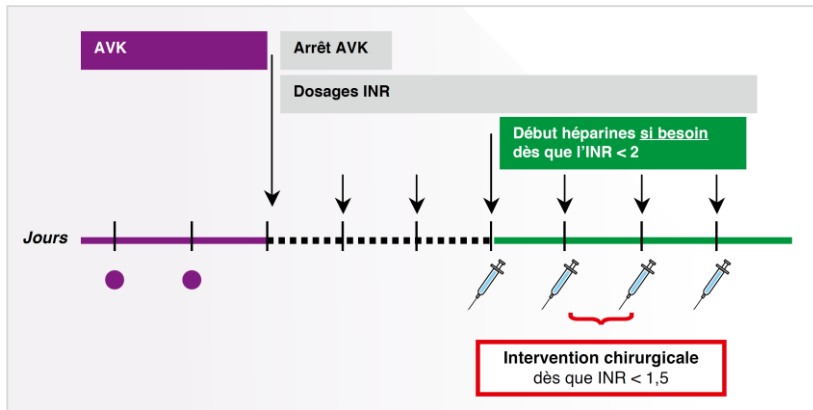
Temps de **recouvrement** par l'**héparine** :

- au moins **5 jours**
- le temps d'atteindre l'**INR cible** avec l'**AVK**

Arrêt de l'**héparine** :

- lorsque l'**INR** atteint la zone **cible**
- durant **2 jours consécutifs**

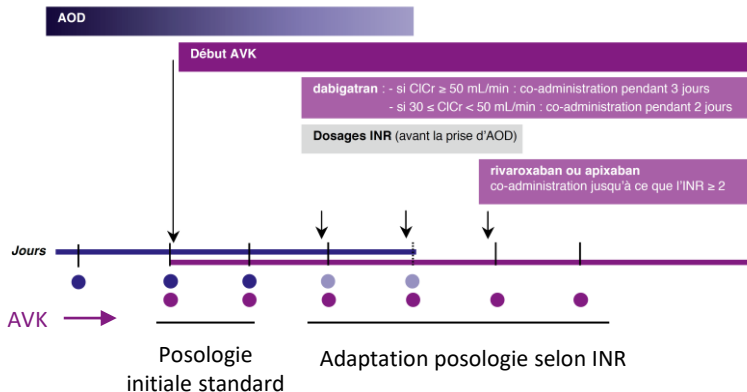
AVK → Héparine



Début de l'héparine

- lorsque l'INR est < 2
- Ou < 1,5 si intervention chirurgicale

AOD → AVK



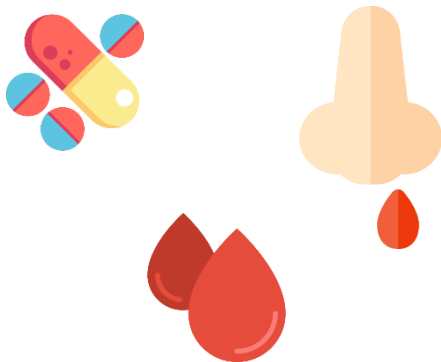
Temps de **recouvrement** par l'**AOD** :

- au moins **2 jours**
- dépend de la **molécule**

Modalités de **mesure** de l'**INR** :

- Juste **avant** la prise de l'**AOD**
- Car l'**AOD** peut **perturber** l'**INR**

Conduite à tenir
en cas de
surdosage en
AVK



CAT en cas de surdosage en AVK

INR mesuré	CAT en cas d'INR cible : 2-3	CAT en cas d'INR cible : 2,5-3,5 ou 3-4,5
INR < 4 sans saignement	Réduire les doses ultérieures	/
4 ≤ INR < 6 sans saignements	Sauter une prise Pas d'apport de vitamine K + INR quotidien => INR zone cible + réduire doses ultérieures	Pas de saut de prise
6 ≤ INR < 10 sans saignements	Interrompre le traitement + 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> + INR quotidien => INR zone cible +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures	Saut d'une prise Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i>
INR ≥ 10	Interrompre le traitement + 5 mg de vitamine K <i>per os</i> INR quotidien => INR zone cible +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Suivis



Surveillance du traitement – anticoagulants per os

- **A l'instauration du traitement + chaque année + en cas d'événement intercurrent :**
 - Evaluer la clairance de la créatinine
 - Evaluer la fonction hépatique
 - Doser l'hémoglobine
- **Tous les 6 mois si sujet âgé > 75 ans ou < 60 kg, ou ClCr de départ $30 < \text{ClCr} < 60$ mL/mn :**
 - Evaluer la fonction rénale.
- **Tous les 3 mois si ClCr de départ < 30 mL/mn :**
 - Evaluer la fonction rénale. (Si ClCr de départ < 40 mL/min : tester la FR tous les 4 mois, si < 50 mL/min : évaluer tous les 5 mois...)
- **Connaissance et traçabilité de la date d'introduction et de l'indication indispensable au suivi**
- **INR équilibré sous AVK : pas de raison de changer d'anticoagulant**
- **Degré d'observance estimé (mode de vie, troubles cognitifs, psychologiques...)**
- **Réévaluer régulièrement le traitement (vérifier si automédication en vente libre)**
- **Poids**

Surveillance biologique – AOD

Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®	Dabigatran PRADAXA®
Pas de surveillance nécessaire par tests biologiques		
Activité anti-Xa : situations exceptionnelles, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence		Mesure d'un temps de thrombine dilué : en cas de surdosage ou chirurgie urgente

Surveillance biologique – AVK

Warfarine
COUMADINE®

Fluindione
PREVISCAN®

Acénocoumarol
SINTROM®
MINISINTROM®

INR

Cible :

Prothèse valvulaire mécanique selon risque thrombogénique intrinsèque des prothèses et présence ou non d'un facteur de risque lié au patient (faible : 2,5 ou 3,0 ; moyen : 3,0 ou 3,5 ; élevé : 3,5 ou 4,0)

Autres indications : cible à 2,5 (entre 2 et 3)

Rythme des contrôles :

1^{er} contrôle après la 3^{ème} prise d'AVK, le matin du 4^{ème} jour.

2^{ème} contrôle entre 3 et 6 jours après le 1^{er} contrôle.

Puis 1 à 2 par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR puis avec intervalle maximal de **1 mois**.

Si changement de posologie / modification du traitement médicamenteux, répéter le même schéma de contrôle

Surveillance biologique – Héparines

Enoxaparine LOVENOX®	Tinzaparine INNOHEP®	Daltéparine FRAGMINE®	Nadroparine FRAXIPARINE®, FRAXODI®
• <u>Numération plaquettaire</u> avant l'instauration du traitement puis si signes de thrombopénie • <u>Surveillance de la kaliémie chez les patients à risque</u> : diabète, IRC, acidose métabolique pré-existante, association à des médicaments hyperkaliémiants. • <u>Activité anti-Xa</u> : pour les doses curatives dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage : ClCr [30-60 mL/min], poids extrême, hémorragie inexpliquée, risque accru de saignement ou de récurrence de thrombose, enfant, femme enceinte. • <u>Fonction rénale</u>			

Surveillance biologique – Héparines

Fondaparinux ARIXTRA®	Héparine calcique CALCIPARINE®	Héparine sodique HEPARINE CHOAY®
Surveiller périodiquement la NFS, la créatinine sérique, les tests sanguins occultes des selles, les signes et symptômes de saignement. L'activité anti-Xa peut être mesurée dans certaines situations	• <u>Kaliémie en cas de traitement prolongé chez les patients à risque</u> : diabétique, IRC, acidose métabolique pré-existante, traitement par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie comme les IEC ou les AINS. • <u>numération plaquettaire</u> : avant traitement puis 2 fois/semaine pendant 21 jours. Si le traitement est prolongé au-delà, continuer à cette fréquence jusqu'à l'arrêt du traitement. • <u>Adapter la posologie en fonction du TCA et de l'activité anti-Xa</u> : 1^{er} prélèvement à faire entre les 2 premières injections (4 à 6 heures après la 1^{ère} injection suivant le schéma à 2 ou 3 injections par jour) puis contrôle à effectuer au minimum quotidiennement et après chaque changement de posologie. • <u>Fonction rénale</u>	

Interactions médicamenteuses et AOD



Interactions médicamenteuses et impact sur les concentrations plasmatiques des AOD

	Mécanisme impliqué	Dabigatran PRADAXA®	Rivaroxaban XARELTO®	Apixaban ELIQUIS®
Amiodarone	P-gp ; inhibiteur mineur	↑ 12-60%	Effet mineur	Absence de données PK
Antiacides, IPP et anti-H2	↓ absorption GI	↓ 12-30%	Pas d'effet	Pas d'effet
Atorvastatine	P-gp et CYP3A4	↓ 20%	Pas d'effet	Absence de données PK
Diltiazem	P-gp ; CYP3A4 inhibiteur mineur	Absence de données PK	Absence de données PK	↑ 40%
Fluconazole	CYP3A4	Absence de données PK	↑42%	Absence de données PK
Vérapamil	P-gp ; CYP3A4 inhibiteur mineur	↑12-180%	Absence de données PK	Absence de données PK
Clarithromycine Erythromycine	P-gp et CYP3A4	↑ 15-20%	↑ 30-54%	↑ 60%



Utilisation CI



Même si l'interaction existe, une réduction de dose de l'AOD n'est pas recommandée pour la majorité des patients. Le jugement clinique prévaut

Interactions médicamenteuses et impact sur les concentrations plasmatiques des AOD

	Mécanisme impliqué	Dabigatran PRADAXA®	Rivaroxaban XARELTO®	Apixaban ELIQUIS®
Ciclosporine	P-gp ; CYP3A4 inhibiteur modéré		↑ 30-50%	↑ 20-43%
Tacrolimus	P-gp ; CYP3A4 inhibiteur modéré		↑ Possible	Peu de données PK
Inhibiteur de la protéase	P-gp ; CYP3A4 inhibiteur majeur		Jusqu'à ↑ 153%	Forte ↑
Itraconazole, Kétoconazole, Posaconazole, Voriconazole	P-gp ; CYP3A4 inhibiteur majeur	↑ 140-150%	Jusqu'à ↑ 150%	↑ 100%
Carbamazépine, Millepertuis, Phénobarbital, Phénytoïne, Primidone, Rifampicine	P-gp CYP3A4 inducteur majeur	Jusqu'à ↓ 66%	Jusqu'à ↓ 50%	Jusqu'à ↓ 54%
Jus de pamplemousse	CYP3A4 inhibiteur mineur	Pas d'effet	Effet mineur	Absence de données PK

Recommandations générales

- Associations médicamenteuses contre-indiquées, il **ne faut pas*** associer un **AOD (apixaban, dabigatran, rivaroxaban)** avec :

** sauf confirmation médicale écrite*

- AIS = Anti-inflammatoire stéroïdien** (ex : corticoïdes)
- AINS = Anti-inflammatoire Non Stéroïdien** (ex : **ibuprofène**, ...)
- Antiagrégant plaquettaire** (ex : **Aspirine**, Prasugrel, Clopidogrel, Ticagrelor, ...)
- Antifongique azolé**

Cette liste n'est pas exhaustive

- Précaution d'emploi avec les **médicaments à propriétés anticoagulantes cachées** : ISRS, IRSNA, certains anticancéreux oraux...

Modalités de
prise et conduite
à tenir en cas
d'oubli



Modalités de prise et de préparation des anticoagulants oraux

Médicament	Modalités d'administration	Modalités de préparation
AOD		
Apixaban cp 2,5 mg et 5 mg (Eliquis®)	    	
Rivaroxaban cp 2,5, 10, 15mg et 20 mg (Xarelto®)	  	
Dabigatran gé 75, 110 et 150 mg (Pradaxa®)		

Modalités de prise et de préparation des anticoagulants oraux

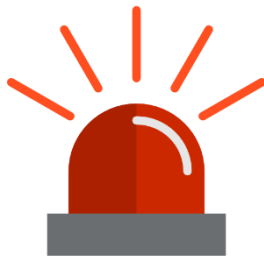
Médicament	Modalités d'administration	Modalités de préparation
AVK		
Acenocoumarol cp 1 et 4 mg (Mini-sintrom®, Sintrom®)	A prendre à heure fixe de préférence le soir	
Fluindione cp 20 mg (Previscan®)	A prendre à heure fixe de préférence le soir	Pas de données
Warfarine cp 2 et 5 mg (Coumadine®)	A prendre à heure fixe de préférence le soir	

Modalités de prise et de préparation des anticoagulants oraux

	Apixaban ELIQUIS®	Rivaroxaban XARELTO®	Dabigatran PRADAXA®	AVK
Conduite à tenir en cas d'oubli	Prendre le comprimé immédiatement (délai maximum de 6 heures après l'oubli) et poursuivre le traitement comme avant avec deux prises quotidiennes. (si haut risque d'AVC et bas risque hémorragique, délai de 6h prolongé jusqu'à la dose suivante)	Prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre le traitement quotidien normalement dès la prochaine prise prévue.	pETEV*: Poursuivre à la dose quotidienne habituelle le lendemain à la même heure. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. Autres indications : Possibilité de prendre la dose oubliée jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Au-delà, ne pas rattraper la dose oubliée. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.	Prise possible dans les 8 heures après l'heure habituelle d'administration sinon reprendre la dose suivante à l'heure habituelle et ne pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Noter l'oubli dans le carnet de suivi et signaler un oubli lors du contrôle de l'INR

pETEV* : Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG

Points de vigilance



Ce qui doit vous alerter

- La **prise d'un deuxième anticoagulant** : AVK, AOD, HBPM ou HNF, Fondaparinux
→ la présence de plusieurs anticoagulants différents chez un même patient doit vous amener à **contrôler la prescription**
- **Plus de 2 prises par jour** (/!\ pas de posologie supérieure à 2 prises/jour)
- **Plus de 2 comprimés ou gélules par prise**
- Un stock de plusieurs boîtes d'un même AOD chez un même patient doit vous alerter sur son observance ou sur une erreur lors de la dispensation
- **L'automédication (AINS,...)**
- **Des coprescriptions à risque** : anti-agrégants plaquettaires, ISRS, IRSNA, vérapamil, antifongiques azolés...
- **Les relais entre des anticoagulants**

REMERCIEMENTS

L'OMéDIT Normandie remercie
chaleureusement l'ensemble des
professionnels de santé ayant contribué
à l'élaboration et la relecture de ce
guide



1^{ère} édition : Juillet 2024