

Le point sur la coagulation — Gestion de l'anticoagulation en réanimation

State of the art — Controlling anticoagulation during intensive care

A. Lautrette · V. Lombardo · B. Souweine

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Généralités

La thrombose résulte classiquement de l'interaction entre l'hypercoagulabilité du sang, la stase et les lésions de la paroi vasculaire (triade de Virchow) [1]. On considère classiquement que la thrombose veineuse est multifactorielle et que les mécanismes et les facteurs de risque des thromboses veineuses et de l'athérombose sont distincts. La thrombose veineuse est principalement associée à la stase et à l'hypercoagulabilité alors que l'athérombose l'est à l'hyperactivité plaquettaire et aux lésions endothéliales. Les anomalies biochimiques ou hémostatiques constitutionnelles, ou acquises de l'hémostase prédisposant aux thromboses veineuses sont présentées dans le Tableau 1. Cependant, la dichotomie entre facteurs de risque de thrombose veineuse et d'athérombose est actuellement remise en cause. Ainsi, l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète et l'hypertriglycéridémie qui prédisposent à l'athérombose majeure également le risque de thrombose veineuse, et l'hyperHDL cholestérol protectrice vis-à-vis de l'athérombose est associée à une réduction du risque de thrombose veineuse [2].

Les antiagrégants plaquettaires inhibent principalement l'hémostase primaire. Ils sont essentiellement proposés dans le traitement préventif et curatif de l'athérombose et doivent être distingués des anticoagulants qui inhibent la coagulation plasmatique. Ils ne seront pas développés dans ce chapitre. Les anticoagulants sont généralement administrés pour prévenir ou pour traiter les thromboses artérielles et veineuses. En réanimation, les caractéristiques pharmacocinétiques de l'anticoagulation orale et les contraintes liées à la prise en charge des patients conduisent à privilégier l'anticoagulation injectable. La gestion de l'anticoagulation orale ne sera pas non plus développée dans ce chapitre.

L'anticoagulation injectable est une des thérapeutiques les plus couramment prescrites en réanimation. Elle est réalisée

dans l'immense majorité des cas avec une héparine non fractionnée (HNF) ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). On distingue classiquement, d'une part, l'héparinothérapie à faible posologie, dite « préventive », dont l'objectif biologique est l'obtention d'une activité anti-Xa (AFX) entre 0,1 et 0,3 UI/l, et d'autre part, l'anticoagulation à forte posologie, dite « curative », dont l'objectif biologique est une AFX entre 0,4 et 1 UI/l. L'anticoagulation « préventive » est essentiellement proposée en thromboprophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique (VTE). Les principales indications de l'anticoagulation « curative » sont, d'une part, le traitement curatif de la maladie VTE et du syndrome coronarien aigu et, d'autre part, le traitement prophylactique de la thrombose artérielle chez les patients en arythmie complète par fibrillation auriculaire ou chez les porteurs de valves cardiaques mécaniques. L'anticoagulation systémique injectable est également proposée pour conduire l'anticoagulation des assistances rénales respiratoires, cardiaques et cardiorespiratoires extracorporelles.

La décision d'introduire ou de poursuivre une anticoagulation et ses modalités d'administration (molécules, posologie, rythme et durée d'administration, règles de surveillance) résulte d'une analyse bénéfice/risque individuelle et prend en compte le risque de saignement et le risque de thrombose. Ces deux risques sont souvent conjointement augmentés chez les patients de réanimation.

Risque hémorragique en réanimation

La gravité d'une hémorragie dépend, d'une part, de sa localisation et de son retentissement hémodynamique ou systémique, et d'autre part, des possibilités de contrôler la source du saignement et les troubles de l'hémostase. Les patients de réanimation présentent un risque hémorragique élevé qui peut être en rapport avec l'affection aiguë qui les conduit en réanimation (traumatisme, acte invasif, chirurgie), avec les traitements administrés (anticoagulants, antiagrégants...), avec les comorbidités (désordres hémostatiques), avec les équipements invasifs (cathéters vasculaires et urinaires, sondes trachéales et gastriques, drains...) et avec les troubles de l'hémostase

A. Lautrette (✉) · V. Lombardo · B. Souweine
Service de réanimation médicale,
CHU Gabriel-Montpied, 58, rue Montalembert,
F-63000 Clermont-Ferrand, France
e-mail : alautrette@chu-clermontferrand.fr

| Tableau 1 Anomalies biochimiques ou hémostatiques constitutionnelles ou acquises de l'hémostase prédisposant aux thromboses veineuses | | |
|--|----------------------------|-----------------------------|
| Constitutionnelles | Acquises | Mixtes |
| Déficit en antithrombine | Syndrome antiphospholipide | Hyperhomocystinémie |
| Déficit en Protéine C | | Taux élevés de fibrinogène |
| Déficit en Protéine S | | Taux élevés de facteur VIII |
| Facteur V Leiden | | Taux élevés de facteur IX |
| Prothrombine G20210A | | Taux élevés de facteur XI |

satellite des défaillances d'organe (CIVD, insuffisance rénale). Chez ces patients, les principales localisations des hémorragies sont le tube digestif, les voies aériennes, les sites de ponctions et les cicatrices opératoires. L'épidémiologie de ces hémorragies est difficile à décrire compte tenu de la multiplicité des définitions, de l'hétérogénéité des populations et de la diversité des prises en charge. Les hémorragies intracérébrales sont très rares, mais potentiellement très graves. La plupart des données épidémiologiques sur les hémorragies chez les patients de réanimation sont issues des essais randomisés contrôlés dans lesquels le saignement est un des critères de jugement. Il s'agit principalement de travaux sur le sepsis et sur la prophylaxie ulcéreuse ou de la maladie VTE. Chez les patients traités par HNF ou HBPM en prophylaxie de la maladie VTE, le taux d'hémorragies graves se situe entre 5 et 7,5 %. Ces chiffres sous-estiment probablement la fréquence réelle des hémorragies, car les patients à très haut risque sont généralement exclus de ces travaux. Ainsi, une étude prospective réalisée en réanimation médicochirurgicale chez 100 patients consécutifs rapporte la survenue d'une hémorragie chez 90 patients dont 20 ont une hémorragie sévère. La survenue d'une hémorragie sévère multiplierait par 5 la mortalité au cours des 30 premiers jours. Une étude rapporte que les deux facteurs associés au risque d'hémorragie grave en réanimation sont l'allongement du temps de céphaline activée (TCA) et la diminution du compte plaquettaire avec une augmentation du risque de 20 % chaque fois que le TCA s'allonge de dix secondes et de 70 % chaque fois que le compte plaquettaire s'abaisse de 50 gigas/l. Les facteurs de risque de saignements mineurs sont l'admission en postopératoire et la gravité de l'état clinique du patient à l'admission. L'héparinothérapie « préventive » et les traitements antiagrégants plaquettaires ne semblent pas associés de façon significative au risque hémorragique. Les données sur le risque hémorragique associé à l'anticoagulation à haute dose en réanimation sont lacunaires. En réanimation, le risque de complication hémorragique est classiquement moins élevé en comparaison du risque de complications VTE [3].

Risque de complications VTE en réanimation

En réanimation, le risque de complications VTE est très élevé. Il combine les risques liés au terrain, les risques liés

à l'affection aiguë (période postopératoire, polytraumatisme, immobilisation, état inflammatoire, coagulopathie...) et les risques liés à la prise en charge (ventilation mécanique, narcoanalgésie, curarisation, abords vasculaires, thérapeutiques spécifiques). Les thromboses veineuses sont souvent peu symptomatiques et de diagnostic difficile. Les scores diagnostiques validés en médecine ambulatoire ne sont pas utilisables en réanimation. Les signes locaux sont masqués par les œdèmes. La symptomatologie systémique (fièvre ou tachycardie) est généralement étiquetée « sepsis » et non rapportée à la complication VTE. Le diagnostic d'embolie pulmonaire est probablement très sous-estimé. Chez les patients sous ventilation mécanique, l'embolie pulmonaire se traduit par des tachycardies brutales, des difficultés de sevrage, une hypoxie transitoire, une instabilité hémodynamique, un état de choc ; ces symptômes sont souvent reliés à une autre étiologie. Les patients qui développent des complications VTE ont une durée de ventilation mécanique, une durée de séjour hospitalière et une mortalité plus importante que ceux qui en sont indemnes sans que l'on puisse formellement identifier la fraction de morbidité attribuable à la complication VTE [4,5].

L'incidence des thromboses veineuses en réanimation est très variable selon la population étudiée et la stratégie diagnostique. En l'absence de thromboprophylaxie, l'incidence des complications VTE est en moyenne de 30 %, elle est supérieure à 50 % chez le polytraumatisé ou après craniotomie et supérieure à 80 % chez le patient cérébrolésé ou présentant une paralysie en rapport avec une affection médicale. L'héparinothérapie (HNF ou HBPM) « préventive » réduit drastiquement ce taux de complications dans l'ensemble de ces populations.

La recherche régulière d'une complication VTE est recommandée chez les patients de réanimation. Une thromboprophylaxie de la maladie VTE par héparine (HNF ou HBPM) doit être proposée à la plupart d'entre eux. Le choix exact de la molécule et la posologie font l'objet d'études en cours. Dans les situations à très haut risque de thrombose, les HBPM sont préférées aux HNF (Tableau 2). Chez les patients à très haut risque hémorragique, une thromboprophylaxie mécanique par bas de contention ou par compression pneumatique intermittente est recommandée. Dès que le

| Tableau 2 Stratégies thromboprophylactiques selon le type de chirurgie, adapté d'après [6] | |
|--|--|
| Type d'intervention | Thromboprophylaxie (niveau de la recommandation) |
| Chirurgie générale | |
| Faible risque (ou laparoscopie) | Mobilisation précoce (1A) |
| Risque intermédiaire | HBPM ou HNF-FD ou fondaparinux (tous 1A) |
| Risque élevé | HBPM ou HNF-FD (× 3/j) ou fondaparinux (1A) |
| Chirurgie vasculaire sans autre facteur de risque | Mobilisation précoce (2B) |
| Chirurgie gynécologique | |
| Faible risque (ou laparoscopie) | Mobilisation précoce (1A, 1B) |
| Chirurgie majeure, maladie bénigne | HBPM (1A) ou HNF-FD (1A) ou CPI (1B) |
| Chirurgie majeure, cancer | HBPM ou HNF-FD (× 3/j) ou CPI |
| Chirurgie majeure, cancer + autre facteur thrombophilique | Traitement à poursuivre jusqu'à la sortie de l'hôpital (tous 1A) Adjoindre en plus CPI ou contention mécanique (1A) |
| Chirurgie urologique | HNF-FD (× 2 ou 3/j) [1B] ou contention veineuse et/ou CPI (1B) ou HBPM (1C) ou fondaparinux (1C) |
| Chirurgie bariatrique | HBPM (1C) ou HNF-FD (× 3/j) ou fondaparinux (tous 1C) Les héparines peuvent être éventuellement administrées à une posologie plus élevée chez les non obèses (2C) |
| Chirurgie thoracique | HBPM ou HNF-FD ou fondaparinux (tous 1C) |
| Pontage aortocoronarien | HBPM ou HNF-FD (× 3/j) ou contention veineuse ou CPI (tous 1C) |
| Chirurgie orthopédique | |
| Prothèse totale de hanche | HBPM ou fondaparinux ou antivitamine K (tous 1A) |
| Prothèse totale de genou | HBPM ou fondaparinux ou antivitamine K (tous 1A) |
| Fracture du col du fémur | Fondaparinux (1A), HBPM (1B), ou antivitamine K (1B) ou HNF-FD (1B) |
| HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF-LD : héparine non fractionnée à faible dose ; CPI : compression pneumatique intermittente. | |
| Niveau de recommandations selon méthode Grade simplifié (1 recommandation forte, 2 suggestions ; la cotation A, B, C décline la qualité par ordre décroissant des travaux scientifiques qui sous-tendent la recommandation/suggestion). La prophylaxie mécanique n'est utilisée qu'en cas de haut risque hémorragique. | |

risque hémorragique diminue, une thromboprophylaxie pharmacologique doit être substituée ou ajoutée à la thromboprophylaxie mécanique. Une recherche systématique de thromboses veineuses par échographie doppler est proposée aux patients à haut risque de complications VTE qui n'ont pas reçu de thromboprophylaxie pharmacologique [6].

Des cathéters veineux centraux (CVC) sont insérés chez près des deux tiers des patients de réanimation pour une durée de cathétérisation qui couvre environ 60 % de leur durée de séjour. Les thromboses associées aux CVC représentent une part importante de la morbidité liée à ces dispositifs intravasculaires [7,8]. L'incidence des thromboses symptomatiques associées aux CVC est de l'ordre de 0,5 % et celle des thromboses silencieuses de l'ordre de 30 %. Le risque dépend du terrain, du matériel et des caractéristiques de la cathétérisation (Tableau 3) [9]. Il augmente avec l'utilisation de cathéter en polyvinyle ou en polyéthylène, avec le diamètre du cathéter et lorsque les CVC sont insérés par voie périphérique (*pic line*). Le risque diminue-

rait lorsque le CVC est imprégné d'héparine ou lorsque le site d'insertion est le site sous clavier par comparaison au site jugulaire interne ou fémoral. En revanche, le risque ne semble pas différent selon que le CVC est implanté au site fémoral ou au site jugulaire interne. L'héparinothérapie semble réduire le taux de complications VTE silencieuses, mais n'a pas d'impact sur les complications symptomatiques. Dans tous les cas, la survenue d'une complication VTE impose le retrait immédiat du cathéter associé à une anticoagulation « curative ».

Anticoagulants systémiques injectables

L'HNF s'administre par voie intraveineuse continue (HNF sodique) ou par voie sous-cutanée (HNF calcique) discontinuée en deux ou trois injections quotidiennes. Sa demi-vie est courte (inférieure à 90 minutes). La réponse biologique est difficile à prédire, car l'HNF se lie aux protéines plaquettaires,

| Tableau 3 Facteurs de risque de thromboses sur cathéter veineux central, adapté d'après [9] | | |
|--|---------------------------------|--|
| Facteurs liés à la cathétérisation | Facteurs liés au patient | Facteurs liés au traitement |
| Matériel | Âge élevé | Absence d'anticoagulation préventive ou curative |
| Cathéter en polyvinyle ou en polyuréthane | Comorbidités | Utilisation de plusieurs cathéters |
| Cathéter non recouvert d'héparine | Cancer | |
| Cathéter PIC de taille > 4F | Déshydratation | |
| Procédure | Thrombophilie constitutionnelle | |
| Durée d'insertion prolongée (> 6 j) | Dialyse chronique | |
| Site d'insertion jugulaire interne ou fémoral | | |
| PIC : cathéter veineux central inséré par voie périphérique. | | |

à la cellule endothéliale et aux protéines de la phase aiguë de l'inflammation. En « préventif », la posologie moyenne est de l'ordre de 100 à 150 UI/kg par jour. L'activité biologique de l'HNF est mesurée par l'AFX ou l'activité anti-IIa, et à défaut par le TCA. En « curatif », la posologie moyenne est de l'ordre de 300 à 500 UI/kg par jour. Dans le traitement de la maladie VTE, on débute par une dose de charge de 80 UI/kg par jour suivie d'une dose d'entretien de 18 UI/kg par heure. Les tests d'hémostase mesurant l'efficacité de l'HNF administrée par voie intraveineuse continue sont effectués quatre à six heures après l'instauration du traitement ou après un changement de posologie. Ils sont réalisés à mi-course entre deux injections, en cas d'administration sous-cutanée. En traitement « curatif », l'AFX doit se situer entre 0,6 et 1 UI/l (ou activité anti-IIa entre 0,2 et 0,4 UI/l) et le TCA entre 1,5 et 2,5 fois le témoin [10–12].

Les HBPM s'administrent classiquement par voie sous-cutanée en une ou deux injections quotidiennes, en fonction de l'indication thérapeutique et de la molécule. Elles peuvent également être administrées en intraveineux. Le métabolisme des HBPM diffère de celui des HNF. Les HBPM ont une élimination rénale non négligeable. Ainsi par exemple, lorsque la clairance de la créatine est inférieure à 20 ml/min, il existe une corrélation étroite entre les clairances de la créatinine et celles de l'énoxaparine. Chez les insuffisants rénaux avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, l'administration d'une HBPM à dose « curative » (environ quatre fois la dose « préventive ») expose à une bioaccumulation. En « préventif », la posologie moyenne est standardisée en fonction du poids. En « curatif », la posologie moyenne est de l'ordre de 200 UI/kg par jour en une ou deux injections quotidiennes selon l'HBPM. L'HBPM à posologie « curative » est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale. L'activité biologique des HBPM est mesurée par l'AFX spécifique de l'HBPM. Compte tenu de la demi-vie des HBPM, il est classique d'attendre 48 à 72 heures pour contrôler les tests

d'hémostase. Le pic d'AFX est à mesurer quatre heures après l'injection et le taux résiduel (vallée), juste avant l'injection suivante. En « préventif », l'AFX théorique doit se situer autour de 0,4 UI/l au pic et de 0,1 UI/L en vallée. En « préventif », l'administration des posologies standard ne nécessite pas de contrôle des tests d'hémostase, y compris chez les patients en insuffisance rénale. Plusieurs travaux suggèrent cependant que les posologies standard ne permettent pas d'obtenir l'AFX souhaitée chez les patients de réanimation. Chez les patients dont l'indice de masse corporelle est supérieur à 35, une étude pharmacocinétique montre que l'administration sous-cutanée de 0,5 mg/kg d'énoxaparine une fois par jour (posologie très supérieure aux posologies standard) est associée à l'obtention d'un pic moyen d'AFX de $0,25 \pm 0,11$ sans induire d'accidents thrombotiques ou hémorragiques. Il faut cependant souligner qu'il n'existe pas de lien direct entre l'AFX et l'efficacité clinique des HBPM, même si les faibles taux d'AFX sont associés à de moins bons résultats prophylactiques et les taux très élevés à plus de complications hémorragiques. L'AFX au pic se situe alors entre 0,6 et 1 UI/ml si l'injection est biquotidienne et entre 1 et 2 UI/ml si elle est unquotidienne ; en vallée l'AFX est supérieure à 0,4 UI/ml. Compte tenu des troubles possibles de la résorption, une surveillance régulière de l'AFX est souhaitable chez les patients obèses ou avec des œdèmes importants.

En cas d'accident hémorragique ou d'acte invasif chez un patient sous héparinothérapie, le traitement est suspendu. En situation d'urgence, une neutralisation par le sulfate de protamine, une protéine dérivée du sperme de poisson peut être proposée. Le sulfate de protamine neutralise l'HNF à raison de 1 mg de protamine pour 100 UI d'HNF. Compte tenu de la demi-vie de l'HNF, la quantité de protamine injectée ne prend en compte que la dose d'HNF administrée au cours des quatre à six dernières heures. La protamine neutralise moins bien l'effet anticoagulant des HBPM que celui des HNF. La posologie de protamine préconisée en cas de traitement par HBPM est de 1 mg de protamine pour 100 UI

d'HBPM si l'HBPM a été injectée dans les huit dernières heures et de 0,5 mg pour 100 UI si l'injection est plus ancienne. La protamine est histaminolibératrice. Elle doit être injectée lentement pour réduire le risque d'hypotension artérielle. Il faut éviter le surdosage en protamine, car la molécule non liée à l'héparine a une activité anticoagulante.

À côté des complications hémorragiques, l'héparinothérapie peut induire des complications thrombotiques « paradoxales » dans le cadre des thrombopénies induites par l'héparine (TIH). Les TIH sont décrites chez moins de 1 % des patients traités par héparine. En chirurgie, elles compliquent plus fréquemment les traitements par HNF que ceux par HBPM. Les TIH peuvent être associées à des accidents thrombotiques majeurs. La gravité de la TIH compliquée de thromboses justifie malgré sa rareté, la réalisation d'une numération plaquettaire à l'instauration de l'héparinothérapie et la surveillance régulière et rapprochée, au moins bihebdomadaire, de la numération plaquettaire au cours des trois premières semaines de traitement. En cas de suspicion de TIH, l'héparinothérapie sous toutes ses formes est suspendue et des tests diagnostiques spécifiques sont réalisés. Les TIH ont fait l'objet d'une mise au point récente dans le cadre des recommandations formalisées d'experts sur les thrombopénies réalisées sous l'égide de la SRLF. En cas de TIH, une anticoagulation systémique avec des molécules alternatives est prescrite pour traiter cette complication et poursuivre le traitement anticoagulant préalablement instauré. Les principales molécules proposées dans cette indication sont le danaparoiide et les inhibiteurs directs de la thrombine (fondaparinux, hirudines recombinantes et dérivés de l'arginine).

Le danaparoiide est un héparinoïde à activité anti-Xa qui s'administre par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Il peut être prescrit en traitement « curatif » des TIH. Il est également proposé chez les patients aux antécédents de TIH en traitement « préventif » de la maladie VTE ou à forte posologie selon des protocoles précis pour conduire une circulation extracorporelle (assistance circulatoire ou épuration extraré-

nale [EER]). Son activité biologique est mesurée par une AFX spécifique. Il n'est pas neutralisé par la protamine. Le fondaparinux s'administre par voie sous-cutanée. Il a démontré son efficacité en traitement « préventif » de la maladie VTE et en traitement « curatif » de l'embolie pulmonaire hémodynamiquement stable. Son maniement est complexe en réanimation compte tenu de sa demi-vie très longue (17 heures), de sa pharmacocinétique aléatoire en cas d'œdème et de son élimination rénale. Les hirudines et l'argatroban ont été utilisées avec succès pour l'anticoagulation des circulations extracorporelles chez les patients présentant une TIH lorsque l'agrégabilité plaquettaire aux héparines est croisée avec le danaparoiide ou lorsque le danaparoiide est indisponible. En cours de traitement, le TCA doit être compris entre 1,5 et 2,5 fois le témoin pour la lépirudine et entre 1,5 et 3 fois le témoin sans dépasser 100 secondes pour l'argatroban. L'activité antithrombine de ces anticoagulants n'est pas neutralisée par la protamine.

Les caractéristiques des anticoagulants injectables et les résultats des tests de coagulation selon les traitements et les principales affections sont présentés dans les Tableaux 4 et 5.

Anticoagulation injectable curative en réanimation

L'anticoagulation injectable curative en réanimation doit toujours être guidée par la balance entre le risque thrombotique et le risque hémorragique. Il ne faudra ni surestimer ni sous-estimer ces risques. Ainsi, l'anticoagulation systémique « curative » doit être strictement limitée aux patients à risque élevé de thrombose artérielle ou veineuse [13] (Tableau 6). Le plus souvent, elle est réalisée avec une HNF en perfusion veineuse continue. La place des HBPM en « curatif » doit se faire uniquement en l'absence d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et être limitée aux situations où elles ont fait la preuve de leur supériorité par rapport aux HNF, c'est-à-dire le traitement

Tableau 4 Principales caractéristiques des anticoagulants injectables

| Anticoagulants | Demi-vie | Métabolisme | Surveillance |
|----------------|----------|----------------------|-----------------------------|
| HNF | 30 min | Cellule endothéliale | TCA, héparinémie |
| HBPM | 3–7 h | Rénal | Activité anti-Xa spécifique |
| Danaparoiide | 25 h | Rénal | Activité anti-Xa spécifique |
| Fondaparinux | 13–30 h | Rénal | Activité anti-Xa spécifique |
| Argatroban | 40 min | Hépatique | TP, TCA |
| Lépirudine | 80 min | Rénal | TP, TCA |
| Bivalirudine | 25 min | Rénal | TP, TCA |

HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée, TCA : temps de céphaline activé, TP : taux de prothrombine.

| Tableau 5 Résultats des tests de coagulation selon les traitements et les principales affections, d'après [1] | | | | | | | |
|--|----------------------|----------------|-------------|----------------|----------------|------------|----------------|
| Situation | TP | TCA | Fibrinogène | D-Dimères | TT | Plaquettes | TS |
| Héparine non fractionnée | NI ou ↑ ^a | ↑ | NI | NI | ↑ | NI | NI |
| Héparine de bas poids moléculaire | NI ou ↑ ^a | NI ou ↑ minime | NI | NI | NI ou ↑ minime | NI | NI |
| Inhibiteurs directs du facteur Xa | NI ou ↑ ^a | NI ou ↑ minime | NI | NI | NI | NI | NI |
| Inhibiteurs directs de la thrombine | ↑ | ↑ | NI | NI | ↑ | NI | NI |
| Traitement antivitamine K | ↑ | NI ou ↑ minime | NI | NI | NI | NI | NI |
| Déficit en vitamine K | ↑ | ↑ | NI | NI | NI | NI | NI |
| Insuffisance hépatocellulaire | ↑ | NI ou ↑ | ↓ ou NI | NI ou ↑ minime | ↑ | ↓ | NI ou ↑ minime |
| Coagulation intravasculaire disséminée | NI ou ↑ | NI ou ↑ | ↓ ou NI | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ |
| Dilution | ↑ | ↑ | ↓ ou NI | NI | NI ou ↑ | ↓ | NI ou ↑ |
| Maladie de von Willebrandt | NI | ↑ | NI | NI | NI | NI | ↑ |
| Anticoagulant circulant acquis | NI ou ↑ | ↑ | NI | NI | NI | NI | NI |
| Thrombopénie | NI | NI | NI | NI | NI | ↓ | NI ou ↑ |

TCA : temps de céphaline activé ; TP : temps de quick ; TS : temps de saignement ; TT : temps de thrombine.
^a Le TP ne s'allonge sous héparine qu'en cas de surdosage thérapeutique.

de l'embolie pulmonaire hémodynamiquement stable et du syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST.

En cas d'hémorragie sévère, l'anticoagulation doit être suspendue même si les patients sont à haut risque thrombotique. Une réversion de l'anticoagulation notamment par protamine devra être discutée. La durée de cette interruption se fera au cas par cas en fonction du risque thrombotique et des conséquences de l'hémorragie. Il est probable qu'un arrêt complet de l'anticoagulation pendant 24 à 72 heures est possible sans augmenter significativement le risque de thrombose même chez les patients à très haut risque.

Chez les patients sous anticoagulation « curative » qui doivent subir une procédure invasive, la stratégie anticoagulante doit particulièrement prendre en compte le risque hémorragique lié à la reprise de l'anticoagulation en postopératoire. Le risque de thrombose lors d'une procédure encadrée d'une anticoagulation le plus souvent curative est de 0,83 % pour les patients porteurs de valves mécaniques et de 0,57 % pour les patients en fibrillation auriculaire. Chez les patients en fibrillation auriculaire, le risque de thromboses sans relais anticoagulant est de l'ordre de 1 %. Ce faible taux incite à privilégier la prévention du risque hémorragique par rapport au risque thrombotique, d'autant que l'apparition d'une complication hémorragique postopératoire

lors d'une reprise trop rapide de l'anticoagulation nécessite un nouvel arrêt de l'anticoagulation dont la durée souvent prolongée augmente considérablement le risque de thrombose. Ainsi, est-il recommandé chez les patients sous anticoagulation « curative » qui doivent subir une procédure invasive, un relais thérapeutique des anticoagulants oraux par une HNF en perfusion continue à dose « curative ». L'HNF est suspendue quatre heures avant l'intervention. Si le relais est effectué avec une HBPM à dose « curative » en administration unique quotidienne, la dose administrée 24 heures avant l'intervention est diminuée de moitié. Si le relais est effectué avec une HBPM à dose « curative » administrée biquotidiennement, la dose prévue 12 heures avant l'intervention est supprimée. Si la chirurgie est à faible risque hémorragique, l'héparinothérapie « curative » sera reprise à la 24^e heure postopératoire. Si la chirurgie est à haut risque hémorragique (pontages aortocoronariens, remplacements valvulaires, neurochirurgie, chirurgie du rachis, chirurgies lourdes carcinologiques, vasculaires, orthopédiques, prostatiques et vésicales), la reprise de l'héparinothérapie « curative » pourra être différée jusqu'à la 48^e heure postopératoire. Dans tous les cas, une hémostase chirurgicale optimale devra être réalisée. De manière générale, il est important d'évaluer le risque individuel des complications thromboemboliques artérielles ou veineuses et des

| Tableau 6 Stratification du risque de complications thromboemboliques artérielles ou veineuses (adapté d'après [13]) | | | |
|---|--|--|--|
| Indications du traitement anticoagulant | | | |
| Niveaux de risque | Prothèse cardiaque mécanique | Fibrillation auriculaire | MVTE |
| Risque élevé | Valve mitrale Valve aortique ancienne Prothèse à billes (<i>caged-ball</i>) Prothèse à disques (<i>tilting disc</i>) AVC ou AIT < 6 mois | Score CHADS ₂ 5 ou 6 AVC ou AIT < 3 mois Valvulopathie rhumatismale | MVTE récente < 3 mois Thrombophilie sévère Déficit Prot C, S, antithrombine, Anticoagulant circulant Anomalies multiples |
| Risque modéré | Valve aortique à ailettes (<i>bileaflet</i>) et au moins un des facteurs suivants Fibrillation auriculaire, Antécédent d'AVC ou d'AIT Hypertension artérielle, diabète, Insuffisance cardiaque, âge > 75 ans | Score CHADS ₂ 3 ou 4 | MVTE 3–12 mois Thrombophilie non sévère Facteur V Leiden, facteur II MVTE récidivante Cancer en cours de traitement |
| Risque faible | Valve aortique (<i>bileaflet</i>) Pas de fibrillation auriculaire Pas de facteur de risque d'AVC | Score CHADS ₂ 0, 1 ou 2 | MVTE isolée et unique > 12 mois |

AVC : accident vasculaire cérébral constitué ; AIT : accident ischémique transitoire ; CHADS₂ : 1 point si insuffisance cardiaque, 1 point si HTA, 1 point si âge > 75 ans, 1 point si diabète et 2 points si antécédent d'AVC ; MVTE : maladie veineuse thromboembolique (MVTE).

complications hémorragiques pour déterminer un schéma propre au patient, plutôt que d'appliquer une stratégie avec reprise de l'anticoagulation à date préfixée.

Anticoagulation des circulations extracorporelles

Les circulations extracorporelles sont régulièrement effectuées en réanimation pour prévenir les thromboses des circuits lors des assistances extracorporelles rénales, cardiaques, respiratoires ou cardiorespiratoires. Ces thromboses des circuits diminuent la dose et la durée de traitement et peuvent se compliquer de décès dans certaines situations. Dans tous les cas, elles s'accompagnent d'une perte de sang et de facteurs de coagulation et par ailleurs augmentent la charge de soins [14,15].

Au cours de l'EER, l'anticoagulation systémique peut être conduite par une HNF ou par une HBPM. Les protocoles d'administration sont très variables. Les études comparatives entre ces deux héparines ont principalement été conduites en hémodialyse chronique et ne concluent pas formellement à la supériorité des HBPM. Les résultats de ces études sont très difficilement extrapolables aux patients de réanimation. En cas d'anticoagulation par HNF, que la technique soit séquentielle ou continue, un bolus est administré au branchement, suivi d'une perfusion continue. Un protocole classique consiste à injecter 50 UI/kg en bolus suivi

d'une perfusion de 10 UI/kg par heure. En cas d'anticoagulation par HBPM, un bolus initial de 50 UI/kg seul lors d'une technique d'EER intermittente ou 20 UI/kg relié par une perfusion de 10 à 12 UI/kg par heure en cas de technique continue. Dans ce cas, compte tenu du risque de bioaccumulation, la surveillance régulière de l'AFX est souhaitable.

Au cours des assistances cardiaques ou cardiorespiratoires veinoartérielles, l'anticoagulation est assurée par une HNF administrée par voie intraveineuse continue. Le plus souvent, aucun bolus n'est injecté à la pose. L'objectif d'anticoagulation est l'obtention d'une AFX entre 0,4 et 0,7 UI/ml ou d'un TCA autour de 2,5 fois le témoin. L'aspirine est souvent associée à l'HNF lorsque le compte plaquettaire est supérieur à 100 gigas/l. Dans les assistances veineuses, le niveau d'anticoagulation visé est généralement moindre et plus proche de ce qui est réalisé pour conduire l'EER.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Wheeler AP, Rice TW (2010) Coagulopathy in critically ill patients: part 2-soluble clotting factors and hemostatic testing. *Chest* 137:185–94

2. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al (2008) Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 117:93–102
3. Cook DJ, Douketis J, Arnold D, Crowther MA (2009) Bleeding and venous thromboembolism in the critically ill with emphasis on patients with renal insufficiency. *Curr Opin Pulm Med* 15:455–62
4. Crowther MA, Cook DJ (2008) Thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 14:520–3
5. Cook DJ, Crowther MA (2010) Thromboprophylaxis in the intensive care unit: focus on medical-surgical patients. *Crit Care Med* 38:S76–S82
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al (2008) Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 133:381S–453S
7. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G (2007) Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *Am J Med* 120:901.e1–e13
8. Casanegra AI, Brannan S, Dadu R, et al (2010) Short-term femoral vein catheterization rarely causes thrombosis or bacteremia. *J Hosp Med*
9. Ortel TL (2010) Acquired thrombotic risk factors in the critical care setting. *Crit Care Med* 38:S43–S50
10. Pastores SM (2009) Management of venous thromboembolism in the intensive care unit. *J Crit Care* 24:185–91
11. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, et al (2010) Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res* 125:220–3
12. Robinson S, Zincuk A, Strøm T, et al (2010) Enoxaparin, effective dosage for intensive care patients: double-blinded, randomised clinical trial. *Crit Care* 14:R41
13. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al (2008) The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:299S–339S
14. Sy O, Rolin N, Monchi M (2009) Anticoagulation en épuration extrarénale. *Reanim* 18:376–84
15. Combes A, Leprince P, Luyt CE, et al (2009) Assistance cardio-respiratoire par extracorporel membrane oxygenation (ECMO). *Reanim* 18:420–7