

Conduite à tenir devant un accident hémorragique induit par l'anticoagulation.

Dr H.El Ghord

cas clinique

- patient de 75 ans suivi pour AC/FA sous sintrom
- il présente un coma brutal avec au scanner cérébral un hématome intraparenchymateux de 2cm de diamètre

hypothèse question traitement

- en plus du traitement symptomatique que faites vous?
 - vit K 2mg
 - Vit K 5 mg
 - PFC 5 poches
 - PPSB 60 ml
 - Facteur VIIa recomb

hypothèse

Quand la reprise des anti coagulants

- il s'améliore avec votre thérapeutique au bout de combien de jour peut-on reprendre l'anticoagulation?
 - 7 jours
 - 14 J
 - décision collégiale
 - jamais
 - je le mets sous aspirine

Introduction

- 1ère cause d'hospitalisation pour cause iatrogène en France 3ème au Royaume-Uni
- Ex: incidence annuelle des saignements majeurs sous AVK est estimée à 7%, saignements fatals à 1%
- les évènements hémorragiques sous HNF ou HBPM littérature pauvre, nouveaux anticoagulants oraux idem.

Linkins LA & coll. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. Ann Intern Med 2003

Sie P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K: à propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. Urgence Pratique 2002

introduction

- La stratégie de prise en charge des accidents des anti- coagulants : impératif de santé (en particulier les réanimateurs).
- Rétablir une coagulation normale sous AVK
Moyens restent flous et problématiques pour les praticiens.
- Il en résulte une dispersion des pratiques, et une sous-utilisation du traitement recommandé
- PEC la plus codifiée possible : faciliter l'application.

Sjoblom L et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. Stroke 2001

Quelle prise en charge

- Tout saignement d'allure mineur sous anticoagulant peut aboutir rapidement à une situation dramatique s'il n'est pas correctement traité.
- classifications des accidents hémorragiques:
 - éléments cliniques (localisation du saignement, importance, retentissement générale),
 - biologiques (chute de l'hémoglobine),
 - organisationnels (nécessité d'une évaluation médicale, nécessité d'une transfusion sanguine)

Landefeld CS. et al. The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. J Clin Epidemiol 1989

Quelle prise en charge

- Tout saignement d'allure mineur sous
 - classifications hétérogènes et données parfois subjectives.
 - dégagent des critères de gravité, à but pronostic...
 - **IDEE: identifier une situation pour mettre rapidement en œuvre un traitement spécifique**
- médicale, nécessité d'une transfusion sanguine)

Landefeld CS. et al. The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. J Clin Epidemiol 1989

Quelle prise en charge

- Tout saignement d'allure mineur sous

Hémorragie sans critères de gravité

hétérogènes et données parfois subjectives.

- dégagent des critères de gravité, à but pronostic...
- **IDEE: identifier une situation pour mettre rapidement en œuvre un traitement spécifique**

médicale, nécessité d'une transfusion sanguine)

Quelle prise en charge

- Tout saignement d'allure mineur sous

Hémorragie sans critères de gravité

hétérogènes et données parfois subjectives.

Hémorragie avec critères de gravité

critères de gravité, à but

- **IDEE: identifier une situation pour mettre rapidement en œuvre un traitement spécifique**

médicale, nécessité d'une transfusion sanguine)

Quelle prise en charge

- Tout saignement d'allure mineur sous

Hémorragie sans critères de gravité

hétérogènes et données parfois subjectives.

Hémorragie avec critères de gravité

critères de gravité, à but

- **IDEE: identifier une situation pour œuvrer un**

Hémorragie nécessitant un traitement ultra-rapide

œuvrer un

médicale, nécessité d'une transfusion sanguine)

Hémorragie sans critères de gravité

- Pas d'étude : hémorragies peu sévères sous anticoagulant.
- L'attitude vis-à-vis du traitement anticoagulant reste donc floue.
- Les diverses recommandations internationales:
 - si surdosage en AVK, utiliser la vitamine K orale à la dose de 5 à 10 mg.
 - L'objectif est de ramener l'INR au moins en zone thérapeutique sans **induire de résistance secondaire aux AVK.**
- **surveillance** rapprochée évolution du saignement,
- rétablir une hémostase normale **si aggravation du saignement.**

Hémorragie avec critères de gravité

- nécessité d'une transfusion sanguine,
- localisation menaçant le pronostic fonctionnel (œil, syndrome de loge)
- nécessité d'un geste hémostatique urgent, notamment chirurgical, endoscopique ou endovasculaire.

Hémorragie avec critères de gravité

- Traitement symptomatique : prise en charge d'une hémorragie grave
- Rétablir une hémostase normale quelle que soit l'indication du traitement anticoagulant
- L'objectif:
 - un INR inférieur à 1,5,
 - un TCA à moins de 1,5 fois le témoin
 - une activité anti-Xa indétectable en quelques minutes.
- L'administration du traitement ne doit pas attendre les résultats biologiques (INR, TCA) retard de plusieurs dizaines de minutes.
- la normalisation de l'hémostase doit être contrôlée immédiatement après antagonisation,
- Contrôles réguliers dans les suites pour s'assurer du maintien de la normocoagulation.

Hémorragie nécessitant un traitement ultra-rapide

- Indication à une antagonisation rapide tout saignement avec:
 - retentissement hémodynamique,
 - vital (système nerveux central, hémopéritoine)
- Entre 1980 et 1990
 - nb patients sous AVK X4.
 - incidence des HIC aux États-Unis X5
- fréquence HIC non négligeable et pronostic dramatique (jusqu'à 60 % de mortalité)
- particularité évolutive de l'HIC sous anticoagulant est la persistance du saignement plusieurs heures après le début de l'hémorragie.
- **↑** taille de l'hématome à 24H est notée dans 50 % vs 10%.

Flaherty ML et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. Neurology 2007

Hart RG et al. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. Stroke 2005

Hémorragie nécessitant un traitement ultra-rapide 2

- traitement symptomatique
- antagonisation avec le produit le plus rapide et le plus efficace
- Objectif: normalisation de la coagulation
- permettre de gagner du temps précieux et permettre d'améliorer la morbimortalité

Vigue B et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy related surgical intracranial hemorrhage. Intensive Care Med 2007.

AVK

- L'antagonisation rapide d'un traitement AVK nécessite l'administration de concentrés de facteurs de coagulations
 - **PPSB** (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur anti-hémophilique B)
 - Vitamine **K**.
- Association est recommandée par les sociétés savantes anglo-saxonnes et par l'Afssaps

AFSSAPS. Antidote au surdosage en antivitamine K: indications du plasma frais congelé et des alternatives (vitamine K, concentré de complexe prothrombinique). In: Transfusion de plasma frais congelé: produits, indications. 2002.

Baker RI et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Med J Aust 2004

Baglin TP et al. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition: 2005 update. Br J Haematol 2006

AVK

- En pratique:
 - posologie PPSB recommandée :20 à 40UI/kg d'équivalent facteur IX.
 - en cas d'hémorragie grave, ce n'est pas l'INR d'arrivée du patient qui est important mais c'est la normalisation rapide de l'hémostase qui compte.
 - Après la dose immédiate et probabiliste de 1 ml/kg : INR après recommandé pour s'assurer de la réalité de la correction,
- Doses de vitamine K hémostase durable normale >5 H sont de 5 à 10mg.
- la voie entérale même efficacité lorsqu'elle est disponible, sans la toxicité veineuse et diminue le risque anaphylactique.

Situations	Conduite à tenir
INR < 5	Omettre la prise suivante, réduire la dose ultérieure
INR entre 5 et 9	Omettre la prise suivante + vitamine K ₁ 1 à 2 mg <i>per os</i>
INR > 9	Vitamine K ₁ 3 à 5 mg <i>per os</i> ou 1 mg IV INR 6 heures plus tard
Hémorragie majeure ou INR > 20	Vitamine K ₁ IV 10 mg + PPSB et/ou PFC

Situations	Conduite à tenir
INR < 5	Omettre la prise suivante, réduire la dose ultérieure
INR entre 5 et 9	Omettre la prise suivante + vitamine K₁ 1 à 2 mg <i>per os</i>
INR > 9	Vitamine K₁ 3 à 5 mg <i>per os</i> ou 1 mg IV INR 6 heures plus tard
Hémorragie majeure ou INR > 20	Vitamine K ₁ IV 10 mg + PPSB et/ou PFC

Situations	Conduite à tenir
INR < 5	Omettre la prise suivante, réduire la dose ultérieure
INR entre 5 et 9	Omettre la prise suivante + vitamine K₁ 1 à 2 mg <i>per os</i>
INR > 9	Vitamine K₁ 3 à 5 mg <i>per os</i> ou 1 mg IV INR 6 heures plus tard
Hémorragie majeure ou INR > 20	Vitamine K₁ IV 10 mg + PPSB et/ou PFC

Situations	Conduite à tenir
INR < 5	Omettre la prise suivante, réduire la dose ultérieure
INR entre 5 et 9	Omettre la prise suivante + vitamine K ₁ 1 à 2 mg <i>per os</i>
INR > 9	Vitamine K ₁ 3 à 5 mg <i>per os</i> ou 1 mg IV INR 6 heures plus tard
Hémorragie majeure ou INR > 20	Vitamine K₁ IV 10 mg + PPSB et/ou PFC

Tableau 1 Résumé des recommandations dans différents pays.

Recommandations	Pays	Année
PCC 50 UI/kg et Vit K 5–10 mg IV	Royaume-Uni	1998–2006
PCC 20–30 UI/kg et Vit K 5–10 mg	France	2002
PCC : 25–50 UI/kg et PFC 300 ml (la préparation en Australie ne contient pas de facteur VII, justifiant le plasma) et 5–10 mg de Vit K	Australie	2004
PCC ou plasma : doses non précisées et Vit K 10 mg	États-Unis (VI ACCP)	2001
PCC : doses non précisées et Vit K 10 mg	États-Unis (VII ACCP)	2004

PCC : *prothombin complex concentrates*; Vit K : vitamine K; IV : intraveineux.

AVK

- PPSB/plasma frais congelé (PFC):
 - plus d'efficacité
 - plus de rapidité de correction
 - moins d'effets secondaires.
- équivalent en terme de facteurs vitamino-K dépendants apportés:
 - soit 3600 ml de plasma pour 60 ml de PPSB

Cartmill M et coll.. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. Br J Neurosurg 2000

AVK

- Le facteur VIIa :
 - demi-vie de deux heures, < au concentré de facteurs de coagulations en cas d'anticoagulation prolongée.
- Existence d'événements thrombotiques décrits après son administration n'a pas sa place dans le rétablissement de l'hémostase en cas de saignement sous AVK.

Dickneite G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res* 2007

O'Connell KA et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006

Héparine HNF

- Le sulfate de protamine: utilisé en routine en peropératoire de chirurgie cardiovasculaire,
- fixe et neutralise les molécules d'héparine circulantes en quelques minutes, les rendant totalement inactives.
- La dose : 1 mg de protamine pour 100 U d'HNF.
- IV lente sur 10 min, risque de survenue d'effets hémodynamiques.

Welsby IJ et al. Hemodynamic changes after protamine administration: association with mortality after coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2005

Héparine

- Dose de protamine difficile à estimer
 - si traitement intraveineux continu
 - si administration sous-cutanée.
- Si traitement IV, quantités administrées les deux à trois heures précédentes.
- Si administration sous-cutanée, des doses répétées être nécessaires.
- Contrôle de l'efficacité: monitoring
 - TCA
 - l'activité anti-Xa.
- D'autres techniques d'antagonisation rapportées dans la littérature, mais non disponibles en pratique courante : héparinase, protamine synthétique, PF4, hexadiméthrine.

Tremey B et al. Anticoagulation monitoring during vascular surgery: accuracy of the Hemochron low range activated clotting time (ACT-LR). Br J Anaesth 2006

HBPM

- L'antagonisation de l'hypocoagulation induite par les HBPM est problématique.
- La fixation de la protamine est limitée du fait du faible poids moléculaire, expliquant une neutralisation incomplète de l'activité anti-Xa.
- Seule 60 % de l'activité anticoagulante est reversée.
- l'activité anti-Xa n'est pas adaptée pour contrôler l'efficacité de la protamine sur la normalisation de la coagulation et sur le saignement clinique.

HBPM 2

- La protamine est le seul agent actuellement recommandé en cas de saignement sous HBPM,
- Dose de 1mg pour 100 unités d'HBPM administrée <8H précédents la survenue du saignement.

Van Ryn-McKenna J, et al. Neutralization of enoxaparine-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb Haemost* 1990.

Bang CJ et al. Incomplete reversal of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. *Haemostasis* 1991

Aspirine

- approche la plus rigoureuse :transfusion de plaquettes
- administration de la (DDAVP, desmopressine).
- DDAVP : vasopressine analogue moléculaire beaucoup moins d'effets vaso-actifs.
- dose: DDAVP :0.3–0.4 µg/kg dans 100 ml serum physio/ 30 min avec effet immédiat.

Reiter RA, et al. Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. Blood 1 2003

clopidogrel

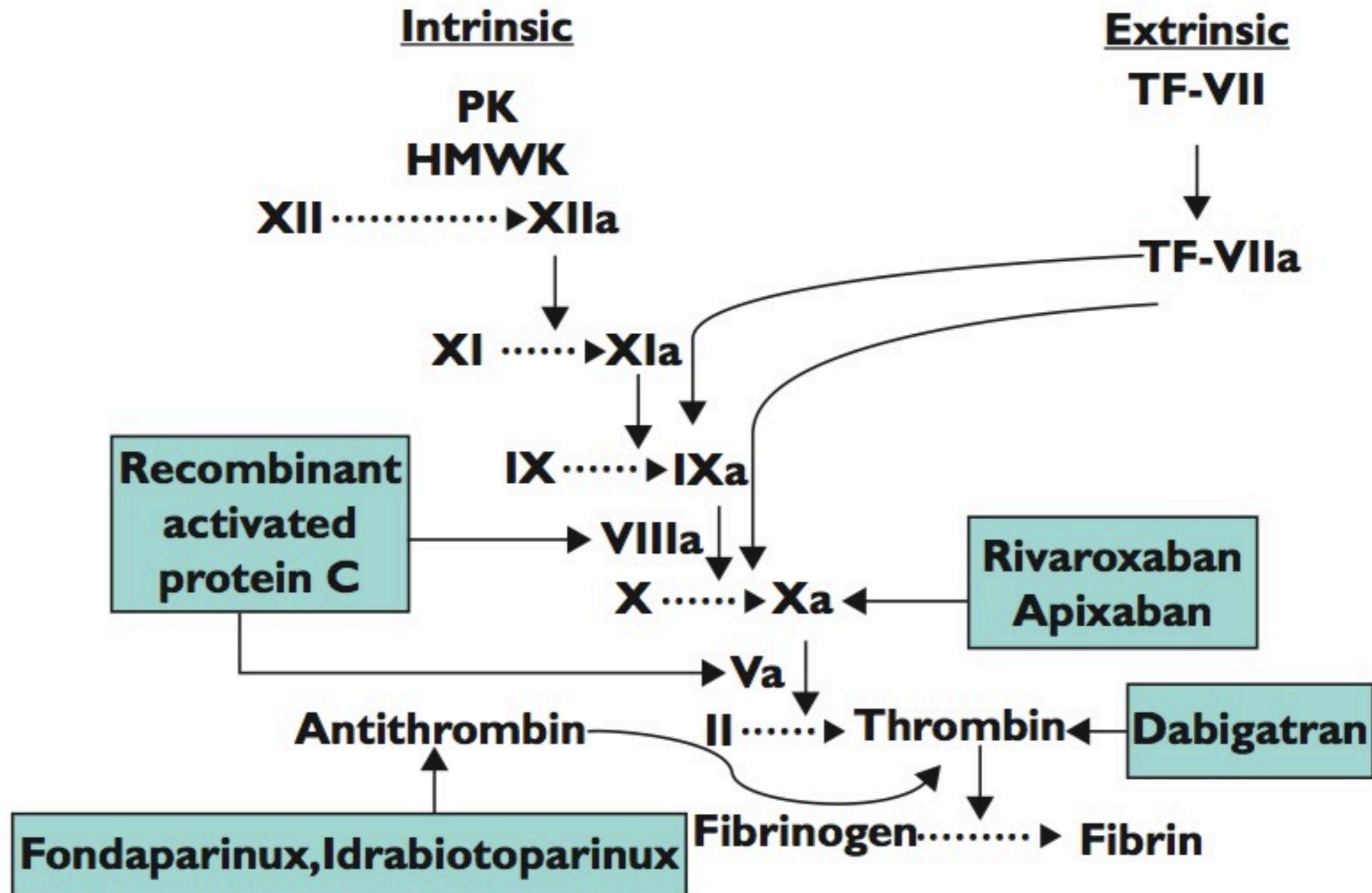
- Pareil que l'aspirine
- transfusion de plaquettes ou administration de la (DDAVP, desmopressine).
- la desmopressine corrige le défaut crée par le Clopidogrel.

Vilahur G, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost* (2007)

Nouveaux anticoagulants

site d'action des différents antithrombotiques

Marcel Levi Emergency reversal of antithrombotic treatment int and emergency med 2009



Pentasaccharides

- Fondaparinux:
- Antidote: recombinant factor VIIa
- dose 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- normalisation de la coagulation dans les 6H

Bijsterveld NR, et al.(2002) Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. Circulation

inhibiteur de la thrombine

- melagtran nom synthétique irudine:
- issue salive sangsue
- inhibiteur de la thrombine
- aucun antidote

Woltz M, et al. (2004) Effect of recombinant factor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers Thromb Haemost

Inhibiteurs du facteur Xa

- rivaroxaban et apixaban
- prometteur comme anticoagulant
- mais pas d'antidote
- en cas de saignement le facteur VIIa recombine pourrait avoir un effet mais non prouvé dans la littérature

Shantsila E, Lip GY (2008) Apixaban, an oral, direct inhibitor of activated Factor Xa. *Curr Opin Investig Drugs*

reprise anticoagulation

- la reprise du traitement devra faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire au cas par cas pour évaluer le rapport bénéfice/risque.
- Les situations à haut risque thrombotique (prothèse VM mitrale ou de 1ere, 2eme génération, thrombose veineuse < 1 mois) a identifier et une surveillance particulière pourra être instituée (échocardiographie).
- En cas de thrombose veineuse < 1 mois, filtre cave discuté.

reprise anticoagulation 2

- La reprise des anticoagulants en cas d'hémorragie intra-crânienne doit être prudente.
- Il s'agit principalement de séries de cas rétrospectifs centrées sur la problématique des HIC sous AVK.
- De ces données, se dégage un consensus vers un arrêt possible et nécessaire du traitement anticoagulant de plusieurs jours.

reprise anticoagulation 3

- patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique, délais moyens de reprise de 7 à 19 j, sans événement thrombotique.
- Délai de 7 j est préconisé par l'ESC, tandis que l'EUSI préconise un délai de dix à 14 j.
- la reprise du traitement anticoagulant doit être modulée en fonction :
 - du risque hémorragique, contrôlée ou non,
 - du risque thrombotique.
- Il s'agit donc d'une décision collégiale.

Conclusion

- agir rapidement en fonction de la gravité
- rétablir une coagulation normale
- ne pas attendre la biologie pour agir
- codification des prises en charge pour faciliter l'approche et gagner de précieux instants.

merci