
Accidents hémorragiques des anticoagulants, thrombopénie induite par l'héparine



Chapitre 32 Accidents hémorragiques des anticoagulants, thrombopénie induite par l'héparine

- A. Accidents hémorragiques
- II. Thrombopénie induite par l'héparine

Item 210. Thrombopénie chez l'adulte (et l'enfant)

Item 326. Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant

Objectifs pédagogiques

Item 210

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
 - Justifier les examens complémentaires pertinents.
-

I Accidents hémorragiques

Le principal effet secondaire des anticoagulants est l'hémorragie. À titre d'exemple, l'incidence des hémorragies majeures sous antivitamine K (AVK) est de l'ordre de 5 % avec une mortalité de 0,5 % par an.

A Risque hémorragique et anticoagulants

La fréquence des hémorragies dépend de nombreux facteurs :

- **effet dose** :
 - la fréquence des hémorragies sévères est plus importante ($\approx 5\%$) en cas de traitement curatif qu'en cas de traitement préventif (1 à 2 %) ; globalement le risque est similaire sous AVK et sous anticoagulants oraux directs (AOD) : risque d'hémorragies gastro-intestinales un peu plus élevé sous AOD, risque d'hémorragies intracrâniennes un peu plus élevé sous AVK,
 - en cas de traitement préventif, le risque est très voisin quel que soit le produit utilisé (héparine non fractionnée ou HNF, héparine de bas poids moléculaire ou HBPM, fondaparinux) ;
- **intensité du traitement** : plus le niveau d'anticoagulation souhaitée est élevé (par exemple, prothèse mitrale), plus le risque est élevé ; il n'existe pas à ce jour de test biologique d'hémostase de routine validé pour monitorer le niveau d'anticoagulation sous AOD ;
- **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 (*international normalised ratio*) instable indépendamment de l'INR moyen ;
- **âge** : le risque hémorragique augmente avec l'âge, quelle que soit la molécule considérée ; il est le plus souvent lié 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 ;
- **faible poids corporel** ;
- **absence d'éducation thérapeutique** ;
- **pathologies associées** :
 - insuffisance rénale ou hépatique,
 - modifiant le métabolisme des antithrombotiques (hyperthyroïdie, états inflammatoires...),
 - lésions cérébrales ou digestives connues ou méconnues,
 - traumatismes récents ou potentiels,
 - diabète, hypertension artérielle (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 anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou d'un effet indirect (addition de deux risques hémorragiques : héparines et thrombolytique ou anti-GPIIb/IIIa ; potentialisation des AVK par co-prescription d'amiodarone, d'antibiotique : céphalosporine, quinolone...); attention à l'automédication ;

- **procédures invasives** : ponctions séreuses ou vasculaires, endoscopies.

B Critères de gravité

La Haute Autorité de santé (HAS) définit un **accident hémorragique** comme **grave** en cas de :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- hémorragie responsable d'une instabilité hémodynamique (PAS < 90 mm Hg ou diminution de 40 mm Hg ou PAM < 65 mm Hg) ou associée à tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent (chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie) ;
- nécessité transfusionnelle ;
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel : hémorragie intracrânienne, intramédullaire, 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 abdominopelvien qui permettra l'identification d'un hématome des grands droits du psoas ou rétropéritonéal.

C Principes du traitement

Les hémorragies sous anticoagulant sont bien évidemment plus fréquentes en cas de surdosage mais peuvent aussi 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 IA.

Tout accident hémorragique grave doit conduire à une hospitalisation.

Outre la restauration ou le maintien d'une hémodynamique et d'une hématose correcte, il existe trois étapes communes aux différents traitements anticoagulants.

1 En urgence

Arrêt du traitement anticoagulant

Arrêt impératif du traitement anticoagulant. Il est fondamental d'arrêter dans le même temps toute prise de traitement antiagrégant. La reprise du traitement devra être associée à l'éducation thérapeutique.

Neutralisation de l'anticoagulation

- **Pour les héparines**, 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.
- **Pour les AVK**, le but est d'obtenir un INR > 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 10 mg pour obtenir une neutralisation plus prolongée dans le temps.
- **Pour les AOD**, l'utilisation de facteur VII activé ou de CCP activés est le traitement de première intention même si leur efficacité n'a pas été formellement démontrée (CCP : 50 UI/kg). Il est important de connaître l'heure de la dernière prise et la fonction rénale du patient. L'anti-IIa (dabigatran) est « dialysable ». Cependant, la place de la dialyse n'est à ce jour pas clairement établie. Un antidote spécifique du dabigatran (idarucizumab, Praxbind®) est disponible. L'expérience de ce médicament hors essai est très limitée. Aucune étude n'a comparé cet antidote aux stratégies alternatives de réversion (CCP). Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal murin humanisé qui présente des similarités structurelles avec la thrombine. Il se lie spécifiquement au dabigatran avec une très forte affinité. Sa demi-vie d'élimination initiale est estimée à 45 min. La dose recommandée est de 5 g sans ajustement lié à l'âge, à la concentration plasmatique du dabigatran, ou à la fonction rénale ou hépatique. Il n'a ni contre-indications ni interactions médicamenteuses rapportées. Il expose potentiellement au développement d'anticorps, ce qui limiterait alors son utilisation répétée. Par ailleurs, la réapparition de concentrations plasmatiques de dabigatran libre a été constatée jusqu'à 24 heures après l'administration pouvant nécessiter l'administration d'une deuxième dose. Concernant les anti-Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) un antidote spécifique est en attente de l'autorisation de mise sur le marché ou AMM (andexanet alfa, AndexXa®). Enfin, des travaux sont également en cours sur un autre antidote efficace sur les héparines et sur tous les AOD (PER997, ciraparantag).
- Pour les thrombolytiques, on utilise de l'aprotinine (inhibiteur de la plasmine) ou de l'acide ε-aminocaproïque (fixation irréversible du plasminogène).

Neutralisation de la lésion hémorragique

En fonction du type et de 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.

2 À distance

Reprise anticoagulation

Le délai de la reprise du traitement anticoagulant se fera selon la balance bénéfices/risques au cas par cas pour chaque patient en fonction, notamment, de l'indication du traitement anticoagulant, du type et de la localisation de l'hémorragie. Cependant, concernant cette réintroduction après un épisode hémorragique, il n'existe pas de schéma validé.

Elle doit s'associer à une éducation thérapeutique.

Les traitements sont résumés dans le [tableau 32.1](#).

Tableau 32.1

Tableau récapitulatif des traitements

Classe	Sous-classe	Dénomination commune internationale	Tests biologiques	
			Efficacité	Surdosage
AVK		Acénocumarol	INR	INR
	Fluindione			
	Warfarine			
Héparines	HNF	Héparine sodique	TCA et/ou Anti-Xa	TCA et/ou anti-Xa
		Héparine calcique		
	HBPM	Daltéparine	*	TCA et/ou anti-Xa
		Enoxaparine		
		Nadroparine		
		Tinzaparine		
Fondaparinux			*	Anti-Xa
Danaparoiide sodique			Anti-Xa	Anti-Xa

AOD	Anti-Xa	Rivaroxaban	*	Bilan de coagulation et dosages spécifiques de chaque molécule
		Apixaban		
		Edoxaban		
	Anti-IIa	Dabigatran		
Thrombolytiques		Aprotinine		
	Acide aminocarboxique			

* Pas de test d'efficacité utilisé en routine.

II 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 (*platelet factor 4* ou 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. La présence isolée des anticorps n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de TIH. En l'absence de traitement spécifique, les TIH ont un taux de morbidité 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 5^e jour de traitement, quelles que soient 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 (*enzyme-linked immunosorbent assay*) des anticorps anti-PF4 (disponible en urgence) et sur les tests fonctionnels plaquettaires (non disponibles en urgence), tels que le test d'agrégation et le test de libération de la sérotonine marquée. En cas de forte suspicion ou de confirmation biologique d'une TIH, tout traitement par héparine doit être immédiatement suspendu.

Il est impératif de mettre en route un traitement anticoagulant substitutif : soit le danaparoiide qui possède une activité anti-Xa soit l'argatroban qui possède une activité anti-IIa. Les AVK sont contre-indiqués 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 première 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 (CCP 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.

Pour en savoir plus

Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. NEJM 2014 ; 370 : 847-59.



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. Synthèse des recommandations professionnelles. HAS, 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf