



Traitement anticoagulant et circonstances particulières

Dr Islem OUANES

Service de Réanimation Polyvalente

CHU Monastir

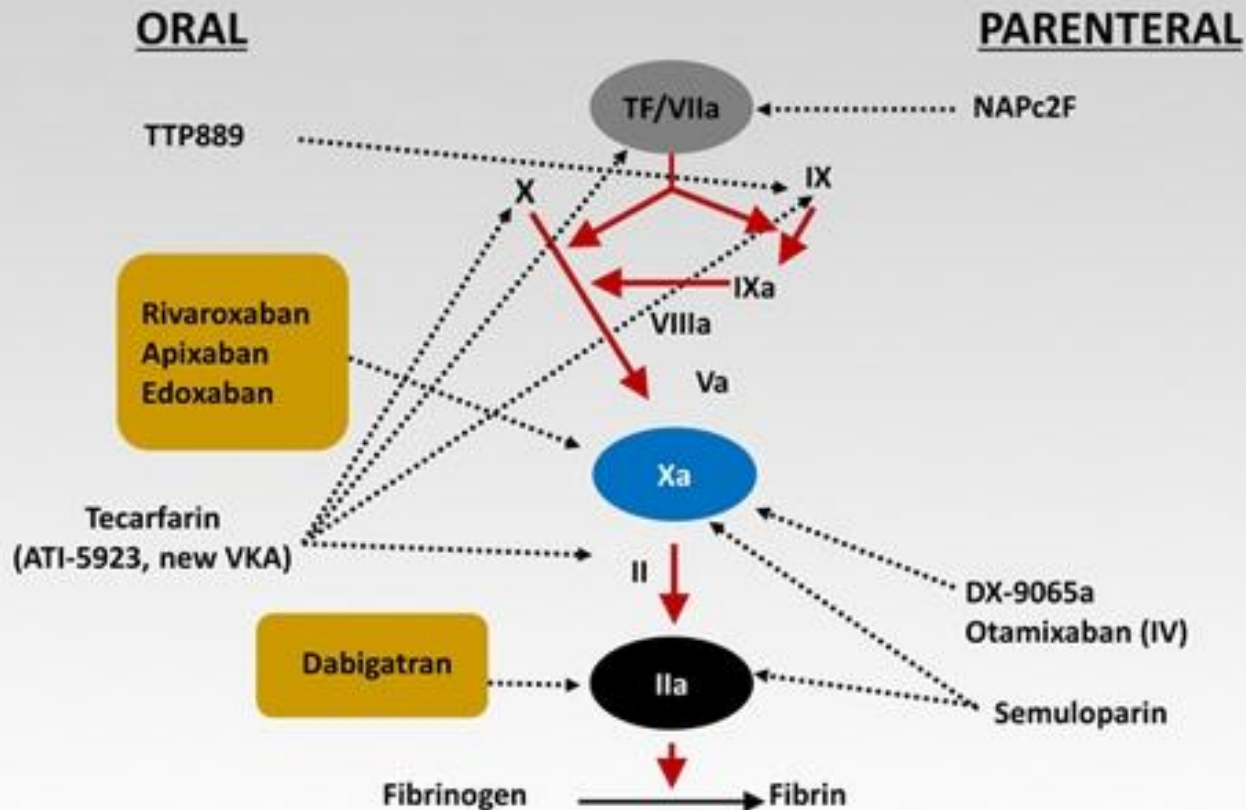


Situations particulières?

- **Insuffisance rénale**
- **Cancer**
- **Dissection de l'aorte**
- **Pédiatrie**

Nouveaux anticoagulants

New Anticoagulants



Adapted from Weitz JI, et al. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1843-1853;
De Caterina R, et al. *Eur Heart J*. 2007;28:880-913; Garcia D, et al.
Blood. 2010;115:15-20.



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy

**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

*Anne Holbrook, MD, PharmD; Sam Schulman, MD, PhD;
Daniel M. Witt, PharmD, FCCP; Per Olav Vandvik, MD, PhD;
Jason Fish, MD, MSHS; Michael J. Kovacs, MD; Peter J. Svensson, MD, PhD;
David L. Veenstra, PharmD, PhD; Mark Crowther, MD; and Gordon H. Guyatt, MD*



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Methodology for the Development of Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines

**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

*Gordon H. Guyatt, MD, FCCP; Susan L. Norris, MD, MPH; Sam Schulman, MD, PhD;
Jack Hirsh, MD, FCCP; Mark H. Eckman, MD; Elie A. Akl, MD, MPH, PhD;
Mark Crowther, MD; Per Olav Vandvik, MD, PhD; John W. Eikelboom, MBBS;
Marian S. McDonagh, PharmD; Sandra Zelman Lewis, PhD; David D. Gutterman, MD, FCCP;
Deborah J. Cook, MD; Holger J. Schünemann, MD, PhD, FCCP*

GRADE

Judgments regarding the quality of evidence and strength of recommendations were based on approaches developed by the **Grades of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation Working Group.**

CHEST / 141 / 2 / FEBRUARY, 2012 SUPPLEMENT

Table 4—Strength of the Recommendations Grading System

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies.	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or very strong evidence from observational studies.	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low- or very-low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or randomized controlled trials, with serious flaws or indirect evidence.	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden.	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies.	The best action may differ depending on circumstances or patient or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden.	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or very strong evidence from observational studies.	Best action may differ depending on circumstances or patient or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low- or very-low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced.	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or randomized controlled trials, with serious flaws or indirect evidence.	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale et anticoagulants

Rationnel :

- Elimination rénale des HBPM
- Risque de bioaccumulation
- Risque de complications hémorragiques

Table 3—Independent Risk Factors for Bleeding in 10,866 Hospitalized Medical Patient¹⁰

Risk Factor ^a	Total Patients, No. (%) (N = 10,866)	OR (95% CI)
Active gastroduodenal ulcer	236 (2.2)	4.15 (2.21-7.77)
Bleeding in 3 mo before admission	231 (2.2)	3.64 (2.21-5.99)
Platelet count < 50 × 10 ⁹ /L	179 (1.7)	3.37 (1.84-6.18)
Age ≥ 85 y (vs < 40 y)	1,178 (10.8)	2.96 (1.43-6.15)
Hepatic failure (INR ≥ 1.5)	219 (2.0)	2.18 (1.10-4.33)
Severe renal failure (GFR < 30 mL/min/m ²)	1,084 (11.0)	2.14 (1.44-3.20)
ICU or CCU admission	923 (8.5)	2.10 (1.42-3.10)
Central venous catheter	820 (7.5)	1.85 (1.18-2.90)
Rheumatic disease	740 (6.8)	1.78 (1.09-2.89)
Current cancer	1,166 (10.7)	1.78 (1.20-2.63)
Male sex	5,367 (49.4)	1.48 (1.10-1.99)

Insuffisance rénale et HBPM

Prophylaxis Against Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Patients With Severe Renal Insufficiency With the Low-Molecular-Weight Heparin Dalteparin

An Assessment of Safety and Pharmacodynamics: The DIRECT Study

Annals of Internal Medicine

REVIEW

Meta-Analysis: Low-Molecular-Weight Heparin and Bleeding in Patients with Severe Renal Insufficiency

Wendy Lim, MD, BSc; Francesco Dentall, MD; John W. Eikelboom, MBBS; and Mark A. Crowther, MD, MSc

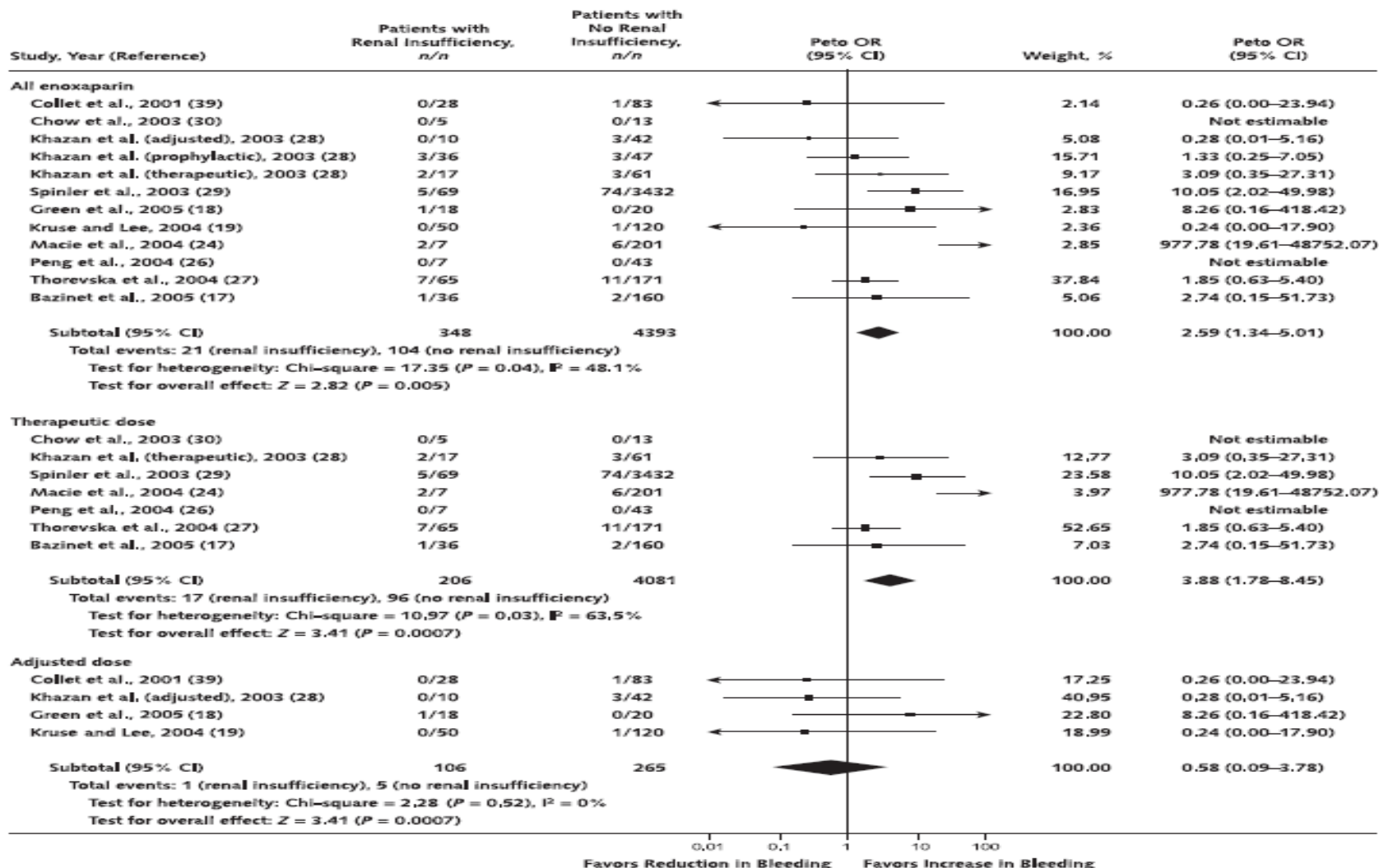
Low-Molecular-Weight Heparins in Renal Impairment and Obesity: Available Evidence and Clinical Practice Recommendations Across Medical and Surgical Settings

Edith A Nutescu, Sarah A Spinler, Ann Wittkowsky, and William E Dager

The Annals of Pharmacotherapy june 2009

VTE prophylaxis: dose adjustment is not needed in patients with mild-to-moderate renal impairment (Cl>30 ml/min)

Figure 3. Peto odds ratio (OR) of major bleeding events with enoxaparin in patients with severe renal insufficiency (creatinine clearance ≤ 30 mL/min) compared with patients without renal insufficiency (creatinine clearance > 30 mL/min).



Insuffisance rénale et Fondaparinux

Pharmacokinetic and clinical data supporting the use of fondaparinux 1,5 mg once daily in the prevention of venous thromboembolism in renally impaired patients

Turpie AG, Lensing AW, Fuji T, Boyle DA

Blood coagul fibrinolysis march 2009

- Insuffisance rénale modérée
- Rapport bénéfice / risque favorable
- Dosage à 1,5 mg /jour en prophylaxie approprié en cas d'insuffisance rénale modérée

Dosage de l'activité anti Xa

- **Monitoring de l'anti Xa pour:** les insuffisants rénaux, les femmes enceintes, les poids extrêmes, les patients à haut risque hémorragique et les traitements prolongés.
- **Pic d'anti Xa:** dosage 4h après l'injection sous cutané
- **Evaluation de la bioaccumulation (IR) :** dosage de l'anti Xa juste avant la réinjection.

Insuffisance rénale

- **ACCP:**
 - ***Renal function should be considered** when making decisions about the use and/or the dose of LMWH, fondaparinux, and other antithrombotic drugs cleared by the kidneys, particularly in : elderly patients, with diabetes mellitus, and those at high risk for bleeding (Grade 1A).*
 - ***We recommend one of the following options:** avoiding the use of an anticoagulant that bioaccumulates in the presence of renal impairment, using a lower dose of the agent, or monitoring the drug level or its anticoagulant effect (Grade 1B).*
- **AFSSAPS 2009 :** *les HBPM sont administrées pour la thromboprophylaxie, sans surveillance biologique. Cependant pour des populations particulières à risque d'accumulation (insuffisant rénal modéré) : recours à une surveillance biologique proposé.*

En résumé/IR

- En cas d'I Rénale sévère (clairance/Cockcroft et Gault < à 30 ml/min):
 - Le fondaparinux (Arixtra[®]),
 - La désirudine (REVASC[®]),
 - Le danaparoïde sodique (Orgaran[®]),
 - Le ximélagatran et
 - Les HBPM (en traitement curatif) sont **contre-indiqués**.
- **Dans ce cas**, l'alternative thérapeutique est représentée par les AVK et l'HNF (**grade B**).

Cancer

Cancer: facteur de risque de TVP

Table 2—*Risk Factors for VTE in Hospitalized Medical Patients*⁹

Risk Factor	Points
Active cancer ^a	3
Previous VTE (with the exclusion of superficial vein thrombosis)	3
Reduced mobility ^b	3
Already known thrombophilic condition ^c	3
Recent (≤ 1 mo) trauma and/or surgery	2
Elderly age (≥ 70 y)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obesity (BMI ≥ 30)	1
Ongoing hormonal treatment	1

Pourquoi les patients cancéreux sont-ils à risque de thrombose?

- Une maladie thromboembolique cliniquement apparente touche environ 15% des patients atteints de cancer.
- Deuxième cause de décès chez les patients cancéreux.

Ansell JE. J Clin Oncol. 2009;27(29):4874-80

Gary H et al. J Clin Oncol 2007;25(34):5490-505

Geerts WH et al. Chest 126:338S-400S, 2004

Thrombophilie et Cancer

- Le cancer (et son traitement) peut affecter les trois bras de la **triade de Virchow** causant la maladie thrombo-embolique
 - Modification de la circulation sanguine
 - Les dommages des cellules endothéliales
 - Production des facteurs pro-coagulants
 - Compression et/ou infiltration directe des vaisseaux voisins par les tumeurs.

Groupes particuliers de patients cancéreux à risque?

- Incidence de l'EP fatale et non fatale dans une **série de 578 patients**:
 - *Chez les non cancéreux*: EP dans 13% et a été fatale dans 8%.
 - *Chez les cancéreux*: EP dans 17% et a été fatale dans 14%.
- Parmi ces cas d'EP: - 75% chez les patients atteints d'un **adénoK**
 - 62% chez des patients ayant **des tumeurs du**:
 - Pancréas
 - Sein
 - Colon
 - Prostate
 - Poumon
 - Ovaire

[Shen VS. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J.* 1980 Jul;73\(7\):841-3.](#)

Chimiothérapie et thrombose

- **La chimiothérapie** peut elle-même augmenter le risque thrombo-embolique.
- **Les voies centrales à demeure** créent un risque accru de TVP:
 - Les caillots ont été documentés par phlébographie dans 38-62% des dispositifs d'accès veineux
 - Les formes symptomatiques ont des taux inférieurs.

Bern MM et al. Ann Intern Med.1990; 112:423-8
Park K et al. Proc Am Soc Clin Oncol.1999

Couban S et al. J Clin Oncol.2005; 23:4063-9
Young AM et al. Lancet 2009; 373:567-74.

Prophylaxie des TVP sur cathéter central chez les patients cancéreux

- **AVK**

- réduction non significative de l'incidence des événements thrombo-emboliques vs absence de traitement (RR = 0.69 ; IC95% : 0.39- 1.23)
- augmentation non significative des hémorragies majeures (RR = 2.42 ; IC 95% : 0.47-12.5), dues
 - aux interactions entre AVK et chimiothérapies (5 FU)
 - et à l'insuffisance hépato-cellulaire due aux métastases hépatiques [17, 18, 19, 20]
- AFSSAPS 2009 : prophylaxie non recommandée, même à faible dose

- **Héparines** : idem

AFSSAPS 2009 : il n'est pas recommandé de proposer une prophylaxie prolongée des TVP sur cathéter central chez les patients cancéreux, ni avec l'HNF ni avec une HBPM prophylactique:

aucun résultat significatif retrouvé dans les différentes études (tendance à la diminution du risque thromboembolique, mais augmentation de la mortalité).

ACCP 2012

- Les patients **hospitalisés** pour un **cancer** sont à haut risque de TVP, une thromboprophylaxie doit être assurée en l'absence de saignement actif ou d'un risque hémorragique élevé.
- Pour les patients **alités** et avec un **cancer actif** : héparine ou HBPM, à dose prophylactique
- Les patients **cancéreux**, en **ambulatoire** et qui n'ont **pas de facteurs de risque supplémentaires** de TVP:
contre une prophylaxie de routine par HBPM (Grade 2B) et contre l'utilisation prophylactique des AVK (Grade 1B).

Additional risk factors for venous thrombosis in cancer “outpatients”

- Previous venous thrombosis,
- Immobilization,
- Hormonal therapy,
- Angiogenesis inhibitors,
- Thalidomide and lenalidomide

ACCP 2012

Les patients atteints de **tumeurs solides** en **ambulatoire** et qui présentent des **facteurs de risque supplémentaires** de thromboembolie veineuse et qui sont à **faible risque de saignement**, une HBPM dose prophylactique > aucune prophylaxie (Grade 2B).

ACCP 2012

Les patients **cancéreux** en **ambulatoire** et ayant une **voie veineuse centrale**, nous suggérons contre une prophylaxie de routine par HBPM (Niveau 2B) et contre l'utilisation prophylactique des AVK (Niveau 2C).

Dissection de l'aorte

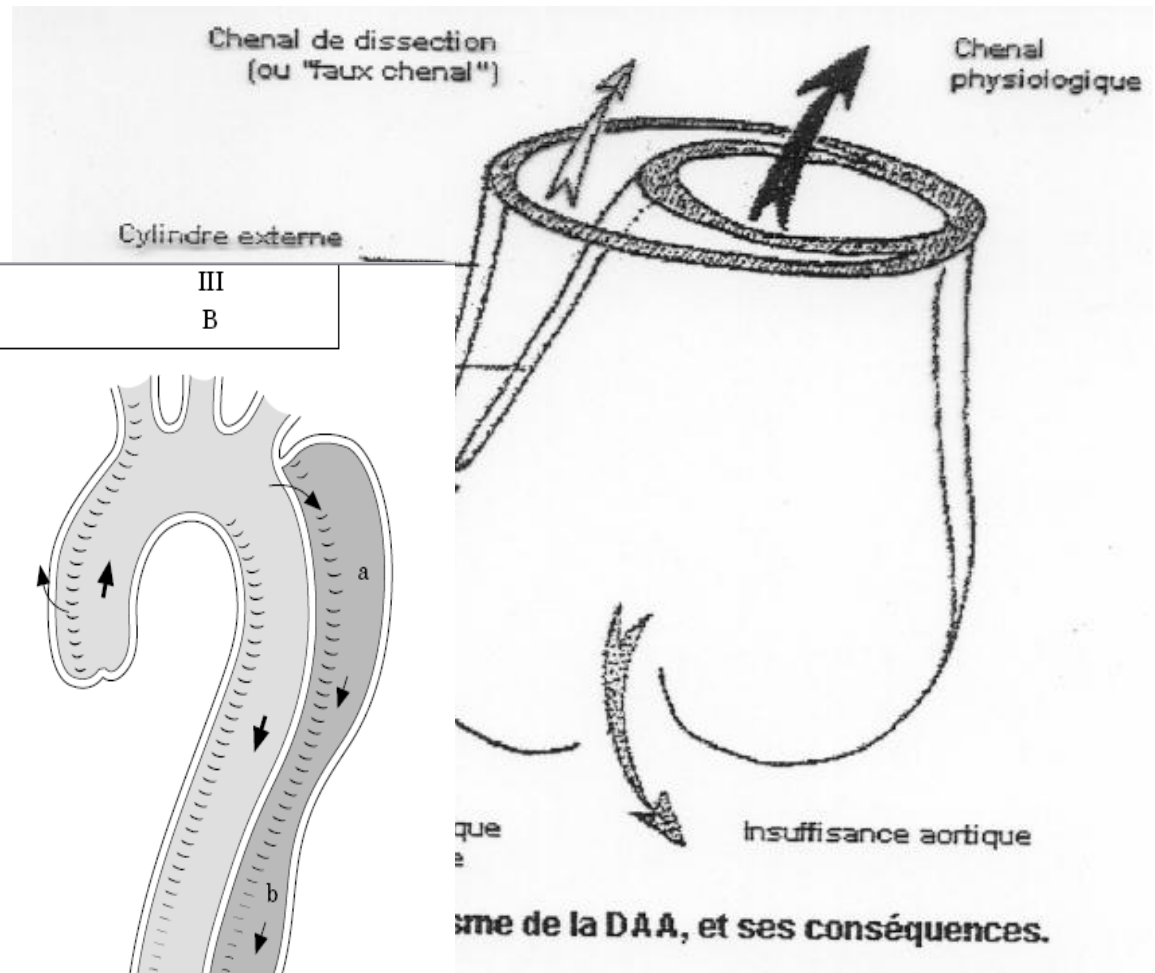
Physiopathologie

- C'est le résultat, à partir d'une **déchirure de l'intima**, d'un **clivage plus ou moins étendu de la média aortique**
- Création d'un **faux chenal** de progression antérograde ou rétrograde selon :
 - Site de porte d'entrée intimale (si prox = rapide)
 - Ancienneté des lésions
 - Pression artérielle
- Prévalence = 0,5 à 2,95 cas / 100 000 / an

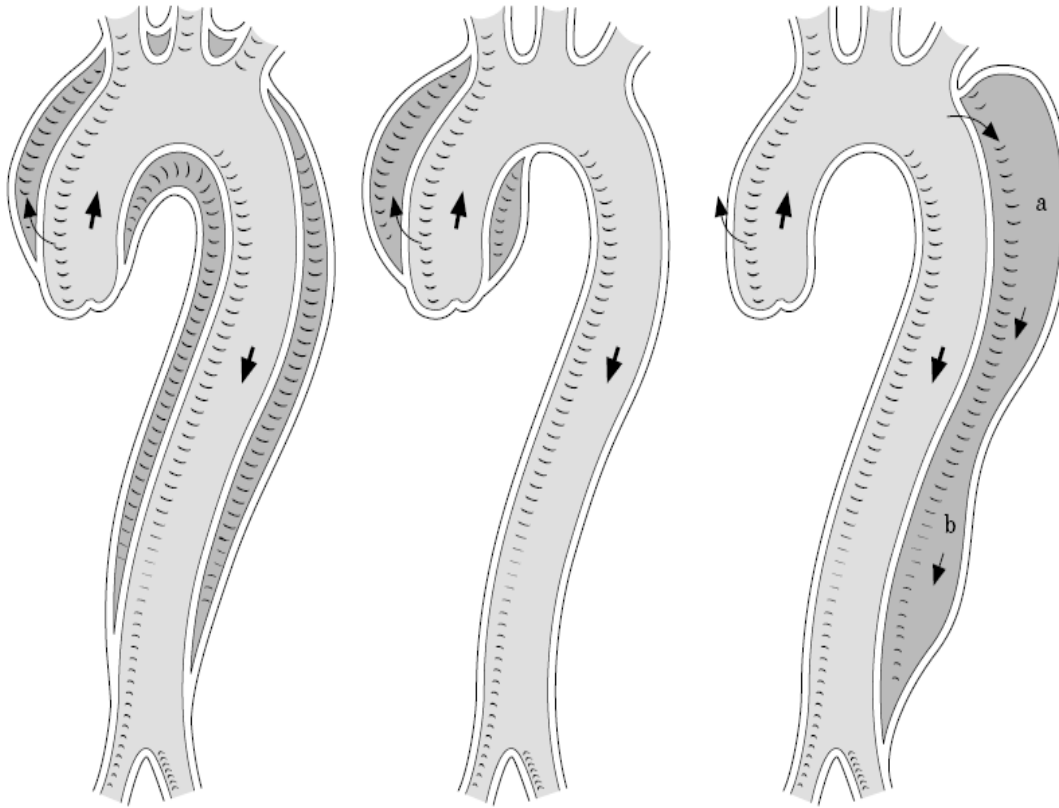
Asfoura, Chest 1991

Fuster, J Card Surg 2004

Rappel



De Bakey	I	II	III
Stanford	A	A	B



Traitement= URGENCE +++

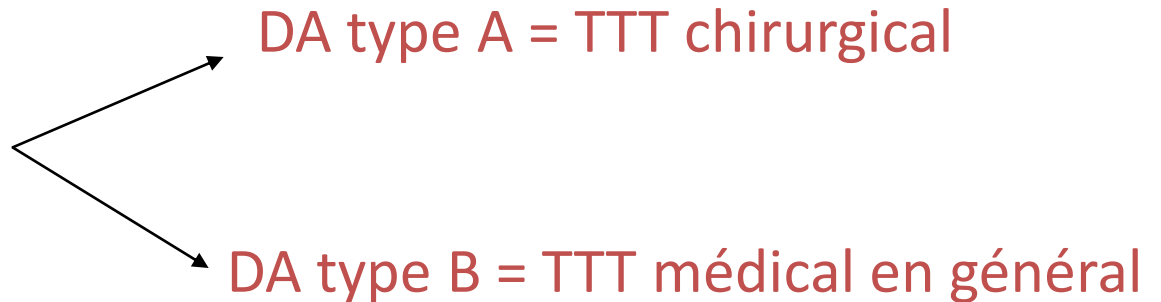
– TTT symptomatique : douleur / HTA

- En 1^{ère} intention : β Bloquants ($\searrow$ FEVG , $\searrow$ contrainte pariétale)

DeSanctis, NEJM 1987

- En 2^{nde} intention : vasodilatateurs

– TTT étiologique



-Survie identique à 3 ans qq soit TTT
($\approx$ 79%) *Tsai, Circulation 2006*

-Mais 40% de mortalité à 1 an si pas de TTT

Anticoagulants et dissection de l'aorte

- Anticoagulants formellement ***contre-indiqués***.
- ***Forme trompeuse***: IDM secondaire à une dissection aortique.
- ***Anticoagulants en postopératoire*** après chirurgie de réparation aortique

Anticoagulants et dissection de l'aorte



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 23 (2004) 568–574

Annales
françaises
d'ANESTHÉSIE
ET DE RÉANIMATION
www.elsevier.com/locate/annfar

Article original

Facteurs de risque de mortalité après chirurgie pour dissection aortique de type A : impact des traitements antithrombotiques préopératoires

Predictors of in-hospital mortality in the surgical management of acute type A aortic dissections: impact of anticoagulant therapies

M. Cannesson *, E. Burckard, M. Lefèvre, O. Bastien, J.-J. Lehot

Service d'anesthésie-réanimation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, 28, avenue du Doyen-Lépine, 69500 Bron, France

Reçu le 30 septembre 2003 ; accepté le 10 mars 2004

L'administration préhospitalière d'un traitement antithrombotique était associée à une augmentation significative de la mortalité (Odds ratio (OR) = 2,02 ; IC [1,10–3,71], $p = 0,023$).

Conclusion. – Vingt pour cent des dissections aortiques aiguës de type A avaient reçu un traitement antithrombotique préopératoire en raison d'une erreur de diagnostic. Cet événement est associé à une augmentation de la mortalité postopératoire précoce et constitue un facteur de risque de mortalité indépendant dans la prise en charge chirurgicale de cette pathologie.

Pédiatrie



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Antithrombotic Therapy in Neonates and Children

**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

*Paul Monagle, MBBS, MD, FCCP; Anthony K. C. Chan, MBBS;
Neil A. Goldenberg, MD, PhD; Rebecca N. Ichord, MD;
Janna M. Journeycake, MD, MSCS; Ulrike Nowak-Göttl, MD; and Sara K. Vesely, PhD*

CHEST / 141 / 2 / FEBRUARY, 2012 SUPPLEMENT

Spécificités pédiatriques

- Les études sur la maladie thromboembolique en pédiatrie sont rares: limitation de la preuve scientifique.
- Chez l'enfant, 50% des anticoagulants sont utilisés sans AMM
- La plupart des recommandations sont basées sur une extrapolation à partir des études adultes.

Différences adultes vs pédiatrie 1

- 1- **L'épidémiologie** de la maladie thromboembolique diffère de celle observée chez les adultes.
- 2- La fréquence des **maladies intercurrentes** et les **médicaments associés** varient avec l'âge.
- 3- **L'accès vasculaire** limité réduit parfois la capacité d'administrer efficacement certains antithrombotiques .
- 4- **Les formulations pédiatriques** spécifiques des antithrombotiques ne sont pas disponibles, ce qui rend le dosage précis, reproductible, difficile, c'est le cas des AVK (pas de suspension / préparation liquide) et des HBPM (seringues pré-dosées basés sur le poids des adultes).

Différences adultes vs pédiatrie 2

- 5- **Les différences alimentaires** rendent l'utilisation de AVK oraux, en particulier difficile car le lait maternel et les préparations pour nourrissons ont un taux de vit K bas < apport alimentaire chez l'adulte.

- 6- **Les implications sociales, éthiques et juridiques:** les enfants ne peuvent pas comprendre la nécessité du traitement, les adolescents sont intellectuellement et émotionnellement incapables de coopérer.

Recommandations ACCP 2012

Antithrombotic Therapy in Neonates and Children

- 100 % des recommandations chez les nouveaux nés sont de **GRADE 2C**.
- **85 %** des recommandations chez les enfants sont **GRADE 2C**
(recommandations faibles, bas niveau de preuve scientifique, avec incertitude dans l'évaluation bénéfice/risque) reflétant les difficultés des études pédiatriques concernant les anticoagulants.

Recommandations ACCP 2012

Antithrombotic Therapy in Neonates and Children

- Anticoagulation soit avec HBPM ou HNF suivie par HBPM (Grade 2C).
- Pour les nouveau-nés et les enfants sous HBPM : l'activité anti-Xa cible est de 0,5 à 1 u/ml (échantillon prélevé 4 à 6 h après l'injection s/c) (Grade 2C).
- Pour les enfants sous AVK, l'objectif INR est de 2,5 (2,0-3,0).
- La surveillance de l'INR avec les coagulomètres « point-of-care monitors » est possible (Grade 2C).

Recommandations ACCP 2012

Antithrombotic Therapy in Neonates and Children

- **Thromboses secondaires aux cathéters** veineux centraux ou aux cathéters veineux ombilicaux: le Kt doit être retiré au bout de 3 à 5 jours de traitement anticoagulant plutôt que de laisser in situ (Grade 2C).
- **Durée totale** entre 6 semaines et 3 mois (Grade 2C).
- Si le Kt veineux central et ou ombilical est toujours en place à la fin de l'anticoagulation thérapeutique, une dose prophylactique jusqu'à ce que temps que le kt est retiré est suggérée(Grade 2C).

Conclusion

- En cas d'Insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min):
 - Anticoagulation par: HNF, AVK préféré (en préventif ou curatif)
 - Monitoring (anti Xa/INR)
- Les patients cancéreux sont a risque élevé de thrombo-embolie:
importance capitale de rechercher les facteurs de risque supplémentaires
- En pédiatrie et en néonatalogie les anticoagulants posent un problème et la majorité des recommandations sont de faible niveau de preuve. Des études bien conduites dans cette population sont nécessaires.

Merci

