

REVUES GÉNÉRALES Thérapeutique

Gestion d'un surdosage et d'un accident en anticoagulants

RÉSUMÉ : Les antithrombotiques, AVK et “nouveaux anticoagulants oraux” (NACO), ont apporté, apportent et apporteront des bénéfices majeurs lorsque leur indication est bien pesée.

Inéluctablement, les complications principales à attendre de ces traitements sont les surdosages avec ou sans saignement ; situations devant lesquelles il faut réagir vite... et bien.

Les autres situations génératrices de problèmes sont celles où le patient doit bénéficier d'un geste à risque hémorragique. Il est très important de se poser les bonnes questions à chaque étape : le geste est-il vraiment nécessaire ? Le risque hémorragique est-il plus important que le risque thrombotique à l'arrêt du traitement ? Est-il cohérent d'arrêter le traitement antithrombotique ? Est-il obligatoire de remplacer l'AVK ou le NACO par une héparine ? Si oui comment ?

Les recommandations publiées il y a quelques mois, qui ne traitent pas des NACO, permettent de faire le point, d'éviter des aléas... mais sont aussi “opposables” et en ce sens méritent d'être connues et appliquées.



→ E. FERRARI
Service de cardiologie.
Hôpital Pasteur, NICE.

Les antithrombotiques ont pris une place majeure en cardiologie comme dans d'autres spécialités. Si les effets bénéfiques de ces traitements sont clairs et ont permis une avancée spectaculaire dans plusieurs domaines, en particulier dans les syndromes coronariens aigus, il existe un prix à payer qui est le risque hémorragique [1]. Cela est tellement vrai que ce risque hémorragique, qui était considéré comme un prix à payer pour obtenir une efficacité antithrombotique, devient actuellement un critère essentiel d'évaluation du rapport bénéfice/risque des nouveaux traitements.

Ainsi, certains antithrombotiques potentiellement supérieurs à leur comparateur de référence ne verront pas le jour, non pas parce qu'ils ne sont pas efficaces, mais parce que leur risque hémorragique est trop élevé. Ainsi, dans la fibrillation auriculaire, l'idraparinax qui, dans l'étude Amadeus, donnait de meilleurs résultats en termes d'événements

thrombo-emboliques par rapport aux AVK ne sera pas commercialisé parce que son risque hémorragique est supérieur. De même, dans l'étude TRACER, le varopaxar, antagoniste du récepteur de la thrombine sur les plaquettes, qui donne les mêmes résultats en termes d'événements thrombotiques que le comparateur, ne sera pas développé du fait d'une augmentation du risque hémorragique, en particulier cérébral.

Restent à gérer les inéluctables complications ou surdosages qui peuvent survenir avec les antithrombotiques actuels. Nous allons essentiellement parler des AVK pour lesquelles des recommandations ont été établies et des nouveaux anticoagulants oraux.

Les AVK

Il est bien établi que les AVK sont, en France, la première cause de iatrogénie grave. Les rapports successifs de

REVUES GÉNÉRALES Thérapeutique

L'Affsaps ont montré que 8 % des hémorragies cérébrales hospitalisées dans les services de neurochirurgie sont dues à un accident des AVK. Notons que, probablement, beaucoup de ces accidents ne laissent pas le temps à une hospitalisation et que les chiffres avancés sont certainement sous-estimés. L'impression des prescripteurs qui ne voient que rarement les complications hémorragiques graves des AVK peut aussi tendre vers une minimisation de cette réalité.

Un consensus français a été publié en avril 2008 afin de gérer au mieux les surdosages en AVK et les situations hémorragiques [2]. Les tableaux proposés sont de prime abord un peu complexes, mais leur lecture à tête reposée permet d'avoir les idées claires sur des situations toujours délicates où le bon sens peut ne pas suffire.

Quatre situations ont été envisagées :

- le surdosage sans saignement (**tableau I**) ;
- le surdosage avec saignement (**fig. 1**) ;
- les situations à risque hémorragique (**tableau II**) ;
- les relais par héparine (**tableau III**).

1. Le surdosage sans saignement

Dans le **tableau I** qui correspond aux surdosages sans saignement, la conduite à tenir est indiquée en fonction de l'INR mesuré, mais aussi en fonction de l'INR cible. L'idée est que si dans 90 % des cas l'INR cible est à 2,5 (colonne de gauche), certains patients comme les valvulaires mitraux en FA peuvent avoir un INR cible à 3,5. Cette dernière situation n'a donc pas été oubliée (colonne de droite).

On remarque qu'une certaine tolérance est de mise :

>>> **Pour un INR à 3,9**, la recommandation est de ne pas sauter de prise. Bien qu'ayant participé à ce consensus et avec du recul, notre impression actuelle est que dans cette situation un saut de

Surdosage asymptomatique		
■ Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet. ■ Préférer l'hospitalisation s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).		
INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'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	
4 ≤ INR < 6	▶ Saut d'une prise ▶ Pas d'apport de vitamine K	▶ Pas de saut de prise ▶ Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	▶ Arrêt du traitement ▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	▶ Saut d'une prise ▶ Un avis spécialisé est recommandé (ex. : cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	▶ Arrêt du traitement ▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	▶ Un avis spécialisé sans délai où une hospitalisation est recommandée
■ Contrôler l'INR le lendemain. Si l'INR reste supratherapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.		

TABEAU I : Conduite à tenir en cas de surdosage sans saignement.

prise est possible lorsque l'AVK utilisé est de demi-vie longue (Coumadine ou Préviscan). La baisse de l'INR induite par le saut d'une seule prise ne ramènera certainement pas l'INR en dessous de la fourchette désirée.

>>> **Pour un INR entre 6 et 10**, 1 à 2 mg de vitamine K per os feront rapidement descendre l'INR dans une zone non dangereuse. Il faut se rappeler que si la vitamine K donne d'excellents résultats par la bouche, tout autant que par voie IV, une résistance aux AVK peut suivre, elle rendra difficile le nouvel équilibre de l'INR. Cela doit être particulièrement connu sur une FA à haut risque ou sur une valve aortique ou mitrale. Dans tous

les cas, un contrôle de l'INR le lendemain est nécessaire.

2. Le surdosage avec saignement

La **figure 1** résume la conduite à tenir en cas d'hémorragie grave ou potentiellement grave. La conduite à tenir dans une hémorragie survenant chez un patient traité par AVK est très bien standardisée. La question d'une hospitalisation ne se pose pas. Elle est de rigueur.

L'administration de PPSB (ou de Concentré de Complexe Prothrombinique, CCP) sera différente si on connaît l'INR ou pas. Si on ne le connaît pas, une dose de 1 mL/kg, soit 25 U/kg, est conseillée. Il faut savoir

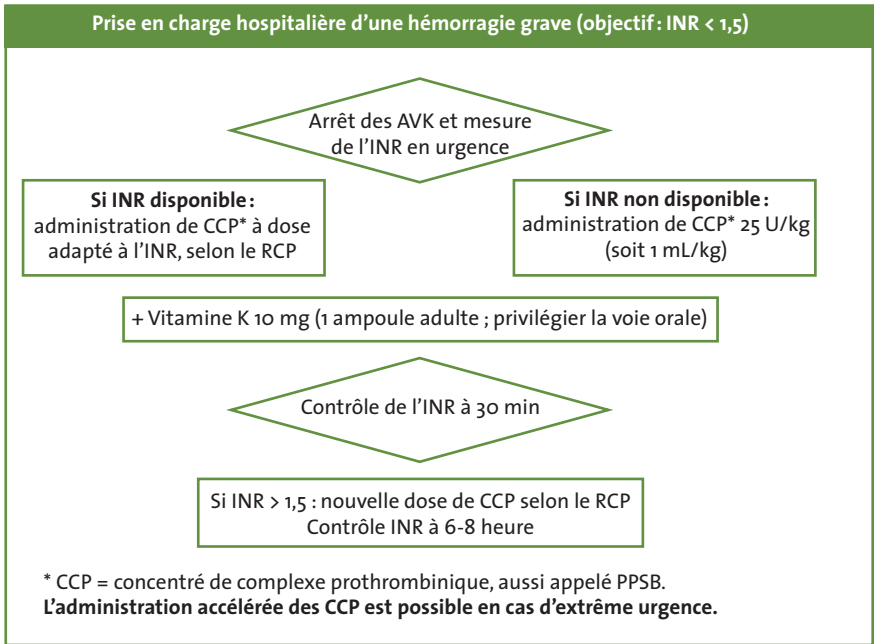


FIG. 1: Conduite à tenir en cas d'hémorragie.

que le PPSB réverse l'INR en quelques minutes. Les données de la littérature sont spectaculaires à ce sujet. Mais son effet est court, si bien que l'administration de vitamine K, cette fois-ci par voie veineuse, est obligatoire pour maintenir un INR bas et éviter un rebond. Ces protocoles doivent surtout être connus des urgentistes puisque le PPSB nécessite une prescription particulière.

En cas d'hémorragie non grave (épistaxis, hématurie non grave...), la prise en charge ambulatoire est conseillée. En revanche, en cas de traumatisme qui intéresse le crâne, un scanner de contrôle est de rigueur.

Dans tous les cas, la survenue d'une hémorragie sous AVK doit faire rechercher la cause du surdosage et faire remettre en cause le rapport bénéfice/risque de l'AVK.

3. Situations à risque hémorragique

Ce chapitre des recommandations a essayé de faire la synthèse de l'existant. Il

rappelle que beaucoup de gestes peuvent se faire sans arrêter les AVK (*tableau II*).

Dans chacune de ces spécialités pratiquant ces actes à risque hémorragique,

Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (objectif: INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurologique)	
■ ACFA sans antécédent embolique ■ MTEV à risque modéré ▶ Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine. ▶ Reprise des AVK dans les 24-48 heures ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**.	■ Valves mécaniques (tout type) ■ ACFA avec antécédent embolique ■ MTEV à haut risque* ▶ Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative. ▶ Reprise des AVK dans les 24-48 heures ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**.
* i.e. TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique (n ≥ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas. ** 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. (MTEV: maladie thrombo-embolique veineuse, TVP: thrombose veineuse profonde; EP: embolie pulmonaire; ACFA: arythmie complète par fibrillation auriculaire).	

TABLEAU II: Les situations à risque hémorragique.

des recommandations ont été élaborées et précisent les "dits" gestes à risque pouvant se faire sans arrêter les AVK. Savoir si chaque praticien spécialiste est au courant des recommandations de sa spécialité est une autre affaire. Mais le cardiologue peut savoir en particulier que les dentistes, les gastro-entérologues et les rhumatologues ont établi ces règles.

La chose se complique pour les trois pathologies que sont la fibrillation auriculaire, la maladie thrombo-embolique veineuse et les valves mécaniques :

>>> Pour la FA à faible risque thrombotique et les MTEV de plus de 3 mois, l'accord a été que les AVK peuvent être diminuées ou arrêtées sur une très courte durée pour être reprises dès le geste terminé.

>>> Pour les fibrillations auriculaires à risque thrombo-embolique plus important et les thromboses veineuses ou les embolies pulmonaires de moins de 3 mois, ainsi que pour toutes les valves mécaniques, les AVK, si elles ne peuvent être continuées, doivent être relayées par une héparine.

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

POINTS FORTS

- ➞ Les AVK représentent la première cause de iatrogénie grave en France.
- ➞ La gestion des surdosages et des saignements repose maintenant sur des recommandations qui sont opposables.
- ➞ Les relais AVK-héparine doivent être mûrement réfléchis. Ils correspondent à des situations à risque
- ➞ La gestion des surdosages et saignements avec les nouveaux anticoagulants oraux manque de recul clinique, mais des règles simples permettent d'éviter le pire.

>>> Notons que quelques leaders d'opinion anglo-saxons intègrent les valves aortiques de récente génération en rythme sinusal dans le même groupe que l'arythmie et la maladie thromboembolique veineuse de plus de 3 mois, et préconisent d'arrêter les AVK sans relais. Cette position se défend tout à fait.

4. Les relais par héparines

Le **tableau III** présente les modalités des relais AVK-héparines. Insistons

sur le fait que le relais est toujours une situation à risque et que son aspect qui peut "rassurer" est très trompeur. Dans des études prospectives, malgré une gestion de ces relais qui se voulait parfaite, des taux de complications thrombotiques et hémorragiques surviennent dans 3 à 5 % des cas dans les semaines suivantes.

L'auteur voudrait insister sur un point important. **Lorsqu'un relais est nécessaire, il faut laisser 24 à 48 heures de**

délai entre l'arrêt de l'AVK et la mise en route du traitement (le plus souvent par HBPM) substitutif. L'erreur trop souvent commise est d'arrêter l'AVK le dimanche soir et de débiter une HBPM à dose curative le lundi matin. Le patient cumule alors l'effet de l'AVK encore à pleine efficacité et l'administration de l'HBPM curative... et ainsi surviennent les hémorragies lors de ces relais.

Les NOAC (nouveaux anticoagulants oraux)

La gestion des hémorragies sous dabigatran et rivaroxaban n'a pas encore donné lieu à des recommandations consensuelles par des experts indépendants. Certes, les résumés des caractéristiques des produits des deux médicaments existent, mais elles n'intègrent pas une grande expérience clinique.

Les deux inconvénients de ces traitements sont :

- qu'il n'existe pas de test biologique fiable pouvant mesurer le niveau de surdosage,
- et qu'il n'existe pas non plus d'antidote spécifique.

Il est possible, comme l'indiquent de récents travaux, que le PPSB (antidote des AVK qui contient du facteur X) reverse l'effet du rivaroxaban (anti-X), alors que le même PPSB (qui contient du facteur II) ne réverserait pas l'effet du dabigatran (qui est un anti-II).

En cas d'hémorragie, la demi-vie courte de ces traitements, et particulièrement celle du dabigatran, pourrait être un facteur rassurant. Certains préconisent une chélation de l'absorption digestive de ces drogues par du charbon, d'autres plutôt une dialyse pour le dabigatran qui est éliminé par le rein.

Quid des gestes à risques hémorragiques sous dabigatran ?

Relais préopératoire en cas d'acte programmé

1. Mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention

- Si l'INR est en zone thérapeutique, arrêt des AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et l'introduction des héparines à dose curative :
 - 48 heures après la dernière prise de fluindione (Previscan) ou de warfarine (Coumadine).
 - 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom).

- Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour adapter les modalités du relais.

2. Mesurer l'INR la veille de l'intervention

Les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention reçoivent 5 mg de vitamine K per os.
Un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

3. Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin.

4. L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :

- HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 heures avant la chirurgie.
- HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 heures avant la chirurgie.
- HBPM : dernière dose 24 heures avant l'intervention.

TABLEAU III : Les relais par héparine.

>>> **En cas de geste à risque hémorragique modéré**, les RCP du médicament recommandent de l'arrêter :

– 24 heures avant lorsque la clairance de la créatinine est parfaitement normale,

– 24 à 48 heures avant si la clairance de la créatinine se situe entre 50 et 80 mL/mn,

– et 2 à 3 jours si la clairance de la créatinine est entre 30 et 50 mL/mn, étant entendu qu'une clairance de la créatinine < 30 mL/mn est une contre-indication au dabigatran.

>>> **En cas de geste à risque hémorragique élevé**, les RCP du médicament recommandent de l'arrêter :

– 48 heures avant lorsque la clairance de la créatinine est parfaitement normale, – 2 à 3 jours avant si la clairance de la créatinine se situe entre 50 et 80 mL/mn, – et 4 jours si la clairance de la créatinine est entre 30 et 50 mL/mn.

étant entendu qu'une clairance de la créatinine < 30 mL/mn est une contre-indication au dabigatran.

Ces RCP peuvent surprendre, puisque dans la même pathologie lorsque le patient est traité par AVK, le premier conseil serait de ne pas arrêter l'AVK... Principe de précaution autour d'un médicament nouveau, mais qui risque de poser des problèmes thrombotiques sur des arrêts répétés de longues durées.

Bibliographie

1. Prise en charge des patients traités par AVK ou AAP. www.has.fr (Déc. 2008).
2. Prise en charge des surdosages, des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des antivitamines K. www.has-sante.fr (Avril 2008).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités

[Bulletin d'abonnement]

Je m'abonne à
réalités Cardiologiques

Médecin ☐ 1 an : 60 €
☐ 2 ans : 95 €
Etudiant/Interne ☐ 1 an : 50 €
(joindre un justificatif) ☐ 2 ans : 70 €
Etranger ☐ 1 an : 80 €
(DOM-TOM compris) ☐ 2 ans : 120 €

BULLETIN À RETOURNER À :
PERFORMANCES MÉDICALES
91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
75011 PARIS



Déductible des
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code Postal

E.mail

Règlement ☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature