Interruption rapide de l'anticoagulation orale: fréquentes situations d'urgence

Andreas Himmelmann

Klinik St. Anna, Luzern

Quintessence

- L'interruption rapide d'une anticoagulation orale (ACO) peut s'avérer indispensable dans plusieurs situations.
- La marche à suivre pour un traitement par antagonistes de la vitamine K est bien établie, les possibilités thérapeutiques ayant été élargies par l'introduction de concentrés de complexe prothrombinique.
- Nous nous trouvons en face de nouveaux défis après l'introduction des nouveaux anticoagulants oraux (NACO). La mesure de leur effet anticoagulant n'est pas encore possible. De plus, il n'existe encore aucune stratégie basée sur des preuves pour inhiber leur effet en situation d'urgence.
- Une anamnèse précise et quelques simples examens de laboratoire permettent d'estimer le risque d'hémorragie induite par les NACO.
- L'élaboration de directives locales est importante pour la rapidité du diagnostic et de la mise en route d'un traitement.

Les anticoagulants oraux – antagonistes de la vitamine K (AVK) et inhibiteurs directs du facteur Xa ou de la thrombine (nouveaux anticoagulants oraux (NACO) figurent parmi les médicaments souvent prescrits. Une inhibition rapide de leur effet peut s'avérer indispensable dans plusieurs situations d'urgence. Dont par exemple résultats suprathérapeutiques avec les AVK (avec ou sans hémorragie), hémorragies et interventions ou opérations urgentes. Les NACO nous mettent ainsi en face de nouveaux défis diagnostiques et thérapeutiques. La manière de procéder sera discutée avec 4 exemples de situations fréquentes. Des recommandations nationales et internationales seront si possible intégrées dans la discussion. Il faut cependant bien savoir que les résultats des études avec la warfarine (Coumadin®) ne peuvent être transposés à la phenprocoumone (Marcoumar®), plus répandue en Suisse, qu'en tenant compte de sa très brève demi-vie.



Andreas Himmelmann

L'auteur n'a déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Cas 1: INR suprathérapeutique

Une patiente de 45 ans porteuse d'une cardiomyopathie dilatative et en fibrillation auriculaire chronique est sous traitement de Marcoumar depuis des années. Elle reçoit du Bactrim® forte en raison d'une infection urinaire. Un contrôle de routine chez son médecin de famille 1 semaine plus tard montre un International Normalized Ratio (INR) non mesurable. Cette patiente est adressée aux urgences pour examens complémentaires, et son INR est dosé à 8.

L'anamnèse et l'examen physique tout d'abord confirment que cette patiente ne saigne pas. Elle doit certainement oublier 1–2 doses de Marcoumar et faire l'objet de contrôles ultérieurs rapprochés. L'administration de vitamine K dépend de l'INR et de la présence ou non de maladies concomitantes. Il y a là différentes recommandations. Celle de la British Society of Haematology prévoit pour les patients sous warfarine l'administration de vitamine K par voie orale à partir d'un INR supérieur à 8. Les recommandations suisses sont identiques pour les patients sous Marcoumar [2]. En présence d'autres facteurs de risque (surtout précédentes hémorragies, prise d'autres médicaments anticoagulants), il faut administrer de la vitamine K même avec des INR plus bas (par ex. supérieurs à 5–6).

L'injection intraveineuse agit plus rapidement que l'administration orale, il est vrai, mais après 24 heures il n'y a plus aucune différence en ce qui concerne la correction de l'INR, raison pour laquelle l'administration orale doit être préférée chez les patients sans hémorragie (tab. 1). L'expérience nous dit que 1–2 mg per os suffisent, des doses plus fortes pouvant provoquer une hypercorrection. Il n'y a pour l'heure aucun rapport de risque accru de thrombose après administration de vitamine K. L'important est de rechercher la cause du problème, dans le cas présent une interaction médicamenteuse.

Le Marcoumar est arrêté et la patiente reçoit 5 mg de vitamine K per os. Un contrôle après 2 jours donne un INR de 1,5. Le Marcoumar est repris et elle reçoit entretemps une héparine de bas poids moléculaire.

Cas 2: opération en urgence pour iléus chez un patient anticoagulé par Marcoumar

Un patient de 80 ans est hospitalisé en raison de douleurs abdominales avec vomissements intempestifs depuis 4 jours. Il est anticoagulé par Marcoumar per os depuis 6 mois en raison d'embolies pulmonaires récidivantes. Lors de son admission, l'INR est à 3,0, la tomographie computérisée de l'abdomen montre un important iléus grêle. Le chirurgien recommande une opération en urgence mais exige un INR inférieur à 1,5.

Pour inhiber rapidement l'ACO, en quelques heures, comme cela doit se faire dans une telle situation, il y a 2 préparations. Les facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K diminués peuvent être substitués par du Fresh Frozen Plasma (FFP). Il y a également les

Tableau 1 Médicaments pour inhiber l'effet des antagonistes de la vitamine K.				
Produit	Entrée en action	Durée de l'effet	Efficacité	Risque de thrombose
Vitamine K orale	24h	Jours	+++	_
Vitamine K intraveineuse	8–12h	Jours	+++	_
Fresh Frozen Plasma (FFP)	Immédiate	12–24h	++	-
Concentré de complexe prothrombinique (CCP)	Immédiate	12-24h	+++	+

nouveaux concentrés de complexe prothrombinique (CCP).

Les CCP sont des dérivés sanguins hémostatiques contenant les facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K à hautes concentrations. La dernière génération de ces spécialités (ou CCP 4 facteurs) contient, en plus des facteurs II, IX et X, le facteur VII. Les CCP présentent l'avantage d'une entrée en action plus rapide que la vitamine K (tab. 1), d'être plus rapidement disponibles et d'une surcharge volumique moins importante que le FFP.

L'efficacité et la sécurité des CCP ont pu être confirmées dans plusieurs études, raison pour laquelle différentes directives recommandent de plus en plus les CCP (et pas le FFP) pour inhiber rapidement l'anticoagulation par antagonistes de la vitamine K [1]. Même s'il n'y a encore aucune étude randomisée, le rôle des CCP dans le traitement des hémorragies intracrâniennes secondaires aux AVK est incontesté, et c'est pourquoi chaque hôpital traitant de tels patients doit avoir un CCP à portée de main immédiate. En raison des demi-vies des facteurs de la coagulation nettement plus brèves que celle du Marcoumar, il faut en plus injecter de la vitamine K par voie intraveineuse.

La dose de CCP n'est pas précisée, ce qui pose souvent des problèmes en pratique et est cause de retard d'administration. Il y a d'une part des recommandations posologiques en fonction du poids corporel et de l'INR, mais des doses fixes de CCP sont de plus en plus préconisées. Il est important que des directives locales claires soient édictées pour l'emploi de ces spécialités. Après administration d'un CCP, le risque de thrombose est augmenté – ce qui n'est pas le cas après administration de vitamine K ou de FFP. Selon une méta-analyse récemment publiée, des accidents thrombo-emboliques sont survenus chez 1,4% des patients ainsi traités [3]. Ce qui fait que les CCP ne doivent être utilisés que dans des situations urgentes, et pas pour permettre des opérations électives.

Ce patient reçoit 2000 U d'un CCP 4 facteurs et 10 mg de Konakion® i.v. 30 minutes plus tard, son INR est à 1,3 et il peut être opéré avec succès.

Cas 3: forte hémorragie après une opération

Une patiente de 40 ans reçoit une prothèse de hanche en raison d'une dysplasie congénitale. Après cette opération sans problème, elle quitte l'hôpital avec 10 mg de rivaroxaban (Xarelto®). A cause de violentes douleurs les jours suivants, elle prend jusqu'à 4 comprimés d'un AINS par jour. 9 jour après sa sortie apparaissent des hémorragies vaginales massives et elle est admise aux urgences. Cette patiente saigne-t-elle à cause de son ACO par rivaroxaban?

En Suisse, 3 NACO sont admis dans différentes indications: les inhibiteurs du facteur Xa rivaroxaban et apixaban, de même que l'inhibiteur direct de la thrombine dabigatran. Le rivaroxaban est également admis pour la prophylaxie d'une thrombo-embolie après importantes opérations orthopédiques. Après le récent élargissement des indications avec la prophylaxie des embolies artérielles dans la fibrillation auriculaire non valvulaire, ces médicaments sont toujours plus utilisés. Deux grands problèmes se trouvent opposés à leurs avantages. Le premier est l'absence de méthode rapide et simple de mesure de leur effet anticoagulant, et le second qu'il n'y a aucune stratégie d'inhibition rapide de leur effet dans des situations d'urgence. Une anamnèse précise et quelques simples examens de laboratoire permettent d'estimer le risque d'hémorragie induite par les NACO (fig. 1 **o**).

Les NACO se caractérisent par une entrée en action rapide et une demi-vie brève. L'heure de la prise de la dernière dose a donc une grande importance. A cause de leurs interactions potentielles, même si très rares, il faut poser la question de la prise d'autres médicaments. Les examens de laboratoire doivent comporter l'appréciation de la fonction rénale et du status de coagulation, avec Quick/INR et aPTT. Une accumulation de NACO est possible dans l'insuffisance rénale, surtout pour le dabigatran.

Les NACO ont un effet non quantitatif sur l'INR et l'aPPT. Le rivaroxaban fait ainsi augmenter l'INR et le dabigatran prolonge l'aPTT. Ces effets atteignent leur maximum après env. 2 heures et se maintiennent env. 8–12 heures après la prise.

L'augmentation de l'INR par le rivaroxaban est fonction des réactifs utilisés pour le test. Une étude récemment effectuée en Suisse a montré que les INR mesurés dans 9 différents laboratoires ont augmenté significativement après la prise de rivaroxaban [4]. Il faut tenir compte du fait que tous les réactifs de thromboplastine ne sont pas sensibles au rivaroxaban. La mesure d'une activité anti-Xa standard est plus sensible, elle doit donc (si disponible très rapidement) être préférée comme dépistage. Une activité anti-Xa normale (ou un INR normal, à condition d'être dosé avec un réactif adéquat) exclut avec une grande sécurité un risque notable d'hémorragie. Pour exclure un effet significatif du dabi-

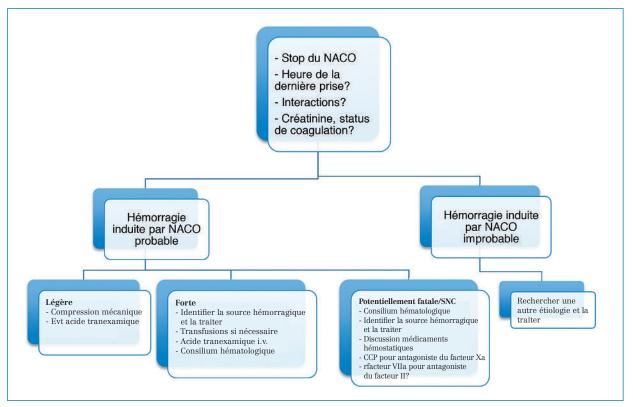


Figure 1
Marche à suivre possible en cas d'hémorragie sous traitement par un nouvel anticoagulant oral.

gatran, est indiquée par contre la mesure de l'aPTT ou du temps de thrombine.

Si l'anamnèse et les résultats du laboratoire parlent pour une hémorragie induite par un NACO, la suite des opérations dépend de son importance. Les recommandations pour le rivaroxaban (www.sgar-ssar.ch) et le dabigatran ([5] ou www.swissmedic.ch) ont été publiées récemment et il en est tenu compte dans l'algorithme. En cas d'hémorragie légère, il suffit de supprimer la prochaine dose jusqu'à son tarissement, et éventuellement de donner de l'acide tranexamique. Si elle est plus importante, la source doit être repérée et si possible tarie, avec mesures de soutien circulatoire. Si la prise de la dernière dose remonte à moins de 2 heures, l'administration de charbon actif est recommandée. Selon la situation, un consilium hématologique doit décider si l'administration d'un produit hémostatique est indiquée ou non.

En cas d'hémorragie potentiellement fatale ou intracérébrale, l'administration d'un tel médicament doit être immédiatement envisagée. Bien qu'il n'y ait que peu d'expériences cliniques, un CCP 4 facteurs est indiqué pour inhiber l'effet du rivaroxaban, mais pas celui du dabigatran. Des directives locales doivent être édictées aussi pour les hémorragies induites par les NACO, qui permettront un diagnostic et une mise en route du traitement rapides.

La fonction rénale et l'INR de cette patiente étaient normaux. Avec l'anamnèse (dernière dose de 10 mg de rivaroxaban 12 heures auparavant) et l'INR normal, une hémorragie induite par ce NACO était très improbable. Un myome a été découvert comme source hémorragique. Après hémostase locale, le traitement de rivaroxaban a été repris le lendemain.

Cas 4: opération d'une fracture du fémur chez une patiente sous anticoagulation par dabigatran

Chez cette patiente de 78 ans en fibrillation auriculaire chronique, l'ACO a passé il y a 6 semaines de cela du Marcoumar au dabigatran. A cause d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 40 ml/min), la dose actuelle est de 110 mg 2 ×/j. Cette patiente est victime d'une fracture pertrochantérienne et doit être opérée dans les plus brefs délais. Quand son opération pourra-t-elle se faire?

La question se pose une nouvelle fois de savoir si et combien de temps après la dernière prise de dabigatran son taux est important. Il n'y a encore aucune mesure rapide et simple de son effet anticoagulant, raison pour laquelle il est estimé par la mesure de l'aPPT ou du temps de thrombine. S'ils sont dans les normes, ils permettent d'exclure un effet anticoagulant significatif du dabigatran.

Si l'aPTT est prolongé, avec l'insuffisance rénale, l'opération doit attendre 48 heures [5]. S'il y a une indication opératoire vitale, il est possible de tenter une dialyse ou de donner un médicament hémostatique (CCP, FVIIa recombinant). Il n'y pas encore d'«antidote» spécifique du dabigatran, mais on travaille à son développement.

Lors de son admission, l'aPTT était nettement trop long (50 secondes, avec une norme supérieure à 25 secondes). L'intervention a pu se faire 48 heures après la dernière prise de dabigatran, sans complication. L'anticoagulation a été reprise 8 heures après l'opération, d'abord avec une héparine de bas poids moléculaire.

Correspondance:

PD Dr Andreas Himmelmann Klinik St. Anna St. Anna-Strasse 6 CH-6006 Luzern andreas.himmelmann[at]hirslanden.ch

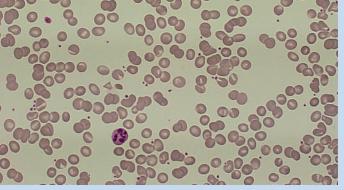
Références

- 1 Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. Br J Haematol. 2011;154(3):311–24.
- 2 Niederer A, Wuillemin W, de Moerloose P. Orale Antikoagulation: Praktisches Vorgehen. Schweiz Med Forum. 2001;17:425–9.
- 3 Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, Crowther M, Garcia D, Hylek E, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. Haemost. 2011;106(3):429–38.
- 4 Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. Thromb Res. 2012;129(4):492–8.
- 5 Alikhan R, Rayment R, Keeling D, Baglin T, Benson G, Green L, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. Emerg Med J. 2013 [Epub ahead of print].

Quiz

Formule sanguine douteuse

Une patiente de 79 ans vous consulte, en l'absence de son médecin traitant, à cause d'une toux. L'examen clinique est sans particularité. A la formule sanguine, vous trouvez: hémoglobine 133 g/l, leucocytes $6,5 \times 10^9$ /l, thrombocytes 258×10^9 /l, MCV 130 fl (normal <96). De quoi s'agit-il?



Markus Gnädinger, Steinach; Wolfgang Korte, Saint-Gall

De nos jours, pratiquement tous les cabinets sont équipés de compteurs de cellules automatisés; ils sont très pratiques et soulagent les assistantes médicales du comptage chronophage des feuco- et thrombocytes. Ces appareils «crachent» aussi d'autres résultats qu'il pourrait valoir la peine de connaître: le MCV (= volume moyen des érythrocytes) augmenté, déjà cité, témoigne d'une perturbation de la synthèse cellulaire dans la moelle osseuse, il est typiquement augmenté dans la carence en vitamine B_{12} ou en acide folique, de même que dans l'alcoolisme. S'il est abaissé, l'étiologie en est avant tout une carence martiale ou une hémoglobinopathie. Un autre indice potentiellement intéressant est le RDW-CV: il est augmenté en cas d'importantes variations de volume des érythrocytes, en corrélation avec des pathologies vasculaires.

Cette patiente a une thrombocythémie essentielle et prend de l'hydroxycarbamide (Litalir®). Cette maladie fait partie des syndromes myéloprolifératifs. Avec certains médicaments antirétroviraux, l'hydroxycarbamide provoque typiquement une macrocytose mar-

esuodea