

## Hémorragies sous antithrombotiques

P. Sié

Les accidents hémorragiques des médicaments antithrombotiques viennent, avec les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens, au premier rang des causes d'admission en service d'urgence. Les antivitamines K (AVK) et les héparines (essentiellement de bas poids moléculaire : HBPM et fondaparinux) sont les plus fréquemment en cause. Les antiagrégants plaquettaires sont moins fréquemment associés à des hémorragies spontanées, mais il faut les considérer comme facteur de potentialisation du risque hémorragique lorsqu'ils sont prescrits à des patients recevant des anticoagulants pour une indication antithrombotique distincte. Enfin, il est temps d'envisager le risque hémorragique des nouveaux agents anticoagulants récemment ou prochainement disponibles, essentiellement anti-IIa ou anti-Xa actifs per os, qui n'ont pas d'antidote permettant de les antagoniser.

### 1. Épidémiologie et facteurs de risque

Un patient ambulatoire traité par un antithrombotique peut être conduit au service d'urgences pour des raisons multiples. Certaines hémorragies sont manifestement graves parce qu'elles menacent le pronostic vital immédiat (au premier rang desquelles les hémorragies intracérébrales et les hémorragies catastrophiques extériorisées ou non) ou le pronostic fonctionnel à plus long terme (hémorragies intraoculaires, surrenales, spinales etc.). D'autres situations ne présentent pas le même degré d'urgence mais sont potentiellement graves si les

Correspondance : Laboratoire d'Hématologie, CHU, TSA 40031 Hôpital Purpan, 31059 Toulouse.  
Tél. : 05 61 77 90 65. Fax : 05 61 77 76 95. E-mail : sie.p@chu-toulouse.fr

moyens usuels ne parviennent pas à les contrôler. Le patient est alors adressé pour la mise en œuvre de gestes hémostatiques chirurgicaux, endoscopiques ou radiologiques. La gravité d'une hémorragie peut être modifiée par le terrain sur lequel elle survient (par exemple, saignement d'abondance modérée, mais mal toléré du fait d'une comorbidité). Enfin, certains patients sont adressés pour un surdosage asymptomatique ou un saignement mineur ayant valeur d'alerte, parce que l'environnement du patient ne permet pas sa surveillance pendant la période à risque. À ces situations très diverses répondent des attitudes aussi variées, qui vont de la réanimation d'un choc hémorragique à la simple surveillance. La définition des hémorragies graves est différente selon les auteurs, ce qui explique une large variation d'incidence (0,6-10 % par an pour les AVK) (1). Pour les seules hémorragies fatales, le risque annuel est voisin de 1 %, toujours avec les AVK. Les nombreux facteurs de risque de saignement avec les AVK sont controversés, à l'exception de l'intensité de l'anticoagulation au moment du saignement. Ils se confondent donc avec les facteurs de risque d'instabilité de l'INR : premiers mois de traitement, intensité de l'INR-cible, mauvaise compliance (2). Les items les plus cotés des différents scores de risque proposés pour le patient ambulatoire sont l'existence d'un antécédent d'hémorragie gastro-intestinale ou d'accident vasculaire cérébral, d'une comorbidité (diabète, insuffisance rénale, cancer) et l'âge > 65 ans (3). L'association au long cours de l'aspirine à faible dose avec les AVK majore le risque hémorragique (risque relatif 1,5 à 3) de manière significative et constante dans les différentes études (4). Il convient de rappeler ici les risques de l'association au paracétamol et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, incluant selon certaines études les inhibiteurs sélectifs de COX-2. Le risque d'hémorragie majeure sous HBPM et fondaparinux, selon des définitions variables suivant les auteurs et pour des molécules, des indications et des durées d'observation différentes, varie de 1,2 à 4,7 % (5). Bien que les durées de traitement soient plus courtes que celles des AVK, les données nationales de Pharmacovigilance indiquent que les accidents graves sous ces médicaments ne sont pas rares en raison d'un fréquent mésusage en pratique courante. L'insuffisance rénale sévère est un facteur de risque hémorragique aussi bien pour les HBPM que pour l'héparine non fractionnée (risque relatif multiplié par 7 par comparaison aux patients à fonction rénale normale) (6).

## 2. Prise en charge des hémorragies graves des patients traités par les anticoagulants d'usage courant

Devant une hémorragie grave, l'antagonisation la plus rapide possible de l'anticoagulant est un élément essentiel du traitement. Ceci implique une filière de soins organisée : hospitalisation immédiate et accès rapide aux techniques diagnostiques (imagerie, biologie) et à l'antidote approprié (pharmacie). La mise en œuvre des techniques d'hémostase chirurgicales ou radiologiques et le traitement du choc hémorragique s'il y a lieu sont complémentaires de l'antagonisation.

– Pour ce qui concerne les AVK, les modalités d'antagonisation ont été récemment actualisées par les recommandations de la Haute Autorité de Santé (7, 8) et de la 8<sup>e</sup> conférence de consensus de l'ACCP (4). La vitamine K et les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP, autrement connus sous le terme PPSB), dont les deux spécialités actuellement commercialisées en France sont Kaskadil® et Octaplex®, sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. Le plasma n'est pas recommandé dans le seul but d'antagoniser les AVK, car les facteurs vitamine K dépendants qu'il contient ne sont pas concentrés. Le plasma garde sa place dans le traitement d'une hémorragie massive pour la compensation du polydéficit en facteurs de la coagulation qui en résulte. Il est recommandé de mesurer l'INR en urgence à l'admission du patient, éventuellement par des techniques de biologie délocalisée. Si on ne peut disposer de l'INR immédiatement, on n'attendra pas le résultat pour administrer le CCP, à la dose de 25 U/kg (1 ml/kg), aussitôt que l'hémorragie est confirmée. Si l'INR est disponible, la dose sera adaptée en fonction de l'intensité de la coagulation et du poids du patient suivant les instructions de la notice du médicament. La vitesse d'administration recommandée est de 4 ml/min, mais une administration accélérée (bolus en 3 min) est justifiée dans le cas de l'hémorragie intracrânienne où le volume de l'hématome est directement lié à la mortalité (9). Dans tous les cas, le produit doit être immédiatement disponible, donc en réserve dans le service d'urgence. La vitamine K (10 mg, soit 1 ampoule adulte) sera administrée systématiquement par voie orale ou intraveineuse lente en même temps que la première dose de CCP. L'objectif est d'atteindre un INR de sécurité (< 1,5 et dans le cas d'une hémorragie intracérébrale < 1,2). Le contrôle de l'INR sera réalisé dans les 30 min suivant l'administration de CCP, pour juger de la nécessité d'une administration complémentaire, puis 6-8 heures plus tard, puis quotidiennement. En effet la restauration de l'hémostase après suspension simple du traitement peut prendre plusieurs jours, surtout chez le sujet âgé ou si la fonction hépatique est altérée. Les CCP ayant une durée d'effet de quelques heures seulement, une nouvelle administration peut être nécessaire pour maintenir l'INR de sécurité. La recherche de la cause du saignement et d'un éventuel surdosage est indispensable pour adapter la suite du traitement, en particulier la durée de la surveillance et les doses de vitamine K. Après une hémorragie grave, il conviendra de vérifier le bien fondé de l'indication du traitement anticoagulant oral au long cours. Si l'indication est maintenue, lorsque le saignement sera contrôlé, la reprise du traitement anticoagulant par une héparine, puis par les AVK, sera possible. La durée de la fenêtre de normocoagulation est jugée sur la base du rapport entre le bénéfice antithrombotique et le risque de récurrence du saignement.

– L'héparine non fractionnée (HNF) peut être rapidement antagonisée par le sulfate de protamine, à administrer en intraveineuse lente en raison d'un risque d'hypotension, de bradycardie ou de réaction anaphylactique au moment de l'injection. La dose est calculée sur la base d'une équivalence en unité (1 unité antihéparine neutralise 1 unité d'héparine *in vitro*) (10). En dehors de la chirurgie cardiovasculaire, pour laquelle il existe des algorithmes validés, l'équivalence *in vivo* est plus difficile à déterminer car l'HNF a une demi-vie d'élimination

d'environ 90 min dans la circulation et le sulfate de protamine de 5-10 min seulement. Lorsque l'HNF a été administrée par voie intraveineuse, la dose de protamine correspond au nombre d'unités d'héparine administrées dans les 3 heures précédentes. Si l'HNF a été administrée par voie sous-cutanée, la dose correspond au nombre d'unités d'héparine administrées lors de la dernière injection, mais elle doit être fractionnée en 2 ou 3 injections en raison du délai de résorption de l'HNF à partir du dépôt sous-cutané. L'effet de la neutralisation doit être suivi à intervalle rapproché par la mesure du temps de céphaline activateur ou de l'activité anti-Xa résiduelle. Il est important de rappeler qu'un surdosage en sulfate de protamine peut exercer par lui-même un effet anticoagulant paradoxal. Il est donc préférable de procéder par ajustement successif avec une dose initiale plus faible que la dose théorique.

– Les HBPM ne sont que partiellement antagonisées par le sulfate de protamine. Les chaînes les plus longues qui conservent une certaine activité anti-IIa sont facilement neutralisées, contrairement aux chaînes les plus courtes qui ont surtout une activité anti-Xa. L'expérience clinique est très pauvre sur le sujet et il n'existe pas de recommandations mais des avis d'expert (10). En cas de surdosage en HBPM, attesté par une activité anti-Xa contemporaine du saignement très au-dessus des valeurs usuelles propres à chaque spécialité (se référer aux notices respectives), on peut administrer le sulfate de protamine à la dose équivalente à celle de la dernière injection, en fractionnant la dose pour tenir compte des différences de pharmacocinétiques entre l'HBPM et l'antidote. Comme pour l'HNF, la mesure répétée de l'activité antiXa et surtout l'évolution clinique guideront l'ajustement successif des doses de protamine.

– Le fondaparinux (Arixtra®) n'est pas antagonisé par le sulfate de protamine. En cas de saignement actif et de surdosage patent, compte tenu de la durée de vie relativement longue du produit, surtout en cas d'insuffisance rénale, il est légitime d'envisager un traitement d'exception, par analogie avec les nouveaux anticoagulants.

### 3. Traitements d'exception pour les hémorragies sous les nouveaux anticoagulants

Outre le fondaparinux, qui est un inhibiteur indirect du facteur Xa, on désigne ainsi des médicaments inhibiteurs directs de la thrombine actifs par voie parentérale (hirudines, lépirudine – Refludan® – utilisée pour le traitement des patients présentant une thrombopénie induite par l'héparine, bivalirudine – Angiox® – utilisée en cardiologie interventionnelle) ou par voie orale (dabigatran – Pradaxa® – récemment enregistré pour la prévention des thromboses veineuses en chirurgie orthopédique) et des inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban – Xarelto® – en cours d'enregistrement pour la prophylaxie antithrombotique en chirurgie orthopédique). Les anti-IIa et anti-Xa directs actifs *per os* ont l'ambition de remplacer les AVK dans la plupart de leur indications actuelles. Même si leur marge

thérapeutique est large, il est prévisible que la situation d'une hémorragie sous ces nouveaux médicaments sera rencontrée. Leur pharmacocinétique laisse supposer une durée d'action de plusieurs heures. Ce peut aussi être le cas des hirudines intraveineuses dont la marge thérapeutique est étroite et la durée de vie très prolongée en cas d'insuffisance rénale ou d'immunisation antihirudine. Aucun antidote spécifique de ces produits n'étant disponible, le seul recours consiste en des approches non spécifiques, mal standardisées parce qu'ayant encore fait l'objet de très peu de d'expérience clinique.

– Les techniques d'épuration extra-rénale (hémofiltration, plasmaphérèse) peuvent être mises en œuvre pour les peptides de petit poids moléculaires, lépirudine et bivalirudine, avec toutefois des différences notables d'efficacité en fonction du type de membrane utilisé (11-13). Il est probable, bien que l'auteur ne dispose pas d'information à ce sujet, que les anti-IIa et anti-Xa directs par voie orale seront aisément dialysables, du fait de leur très faible poids moléculaire.

– Le facteur VII activé recombinant (NovoSeven®) réduit l'effet anticoagulant du fondaparinux chez le volontaire sain, à la dose de 90 µg/kg (14). L'antidote ayant une demi-vie plus courte (2 heures) que celle du fondaparinux, en cas de surdosage, le traitement devra être poursuivi jusqu'à l'arrêt confirmé du saignement en prenant en compte le risque thrombotique particulier lié à l'indication initiale de l'anticoagulant. L'expérience de contrôle de saignement chez les patients en surdosage par fondaparinux ou hirudine est très limitée. L'étroitesse de la marge thérapeutique du NovoSeven®, même à dose réduite, est illustrée dans deux cas cliniques récemment publiés d'hémorragie critique sous ces anti-thrombotiques (15, 16).

## 4. Conclusion

Le rétablissement d'une hémostase normale est dans la plupart des cas la première mesure à mettre en œuvre pour traiter une hémorragie grave sous anti-thrombotiques. Certaines situations, pour lesquelles il n'existe pas de moyen éprouvé d'antagonisation requièrent un traitement d'exception. Cette mesure immédiate doit être associée à une prise en charge globale associant tous les autres moyens diagnostic et thérapeutique dans une démarche concertée pluridisciplinaire.

## Références bibliographiques

1. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis *Ann Intern Med.* 2003 ; 139 (11) : 893-900.
2. Gozalo C, Pernod G, Sié P. Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. *STV* 2008 ; 205 : 21-55.

3. Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin : a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost.* 2007 ; 98 : 980-7.
4. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 ; 133 (Suppl) : 257S-98S.
5. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008 ; 111 : 4871-9.
6. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM. ESSENCE and TIMI 11B Investigators. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 2003 ; 146 : 33-41.
7. [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_682188/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier).
8. Tremey B, Pernod G, Sié P. Hémorragies spontanées ou traumatiques. *STV* 2008 ; 20S : 69-83.
9. Vigué B, Ract C, Tremey B, Engrand N, Leblanc PE, Decaux A et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2007 ; 33 : 721-5.
10. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 ; 133 (Suppl) : 141S-59S.
11. Benz K, Nauck MA, Böhrer J, Fischer KG. Hemofiltration of recombinant hirudin by different hemodialyzer membranes: implications for clinical use. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 470-6.
12. Willey ML, de Denuis S, Spinler SA. Removal of lepirudin, a recombinant hirudin, by hemodialysis, hemofiltration, or plasmapheresis. *Pharmacotherapy* 2002 ; 22 : 492-9.
13. Koster A, Chew D, Gründel M, Hausmann H, Grauhan O, Kuppe H et al. An assessment of different filter systems for extracorporeal elimination of bivalirudin: an in vitro study. *Anesth Analg* 2003 ; 96 : 1316-9.
14. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002 ; 106 : 2550-4.
15. Bordes J, Asencio Y, Kenane N, Fesselet J, Meaudre E, Goutorbe P. Recombinant activated factor VII for acute subdural haematoma in an elderly patient taking fondaparinux. *Br J Anaesth* 2008 ; 101 : 575-6.
16. Apostolidou I, Sweeney MF, Missov E, Joyce LD, John R, Prielipp RC. Acute left atrial thrombus after recombinant factor VIIa administration during left ventricular assist device implantation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2008 ; 106 : 404-8.