



## Item326-3- 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

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer un accident des anticoagulants - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- HAS 12 (Anti PF4) - ESC 12 - AFSSAPS 11 - <a href="#">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 / HAS / 2008</a> - <a href="#">Recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine / Service évaluation des actes professionnel - HAS / 2005</a> - Collège Cardiologie . SFH: item <a href="#">Accident des anticoagulants</a> ; item 175 - Carnet Patient AVK	- Interactions: AINS / ABT / statines - Carnet de surveillance / traumatisme - Muqueuses / TR / BU / neuro / psoas - SdG: PAs - Asympt.: INR < 4 / 4-6 / 6-10 / > 10 - Grave: arrêt / Vit.K 10mg / CCP / 1.5 - Héparine: sulfate de protamine / + H4 - Distinguer TIH 1 et TIH 2 (= TIAH) - Après J5 / P < 100 000 / Ac anti-PF4 - Relais héparinoïde (Orgaran®) IVSE - Pas de CP / pas d'AVK / CI à vie ++	- Facteur déclenchant - Signes de gravité - Arrêt des AVK / de l'héparine - Reprendre éducation AVK (11) - Relais AVK que si P remontées - Déclaration pharmacovigilance

## Accidents hémorragiques

### Généralités

- Hémorragie = complication principale de tout traitement anti-coagulant: héparine **et** AVK
- Incidence d'hémorragies sous AVK > **10%** /an: balance bénéfice/risque +++

### Facteurs favorisants

- **Liés au traitement**
  - Intensité et durée de l'anticoagulation (INR cible si AVK)
  - Suivi +++ : non observance / instabilité des INR si AVK
- **Liés au patient**
  - âge > 70ans / insuffisance rénale / insuffisance hépatique
  - Traitement anti-agrégant (aspirine, clopidogrel) / atcd d'AVC, HD, etc.
- **Interactions potentialisant les AVK +++** (cf item171 > par diminution de la fixation à l'albumine)
  - AINS +++ / ABT / statines / fibrates / sulfamides
  - **par inhibition du catabolisme hépatique (inhibiteurs enzymatiques)**
    - macrolides / allopurinol / kétoconazole, etc.
  - **par augmentation de l'absorption digestive**
    - ralentisseurs du transit (lopéramide)
  - **par diminution de la synthèse des facteurs**
    - AINS / IHC (!! sur ICD) / amiodarone / cholestase
    - ABT: destruction flore intestinale: ↓ synthèse de vitamine K

## Diagnostic

- Examen clinique
  - Interrogatoire
    - Terrain: indication / atcd d'hémorragie / tare sous-jacente (IR/IHC)
    - Traitement: INR cible et observance: **carnet** de surveillance + + +
    - Anamnèse: rechercher le facteur déclenchant (**A savoir !**)
      - **Prise médicamenteuse** + + + (cf supra)
      - Aliment riche en vitamine K (choux, épinards, crudités)
      - Notion de **traumatisme** (crânien = TDM !)
  - Examen physique
    - Rechercher toutes les localisations hémorragiques + + +
      - extériorisées: muqueuses / rectorragie (**TR**) / hématurie (**BU**)
      - non extériorisées: hématome (psoas: **psoïtis** + +) / HSD-HED
    - Retentissement: recherche de signes de gravité (**A savoir !**)
      - constantes: **PAs** (< 90) / FC (> 120) / température / FR-SpO2
      - syndrome anémique: pâleur / asthénie / dyspnée
      - examen neurologique + + + : recherche HTIC / signes focaux, etc.
      - hémodynamique: hypoTA / ↑ TRC / signes de **choc** hémorragique
- Examens complémentaires
  - Rechercher un surdosage + + +
    - si HNF: dosage du TCA → surdosage si **TCA ≥ 5x** témoin
    - si HBPM: dosage de l'activité anti-Xa → surdosage si **anti-Xa > 1**
    - si AVK: dosage de l'INR → surdosage si **INR > 4**
  - Evaluer le retentissement
    - NFS-plaquettes: recherche anémie / thrombopénie (!! TIH)
    - Autres: ECG / GDS artériels, etc.
  - Pour caractériser l'hémorragie
    - Selon le contexte: TDM cérébrale, EOGD, ASP (psoas), etc.
- Hémorragie sous AVK « grave » si ≥ 1 critère parmi: (!! 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 / HAS / 2008)
  - Retentissement hémodynamique: PAs < 90mmHg / signes de choc
  - Nécessité d'une transfusion de CG ou d'un geste hémostatique
  - Localisation mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel
    - intra-crânienne / intra-oculaire / hémarthrose
    - hémothorax / hémopéritoine / hémopéricarde
    - hématome musculaire profond (psoas + +)
    - hémorragie digestive aiguë

## Traitement

- Mise en condition
  - Hospitalisation si hémorragie majeure ou rentissement
  - Privilégier l'ambulatoire si surdosage AVK asymptomatique + + +
- Surdosage sous AVK (!! RPC 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 / HAS / 2008)
  - Surdosage asymptomatique ou hémorragie non grave (cf supra)
    - Prise en charge: **ambulatoire** si possible / INR en urgence
    - CAT selon l'INR (pour INR cible = 2 à 3) + + +
    -

INR	prise des AVK	vitamine K
INR < 4	pas de saut de prise	pas de Vit. K
4 ≤ INR < 6	saut d'une prise	pas de Vit. K
6 ≤ INR < 10	arrêt des AVK	1-2mg de Vit. K PO
INR ≥ 10	arrêt des AVK	5mg de Vit. K PO

- Contrôle: **INR à +24H** (lendemain) / même CAT si toujours surdosé
- Reprise AVK: quand INR cible atteint / à une dose inférieure
- Surdosage avec hémorragie grave ou potentiellement grave (cf supra)
  - Prise en charge: **hospitalière** toujours / INR en urgence
  - Arrêt des AVK: immédiate et totale (**A savoir !**)

- **Vitamine K: 10mg** PO (ou IV) systématique / en urgence
- **CCP (PPSB)**
  - concentré de complexes prothrombiniques (Kaskadil® IV)
  - = facteurs vitamine K dépendants (II / VII / IX / X) déjà activés
- **Contrôle INR**
  - dosage de l'INR 30min après le CCP / objectif: **INR < 1.5**
  - si non atteint: nouvelle dose de CCP et contrôle INR à 6-8h
- **Surdosage sous héparine (HNF ou HBPM)**
  - **TCA ≥ 5 (ou anti-Xa > 1) sans hémorragie massive**
    - **Diminution** posologique (HNF: 100UI / HBPM: 10-20UI/kg)
    - **Si HNF:** discuter arrêt transitoire (1H) +/- relais par AVK
    - **Contrôle** TCA ou anti-Xa à +**H4** / adaptation posologique
  - **TCA ≥ 5 (ou anti-Xa > 1) avec hémorragie massive**
    - **Arrêt** immédiat et total de l'HNF ou des HBPM (**A savoir !**)
    - **Antidote: sulfate de protamine** en ML (1mg pour 100UI)
    - **Contrôle:** TCA ou anti-Xa à +H4 / adaptation posologique
- **Traitement symptomatique: de l'hémorragie**
  - Traitement local: pansement compressif si hématome, etc.
  - Si choc: remplissage +/- transfusion de CG si besoin
- **!! NPO dans tous les cas (A savoir !)**
  - **Recherche et traitement du facteur déclenchant:** arrêt prise médicamenteuse ++
  - **Information et éducation du patient:** consulter si hémorragie / **éduP AVK (11)**

**Prévention = éducation du patient (12) +++**

- **INR:** notion d'INR cible (risque thrombotique si < / hémorragique si > )
- **Carnet de surveillance:** INR ≥ 1x/mois dans le même laboratoire
- **Carte:** à avoir toujours sur soi (posologie / coordonnées du MT)
- **Prise:** unique / quotidienne / PO / à heure fixe ++ / le soir ++
- **Observance** ne pas modifier ou interrompre le traitement / respect posologie
- **Interactions** médicamenteuses: AINS / aspirine / antibiotiques / SH
- **Alimentation:** éviter les aliments riches en vitamine K (choux, épinards) mais "**restrictions (aliments interdits) inutiles**" (SFH)
- **Proscrire:** sports violents / injections IM / travaux dangereux / alcool
- **CAT si oubli de prise:** ne **pas** prendre le cp et reprendre le lendemain
- **CAT en cas d'hémorragie:** faire un INR puis Cs avec MT en urgence
- **Signaler** les AVK aux autres professionnels de santé (MT / dentiste)
- **Contraception:** et grossesse programmée si femme en âge de procréer

## Thrombopénie induite par l'héparine

Généralités: 2 types de thrombopénies induites par l'héparine (TIH) +++

TIH de type 1	TIH de type 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• fréquente (20% sous HNF)</li> <li>• survenue <b>précoce</b> (&lt; 5 j) / transitoire</li> <li>• mécanisme non immunologique: par effet pro-agrégant de l'héparine</li> <li>• thrombopénie modérée (&lt; <b>30%</b>)</li> <li>• jamais compliquée</li> <li>• pas d'arrêt de l'héparine ni traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rare (3% sous HNF ; 1% sous HBPM)</li> <li>• délai avec intervalle libre (&gt; <b>5 jours</b>)</li> <li>• mécanisme immunologique: auto-immunisation <b>Ac PF4-héparine</b></li> <li>• thrombopénie sévère (&gt; <b>40%</b>)</li> <li>• complications fréquentes</li> <li>• arrêt de l'héparine et traitement spécifique</li> </ul>

**TIH de type 2 = thrombopénie immuno-allergique à l'héparine (TIAH)**

- **Physiopathologie**
  - Liaison Ac anti-facteur 4 plaquettaire (F4P ou PF4) avec héparine
  - → agrégation plaquettaire intense: thrombopénie de consommation
- **Diagnostic**
  - **Examen clinique**
    - **Terrain:** atcd de TIH / troubles de la coagulation
    - **Anamnèse:** typique: **J5 à J8** (jusqu'à **J21** si HBPM / dès J1 si exposition < 3M)
    - **Imputabilité:** intrinsèque (C et S) et extrinsèque (B) (cf Retentissement: recherche de signes de gravité (**A savoir !**))

- Complication: **thromboses** artérielle ou veineuse (EP / AVC / SCA..)
  - Syndrome hémorragique: **muqueuses** ++ (bulles; gingivorragie..)
- Examens complémentaires
  - Pour diagnostic positif
    - **Plaquettes**: **P < 100 000/mm<sup>3</sup>** et/ou diminution **> 40%** entre 2 NP
    - **Ac anti-PF4 +++** (anti-facteur 4 plaquettaire) par ELISA (IgG ++)
    - **et Tests fonctionnels**: agrégation plaquettaire en présence d'héparine
  - Pour évaluation du retentissement
    - **CIVD**: à toujours rechercher +++ / dosage D-dimères + TP
    - **selon clinique**: écho-doppler veineux, artériel, TDM cérébral, etc.
- Complications
  - CIVD: (10-20% des cas): D-dimères > 500ng/ml / P < 50 000/mm<sup>3</sup> ou TP < 50%
  - **Thromboses veineuses**: (30-40% des cas): TVP (souvent extensives) / EP
  - **Thromboses artérielles**: SCA-ST+ / AVC ischémique / ischémie de membre..
  - **Hémorragies**: le plus souvent sévères / risque de choc hémorragique
- Traitement
  - Mise en condition
    - Hospitalisation / en urgence / en **REA** si SdG
    - **Arrêt** de l'héparine: immédiat et total (**A savoir !**)
  - Remplacement de l'héparine
    - **Héparinoïde de synthèse +++** : danaparoiïde sodique (Orgaran®) IVSE
    - **alternative**: lépirudine (Refludan®) inhibiteur direct de la thrombine
  - Traitement symptomatique si complication
    - **!! jamais** de transfusion plaquettaire (**A savoir !**)
    - Traitement d'une CIVD en réanimation, etc.
  - Relais par AVK
    - **!! jamais** à la phase aiguë: **après** réascension des plaquettes (**A savoir !**)
  - Mesures associées
    - Déclaration au centre de **pharmacovigilance** (**A savoir !**)
    - Contre-indication A VIE de l'héparine (HNFet HBPM sauf fondaparinux)
  - Surveillance
    - NFS-plaquettes:  $\geq 2x$ /semaine jusqu'à normalisation (P > 150 000/mm<sup>3</sup>)
    - Efficacité: activité anti-Xa pour Orgaran®
- Prévention +++
  - **Plaquettes**: avant tout traitement par héparine puis **2x/S jusqu'à J21** (**A savoir !**)
    - **!! ssi** HBPM surveillance plaquettes non systématique en contexte non chirurgical/non traumatique en l'absence de FdR (AFSSAPS 2011)
    - FdR = traitement par HNF/HBPM dans les 6 derniers mois / co-morbidités importantes
    - Si héparine dans les 3 mois précédants: surveillance dès l'introduction ++
    - Utilisation préférentielle des HBPM par rapport à l'HNF
    - Relais précoce par AVK (dès J1) / ne pas dépasser 1S si possible

## Synthèse pour questions fermées

Quels sont les 4 critères d'hémorragie grave sous AVK ?
- Abondance du saignement (apprécié sur le retentissement hémodynamique) - et/ou localisation pouvant engager pronostic vital ou fonctionnel - et/ou Absence de contrôle par moyens usuels - et/ou nécessité d'une transfusion ou d'un geste hemostatique en milieu hospitalier (HAS 08)
Pour quelle raison administrer à la fois de CCP(=PPSB) et de la vitamine K dans l'hémorragie grave sous AVK ?
- Car PPSB permet d'avoir une activité pro-coagulante en attendant le délai d'action de la vitamine K (plus long) (HAS 08)
Quand contrôler l'INR dans l'hémorragie non grave sous AVK ?
- Le lendemain (HAS 08)

