

## Taux annuel d'hémorragies majeures et/ou fatales sous AVK



→ S. ZUILY  
Médecine Interne  
et Médecine Vasculaire,  
CHU, NANCY.  
Inserm U961  
Université Henri  
Poincaré, NANCY.

**L**a complication principale du traitement anticoagulant par antivitamines K (AVK) est le saignement. Malgré la fréquence de ces complications, les études utilisent des définitions différentes pour classer les complications hémorragiques en mineures, majeures ou fatales. De cette variété de définitions des complications hémorragiques découle une réelle hétérogénéité des données publiées et une difficulté de synthèse de ces données, notamment dans la réalisation de méta-analyses. En 2005, Schulman *et al.* [1] ont proposé, sous l'égide de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), une définition des complications hémorragiques majeures en dehors d'un contexte chirurgical. Cette définition comprend :

- une hémorragie fatale,
- et/ou une hémorragie symptomatique touchant une zone critique ou un organe, comme une localisation intracrânienne (**fig. 1**), intramédullaire, intraoculaire, rétropéritonéale, intraarticulaire ou péricardique, ou intramusculaire (**fig. 2**) avec un syndrome des loges,
- et/ou une hémorragie responsable d'une chute d'hémoglobine de  $\geq 20$  g/L ou entraînant la transfusion de plus de 2 poches de sang.

Chez les patients bien équilibrés sous AVK et comparativement à des sujets contrôles, l'augmentation du risque

hémorragique est faible. Par exemple, dans la fibrillation atriale (FA), à partir de l'analyse poolée de 5 études, le taux annuel d'hémorragies majeures était de 1,3 % chez les patients traités par warfarine (Coumadine). Dans une méta-analyse publiée en 2005 et s'intéressant au traitement par AVK après un événement thrombo-embolique veineux, Ost *et al.* ont rapporté un taux annuel d'hémorragies majeures de 1,1 %. Parallèlement, d'autres études ont montré que les taux annuels d'hémorragies majeures pouvaient être plus élevés chez les patients traités par AVK en pratique clinique quotidienne : 1,7 % dans une cohorte prospective de 402 patients et 3,4 % dans une étude rétrospective incluant 505 patients. Linkins *et al.* [2] ont également montré, dans leur méta-analyse de 33 études prospectives (de 1990 à 2001, 10 757 patients), que le taux d'hémorragies



**FIG. 1 :** Scanner cérébral : hématome cérébral parenchymateux fronto-pariétal gauche avec effet de masse sur le ventricule latéral gauche et début d'engagement dans un contexte de surdosage en AVK.



FIG. 2 : Scanner abdominal : hématome spontané du muscle grand droit dans un contexte de surdosage en AVK.

majeures et fatales à 3 mois étaient respectivement de 2,1 % et de 0,37 % chez les patients traités par AVK pour une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

D'après les 8<sup>es</sup> recommandations américaines sur les complications hémorragiques des traitements anticoagulants [3], on peut classer le risque hémorragique selon l'indication du traitement anticoagulant.

Les résultats de 15 études publiées entre 1979 et 2003 regroupant un total de 1924 patients et s'intéressant à la comparaison des traitements AVK et héparine dans la MTEV sont en faveur de taux d'hémorragies majeures et fatales à 3 mois en moyenne de 4,1 % (0 à 16,7 %) et de 0,57 % (0 % à 8 %) respectivement.

De la même manière, les résultats de 16 études publiées entre 1990 et 2006 (études SPAF II et III, EAFT, ACTIVE W, SPORTIF III et V entre autres) regroupant un total de 10 326 patients et s'intéressant principalement à la comparaison des traitements AVK et aspirine ou placebo dans la FA sont en faveur de taux moyens annuels d'hémorragies majeures et fatales de 2,6 % (1,1 % à 6 %) et 0,3 % (0,27 % à 1,81 %) respectivement. En particulier, l'étude récente ACTIVE W a comparé chez 6 706 patients présentant une FA un traitement par warfarine à une association aspirine + clopidogrel. Les taux annuels d'hémorragies majeures et fatales étaient en moyenne respectivement de 2,21 % et 0,26 % dans le groupe warfa-

rine. Récemment, l'étude RE-LY [4], comparant la warfarine au dabigatran dans la prévention des complications thrombo-emboliques chez les patients en FA, a rapporté des taux annuels d'hémorragies majeures et menaçant le pronostic vital de respectivement 3,36 % et 1,80 % chez les patients traités par AVK et 2,71 % et 1,22 % chez les patients traités par dabigatran.

Enfin, les résultats de 8 études publiées entre 1990 et 2005 regroupant un total de 2040 patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et s'intéressant aux traitements par AVK d'intensité conventionnelle et aspirine sont en faveur de taux moyens annuels d'hémorragies majeures et fatales de 3,8 % (0,41 % à 8,3 %) et 0,4 % (0 à 3 %) respectivement.

De nombreuses études se sont intéressées aux **facteurs modulant le risque hémorragique**. A partir des recommandations américaines et françaises [3, 5], ces principaux facteurs sont :

>>> **L'intensité du traitement par AVK, en d'autres termes, l'INR :** chez les patients traités par warfarine pour une FA, les taux annuels d'hémorragies majeures varient de 0 à 1,2 % lors d'un traitement de faible intensité ( $INR \leq 2$ , dose d'ailleurs peu utilisée en pratique clinique) et de 2 % à 6,6 % lorsque l'INR cible est de 3. Quelle que soit l'indication, la plupart des études font ressortir l'intensité de coagulation effective en tant que facteur de risque hémorragique, soit de façon continue, soit au-delà d'un seuil variable, mais souvent pour un INR entre 4 et 5. L'intensité de coagulation cible, elle, est un facteur de risque hémorragique dans les essais cliniques comparant 2 intensités d'anticoagulation pour une même indication, mais pas dans les études de cohorte prospectives où différentes pathologies sont regroupées. De plus, les données disponibles dans la littérature n'apportent pas la preuve d'un rôle du type d'AVK dans la survenue de complications hémorragiques.

>>> **Les caractéristiques des patients :** âge avancé (facteur de risque hémorragique controversé ; cependant, dans l'étude SPAF II par exemple, le taux annuel d'hémorragies majeures sous warfarine pour une FA était de 4,2 % chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans et de 1,7 % pour les patients plus jeunes), antécédents comme l'HTA, l'insuffisance rénale ou les cancers, certains polymorphismes non recherchés en routine (par exemple, le polymorphisme du cytochrome P450 CYP2C9 lié au métabolisme des AVK, mais les données sont encore limitées).

>>> **L'utilisation concomitante de molécules interférant avec l'hémostase** comme l'aspirine par exemple : trois étu-

des publiées entre 1993 et 2000 se sont intéressées aux taux annuels d'hémorragies majeures et fatales sous AVK seul ou AVK et aspirine chez des patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque. Les taux annuels d'hémorragies majeures variaient de 4,1 % à 8,3 % sous AVK seul à 5,2 % à 19,2 % sous AVK et aspirine. Les taux d'hémorragies fatales étaient comparables entre les 2 groupes (0,7 % et 3 % sous AVK seul et 0,6 % et 3 % sous AVK et aspirine). Concernant l'augmentation du risque hémorragique due à d'autres traitements, il existe des preuves plus ténues restant notamment à être confirmées, c'est le

## POINTS FORTS

Les études s'intéressant au risque hémorragique sous anticoagulant, pourtant très nombreuses, ont utilisé des critères d'évaluation différents pour l'analyse de mêmes facteurs de risque et ont des définitions inhomogènes des complications hémorragiques, ce qui rend les résultats souvent contradictoires et la synthèse complexe. Par ailleurs, l'hétérogénéité des résultats peut être due en partie aux types d'études (essais thérapeutiques, étude observationnelle...).

Compte tenu de cette hétérogénéité, Schulman *et al.* ont proposé en 2005, sous l'égide de l'ISTH [1], une définition des complications hémorragiques majeures en dehors d'un contexte chirurgical.

En pratique, globalement, on pourra retenir que les valeurs médianes approximatives des taux annuels d'hémorragies majeures et fatales sous AVK sont respectivement de 2,5 % et 0,4 %.

Enfin, plusieurs facteurs semblent moduler le risque hémorragique. C'est le cas notamment de l'intensité du traitement par AVK, de certaines caractéristiques des patients dont l'âge, des traitements concomitants et de la durée du traitement AVK. A noter que le début du traitement (1<sup>er</sup> mois à 6 premiers mois, selon les études) constitue une phase à risque accru d'accidents hémorragiques.

cas des traitements par AINS, inhibiteurs de la COX-2, ou par paracétamol.

>>> **La durée du traitement anticoagulant:** dans l'étude ACTIVE W publiée en 2006 dans le *Lancet* et comparant la warfarine à l'association aspirine + clopidogrel chez les patients avec une FA, 2 627 patients déjà sous warfarine à l'inclusion et randomisés pour continuer le traitement AVK avaient un taux annuel d'hémorragies majeures de 2,02 % alors que les 744 patients naïfs de tout traitement AVK présentaient un risque d'hémorragies majeures de 2,92 %/an. Le début du traitement (1<sup>er</sup> mois à 6 premiers mois, selon les études) constitue une phase à risque accru d'accidents hémorragiques. La durée de traitement semble également être un facteur de risque hémorragique dans le traitement de la MTEV. En ce qui concerne le traitement au long cours d'autres pathologies, les données sont moins probantes.

## Bibliographie

1. SCHULMAN S, KEARON C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*, 2005 ; 3 : 692-4.
2. 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 : 893-900.
3. SCHULMAN S, BEYTH RJ, KEARON C *et al.* Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008 ; 133 : 257S-98S.
4. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl Med*, 2009 ; 361 : 1 139-51.
5. GOZALO C, PERNOD G, SIE P. Epidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2008 ; 20 : 21-55.

Illustrations : Remerciements au Pr Régent, Département de Radiologie, CHU de Nancy.

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