

Item 182 : Accidents des anticoagulants

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I	Syndrome hémorragique sous anticoagulant.....	3
	I.1 Diagnostiquer un accident des anticoagulants.....	3
	I.2 Conduite à tenir en cas de surdosage aux AVK.....	3
	I.3 Conduite à tenir en cas de saignement par ou sous héparine.....	5
	I.4 Autres anticoagulants.....	6
II	Autres complications des héparines.....	6
	II.1 Thrombopénie induite par l'héparine.....	6
	II.2 Ostéporose.....	7

OBJECTIFS

- Diagnostiquer un accident des anticoagulants.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

Les traitements anticoagulants, en premier lieu les antivitamines K (AVK), permettent de prévenir la survenue d'événements thromboemboliques dans de nombreuses situations. En France, près de 600 000 patients, soit 1 % de la population, étaient traités par AVK en 2002. La survenue d'un saignement sous anticoagulant est un événement fréquent et grave, ce qui en fait une situation redoutée et dont la prise en charge doit être bien codifiée. Le surdosage en AVK est la première cause d'hospitalisation iatrogène en France (17 000/an). L'incidence annuelle des saignements majeurs imputée aux AVK est estimée à 7 % ; celle des saignements fatals à 1 %. Les événements hémorragiques ne sont pas l'apanage des seuls AVK, puisqu'on les observe aussi avec les héparines non fractionnées (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), le fondaparinux et les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban). L'incidence des accidents hémorragiques et des décès liés au traitement héparinique varie selon les études de 0 à 7 % (0 à 2 % de décès) avec les HNF et de 0 à 3 % (0 à 0,8 % de décès) avec les HBPM. L'incidence des événements hémorragiques et leur mode de prise en charge varient en fonction du type d'anticoagulant.

I SYNDROME HÉMORRAGIQUE SOUS ANTICOAGULANT

I.1 DIAGNOSTIQUER UN ACCIDENT DES ANTICOAGULANTS

La priorité est de reconnaître la gravité de l'hémorragie. Celle-ci est définie par la présence d'un des critères suivants :

- abondance du saignement, appréciée notamment sur le retentissement hémodynamique (examen clinique, prise de pression artérielle) et l'hématocrite : le patient présente une instabilité hémodynamique si la pression artérielle systolique (PAS) est inférieure à 90 mmHg ou diminuée de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou si la PAM est inférieure à 65 mm Hg, ou devant tout signe de choc ;
- localisation pouvant engager un pronostic vital (système nerveux central, hémopéritoine) ou fonctionnel (œil, syndrome des loges) ;
- hémorragie non contrôlable par les moyens usuels ;
- nécessité d'une transfusion de concentrés érythrocytaires ;
- nécessité d'un geste hémostatique en urgence.

I.2 CONDUITE À TENIR EN CAS DE SURDOSAGE AUX AVK

Lors d'un traitement par AVK, la prise en charge d'un surdosage devra tenir compte de la demi-vie de l'AVK utilisé, de l'indication (en particulier en cas de valve mécanique, pour laquelle une correction totale de l'INR [*international normalized ratio*] est redoutée) et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique...). Les mesures de correction proposées sont progressives pour ne pas provoquer un risque de thrombose. La conduite à tenir est fonction de l'INR, de la présence d'une hémorragie et de sa gravité.

- Les mesures correctrices recommandées aujourd'hui (www.has-santé.fr) en cas de surdosage asymptomatique aux AVK sont fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible (**tableau 1**)
 - un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain. En cas de persistance d'un INR supratherapeutique (trop élevé), les attitudes précédemment décrites seront reconduites ;
 - la cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.
- La présence d'une hémorragie grave, ou potentiellement grave (traumatisme crânien), définie selon les critères précédemment cités, nécessite une prise en charge hospitalière. La conduite à tenir recommandée inclut les étapes suivantes :
 - nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire : à discuter rapidement avec les chirurgiens et les radiologues (et après administration de l'antidote) ;
 - restauration d'une hémostase normale dans un délai le plus bref possible (quelques minutes) : objectif d'un INR inférieur à 1,5. Pour cela, il faut :
 - arrêter la prise de l'AVK ;
 - administrer en urgence un antidote rétablissant immédiatement une coagulation normale, à savoir un concentré de PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteurs Stuart, facteur antihémophilique B appelé aussi CCP, concentré de -complexe prothrombique = fraction coagulante extraite du plasma et contenant de la proconvertine ou facteur VII, de la prothrombine ou facteur II, du facteur Stuart ou facteur X et du facteur antihémophilique B ou facteur IX (25 UI/kg, 1 ml/kg) et de la vitamine K (10 mg) per os ou intraveineuse lente. Le PPSB corrige immédiatement le déficit de coagulation, mais de façon non durable du fait de la demi-vie courte des facteurs injectés. L'effet antidote de la vitamine K est plus tardif (6 à 12 heures selon le mode d'administration), mais plus prolongé ;

- assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de concentrés érythrocytaires, si besoin...);
- reprendre le traitement par AVK dans un délai établi en fonction du risque de récurrence hémorragique et du risque thrombotique. En cas d'administration de vitamine K à dose élevée, il faut s'attendre à ce que le patient devienne résistant aux AVK pendant au moins une semaine. S'il existe un risque thrombotique, le recours à un médicament anticoagulant de type HNF ou HBPM sera donc proposé, en adaptant la durée de ce traitement à l'état de résistance du patient.

Tableau 1 : Surdosage aux AVK : conduite à tenir

	Mesures correctrices	
INR mesuré	INR cible 2,5	INR cible $\geq 3,5$
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K Diminuer la dose d'AVK	
$4 \leq \text{INR} < 6$	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale	Saut d'une prise Un avis spécialisé est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
INR ≥ 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation sont recommandés

I.3 CONDUITE À TENIR EN CAS DE SAIGNEMENT PAR OU SOUS HÉPARINE

Le risque hémorragique du traitement par HBPM est presque aussi important que celui induit par une HNF. Ce risque est lié à la dose administrée et il est aggravé en cas d'insuffisance rénale même modérée, en raison d'une possible accumulation du médicament. L'antidote est le sulfate de protamine, dont 1 ml neutralise 100 U d'HNF. La neutralisation d'une HBPM par le sulfate de protamine est incomplète, car il neutralise principalement l'activité anti-IIa. Après administration de sulfate de protamine chez un malade traité par HBPM, il persiste ainsi une activité anti-Xa résiduelle, laquelle n'est pas

neutralisable. Un surdosage important en protamine induit un risque de saignement. La protamine peut entraîner une bradycardie et une hypotension.

Dans le calcul de la dose, il faut tenir compte de la dose d'héparine administrée et de la quantité d'héparine encore en circulation au moment où l'hémorragie est détectée. Il convient de rappeler que la demi-vie de l'HNF est d'environ 1,5 heure lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, et celle des HBPM par voie sous-cutanée d'environ 4 heures.

I.4 AUTRES ANTICOAGULANTS

Les nouveaux anticoagulants, comme les héparines et les AVK, induisent un risque hémorragique. Il faut retenir que le fondaparinux, pentasaccharide de synthèse, ne peut pas être neutralisé par le sulfate de protamine. Aucun antidote spécifique n'est disponible pour ce produit, ni pour les nouveaux anticoagulants oraux, dabigatran et rivaroxaban.

II AUTRES COMPLICATIONS DES HÉPARINES

II.1 THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE

Dans 0,5 à 1 % des traitements par HNF et plus rarement sous HBPM, l'héparine peut entraîner une thrombocytopenie immunologique. Le système immunitaire produit des anticorps dirigés le plus souvent contre le complexe héparine-facteur 4 plaquettaire (F4P). Les anticorps se lient aux plaquettes qui sont fortement activées, s'agrègent et libèrent des microparticules, riches en phospholipides procoagulants. Les plaquettes, recouvertes d'anticorps, sont ensuite éliminées, ce qui explique la thrombopénie. Les anticorps activent aussi les monocytes et les cellules endothéliales qui synthétisent le facteur tissulaire et libèrent également des microparticules procoagulantes. Il en résulte une agrégation intravasculaire des plaquettes et une activation systémique de la coagulation avec risque élevé de thromboses artérielles et veineuses (présentes dans un cas sur deux). Ce tableau clinicobiologique survient typiquement entre le 5e et le 21e jour d'un traitement par héparine (au sens large). Il doit être évoqué devant toute chute des plaquettes de plus de 50 %. Le risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) survient plus fréquemment avec les HNF qu'avec les HBPM, et est actuellement considéré comme inexistant avec le fondaparinux. Le diagnostic doit être confirmé dans tous les cas par la mise en évidence d'anticorps anti-FP4 en ELISA, et/ou par des tests fonctionnels montrant l'activation des plaquettes en présence d'héparine. La thrombocytopenie s'associe à un risque élevé de thromboses artérielles et veineuses, ce qui justifie l'arrêt immédiat du traitement en cours par l'héparine et nécessite la prescription d'un traitement antithrombotique de substitution. Deux molécules peuvent être utilisées dans cette indication : le danaparoiide de sodium (Orgaran®) et la lépirudine (Refludan®). Sous ce traitement antithrombotique, la

surveillance sera clinique (bonne évolution avec amélioration des thromboses, en l'absence de toute nouvelle manifestation thrombotique voire hémorragique) et biologique (surveillance de la numération plaquettaire, surveillance de l'efficacité de l'antithrombotique de substitution).

Le dépistage de cette complication repose sur la numération des plaquettes chez tout patient traité par une HNF et sous HBPM. Cela suppose une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par héparine. Selon les recommandations actuelles, la surveillance de la numération plaquettaire est indispensable lorsque l'héparine est utilisée en curatif, et, pour le préventif, en situation postopératoire, et ce à raison de deux numérations plaquettaires par semaine pendant 3 semaines puis d'une numération plaquettaire hebdomadaire, jusqu'à l'interruption du traitement. Hors chirurgie, en préventif, cette surveillance peut être proposée, notamment dans des situations jugées à risque.

II.2 OSTÉPOROSE

Un traitement prolongé de plusieurs mois peut entraîner une ostéoporose. Le phénomène semble plus fréquent et important avec l'HNF qu'avec l'HBPM.