

Chapitre 27 Item 326 – UE 10 – Prescription et surveillance des antithrombotiques

Accidents des anticoagulants

- I. **Antiagrégants plaquettaires**
 - II. **Héparines**
 - III. **Antivitamines K**
 - IV. **Nouveaux anticoagulants oraux (NACO) K**
 - V. **Thrombolytiques**
 - VI. **Accidents des anticoagulants**
-
-
-
-

Objectifs pédagogiques

Nationaux

- Connaître 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 secondaires et interactions des antithrombotiques.

CNEC

- Savoir classer les différents antithrombotiques par leur mode d'action.
- Connaître les principales indications des antiagrégants plaquettaires et tout particulièrement au cours de la maladie coronaire.

- Connaître les principales indications des anticoagulants et notamment les trois situations cliniques principales de prescription d'antivitamines K que sont la maladie veineuse thromboembolique, la fibrillation atriale et les prothèses valvulaires.
 - Connaître les deux principales indications des thrombolytiques que sont le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage de ST et l'embolie pulmonaire à haut risque.
 - Connaître les posologies de l'aspirine, du clopidogrel, de l'héparine non fractionnée, des principales héparines à bas poids moléculaire et des thrombolytiques dans leurs indications cardiovasculaires principales.
 - Connaître les principales contre-indications des antithrombotiques.
 - Savoir comment surveiller les traitements anticoagulants et thrombolytiques.
 - Connaître le traitement préventif et curatif des surdosages et des accidents hémorragiques liés à l'administration des différents types d'héparine.
 - Connaître la gravité des accidents thrombotiques artériels et veineux observés dans les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) de type II.
 - Savoir faire un diagnostic précoce de TIH de type II et connaître le traitement de substitution.
 - Connaître le traitement préventif et curatif des surdosages et des accidents hémorragiques liés à l'administration des antivitamines K.
 - Connaître les règles de prescription des antivitamines K permettant de diminuer le risque hémorragique.
 - Savoir évaluer le rapport bénéfice-risque d'un traitement anticoagulant.
-
-

Les événements cliniques de la maladie athérombotique sont dus le plus souvent :

- à une rupture de plaque d'athérome (ou plus rarement une érosion de plaque) qui va activer une réaction thrombotique et ainsi obstruer complètement (SCA ST+ ou AVC) ou incomplètement (SCA ST- ou AIT) une artère coronaire ou cérébrale ou une artère de membre inférieur (dans l'AOMI) ;
- ou bien à un phénomène embolique à partir d'une arythmie par fibrillation (stase sanguine : activation de la coagulation) ou d'un embole fibrinocruorique à partir d'une plaque athéromateuse évolutive (SCA ST- ; AIT ; AOMI).

Dans ce contexte, le traitement antithrombotique est un élément capital de la maladie athérombotique.

On peut globalement distinguer les :

- agents antiplaquettaires qui agissent sur l'hémostase primaire ;
- anticoagulants qui agissent sur la phase de la coagulation ;
- fibrinolytiques qui agissent en activant la fibrinolyse donc la destruction du caillot une fois que celui-ci a été formé.

I Antiagrégants plaquettaires

Les antiagrégants plaquettaires (AAP) sont très utilisés en cardiologie.

Ces médicaments ont pour cible les plaquettes, effecteurs essentiels de la phase primaire de la coagulation (fig. 27.1).

__Fig. 27.1

Les AAP : sites d'action.

A Aspirine

L'aspirine est le plus ancien des AAP.

Médicaments : Kardégic® (poudre), Aspegic® (poudre), aspirine UPSA® (gélule)...

1 Mode d'action

L'aspirine agit en inhibant la cyclo-oxygénase (la Cox 1 et à un moindre niveau la Cox 2).

Elle diminue le taux de thromboxane A2 qui est proagrégant.

Son effet sur la plaquette est irréversible.

L'aspirine possède beaucoup d'autres propriétés :

- les effets antalgiques et anti-inflammatoires (dose > 500 mg) sont utilisés ;
- l'effet anticancéreux (essentiellement sur les adénocarcinomes) est de mieux en mieux documenté.

2 Posologie

Les doses nécessaires pour obtenir l'effet AAP sont bien moindres que celles nécessaires pour obtenir un effet anti-inflammatoire ou antipyrétique.

La bonne dose d'aspirine chez le coronarien stabilisé est de 75 mg/j mais une dose plus importante de l'ordre de 300 mg est le plus souvent utilisée en dose d'attaque (tableau 27.1).

Tableau 27.1 Doses d'aspirine en fonction de l'indication.

Doses d'aspirine et situations	Dose de charge pour les SCA	Dose d'entretien coronaropathie ou l'AVC	Dose anti-inflammatoire ou antipyrétique
Aspirine	300 mg	75 mg/j	500 mg à 2 g/j

L'aspirine est rapidement active *per os* (quelques dizaines de minutes) mais peut s'administrer par voie intraveineuse.

L'aspirine est de plus en plus souvent associée à d'autres traitements très fréquemment prescrits chez le coronarien (avec une statine [Pravastatin®] ou avec le clopidogrel [Plavix®]).

3 Indications

Prévention secondaire de la coronaropathie quelle que soit sa présentation initiale, de l'artériopathie des membres inférieurs, des AVC. Le traitement doit durer « ad vitam ».

Prévention primaire de la coronaropathie et des AVC chez les sujets à risque. Cette indication est de plus en plus discutée.

4 Surveillance

Il n'existe pas de test biologique fiable et utilisable en routine pour surveiller l'efficacité de l'aspirine.

Des tests existent au lit du malade (*verify now*) ou au laboratoire (test d'agrégation plaquettaire), mais ils ne sont pas totalement validés.

5 Effets indésirables essentiels

Les effets indésirables essentiels sont représentés par les saignements et les intolérances gastriques ; raison pour laquelle on associe de plus en plus fréquemment une protection gastrique (inhibiteur de la pompe à protons) dans les situations à risque.

De très rares « allergies » peuvent exister. Leur suspicion est beaucoup plus fréquente que les formes avérées. Le syndrome de Widal associe asthme, polyposé nasale et allergie à l'aspirine.

6 Situations à risque hémorragique et aspirine

En cas d'arrêt de l'aspirine justifié par la crainte d'une hémorragie, il existe un risque d'événement athérotrombotique. Les règles de la bonne gestion du traitement antiplaquettaire sont les suivantes :

- après un SCA, il faut retarder au minimum de 6 semaines (stent nu) et de 3–6 mois (stent actif) tout acte invasif non urgent à risque hémorragique ;
- pour de très nombreux actes à risque hémorragique (chirurgie/fibroscopie/biopsie...) l'aspirine ne doit pas être arrêtée. De nombreuses conférences de consensus de spécialités (chirurgiens dentistes/rhumatologues/gastro-entérologues) acceptent cette règle ;
- quand le risque hémorragique est très important (chirurgie ORL, urologique, neurologique), l'aspirine ne doit être arrêtée que sur une très courte durée : 5 jours, et reprise tout de suite après l'acte.

B Thiénopyridines et ticagrelor

Médicaments : ticlopidine (Ticlid®), clopidogrel (Plavix®), prasugrel (Efient®), ticagrelor (Brilique®).

1 Mode d'action

Il s'agit d'une classe d'AAP qui agit en bloquant la voie de l'ADP par blocage d'un récepteur plaquettaire appelé P2Y₁₂.

Les effets des médicaments de cette classe sont additifs de ceux de l'aspirine.

Ils ont permis d'incontestables progrès dans les situations à haut risque de thrombose en particulier coronaires.

La ticlopidine, médicament le plus ancien, n'est pratiquement plus utilisée du fait d'effets indésirables hématologiques graves qui nécessitaient la surveillance de la NFS (agranulocytose).

Le clopidogrel a été longtemps le chef de file de cette classe.

Il s'agit d'une prodrogue. C'est son métabolite qui est le médicament actif. Ce métabolisme passe par la voie du cytochrome P450, et en particulier par le CYP2C19. Chez 15 à 25 % des patients, le métabolisme du clopidogrel se fait mal, et le médicament n'est pas ou trop peu actif. Par ailleurs, certains médicaments qui interfèrent avec le cytochrome P450 peuvent limiter son effet.

Le prasugrel est aussi un inhibiteur du récepteur P2Y12. C'est une prodrogue qui nécessite cependant beaucoup moins de métabolisation avant d'être actif.

Le ticagrelor fait partie d'une famille voisine (cyclopentyl-triazolo-pyrimidines) mais agit aussi comme un antagoniste sélectif du récepteur P2Y12 de l'ADP.

Il ne nécessite pas de métabolisation pour être actif. Son effet serait réversible.

Prasugrel et ticagrelor ont un effet antiplaquettaire plus puissant et plus rapide que le clopidogrel (en moyenne 70 à 80 % d'inhibition plaquettaire contre 40 à 50 % pour le clopidogrel).

2 Posologies (tableau 27.2)

Le clopidogrel est donné à une dose de charge de 300 à 600 mg, puis le plus souvent à des posologies quotidiennes de 75 mg en une prise par jour (cp à 300 et à 75 mg).

Tableau 27.2 Posologies des thiénopyrines et du ticagrelor.

	Dose de charge	Dose d'entretien	Nb de prise par jour
Clopidogrel	300–600 mg	75 mg	1
Prasugrel	60 mg	10 mg	1
Ticagrelor	180 mg	90 mg × 2	2

Le prasugrel est donné à une dose de charge à 60 mg/j puis à 10 mg/j en une prise par jour (cp à 10 mg ; des cp de 5 mg existent dans beaucoup de pays mais pas en France).

Le ticagrelor est prescrit à 180 mg en dose de charge puis 90 mg/j \times 2/j.

3 Indications

Les indications de chacun de ces AAP sont inhérentes aux études cliniques qui ont été conduites et qui ont pu démontrer un intérêt dans telle ou telle pathologie. Toutes ces molécules ne sont pas « interchangeables ». Ces indications sont évolutives.

Le clopidogrel est indiqué dans les syndromes coronariens aigus (SCA) et après angioplastie coronaire en association avec l'aspirine, pour une durée de 3 à 12 mois.

Il peut remplacer l'aspirine lorsque cette dernière est mal tolérée mais des indications de remplacement abusives trop nombreuses sont à l'origine d'une surveillance particulière par les caisses d'assurance maladie (prix de l'aspirine 10 centimes/j, prix du clopidogrel 80 centimes/j).

Le prasugrel est indiqué dans les SCA qui ont été traités par angioplastie.

Le ticagrelor est indiqué dans les SCA.

Dans le SCA, clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor sont associés à l'aspirine pendant une durée maximale de 12 mois.

4 Surveillance

Il n'existe pas de test biologique fiable utilisable en routine pour surveiller l'efficacité des thiéno-pyridines ou du ticagrelor (certains tests existent mais ne sont pas utilisables dans la vie de tous les jours).

5 Précautions. Effets indésirables

Contre-indication absolue : le prasugrel comporte un risque hémorragique cérébral qui le contre-indique chez les sujets ayant des antécédents d'accident cérébral (hémorragique ou ischémique).

Contre-indications relatives : les sujets de moins de 60 kg et ceux de plus de 75 ans étant les plus susceptibles de saigner, ils constituent une contre-indication relative au prasugrel.

L'effet adénosine du ticagrelor par lequel le médicament est actif peut être responsable de dyspnée gênante et de bradycardie, réversible à son arrêt.

C Anti-GPIIb-IIIa

Médicaments : abciximab (Reopro®), eptifibatide (Integrilin®), tirofiban (Agrastat®).

La glycoprotéine Iib-IIIa est un récepteur de la plaquette qui permet son adhésion au fibrinogène (constituant une des phases essentielles d'élaboration du thrombus).

Les anti-GPIIb-IIIa bloquent ce récepteur.

Ces traitements efficaces ne sont utilisés que par voie veineuse sur de très courtes périodes.

Ils sont réservés à des conditions très particulières, en particulier en salle d'angioplastie lors des dilatations coronaires à haut risque de thrombose, et sont de moins en moins utilisés depuis l'avènement des nouvelles AAP.

Le risque hémorragique est important.

L'abciximab est responsable de thrombopénies (4 %).

Leur coût est élevé.

D Dipyridamole (Persantine®)

AAP peu puissant peu ou plus utilisé en cardiologie.

Il inhibe la captation d'adénosine avec paradoxalement des effets adénosine qui seraient dus à une sensibilité accrue à l'adénosine endogène.

Il est le plus souvent associé à l'aspirine en prévention secondaire des AVC.

II Héparines

A Médicaments

On distingue :

- l'héparine standard non fractionnée (HNF) : héparine par voie intraveineuse et calciparine (voie sous-cutanée) ;
- les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) : enoxaparine (Lovenox®), tinzaparine (Innohep®), nadroparine (Fraxiparine®), daltéparine (Fragmine®), qui correspondent à une fraction plus réduite de la chaîne d'héparine ;
- des « apparentés » comme le fondaparinux (Arixtra®), le danaparoïde (Orgaran®), ou la bivalirudine (Angiox®).

B Mode d'action et pharmacologie

L'HNF et les HBPM agissent en activant un anticoagulant physiologique présent dans le sang qui est l'**antithrombine**.

Le fondaparinux est un anti-Xa.

- Après injection intraveineuse l'effet anticoagulant de l'HNF est immédiat.

La demi-vie de l'HNF est de l'ordre d'1 heure à 1 heure 30.

Le maintien de l'activité anticoagulante désirée est donc obtenu soit en perfusant l'HNF en continu (seringue autopousseuse), soit en pratiquant plusieurs injections sous-cutanées dans le nycthémère (× 2 ou × 3 pour la calciparine).

- Les HBPM qui ont une demi-vie plus longue s'administrent par voie sous-cutanée en une ou deux fois par jour en fonction de leur demi-vie.

Un bolus pour obtention d'un effet anticoagulant immédiat peut se faire par voie intraveineuse.

Le fondaparinux qui a une demi-vie longue s'administre par voie intraveineuse ou sous-cutané une seule fois par jour.

L'HNF est éliminée en grande partie par une fixation sur les protéines, les cellules endothéliales et les macrophages, et pour une petite partie par le rein, alors que les HBPM et le fondaparinux sont essentiellement éliminés par le rein.

Les HBPM ainsi que le fondaparinux sont donc contre-indiqués lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Pour l'héparine standard, il existe un antidote qui est le sulfate de protamine qui doit être administré par voie intraveineuse. Il neutralise instantanément l'action de l'héparine non fractionnée. Cet antidote est beaucoup moins efficace pour les héparines de bas poids moléculaire (tableau 27.3).

Tableau 27.3 Caractéristiques des différentes héparines et apparentés.

	Action par antithrombine	Élimination par le rein	Demi-vie	Antidote
HNF	Oui	+	1 h 30	Oui (sulfate de protamine)
HBPM	Oui	+++	8 à 24 h	Sulfate de protamine mais peu efficace
Fondaparinux	Non	+++	17-21 h	Non

C Posologie

Les posologies curatives de l'héparine standard pour obtenir un effet anticoagulant rapide sont de l'ordre de 80 UI/kg (environ 5 000 UI en bolus pour un poids de 70 kg), puis de 18 UI/kg/h (30 000 UI/24 h à la seringue autopousseuse).

Les posologies curatives des HBPM sont fonction du poids du sujet ($100 \text{ U anti-Xa/kg} \times 2/\text{j}$), par exemple $0,8 \text{ mL} \times 2$ pour l'énoxaparine pour un poids de 80 kg. Ceci implique d'obtenir le poids du malade avec la plus grande précision.

D Surveillance

L'effet thérapeutique de l'HNF se mesure par le temps de céphaline activée (TCA) qui doit être prolongé entre deux à trois fois par rapport à celui du témoin et/ou par l'activité anti-Xa (entre 0,5 et 0,8/mL).

Le premier TCA doit être fait vers la 5^e heure après la situation du traitement.

Les doses d'héparine sont adaptées par rapport à ce TCA qui sera surveillé au moins une fois par jour (tableau 27.4).

Tableau 27.4 Ajustement des doses d'héparine i.v.

TCA (seconde)	Chgt (dose/24 h)	Action supplémentaire
< 45	+ 6 000 U	Bolus 5 000 U
46–54	+ 3 000 U	/
55–85	0	/
86–110	– 3 000 U	Stop SAP 1 h
> 110	– 6 000 U	Stop SAP 1 h

Sauf exception, l'activité thérapeutique des HBPM n'a pas besoin d'être mesurée si elle est prescrite de façon correcte en fonction du poids et en l'absence d'insuffisance rénale.

Dans les cas où cela peut être nécessaire (âge avancé, insuffisance rénale modérée, petit poids ou

obésité), il faut la mesurer 3 à 4 heures après l'injection (si 2 injections/j), 4 à 6 heures après l'injection (si 1 injection/jour), après la deuxième ou troisième injection.

E Indications

Les héparines sont des anticoagulants d'action rapide, utilisées dans toutes situations où une anticoagulation urgente est nécessaire :

- traitements des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ;
- troubles du rythme nécessitant un traitement anticoagulant, le plus souvent en attente de l'efficacité des anticoagulants oraux ;
- syndrome coronarien aigu.

Les HBPM sont largement utilisées en prévention de la thrombose veineuse en contexte chirurgical ou médical à risque thromboembolique.

F Effets indésirables de l'héparinothérapie

Le principal effet indésirable lié à l'effet recherché reste **les complications hémorragiques**.

Les **thrombopénies induites par l'héparine** (TIH) (voir p. 415) sont une complication classique mais rare de l'héparinothérapie, il s'agit d'un phénomène immuno-allergique.

Une ostéoporose, une alopécie, une élévation des transaminases, un priapisme, une insuffisance surrénalienne aiguë sont des complications rares des héparines.

G Héparinoïdes et apparentés

Danaparoïde : Orgaran®

L'Orgaran® est essentiellement utilisé chez les patients présentant ou ayant présenté une TIH et qui ont une nécessité de traitement anticoagulant.

Le principe est de substituer l'héparine, qui aura induit la TIH, par un autre anticoagulant s.c. ou i.v. non allergisant afin de couvrir la période à risque de complications thrombotiques et/ou en attendant l'efficacité des AVK qui auraient été introduits (voir p. 415).

Les posologies de l'Orgaran® sont complexes et ne nécessitent pas d'être connues dans le cadre de l'ECN.

Bivalirudine : Angiox®

La bivalirudine est un anticoagulant i.v. essentiellement utilisé lors des angioplasties coronaires. Bien que son efficacité soit démontrée, ce médicament est peu utilisé en France.

III Antivitamines K

A Médicaments

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants administrables par voie orale et utilisables pour des traitements de longue durée.

Le plus utilisé dans le monde est la warfarine (Coumadine®) qui devrait rester l'AVK de référence.

La fluindione (Previscan®) est très utilisée en France.

L'acénocoumarol (Sintrom®) a l'inconvénient de devoir s'administrer en théorie en deux fois par jour.

B Mode d'action

Les antivitamines K bloquent au niveau hépatique la synthèse des facteurs II-VII-IX et X de la coagulation. Ils inhibent aussi la synthèse de la protéine C et de la protéine S qui sont deux anticoagulants physiologiques circulants.

Les AVK ont un délai d'action long inhérent à la demi-vie longue de certains cofacteurs vitamine K dépendants comme le facteur IX (90 heures). Leur pleine efficacité nécessite donc trois à cinq jours de prise.

La Coumadine® et la fluindione sont des AVK de demi-vie longue, l'acénocoumarol est un AVK de demi-vie courte (tableau 27.5).

Tableau 27.5 Principaux médicaments AVK.

AVK	Demi-vie	Durée effet	Comprimé
Pharmacologie			
Coumadine®	35–45 h	96–120 h	2 et 5 mg
Fluindione	30 h	48 h	20 mg
Sintrom®	8–9 h	36–48 h	4 mg
Mini-sintrom®			1 mg

C Relais héparine-AVK

Les AVK ne pouvant être efficaces rapidement, ils doivent être dans la majorité des cas précédés par un traitement par héparine (HNF, HBPM ou fondaparinux).

Dans ce schéma, sauf exception, l'introduction de l'AVK doit se faire précocement dès J1, sachant que l'AVK ne sera pas efficace avant 4 à 6 jours (fig. 27.2).

__Fig. 27.2

Bonne conduite du traitement antithrombosant dans l'EP.

Cette introduction précoce de l'AVK permet de :

- raccourcir la durée du traitement par héparine et donc l'hospitalisation ;
- diminuer l'incidence des TIH.

Les deux conditions d'arrêt de l'héparine sont :

- au moins 4 à 5 jours de chevauchement ;
- 2 INR efficaces à 24 heures d'intervalle.

D Surveillance au long cours

La surveillance de l'effet thérapeutique des antivitamines K se fait par la mesure de l'INR (*international normalized ratio*). La valeur normale sans traitement de l'INR est de 1, la valeur cible de l'INR pour un patient qui sera correctement anticoagulé par AVK se situera pour la plupart des indications entre 2 et 3. Il existe de rares indications où l'INR doit être plus élevé mais ceci est du domaine des spécialistes (prothèses valvulaires mécaniques par exemple).

La surveillance de l'INR doit être très rigoureuse lors de l'instauration du traitement afin d'éviter un sous-dosage mais surtout un surdosage. Elle sera espacée au fur et à mesure de l'équilibration du traitement mais doit se faire au minimum une fois par mois lors des traitements au long cours (fig. 27.3 et fig. 27.4).

__Fig. 27.4

Délai d'action des AVK.

__Fig. 27.3

Fréquence de surveillance des INR.

Une éducation thérapeutique pour faire participer le malade à son traitement est indispensable (éviter les coprescriptions, connaître les seuils d'alerte des résultats d'INR, faire appel si saignement, prévenir tout médecin de ce traitement au long cours...).

Les AVK possèdent deux antidotes qui sont :

- le PPSB (initiale des 4 facteurs de la coagulation vitamine K dépendant déprimés par les AVK) qui agit très rapidement ; et/ou
- la vitamine K qui antagonise leurs effets en quelques heures.

Les AVK sont tératogènes et donc contre-indiqués lors de la première partie du premier trimestre de la grossesse.

E Posologie

Il n'existe pas de dose prédéfinie certaine pour obtenir l'efficacité thérapeutique recherchée.

La dose de départ est une dose « d'approche » (les doses moyennes approximatives efficaces pour chaque AVK sont connues) : 5 à 7 mg de Coumadine® et 10 à 20 mg de fluindione.

La dose de croisière doit être adaptée en fonction des INR obtenus.

Les AVK sont très liés aux protéines plasmatiques, tout traitement qui vient s'y fixer à leur place pourra interférer.

Le métabolisme des AVK peut être accéléré ou ralenti par des coprescriptions.

Certains traitements dont on connaît la grande interférence avec les AVK sont strictement contre-indiqués, le miconazole (Daktarin®), la phénylbutazone (Butazolidine®).

F Indications

- Fibrillation atriale.
- Traitement et prévention des TVP et de l'EP.
- Patients porteurs de valve cardiaque mécanique.
- Certaines complications de l'infarctus du myocarde (anévrisme du ventricule gauche, thrombus) ou de l'insuffisance cardiaque.

G Situations à risque hémorragique et AVK

Les patients traités par AVK peuvent avoir besoin de bénéficier d'un geste à risque hémorragique.

Dans ces conditions, les règles sont :

- la plupart des gestes (à risque hémorragique modéré) peuvent se faire sans interruption de l'AVK (petite chirurgie/soins dentaires/certaines ponctions biopsies...) en vérifiant préalablement que l'INR soit dans la limite basse de la fourchette ;
- lorsque le risque hémorragique est plus important, on peut :
 - arrêter l'AVK pendant 3 à 4 jours afin de tendre à normaliser l'INR le jour de la procédure et reprendre le traitement le soir même. Ceci est indiqué pour une TVP ou une EP au-delà du troisième mois du traitement ou pour une FA à faible risque embolique,
 - faire un relais par héparine en arrêtant l'AVK 4 à 5 jours avant et en le reprenant après l'acte (sous couverture par héparine le temps que l'INR soit efficace). Ceci est indiqué pour une TVP ou une EP récente (< 3 mois), pour une FA à risque embolique élevé ou chez les porteurs de valves mécaniques ;

- les relais par héparines, s'ils peuvent paraître rassurants, sont en fait source de complications tant hémorragiques que thrombotiques et ne doivent pas être systématiques (tableau 27.6).

Tableau 27.6 Recommandations HAS : conduite à tenir pour des actes programmés à risque hémorragique chez des patients sous AVK.

Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie)	
FA sans antécédent embolique MTEV à risque modéré	Valves mécaniques (tout type) FA avec antécédent embolique MTEV à haut risque ^a
Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine Reprise des AVK dans les 24–48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé ^b	Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative Reprise des AVK dans les 24–48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé ^b

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; FA : fibrillation atriale.

a TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique ($n \geq 2$, au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas. b L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6^e heure postopératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6^e heure, dans les

situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

IV Nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

A Mode d'action

Les nouveaux anticoagulants oraux sont des antithrombotiques qui inhibent le facteur II ou le facteur X (anti-IIa ou anti-Xa).

Leur développement a été favorisé par la difficulté à la gestion des AVK.

B Médicaments

Actuellement trois de ces nouveaux anticoagulants oraux ont une autorisation de mise sur le marché : le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®). D'autres sont en cours de développement.

Ces nouveaux anticoagulants oraux sont de prescription facile, ils diffèrent cependant dans leurs propriétés pharmacologiques.

Le dabigatran est éliminé essentiellement par le rein, ce qui le contre-indique chez tous les patients avec une fonction rénale altérée.

Le rivaroxaban a une élimination rénale de l'ordre de 33 %.

L'apixaban a une élimination rénale de 22 %.

L'évaluation de la fonction rénale reste un impératif à l'institution du traitement puis régulièrement dans le suivi.

Compte tenu de leur demi-vie différente, le nombre de prise par jour diffère (deux fois par jour pour le dabigatran et l'apixaban, une fois par jour pour le rivaroxaban).

Des interférences médicamenteuses existent avec tous les NACO et doivent être connues, d'autant plus qu'il n'y a pas, contrairement aux AVK, de moyen biologique simple de quantifier une augmentation ou une diminution de leur effet.

L'efficacité de ces NACO est rapide (environ 2 heures après la première ingestion).

Un patient vu en consultation pour une indication établie (TVP ou EP ou FA) peut recevoir le NACO et sera tout de suite efficacement anticoagulé (fig. 27.5).

__ Fig. 27.5

Modifications de l'institution d'un traitement AC.

Ce bouleversement de l'institution d'un traitement anticoagulant ne doit pas pour autant faire galvauder leurs indications.

C Surveillance (tableau 27.7)

Il n'existe pas actuellement de test biologique qui puisse de façon fiable vérifier l'efficacité thérapeutique de ces anticoagulants oraux.

Tableau 27.7 Avantages et inconvénients des NACO.

Avantages des NACO versus AVK	Inconvénients des NACO versus AVK
Action rapide <i>per os</i>	Accumulation possible si insuffisance rénale
Pas de surveillance biologique de l'effet	Pas d'antidote (à ce jour)
Moins d'hémorragie intracrânienne	Vérification difficile de la compliance
Simplicité de mise en route du traitement	

En revanche, la plupart des tests de coagulation (TCA/TP/INR...) sont perturbés par la prise de NACO. Ceci est important à savoir pour éviter de fausses interprétations.

Il n'existe pas actuellement d'antidote spécifique.

D Indications et posologies (tableaux 27.8 et 27.9)

Les indications actuelles sont différentes en fonction de chaque molécule et évolutives.

Tableau 27.8 Propriétés, posologies et indication des NACO.

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
Mode d'action	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa
Élimination rénale	80 %	33 %	22 %
Posologie en prévention TVP-EP en orthopédie	110 mg × 2/j ou 75 mg × 2/j	10 mg × 1/j	2,5 mg × 2/j
Posologie pour la FA non valvulaire	110 ou 150 mg × 2/j	15 ou 20 mg/j × 1/j	5 mg × 2/j
Posologie pour la TVP-EP	En cours d'AMM	15 mg × 2 pendant 21 jours puis 20 mg × 1/j	En cours d'AMM
Posologie en post- SCA	Pas d'AMM	2,5 mg × 2/j	Pas d'AMM

Tableau 27.9 Récapitulatif sur les surveillances biologiques de l'efficacité des différents traitements antithrombotiques en curatif.

AAP	Pas de surveillance en routine
HNF	TCA et héparinémie à H5 puis 1/j
HBPM	Pas de surveillance (posologie par rapport au poids)
Fondaparinux	Pas de surveillance
AVK	INR
NACO	Pas de surveillance

Les posologies sont très variables en fonction de chaque indication.

V Thrombolytiques

A Médicaments et mode d'action

Les thrombolytiques sont des médicaments qui ont pour objectif de lyser les caillots déjà constitués. Ce sont des activateurs de la fibrinolyse physiologique et en particulier du plasminogène.

La streptokinase et l'urokinase sont les premiers thrombolytiques qui ont été commercialisés.

L'urokinase comporte un risque allergique.

L'altéplase (Actilyse®), le reteplase (Rapilysin®), le ténecteplase (Métalyse®) sont des thrombolytiques de nouvelle génération. La demi-vie de la ténecteplase est relativement longue permettant une administration simplifiée en un seul bolus intraveineux.

B Indications

Ces médicaments sont administrés par voie intraveineuse dans des conditions très précises :

- l'infarctus du myocarde datant de moins de 6 à 12 heures lorsqu'il n'y a pas de possibilité d'angioplastie (essentiellement en France par les SAMU en préhospitalier) ;

- l'accident vasculaire cérébral vu dans les 4 h 30 après exclusion d'une cause hémorragique ;
- l'embolie pulmonaire grave (voir chapitre embolie pulmonaire).

C Surveillance

Leur efficacité s'accompagne d'un risque hémorragique important qui doit faire « peser » leur indication. Le risque d'hémorragie intracérébrale est de l'ordre de 0,7 à 1 %.

Lors d'un traitement par thrombolytique les tests classiques de la coagulation (TCA/TP) seront perturbés pendant toute la durée de l'effet du médicament.

La surveillance des saignements cliniques et infracliniques est de rigueur (point de ponction artériel/voie veineuse/sonde urinaire...).

Un groupage sanguin systématique afin d'éviter une perte de temps en cas de saignement grave est justifié.

D Contre-indications

Les contre-indications sont particulièrement importantes à respecter. Elles consistent logiquement en toutes circonstances qui pourraient accentuer le risque de saignement : certaines de ces situations peuvent être « contournées » lorsque le risque vital est en jeu (EP massive) :

- allergie connue au produit ;
- patients ayant un risque hémorragique accru : trouble de la coagulation congénital ou acquis, thrombopathie sévère, thrombopénie sévère... ;
- poussée ulcéreuse (< 6 mois) ;
- intervention de chirurgie générale (< 10 jours) ;
- intervention de chirurgie vasculaire (< 1 mois) ;
- traumatisme grave ou ponction récente de gros vaisseaux non compressibles ;

- réanimation cardiopulmonaire prolongée ;
- anévrisme ou malformation artérielle ou veineuse, malformation vasculaire cérébrale ;
- HTA non contrôlée (> 200 mmHg) ;
- AVC étendu (< 6 mois) ;
- traitement associé par AVK ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- péricardite aiguë ;
- endocardite aiguë ou subaiguë ;
- grossesse.

VI Accidents des anticoagulants

A Accidents liés à l'administration d'héparines

1 Accident hémorragique lié à l'héparine

Fréquence

La fréquence des accidents hémorragiques au cours d'un traitement par héparine varie de 1 à 4 % lors d'un traitement curatif, et de 1 à 2 % lors d'un traitement préventif.

Les facteurs associés à la survenue d'un accident hémorragique sont l'âge, le sexe féminin, un faible poids corporel, l'intensité et la durée de l'anticoagulation.

Les comorbidités suivantes sont également susceptibles de favoriser la survenue d'un accident hémorragique :

- pathologie digestive ou cérébrale à risque hémorragique ;
- insuffisance hépatocellulaire ;
- traumatisme ou chirurgie récente ;
- thrombopénie ;
- troubles congénitaux de la coagulation à risque hémorragique ;

- *insuffisance rénale* surtout pour les HBPM.

L'administration associée d'un autre antithrombotique (AVK, antiagrégants plaquettaires) augmente le risque.

Tableau clinique

- Surdosage biologique asymptomatique : TCA > 3 fois le témoin ou héparinémie élevée pour les HNF, activité anti-Xa élevée pour les HBPM.
- Anémie typiquement microcytaire ferriprive sans hémorragie apparente.
- Hématome ou hémorragie extériorisée grave ou non grave.

Traitement préventif des accidents hémorragiques liés aux héparines

Le respect des règles de prescriptions des héparines est l'élément fondamental de la prévention des accidents hémorragiques liés aux héparines :

- adaptation correcte des doses en fonction du poids ;
- surveillance quotidienne du TCA en cas de traitement par HNF ;
- contre-indication des HBPM en cas d'insuffisance rénale sévère ;
- prescription prudente des HBPM chez les sujets âgés du fait de leur fonction rénale souvent altérée ;
- respect des contre-indications pouvant entraîner un risque hémorragique.

Conduite à tenir en cas d'accidents hémorragiques liés aux héparines

- Évaluation de la gravité : examen clinique, recherche de signes de choc hémorragique, dosage hémoglobine et hématocrite.
- En cas d'accident mineur : adaptation des posologies et surveillance clinique et biologique.
- En cas d'accident majeur :

- mettre en balance le risque hémorragique et le risque entraîné par l'arrêt du traitement anticoagulant (chez les porteurs de valve mécanique, par exemple) ;
- remplissage intraveineux par des macromolécules puis compensation des pertes sanguines par transfusion de concentrés de culots globulaires si nécessaire ;
- évaluer l'intérêt de l'administration de l'antidote de l'héparine : *le sulfate de protamine*.

2 Thrombopénies induites par les héparines (TIH)

Définition et généralités

On distingue deux types de thrombopénies survenant chez des patients traités par HNF ou HBPM :

- la thrombopénie de type I (thrombopénie précoce), bénigne, d'origine non immune et d'apparition précoce sans complication thrombotique et régressant malgré la poursuite du traitement par l'héparine ;
- la thrombopénie de type II, potentiellement grave, d'origine immune et en règle générale d'apparition plus tardive vers J7–J10, qui est la thrombopénie immuno-allergique à l'héparine (ou TIH).

La TIH est induite par des anticorps qui reconnaissent dans la plupart des cas le facteur 4 plaquettaire (PF4) modifié par l'héparine. En découle une activation plaquettaire intense, ainsi qu'une activation de la coagulation pouvant aboutir paradoxalement à des thromboses veineuses et/ou artérielles.

Le risque de la TIH est donc thrombotique et non hémorragique (sauf CIVD associée).

La thrombopénie résulte de l'activation des plaquettes et de la phagocytose des plaquettes sensibilisées par les anticorps.

Épidémiologie

- La véritable incidence de la TIH est méconnue. De l'ordre de 1 à 3 % pour les plus pessimistes. Sa gravité mérite néanmoins qu'elle soit bien connue.
- La fréquence des TIH chez les patients traités par HNF est plus élevée en milieu chirurgical qu'en milieu médical.
- La fréquence est plus élevée en chirurgie cardiaque et orthopédique.
- Les TIH chez les patients traités par HBPM sont plus rares mais possibles (fréquence très inférieure à 1 %).
- Le délai de survenue de la TIH est typiquement de 5 à 8 jours, après le début de l'héparinothérapie. *Ce délai peut être plus court (dès le premier jour du traitement) chez des patients ayant été exposés à l'héparine dans les trois mois précédents.* Il peut aussi être plus long, notamment avec les HBPM (pouvant atteindre plus de trois semaines).

Tableau clinique

Selon la Haute Autorité de santé (HAS), le diagnostic de TIH doit être évoqué devant :

- *numération plaquettaire* $< 100\ 000/mm^3$ (ou 100 giga/L) et/ou une chute relative des plaquettes sur deux numérations successives (de 30 à 50 % selon les recommandations) sous traitement par héparine ;
- *apparition de thromboses veineuses ou artérielles sous traitement par héparine ;*
- *résistance à l'héparinothérapie* et/ou extension du processus thrombotique initial ;
- survenue d'une thrombose ou d'une thrombocytopénie peu après l'arrêt de l'héparine.

La thrombopénie est comprise entre 30 et 70 giga/L chez 80 % des patients.

Une coagulopathie de consommation (CIVD)³ est rapportée dans 10 à 20 % des cas.

Les thromboses veineuses profondes sont les plus fréquentes.

Les thromboses artérielles peuvent toucher l'aorte abdominale et ses branches. Lorsqu'une embolectomie est pratiquée, *l'aspect de thrombus blanc* (riche en plaquettes) est très caractéristique d'une TIH.

Les complications neurologiques surviennent chez 9,5 % des patients (accidents vasculaires cérébraux ischémiques, thromboses veineuses cérébrales...).

La peur de la TIH est à l'origine de la surveillance de la numération plaquettaire demandée en France depuis longtemps (numération plaquettaire avant traitement, puis 2 fois par semaine à partir du 5^e jour). Cette surveillance n'ayant pas fait la preuve de son efficacité est actuellement remise en question au moins avec les HBPM (incidence de TIH beaucoup plus faible).

Conduite à tenir devant une suspicion de TIH

- Confirmer la thrombopénie par prélèvement sur tube citraté et/ou prélèvement capillaire et contrôle sur lame (éliminer une thrombo-agglutination).
- Éliminer une autre cause de thrombopénie (infectieuse, médicamenteuse, CEC).
- Test immuno-enzymatique (ELISA) à la recherche d'anticorps anti-PF4 (leur valeur prédictive négative est meilleure que leur valeur prédictive positive) ou tests fonctionnels d'activation plaquettaire avec des plaquettes de volontaires sains.

La décision d'arrêter l'héparine et de la remplacer par un autre antithrombotique d'action immédiate doit être prise dès qu'il y a suspicion de la TIH et ne peut attendre les résultats de la biologie.

Conduite à tenir :

- hospitalisation : rechercher une complication thrombotique infraclinique ;
- arrêt de toute source d'héparine (attention aux flushs héparinés des cathéters artériels).

Si le patient ne présente pas d'indication de traitement anticoagulant à doses dites curatives :

- traitement par danaparoïde sodique systématique au moins à dose prophylactique et au minimum jusqu'à correction de la numération plaquettaire ;
- envisager le relais par AVK (début à petite dose) en cas de prévention prolongée ;
- les *hirudines*, lépirudine (Refludan®) et désirudine (Revasc®) sont un autre traitement de substitution mais moins souvent utilisées ;
- numération plaquettaire au moins une fois par jour jusqu'à normalisation de la numération plaquettaire. *La cinétique de la numération des plaquettes (dont la normalisation doit intervenir en quelques jours) après arrêt de l'héparine est le meilleur argument pour confirmer la TIH ;*
- déclaration obligatoire au centre régional de pharmacovigilance ;
- délivrance d'une « carte de TIH » au patient qui notifie cet antécédent.

Si le patient présente une thrombose artérielle ou veineuse :

- traitement par danaparoïde sodique ou lépirudine à doses curatives ;
- idem pour le reste.

Prévention

La *prévention primaire* des TIH repose sur trois principes :

- durée d'utilisation des héparines la plus courte possible avec relais précoce par AVK ou utilisation des NACO lorsque AMM ;
- utilisation préférentielle des HBPM ou du fondaparinux dans les indications démontrées.

B Accidents liés aux antivitamines K

1 Accidents hémorragiques liés aux antivitamines K

Fréquence

- 600 000 patients environ sont traités par AVK en France, soit 1 % de la population.

- Les AVK sont la *première cause iatrogène d'hospitalisation* avec 13 % des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux.

Il faut distinguer les surdosages constatés par la surveillance biologique (sans saignement) et les surdosages qui se démasquent par un saignement.

Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique

- Le plus souvent, prise en charge ambulatoire.
- La prise en charge est fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible (tableau 27.10).
- La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.
- Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.
- En cas de persistance d'un INR au-dessus de la fourchette thérapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites.
- La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

Tableau 27.10 Conduite à tenir en cas de surdosage en AVK chez un patient asymptomatique (recommandations HAS).

INR mesuré	INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible 3 (fenêtre 2,5–3,5 ou 3–4,5)
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K Adaptation de la posologie	
4 < INR < 6	Saut d'une prise	Pas de saut de prise

	<p>Pas d'apport de vitamine K</p> <p>Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement</p>	<p>Pas d'apport de vitamine K</p> <p>Adaptation de la posologie</p>
6 < INR < 10	<p>Arrêt du traitement par AVK</p> <p>1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i></p> <p>Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement</p>	<p>Saut d'une prise</p> <p>Un avis spécialisé (ex : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i></p> <p>Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement</p>
INR > 10	<p>Arrêt du traitement par AVK</p> <p>5 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 ampoule buvable forme adulte)</p> <p>Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement</p>	<p>Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation sont recommandés</p>

Conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques

- Définition d'une hémorragie grave
 - Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.

- Instabilité hémodynamique (collapsus).
- Nécessité d'un geste hémostatique (ou chirurgical).
- Nécessité de transfusion de culots globulaires.
- Hémorragie de localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est considérée comme non grave.

- Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave
 - Une prise en charge ambulatoire est le plus souvent réalisable en cas d'hémorragie rapidement contrôlable.
 - Mesure de l'INR réalisée en urgence.
 - En cas de surdosage, les mêmes mesures de correction de l'INR que celles décrites précédemment sont recommandées (cf. [tableau 27.10](#)).
 - La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.
- Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave
 - Prise en charge hospitalière. Arrêt des AVK.
 - Mesure de l'INR en urgence. Mais mise en route du traitement sans attendre le résultat.
 - Utilisation des antidotes :
 - Assurer le traitement habituel d'une hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires...). La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical ou endoscopique doit être rapidement évaluée.
 - Surveillance biologique :
 - Repeser l'indication ultérieure des AVK. Si nécessité de traitement anticoagulant impérative : relais par héparine en attendant.

- la *vitamine K* qui nécessite quelques heures de délai d'action ;
- les *concentrés de complexes prothrombiniques* (CCP, aussi appelés PPSB, Kaskadil® et Octaplex®), délai d'action très bref mais action courte donc nécessité de vitamine K concomitante.
- réalisation d'un INR 30 minutes après administration du CCP ;
- si l'INR reste > 1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR est recommandée ;
- mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis 1/j pendant la période critique.

Conduite à tenir chez le polytraumatisé

- Mesure de l'INR en urgence.
- La même conduite est recommandée que celle à tenir devant les hémorragies graves ou non graves selon la gravité et la nature du traumatisme.
- En cas de traumatisme crânien : hospitalisation au moins 24 heures et *réalisation d'un scanner cérébral en urgence*.

Intérêt de la prévention de ces accidents ++

- Éducation des patients ++.
- L'utilisation de l'automesure de l'INR (dispositif semblable à ceux utilisés pour la mesure de la glycémie capillaire dans le diabète mais non remboursé en France, sauf chez l'enfant) peut diminuer le risque hémorragique.

C Accident lié aux NACO

Ce chapitre est en pleine évolution.

Les prescriptions des NACO sont en augmentation.

Devant un accident hémorragique sous NACO, la conduite à tenir actuelle est :

- hospitalisation ;
- mesures habituelles devant une hémorragie : conditionnement/traitement médical voir chirurgical si nécessaire du saignement...

En attendant des antidotes spécifiques : le FEIBA (mélange de PPSB et de facteur VIII) est actuellement le traitement antagoniste conseillé (les posologies ne sont pas à connaître).

Pour en savoir plus

Groupe d'étude hémostase et thrombose des Société française d'hématologie, Société française de cardiologie et Société de réanimation de langue française. *Thrombopénie induite par l'héparine.*

Conférence d'experts 2002 : <http://www.sfar.org/article/295/thrombopenie-induite-par-l-heparine-ce-2002>.

HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Recommandations HAS, avril 2008 www.has-sante.fr.



http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_687295/surdosage-en-avk-situations-a-risque-et-accidents-hemorragiques-synthese-des-recommandations

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_687295/surdosage-en-avk-situations-a-risque-et-accidents-hemorragiques-synthese-des-recommandations