

Accidents hémorragiques des anticoagulants, thrombopénie induite par l'héparine

Item 326. *Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions*

- *Principales classes d'antibiotiques, d'antiviraux, d'antifongiques et d'antiparasitaires (voir item 173).*
- *Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens*
- *Antihypertenseurs (voir item 221).*
- *Antithrombotiques (voir item 224).*
- *Diurétiques (voir item 264).*
- *Psychotropes (voir item 72).*
- *Hypolipémiants et médicaments du diabète (voir items 220, 245).*
- *Antalgiques (voir item 132).*
- *Contraceptifs, traitement de la ménopause et des dysfonctions sexuelles (voir item 35, 120, 122).*
- *Anticancéreux (voir item 291).*

Item 210. *Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant*

- *Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.*

A) Accidents Hémorragiques

Le principal effet secondaire des anticoagulants est l'hémorragie. A titre d'exemple,

l'incidence des hémorragies majeures sous AVK est de l'ordre de 5 % avec une mortalité de 0.5% par an.

A1 - Risque hémorragique et anticoagulants

La fréquence des hémorragies dépend de nombreux facteurs :

- Effet dose

→ La fréquence des hémorragies sévères est plus importante (\cong 5%) en cas de traitement curatif qu'en traitement préventif (1 à 2%)

→ En cas de traitement préventif, le risque est très voisin quelque soit le produit utilisé (HNF, HBPM, fondaparinux)

- Intensité du traitement : plus le niveau d'anticoagulation souhaitée est élevé (par exemple prothèse mitrale) plus le risque est élevé

- Durée du traitement : la fréquence des accidents hémorragiques notamment sous AVK semble être plus importante au cours du premier trimestre de traitement

- Mode d'administration: à doses totales équivalentes, la fréquence des accidents hémorragiques est plus élevée en cas d'administration intraveineuse d'HNF de façon intermittente qu'en cas d'administration continue.

- Stabilité du traitement: la fréquence des accidents hémorragiques sous AVK est augmentée en cas d'INR instable indépendamment de l'INR moyen.

- âge: le risque hémorragique augmente avec l'âge quelque soit la molécule considérée

- Pathologies associées :

→ insuffisance rénale ou hépatique modifiant le métabolisme des antithrombotiques

→ lésions cérébrales ou digestives connues ou méconnues

→ traumatismes récents ou potentiels

→ diabète, HTA, cancer (notamment sous AVK)

- Traitements associés: de nombreux médicaments majorent le risque hémorragique des anticoagulants qu'ils s'agissent d'un effet direct (gastrotoxicité de l'aspirine, des AINS) ou d'un effet indirect (addition de 2 risques hémorragiques: héparines et thrombolytique ou

AntiGPIIbIIIa; potentialisation des AVK par co-prescription d'amiodarone, d'une cephalosporine, d'une quinilone...)

-Procédures invasives: ponctions séreuses ou vasculaires, endoscopies.

A2 -Critères de gravité

L' HAS définit un accident hémorragique comme grave :

1. en cas d'hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
2. en cas d'hémorragie responsable d'une instabilité hémodynamique (PAS< 90mmHG ou diminution de 40 mmHg ou PAM<65mmHG) ou associée à tout signe de choc.
3. en cas de nécessité d'un geste hémostatique urgent (chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie)
4. en cas de nécessité transfusionnelle
5. en cas de localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel : hémorragie intracrânienne, intra médullaire, intraoculaire, digestive, hémothorax, hémopéritoine, musculaire profond,

Toute déglobulisation chez un patient sous anticoagulant doit faire pratiquer des examens complémentaires afin d'identifier la source du saignement. Ces examens sont guidés par la clinique (endoscopie en cas d'hémorragie digestive par exemple). Parfois, les accidents sont pauci symptomatiques (en dehors d'un syndrome anémique) et c'est la réalisation d'un scanner abdomino-pelvien qui permettra l'identification d'un hématome des grands droits, d'un hématome du psoas ou rétro péritonéal.

A3 – Principes du traitement

Les hémorragies sous anticoagulant sont bien évidemment plus fréquentes en cas de surdosage mais peuvent survenir en dehors de tout surdosage. D'une façon générale, il existe différentes recommandations sur la conduite à tenir mais aucune de ces recommandations n'est d'un niveau de grade 1A. Tout accident hémorragique grave doit conduire à l'hospitalisation. Outre la restauration ou le maintien d'une hémodynamique et d'une hématose correcte, il existe 3 étapes communes aux différents traitements anticoagulants

1) Arrêt impératif du traitement anticoagulant même si cet arrêt peut être de très courte durée notamment en cas de prothèse valvulaire mécanique. Il est fondamental d'arrêter dans le même temps toute prise de traitement antiagrégant.

2) Neutralisation de l'anticoagulation

→ Pour l'héparine non fractionnée, on utilise le sulfate de protamine qui neutralise l'activité antithrombine de l'HNF : 1 mg de sulfate de protamine neutralise 100 UI d'HNF. Son injection peut entraîner des malaises graves avec bradycardie et hypotension. L'inhibition des HBPM par le sulfate de protamine est faible ou aléatoire en raison des différences de poids moléculaire entre HBPM et inhibiteur. Il n'y a pas d'antidote pour le fondaparinux ou le danaparoiide.

→ Pour les AVK, le but est d'obtenir un INR inférieur à 1.5. Pour une neutralisation rapide, on utilise des concentrés des complexes prothrombiniques (CCP) à la dose de 25 UI/kg. On doit associer à ceux-ci de la vitamine K à la dose de 5 à 10mg pour obtenir une neutralisation plus prolongée dans le temps.

→ Pour les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, apixaban, rivaroxaban), il n'existe aucun antidote spécifique même si l'utilisation de facteur VII activé ou de CCP activé sont proposés. Le dabigatran est « dialysable ».

→ Pour les thrombolytiques, on utilise de l'aprotinine (inhibiteur de la plasmine) ou de l'acide epsilon-aminocaproïque (fixation irréversible du plasminogène).

3) Neutralisation de la lésion hémorragique

En fonction du type et la localisation de l'hémorragie, la réalisation d'une hémostase « ciblée » que ce soit par voie chirurgicale, endoscopique, ou endovasculaire doit être discutée.

En cas d'hémorragies mineures ou de surdosage simple en AVK (INR < 6), la simple suspension temporaire du traitement (associée ou non à une administration orale de vitamine K en cas de traitement AVK) est suffisante dans la majorité des cas.

B) Thrombopénie induite par l'héparine

Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) compliquent 0,5 à 1 % des traitements par l'héparine. Elles résultent de la sécrétion immune d'anticorps IgG reconnaissant les complexes

héparine-facteur-4-plaquettaire (PF4). Ces anticorps activent les plaquettes et cette activation génère des thromboses veineuses et/ou artérielles dans tous les territoires avec une prédilection pour les membres inférieurs. En l'absence de traitement spécifique, les TIH ont un taux de morbimortalité de près de 50%. Le diagnostic de TIH doit être systématiquement évoqué devant une thrombopénie d'apparition brutale ou très rapidement progressive, définie par une chute de 40 % du compte plaquettaire initial, survenant à partir du cinquième jour de traitement, quelle que soit l'héparine utilisée et sa dose. L'existence d'une complication thrombotique artérielle ou veineuse associée renforce la suspicion clinique de TIH. La confirmation du diagnostic de TIH repose sur la détection par ELISA des anticorps anti-PF4 (disponible en urgence) et sur les tests fonctionnels plaquettaires (non disponible en urgence) tels que le test d'agégation et le test de release de la sérotonine marquée.

En cas de forte suspicion ou de confirmation biologique d'une TIH, tout traitement par héparine doit être immédiatement suspendu et il est impératif de mettre en route un traitement anticoagulant substitutif : soit le danaparoïde qui possède une activité anti Xa soit l'argatroban qui possède une activité anti IIa. Les AVK sont contreindiqués à la phase initiale de la TIH en raison du risque de gangrène et/ou de nécrose cutanée.

Points clés

- Les accidents hémorragiques des anticoagulants représentent la 1^{ère} cause d'hospitalisation en urgence par iatrogénie en France.
- Les facteurs de risque hémorragique des anticoagulants dépendent non seulement de la nature et de l'indication du traitement mais aussi de nombreux facteurs liés aux patients (notion de patients à risque).
- Le traitement des accidents hémorragiques repose notamment sur la neutralisation par antagonisation (concentrés de complexes prothrombiniques pour les AVK).
- En cas de suspicion ou de confirmation biologique d'une TIH, tout traitement par héparine doit être immédiatement suspendu et un traitement de substitution antithrombotique doit être systématiquement prescrit.