Quelle prise en charge médicamenteuse adopter en cas d'hypersensibilité à un anticoagulant oral ?

L.Yang [1,2], A.Durand [1,2], S. Sid Idris [1], A.Terrier-Lenglet [2], M.Belhout [2], F.Bloch [1]
1 Unité de gériatrie aiguë, CHU Amiens-Picardie, France
2 Pharmacie à Usage Intérieur, CHU Amiens-Picardie, France

Mots-clés : effet indésirable médicamenteux, hypersensibilité cutanée, anticoagulant, apixaban

F-PCL-22

Introduction : Ce travail présente la stratégie de prise en charge d'une patiente (accord écrit pour publication) ayant subi une réaction d'**hypersensibilité (HS) cutanée** imputable à un anticoagulant oral direct (AOD), l'**apixaban.**

Observation : Une patiente de 77 ans a été hospitalisée en octobre 2018 pour suspicion de dermohypodermite bactérienne non nécrosante initialement traitée par amoxicilline. L'étiologie infectieuse a été éliminée à J3 quand une **thrombose veineuse profonde** non emboligène a été diagnostiquée, justifiant l'introduction de l'apixaban à la posologie de 20mg/j pendant 7j puis 10mg/j.

La patiente a présenté à **J4** un **exanthème maculo-papuleux prurigineux au niveau des jambes, des bras et du tronc**. La patiente a évoqué un épisode de réaction cutanée lors d'une ancienne prise d'amoxicilline – acide clavulanique. La chronologie des faits a évoqué une **HS retardée de type IV**. La toxidermie médicamenteuse a été confirmée par les dermatologues. L'amoxicilline a été suspendue. Une **prise en charge systémique** (cetirizine, hydroxyzine) et locale (betaméthasone) a été débutée juste avant le retour à domicile.

La patiente a été réhospitalisée en novembre 2018 suite à une chute. Lors de la conciliation des traitements médicamenteux d'entrée, la patiente a informé de l'**arrêt de l'AOD devant la persistance des troubles cutanés** qui se sont alors rapidement résorbés.

L'imputabilité de l'apixaban dans l'HS a été jugée **possible** d'après les algorithmes de Naranjo (score +3) (1) et Kramer (score +1) (2). Une déclaration de **pharmacovigilance** a été effectuée. L'**imputabilité intrinsèque** était **douteuse** pour l'apixaban et plausible pour l'amoxicilline. L'**effet** était **notoire** pour les deux molécules d'après la littérature. Un autre AOD, le **rivaroxaban** a été introduit et bien toléré.

Discussion et conclusion : L'imputabilité de l'amoxicilline n'a pas pu être objectivement écartée puisque la patiente ne s'est pas présentée en consultation d'allergologie.
Il n'existe **pas de recommandations** quant à la prise en charge anticoagulante à adopter en cas d'intolérance à un AOD mais les **héparines de bas poids moléculaire** (3) et les **antivitamines K** (4) sont, en fonction du contexte clinique et notamment de la sévérité de la réaction d'HS, les alternatives les plus courantes (Tableau). Un **relai par un autre AOD** est envisageable puisque la littérature n'indique pas l'existence d'un effet de classe mais il convient de choisir un AOD présentant un mécanisme d'action ou des excipients différents.
Une **prise en charge collaborative** entre cliniciens, allergologues et les centres de pharmacovigilance peut améliorer la prise en charge médicamenteuse des patients suspectés allergiques à un médicament afin d'éviter les pertes de chance en cas d'éviction thérapeutique.

Tableau : Réactions d'hypersensibilité cutanée aux AOD publiées dans la littérature

Molécule	Indication	Posologie	Effet	Delai d'apparition après introduction AOD	Prise en charge symptomatique	Prise en charge anticoagulante	Delai de résolution après arrêt AOD	Imputabilité	Auteur	Date
apixaban	FA	NC	Eruption psoriasiforme palmoplantaire	3 jours	dermocorticoïde	enoxaparine	3 semaines	NC	Veliyev(Veliyev et al., 2016)	2016
apixaban	FA	NC	Rash cutané	9 jours	Corticoïdes oraux	warfarine	5 jours	Probable (Naranjo)	Albalbissi (Albalbissi, Balagoni, Treece, Albalbissi, & Gonzalez-Estrada, 2017)	2017
Rivaroxaban	FANV	20mg/j	Rash cutané, prurit, angioedème	14 jours	Anti-h1, albuterol	Apixaban	5 jours	Probable (Naranjo)	Sasson (Sasson et al., 2018)	2018
Rivaroxaban	PTG	10mg/j	Exanthème érythémateux prurigineux	2 jours	Anti-H1, dermocorticoïdes	tinzaparine	NC	NC	Yates(Yates, Choudhry, & Keys, 2013)	2013
Rivaroxaban	FANV	NC	Urticaire, érythème, angioedème, bronchospasme	2 jours	Oxygène, ati-H1 IV, corticoïdes IV	NC	NC	NC	Altin (Altin, Ozturkeri, Gezmis, & Askin, 2014)	2014
Rivaroxaban	NC	NC	DRESS syndrom	6 semaines	Corticoïdes systémiques	warfarine	1 semaine	Probable (rucam)	Barrett (Barrett, Vuppalanchi, Masuoka, & Chalasani, 2015)	2015
Rivaroxaban	Prevention TVP post prothèse	10mg/j	DRESS syndrom	10 jours	Corticoïdes oraux, remplissage vasculaire, atropine	NC	NC	NC	Radu (Radu, Barnig, & de Blay, 2016)	2016
Dabigatran	FANV	150mg *2	Rash maculopapulaire	5 jours	aucun	Heparine puis warfarine	1 semaine	Probable (naranjo)	To(To, Reynolds, & Spinler, 2013)	2013
Dabigatran	FANV	75mg *2	Nécrolyse épidermoïde toxique	5 semaines	Immunoglobulines IV	NC	NC	Possible (alden)	Tsoumpris (Tsoumpris, Tzimas, Gkabrelas, & Akritidis, 2013)	2013
Rivaroxaban	EP	15mg*2	Erythème, uticaire, desquamation, phylctènes	1 jour	dermocortocïdes	enoxaparine	NC	NC	Vernon (Vernon, Nielsen, & O'Bryan, 2016)	2016
Rivaroxaban	Prévention TVP après PTG	10mg/j	Eruption cutanée, gonflement douloureux des doigts et coudes	10 jours	aucun	NC	2 jours	Possible (naranjo)	Snyder (Snyder & Matusik, 2015)	2015
Rivaroxaban	Prévention TVP, EP sur cancer actif	15mg*2	Exanthème morbilliforme erythèmateux	3 jours	Corticoïdes oraux	enoxaparine	1 semaine	Probable (Naranjo)	Rudd (Rudd, Panneerselvam, & Patel, 2018)	2018
Dabigatran	FA	150mg*2	Macules purpuriques	1 semaine	Corticoïdes oraux	warfarine	3 jours	NC	Cakmak (Cakmak, 2014)	2014
Dabigatran	FANV	150mg*2	Eruption cutanée, prurit	4 jours	Corticoïdes oraux, colchicine	enoxaparine	5 jours	NC	Potolidis (Potolidis et al., 2015)	2015
Dabigatran	FANV	150mg*2	Erythème, prurit	2 semaines	Corticoïdes oraux	warfarine	2 jours	Probable (naranjo)	Whitehead (Whitehead, Boyd, Blais, & Hummel, 2011)	2011

Références :
1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1981;30(2):239-45.
2. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. JAMA. 1979;242(7):623-32.
3. Rudd KM, Panneerselvam N, Patel A. Rash associated with rivaroxaban use. American Journal of Health-System Pharmacy. 15 mars 2018;75(6):347-9.
4. Albalbissi A, Balagoni H, Treece J, Albalbissi K, Gonzalez-Estrada H. Cutaneous adverse drug reaction due to apixaban -. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2017;119(5):27.

Lausanne
5-6 Décembre 2019