

# THEME 182

## ACCIDENTS DES ANTICOAGULANTS

J.M. MOSSARD - Y. BERNARD

Les accidents liés aux anticoagulants sont dominés par les hémorragies, quelque soit le type de traitement : héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (HBPM), antivitamine K (AVK). Les autres accidents plus rares et parfois sérieux doivent être identifiés et si possible prévenus. Les complications spécifiques aux autres classes d'anticoagulants (danaparoiïde sodique et hirudine) ne seront abordées que très brièvement.

Connaître les complications potentielles liées aux anticoagulants est la condition d'une utilisation rationnelle adaptée à chaque patient et d'un rapport bénéfices/risques optimal.

### COMPLICATIONS LIEES AUX HEPARINES : HNF et HBPM

#### I. Accidents hémorragiques

La fréquence et la gravité des hémorragies dépendent de nombreux facteurs. La conduite à tenir en cas d'accidents déclarés doit être connue et les règles de surveillance du traitement permettent d'assurer le plus souvent une prévention efficace.

##### 1) Fréquence

Effet de la dose :

- fréquence des hémorragies sévères plus grande en traitement curatif (environ 5 %) qu'en traitement préventif (environ 1 à 2 %) ;
- en cas de traitement préventif, risque potentiel voisin quelque soit le produit utilisé (HNF ou HBPM) ;

Incidence variable selon :

- l'intensité de l'anticoagulation
- le mode d'administration du traitement
- la durée du traitement
- l'âge (risque augmenté chez les patients âgés, notamment en raison de l'élimination rénale ralentie) ; le sexe (les accidents hémorragiques seraient plus fréquents chez les femmes âgées)
- la qualité du suivi par les test de coagulation
- les pathologies associées :
  - \* lésion cérébrale ou digestive méconnue, susceptible de saigner
  - \* insuffisance rénale
  - \* insuffisance hépatique
  - \* traumatismes récents ou potentiels
  - \* thrombophilie éventuelle

- les traitements associés :
  - \* aspirine, ticlopidine, clopidogrel, anti GP IIb IIIa, thrombolytiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, dextran, corticoïdes augmentent le risque hémorragique ;
- toute ponction pleurale, péricardique ou artérielle (intégrée ou non aux actes de cardiologie interventionnelle) peut se compliquer d'hématome ou d'hémorragie in situ ;
- la grossesse :
  - produits autorisés : HNF et enoxaparine (HBPM) :
    - mais, risque accru de prématurité, de mort fœtale, d'hémorragie utéro-placentaire (surtout à l'accouchement) ; arrêt nécessaire du traitement en cas d'anesthésie péridurale ; allaitement possible (pas de passage dans le lait maternel) ;
- pas de différence significative :
  - selon le nombre d'injections sous-cutanées quotidiennes (2 ou 3)
  - selon la voie d'administration, intra-veineuse ou sous-cutanée ;

## 2) Formes cliniques

- hémorragies extériorisées ou non : hématomes des parties molles (plan cutané, psoas...) hémorragies digestives, hématuries, hémorragies intra-crâniennes, épistaxis, gingivorragies, hémoptysies, métrorragies...
- les accidents asymptomatiques peuvent se traduire seulement par un tableau d'anémie ;
- en faveur d'un surdosage biologique : TCA > 3 fois le temps témoin, héparinémie ou mesure d'activités anti IIa ou anti Xa, selon le type d'héparine utilisée
- le dosage de l'héparinémie (ou des activités) est particulièrement indiqué en cas de discordance entre doses d'héparine utilisées et niveau de TCA et en cas de situations à risques (insuffisance rénale) ;
- examens à réaliser selon l'importance de la chute du taux d'hémoglobine (examen neurologique, échocardiographie, échographie abdominale, scanner cérébral ou thoraco-abdominal, endoscopie digestive...), à la recherche d'un hémopéricarde, d'un hématome intracérébral, du psoas, des grands droits...

## 3) Conduite à tenir

Selon l'importance de l'hémorragie et sa localisation, la conduite à tenir sera différente :

- arrêt du traitement immédiat et total ou à doses moindres, selon l'importance des pertes sanguines et le niveau de risque de ne pas poursuivre l'anticoagulation ;
- compensation des pertes par transfusion(s) ;
- **sulfate de protamine (antidote)**, qui forme un complexe inactif avec l'héparine
  - a) modes et précautions d'administration
    - \* IV lente pour éviter les effets secondaires : hypotension transitoire avec bradycardie, flush, dyspnée
  - b) dose de protamine à injecter est fonction :
    - \* de la dose d'héparine injectée ; se baser dans certains cas sur l'héparinémie
    - \* du délai qui sépare de la dernière injection d'héparine (dose d'héparine encore en circulation)

- \* du mode d'administration de l'héparine (IV ou SC) selon la cinétique de résorption du produit (variable notamment en cas d'injections sous-cutanées) ;  
la protamine pourra alors être injectée en 2 à 4 injections , réparties sur 24 heures ou en perfusion IV ;
  - \* de la demi-vie très brève de l'antidote (quelques minutes) : possibilité de rebond secondaire d'héparinémie en cas d'injection sous-cutanée d'héparine ;
- c) doses généralement utilisées :
- pour HNF (posologie correspondant à un traitement curatif)  
1000 UAH (Unité Anti-Héparine) de protamine neutralise environ 1000 unités d'héparine, dans les 6 heures qui suivent l'injection ; la dose de protamine à injecter doit être adaptée à l'héparinémie et non à la dose d'héparine injectée ;
  - pour HBPM (utilisation plus rare de l'antidote) :  
la protamine inhibe unité par unité l'activité anti IIa, mais ne neutralise que partiellement l'activité anti Xa.

#### 4) Prévention des accidents hémorragiques

- respecter les contre-indications absolues ou relatives : notamment toute lésion organique susceptible de saigner, antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ; contre-indication absolue au traitement curatif par HBPM en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ; endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celles survenant sur prothèse mécanique), hypersensibilité aux héparines, etc...
- surveiller :
  - TCA, héparinémie, numération plaquettaire ;
  - activité anti XA (traitement par HBPM), pour juger de la sensibilité individuelle des patients, notamment en cas de patients âgés, insuffisants rénaux ; prélèvements à faire au 2<sup>o</sup> jour de traitement, entre la 4<sup>o</sup> et 6<sup>o</sup> heure après l'injection ;
  - connaître les demi-vies des produits : environ 1 heure pour HNF-IV, environ 4 heures pour HBPM.

## II. Thrombopénies induites par l'héparine (TIH)

### 1) gravité et fréquence

- complication potentiellement grave en raison du risque de complications thrombotiques, observée lors des traitements par HNF et dans une moindre mesure par HBPM, quelles que soient les doses utilisées ;
- fréquence probablement en régression depuis l'utilisation prédominante d'HBPM par rapport à HNF ;

### 2) classification

- **2 types de TIH**

- type 1** : diminution modérée des plaquettes < 30 % de la numération plaquettaire (NP) initiale ;
  - \* fréquente (environ 20 % avec HNF)
  - \* précoce (dans les premiers jours)

- \* transitoire, non compliquée, de nature non immunologique
- \* ne nécessite pas l'arrêt de traitement héparinique
- type 2 :**
  - \* de pronostic **sévère**
  - \* de nature immunologique (immunisation contre le complexe héparine – FP4 antihéparine des plaquettes)
  - \* fréquence : environ 3 % avec HNF  
1 % avec HBPM
  - associée parfois à un tableau de coagulopathie de consommation (CIVD)
  - \* apparaît après le 5<sup>o</sup> jour (exceptionnellement après le 21<sup>o</sup> jour)
  - \* thrombopénie importante  $< 100\ 000/\text{mm}^3$   
ou réduction  $> 40\ %$  de la NP initiale
  - \* complications fréquentes et graves, à type de thromboses artérielles (cérébrales, coronaires, des membres ...) ou veineuses extensives (30 à 40 % des cas) ou plus rarement hémorragies, avec mortalité dans 20 à 30 % des cas.

- **conduite à tenir devant une TIH de type 2**

- dans le cas d'un patient sous héparine suivi pour affection cardiovasculaire bien identifiée et n'ayant pas d'autre raison de faire une thrombopénie, il faut penser avant tout à une TIH ; c'est la clinique qui prime ; l'arrêt de l'héparine est impératif ; la remontée rapide des plaquettes est la meilleure confirmation diagnostique ; le bilan biologique ne s'impose pas ;
- si un patient sous héparine a d'autres raisons de faire une thrombopénie notamment de nature infectieuse, médicamenteuse ou post CEC (cas d'un malade complexe de réanimation avec pathologies multiples), un bilan biologique est alors indiqué pour tenter de préciser le diagnostic : tests fonctionnels (agrégation plaquettaire) et tests immunologiques ELISA (identification d'anticorps anti-FP<sub>4</sub>) Ces tests sont cependant d'une valeur diagnostique imparfaite. Si le bilan est négatif et en l'absence de forte présomption clinique, l'héparine peut être poursuivie. Si le bilan est positif et si le contexte clinique est évocateur, il se pose l'indication de l'arrêt de l'héparine et la mise en route d'un traitement de substitution ;
- traitement **préventif** :
  - \* utilisation préférentielle d'HBPM par rapport à HNF
  - \* si possible, ne pas dépasser une semaine de traitement par héparine
  - \* demander NP au moins 2 fois/semaine si le traitement dépasse 5 jours (ne pas oublier la NP initiale)
  - \* relais précoce par AVK
  - \* contre-indication au traitement héparinique en cas d'antécédents de TIH
- traitement **curatif** :

au-delà de l'arrêt du traitement héparinique, l'attitude sera variable selon la présence ou non d'une thrombose veineuse ou artérielle, que cette thrombose soit l'indication du traitement héparinique en cours ou sa complication (par l'intermédiaire de la TIH)

  - \* TIH **sans** complication thrombotique :
    - ★ traitement anticoagulant de substitution à type de danaparoïde sodique, qui est un héparinoïde de synthèse (Orgaran<sup>R</sup>)
    - ★ mode d'action ; action anti Xa, inhibition de formation de thrombine
    - ★ surveillance : mesure de l'activité antiXa
    - ★ durée du traitement : 5 à 10 jours, relais éventuel par AVK
  - \* TIH **avec** thrombose :

- ★ médicaments avec AMM :
  - \* danaparoïde (Orgaran<sup>R</sup>)
  - \* dérivés de l'hirudine : lépirudine (Refludan<sup>R</sup>) ou désirudine (Revasc<sup>R</sup>) (mode d'action : inhibition directe de la thrombine)
- ★ risques de ces produits :
  - \* danaparoïde : réactivité croisée avec récurrence de thromboses
  - \* ou au contraire, hémorragies
  - \* surveillance biologique généralement inutile (hormis NP), sauf en cas de risques d'accumulation (notamment insuffisance rénale, patients âgés) ou de risque hémorragique élevé.

### III. Autres complications

- intolérances cutanées, allergie au point de piqûre, ostéoporose dans les traitements au long cours, élévation des transaminases, hyperéosinophilie, hypoaldostéronémie

En cas de grossesse, l'héparine est le traitement de choix, les AVK étant formellement contre-indiqués sauf exceptions (v. infra) :

- pas de contre-indication pour HNF (pas de passage de la barrière foeto-placentaire)
- pas d'AMM actuellement pour les HBPM, sauf enoxaparine.

## COMPLICATIONS LIÉES AUX ANTIVITAMINES K (AVK)

### I. Accidents hémorragiques

**1. Fréquence variable** selon les séries : entre 0,25 et 0,8 % d'hémorragies mortelles, entre 1,1 et 4,9 % par an et par malade d'hémorragies graves. De nombreux facteurs de risque peuvent être impliqués :

❶ **facteurs de risque liés au patient :**

- lésions hémorragiques sous-jacentes connues ou méconnues (notamment cérébrales et digestives)
- antécédents d'hémorragies, d'accident vasculaire cérébral
- âge du patient : facteur de risque classique mais controversé :
  - \* risque non lié à l'âge chronologique mais le plus souvent aux pathologies associées, à l'altération avec l'âge des fonctions rénales et hépatiques, aux interactions médicamenteuses, au suivi du traitement (problèmes d'observance liés à des troubles mnésiques), aux chutes possibles liées à l'instabilité à la marche, à la dénutrition, aux erreurs diététiques
  - \* il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfices/risques pour chaque patient
- état psychiatrique ou facteurs sociaux, rendant aléatoire l'autoprise ou l'auto-surveillance
- sexe : accidents hémorragiques plus fréquents chez les femmes âgées

- après ponction artérielle fémorale (contre-indication à un acte de cardiologie interventionnelle si INR > 1,5)
- HTA (facteur de risque hémorragique classique mais son rôle en tant que facteur de risque indépendant est discuté)

### ② facteurs de risque liés aux modes de traitement et de surveillance :

- intensité du traitement : risque 3 fois plus élevé environ pour INR entre 3 et 4,5, que pour INR entre 2 et 3 ; surdosage biologique si INR > 5
- suivi du traitement : importance du respect des zones thérapeutiques d'INR en fonction de la pathologie
- stabilité du traitement : risque accru en cas d'instabilité de l'INR (les produits à longue demi-vie permettent une stabilité plus grande) ; nécessité d'un contrôle plus fréquent de l'INR

### ③ facteurs modifiant la sensibilité aux AVK :

- tout déséquilibre du rapport vitamine K/AVK, lié à
  - \* des troubles digestifs modifiant la vitesse de transit ou l'absorption du médicament
  - \* au régime alimentaire :
    - aliments riches en vitamine K<sub>1</sub> et pris en grande quantité (choux, choucroute, épinards et tous les légumes à feuilles vertes, carottes, crudités, abats, céréales)
    - \* à une modification du métabolisme des AVK (absorption d'alcool ou certaines pathologies telles hyperthyroïdie, cancer, états inflammatoires) ;
- interactions médicamenteuses (représentant des contre-indications ou nécessitant des adaptations posologiques) :
  - \* potentialisation :
    1. contre-indications en raison du risque hémorragique :
      - aspirine à forte dose, anti-inflammatoires non stéroïdiens (notamment phénylbutazone ; rofécoxib à 25 mg/j. s'accompagne d'une élévation d'environ 8 % de l'INR), antifongiques (miconazole), tétracyclines et dérivés (action sur la flore intestinale)
    2. précautions d'emploi (ou contre-indications relatives) :
      - antiagrégants plaquettaires (aspirine à faible doses, ticlopidine, clopidogrel), nombreux antibiotiques (notamment les cyclines), antituberculeux (isoniazide) ou autres anti-infectieux (nitronidazole), antiarythmiques (amiodarone, propafénone), certains hypolipémiants (fibrates, statines), antiulcéreux (cimétidine, oméprazole), allopurinol, certains antidépresseurs, corticoïdes, hormones thyroïdiens, antioestrogènes (tamoxifène) ;
  - \* inhibition :
    - hypolipémiant (cholestyramine), barbituriques (phénobarbital), antifongiques (griséofulvine), certains antituberculeux (rifampicine), topiques anticulcéreux (sucralfate), etc...
- risque de surdosage progressif notamment en cas de résistance aux AVK primaire ou secondaire (cette dernière pouvant être liée à la non-observance du traitement, à une erreur de laboratoire, à l'influence de somnifères, de certains aliments) ; l'augmentation progressive de la posologie peut être à l'origine d'hémorragies ; recours possible à un changement de produit (notamment à Coumadine<sup>R</sup>) ;

## 2. Formes cliniques :

- formes extériorisées ou non, symptomatologiques ou asymptomatiques
- hémorragies mineures ou majeures (notamment intracrâniennes, digestives, ...)

## 3. Conduite à tenir :

### traitement curatif

- arrêt du traitement immédiat ou retardé, total ou partiel, selon l'importance de l'hémorragie et le risque à interrompre les AVK (cas complexe de prothèse valvulaire mécanique avec fibrillation auriculaire)
- demander un INR en urgence pour rechercher un surdosage
- rechercher une cause locale, notamment dans la sphère digestive (par endoscopie) et si possible la traiter
- rechercher un trouble de l'hémostase en cas de traitement antérieur par héparine ou de relais héparine-AVK (contrôler plaquettes, TCA) ou une thrombophilie

**La conduite à tenir** proprement dite dépend surtout de l'importance de l'hémorragie :

#### → saignement mineur

- interrompre transitoirement le traitement et le reprendre à doses moindres après contrôle de l'INR
- vitamine K<sub>1</sub> (selon l'INR)  
injection IV : 5 à 10 mg vit K<sub>1</sub> (pour corriger hypocoagulabilité)  
éviter des doses plus élevées susceptibles d'induire une résistance secondaire  
ou si le traitement ne doit pas être interrompu, posologie plus faible en IV (0,5 à 1 mg) ou en gouttes buvables

#### → saignement majeur

- transfusions en proportion des pertes sanguines
- PPSB en IV (Kaskadil<sup>R</sup>) : permet de corriger immédiatement les taux en facteurs II, VII, IX et X (abaissés par AVK) :
  - \* posologie habituelle : 25 U de facteur IX/kg
  - \* à utiliser en cas d'urgence chirurgicale (intervention possible si INR entre 1,5 et 2)

### traitement préventif

- respecter les contre-indications aux AVK (AVC hémorragique de moins d'une semaine, traumatisme crânien récent, intervention chirurgicale récente, ulcère gastro-duodéal évolutif, varices oesophagiennes, insuffisance rénale et hépatique graves, troubles cognitifs ou mnésiques rendant l'observance thérapeutique aléatoire) ;
- connaître les interactions médicamenteuses, les aliments contre-indiqués ;
- limiter le traitement dans le temps (suivre notamment les recommandations concernant la durée du traitement anticoagulant après maladie thrombo-embolique) ;
- éviter INR > 4,5 ;
- éviter injections intramusculaires, prendre des précautions en cas de soins dentaires ;
- connaître les principales zones thérapeutiques à atteindre :
  - INR entre 2 et 3 :

prévention et traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires, prévention des embolies systémiques en cas de prothèse biologique ou de fibrillation atriale sans atteinte valvulaire ;

- INR entre 3 et 4,5 :  
prothèse valvulaire mécanique d'ancienne génération, embolies systémiques récidivantes ;
- relais héparine-AVK : superposition des 2 traitements durant 3 – 4 jours ; surveillance par TCA, INR, voire héparinémie.

## **II. Complications non hémorragiques**

### **- grossesse**

La poursuite d'une anticoagulation est nécessaire durant la grossesse dans certains cas :

- sur le plan préventif, en cas de risque élevé de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire, de fibrillation atriale avec oreillette gauche dilatée, ou de prothèse valvulaire mécanique
- sur le plan curatif (maladie thrombo-embolique notamment).

Le traitement héparinique doit être en premier plan, les AVK étant classiquement contre-indiqués.

Le faible poids moléculaire des AVK permet le passage à travers la barrière placentaire et expose à un risque tératogène et hémorragique :

- risque tératogène au cours du 1<sup>er</sup> trimestre (de la 6<sup>ème</sup> à la 12<sup>ème</sup> semaines)
- risque hémorragique (pour la mère et l'enfant) en fin de grossesse.

Les AVK sont particulièrement contre-indiqués durant le premier et la deuxième moitié du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, ainsi que lors de l'accouchement et dans le péri-partum. Toutefois, les AVK sont parfois prescrits durant le 2<sup>ème</sup> trimestre dans certains cas où le traitement héparinique est lui-même à risque, ou source de complications (thrombopénies induites par l'héparine, risque de thrombose de prothèse mécanique plus élevé sous HNF que sous AVK...).

Durant l'allaitement, la warfarine (Coumadine<sup>R</sup>) peut être utilisée (absence de passage dans le lait maternel).

### **autres complications :**

- urticaire, rash cutanés, nécroses cutanées : accident rare, mais grave, survenant en début de traitement, en cas de déficit en protéine C ou S
- autres complications immuno-allergiques (avec phénindione) : possibilité d'insuffisance rénale aiguë, d'insuffisance hépatique et médullaire.