



## Conduite à tenir en cas d'hémorragie majeure chez un patient porteur de valve mécanique cardiaque

R. ROUDAUT<sup>1</sup>, M. ROUDAUT<sup>2</sup>, M.F. ROUDAUT<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Service de Cardiologie

<sup>2</sup> Pharmacie Hospitalière

<sup>3</sup> Service d'Hémodiagnostic

Hôpital Cardiologique, CHU de Bordeaux, PESSAC.

**Une hémorragie majeure chez un porteur de prothèse valvulaire mécanique nécessite une hospitalisation pour prise en charge en urgence.**

**Il faut :**

- d'une part antagoniser l'effet des AVK au plus vite grâce à un concentré de complexe prothrombinique,
- d'autre part, lorsque cela est possible, envisager un geste hémostatique endovasculaire, endoscopique ou chirurgical.

**La fenêtre de "normocoagulation" doit être la plus courte possible (48-72 heures), en sachant qu'en cas d'hémorragie intracérébrale, on peut être amené à arrêter le traitement anticoagulant pendant une à deux semaines, décision qui relève d'un avis multidisciplinaire et sera discutée au cas par cas.**

Les antivitamines K (AVK) sont indispensables chez les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique, avec un INR cible assez élevé dont le niveau tient compte du type de valve (1<sup>re</sup> – 2<sup>e</sup> génération), de la localisation de la valve (position mitrale plus thrombogène) et des facteurs de risque associés (prothèses multiples, FA, altération de la fonction VG...), en sachant que les recommandations concernant le niveau de l'anticoagulation et la nécessité ou pas d'associer de faibles doses d'aspirine sont loin d'être consensuelles (*tableaux I et II*).

Si les AVK sont largement utilisées depuis plus de 40 ans, il n'en demeure pas moins qu'il s'agit de médicaments de maniement difficile du fait d'une fenêtre thérapeutique étroite : pour un INR < 1,5, le risque thrombo-embolique est important, pour un INR > 3,5, le risque hémorragique devient significatif et augmente proportionnellement en fonction du taux, si bien que le surdosage en AVK est la première cause d'accident iatrogène en médecine, responsable en France de 17 000 hospitalisations par an [1-4] !

L'instabilité du traitement par AVK est bien connue, plus importante chez certains patients que chez d'autres. Les facteurs modulant le traitement sont avant tout alimentaires, médicamenteux, mais aussi liés à une infection intercurrente, une grossesse, un relais AVK-héparine rendu indispensable par une chirurgie extracardiaque. De plus, les associations AVK-antiagrégants sont de nos jours fréquentes et bien sûr à risque, a fortiori quand il y a une triple association (AVK-aspirine-clopidrogel) !

### ■ LES HÉMORRAGIES SOUS AVK

Les hémorragies représentent la complication la plus fréquente du traitement par AVK. Elles peuvent être mineures ou majeures et favorisées par une pathologie intercurrente dont l'hémorragie est parfois révélatrice (digestive, urinaire...). Selon Edmunds [5], une hémorragie est dite majeure si elle est associée à une chute brutale de 2 g/100 mL ou plus d'hémoglobine, nécessi-

## ► Valvulopathies

INR (classe I)	Aortique	Mitrale
<b>1<sup>re</sup> génération</b>	3 (2,5 – 3,5) + aspirine	3 (2,5 – 3,5) + aspirine
<b>2<sup>e</sup> génération</b>	<u>Sans facteur de risque</u> 2,5 (2,0 – 3,0) + aspirine 3 premiers mois 3 (2,5 – 3,5) classe IIa + aspirine <u>Avec facteurs de risque</u> 3 (2,5 – 3,5) + aspirine	3 (2,5 – 3,5) + aspirine

Facteurs de risque : FA, antécédents TE, dysfonction VG, hypercoagulabilité.

Tableau I : ACC/AHA. Bonow RO, Circulation, 2006; 114: 450-527.

Thrombogénicité prothèse*	Facteurs de risque liés aux patients**	
	Absent	≥ 1
Faible	2,5	3
Modérée	3	3,5
Élevée	3,5	4,0

\* Faible : Carbomedics Ao, Medtronic Hall, SJM.  
Modérée : Björk-Shiley, autres valves 2 ailettes.  
Élevée : Leillehei-Kaster, Omniscience, Starr.

\*\* Facteurs de risque : mitral, tricuspide, pulmonaire.  
Antécédents TE, FA, OG > 50 mm, contraste spontané dense, RM, FE < 35 %, thrombogénicité.

Tableau II : ESC Guidelines. Eur Heart J, 2007; 28: 230-68.

tant une transfusion d'au moins 2 culots globulaires, ou encore si elle nécessite une chirurgie, ou si elle est de localisation intracrânienne.

Toute structure anatomique peut être concernée par le processus hémorragique, que ce soit au niveau du système nerveux central (hémorragie, hématome intracérébral), du tronc : organes pleins (hématome du psoas), espaces virtuels (hémorragie intra-abdominale) ou des membres et articulations (hémorragies intra-articulaires) [6-10].

Régulièrement, des recommandations ont été proposées par les Sociétés savantes concernant la conduite à tenir en cas de surdosage et/ou d'hémorragie. Les propositions reposent sur des niveaux de preuve très variables et évoluent en fonction des stratégies de prise en charge [11-20] (tableaux III et IV).

Circonstances	Conduite à tenir
<b>INR &gt; zone cible &lt; 5 sans hémorragie significative</b>	Diminuer dose ou sauter 1 prise puis prescrire dose plus faible (niveau 2C).
<b>INR &gt; 5, mais &lt; 9 sans hémorragie significative</b>	Sauter 1 à 2 prises, répéter INR, reprendre à dose plus faible, ou, si patient à haut risque saignement : vitamine K ≤ 5 mg per os (niveau 2C).
<b>INR &gt; 9 sans hémorragie significative</b>	Stop AVK et prescription vit K 5 à 10 mg per os Reprendre AVK à plus faible dose lorsque INR cible atteint (niveau 2C).
<b>Hémorragie sévère quel que soit INR</b>	Stop AVK + vitamine K 10 mg IV lent à répéter éventuellement toutes les 12 heures ± Kaskadil, ou plasma frais (niveau 1C).
<b>Hémorragie vitale</b>	Stop AVK + vitamine K 10 mg IV lente + Kaskadil ou plasma frais (niveau 1C).

Tableau III : Recommandations de prise en charge d'un surdosage en AVK ou d'une hémorragie chez un patient sous AVK. ACCP 2004, Ansell J [15].

Circonstances	Conduite à tenir
<b>INR supratherapeutique mais &lt; 5, pas d'hémorragie</b>	Ajuster la dose ou supprimer une prise et reprendre le traitement à dose inférieure.
<b>INR entre 5 et 9, pas d'hémorragie Risque hémorragique faible Risque hémorragique présent</b>	Supprimer une ou deux prises et reprendre le traitement à dose inférieure dès que l'INR le permet. Vitamine K par voie orale (1 mg) ou par voie IV (0,5 mg) et supprimer une prise.
<b>INR &gt; 9, pas d'hémorragie</b>	Supprimer une prise et vitamine K par voie orale (3 à 5 mg) ou par voie IV (1 à 1,5 mg).
<b>INR &gt; 20, pas d'hémorragie Hémorragie grave, quel que soit l'INR : correction rapide de l'effet anticoagulant</b>	Supprimer une ou plusieurs prises, puis vitamine K par voie IV (10 mg) associée à une perfusion de Kaskadil ou à défaut de plasma frais congelé. La dose de Kaskadil dépend du taux de prothrombine.

Tableau IV : Conduite à tenir en cas de surdosage en AVK. Recommandations de l'AFSSAPS [1].

## ■ PRISE EN CHARGE INITIALE EN CAS D'HÉMORRAGIE MAJEURE

En cas d'hémorragie sévère quel que soit l'INR, il faut hospitaliser le patient, arrêter les AVK et appliquer les procédures suivantes :

### 1. – Antagoniser l'effet des AVK

Cette première étape doit être réalisée dans un délai de quelques minutes, avec comme objectif un INR inférieur à 1,5 en utilisant une dose de 10 mg de vitamine K par voie intraveineuse lente ou orale associée ou non selon l'urgence à l'administration de CCP (concentration de complexes prothrombotiques). Ces concentrés de facteurs vitamine K dépendants (Kaskadil) ont un effet immédiat. Les posologies de CCP sont exprimées en unité de facteurs IX :

– si l'INR n'est pas disponible, il est suggéré d'administrer une dose de 25 UI/kg d'équivalent de facteur IX, soit 1 mL/kg dans le cas d'utilisation de concentrés dosés à 25 UI/mL de facteur IX. La vitesse d'injection intraveineuse préconisée est de 4 mL/mn, toutefois, des données préliminaires indiquent qu'une injection en 3 minutes est possible,

– si l'INR contemporain de l'hémorragie est disponible, la dose suivra les recommandations des RCP du médicament utilisé.

Il faut contrôler l'INR 30 minutes après l'administration des CCP et éventuellement faire un complément d'administration en cas d'INR persistant > 1,5. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique est recommandée. En l'absence de Kaskadil, du plasma frais congelé (PFC) peut être utilisé. Le volume à perfuser est de 4 à 15 mL/kg. Dans le cas d'une hémorragie massive, il est recommandé de réaliser simultanément la correction d'une hypovolémie. A noter que la mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR s'il ne peut être obtenu rapidement.

### 2. – Prise en charge médico-chirurgicale de l'hémorragie

Parallèlement à l'antagonisation de l'effet des AVK, il faut, selon l'organe touché, envisager si possible un geste hémostatique endovasculaire, endoscopique ou chirurgical.

## ■ CONDUITE A TENIR AU-DELA DE LA PHASE INITIALE

Peut-on suspendre toute anticoagulation chez un patient porteur de prothèse valvulaire qui présente une hémorragie sévère et grave ? La revue de la littérature internationale révèle peu de travaux sur ce sujet.

- ▶ Une hémorragie majeure chez un porteur de valve mécanique impose une hospitalisation en milieu spécialisé pour une prise en charge urgente.
- ▶ Une hémorragie majeure se définit par une chute brutale de 2 g ou plus d'hémoglobine ou toute hémorragie nécessitant une chirurgie, ou toute hémorragie intracrânienne.
- ▶ La meilleure façon d'antagoniser l'effet des AVK est d'injecter un concentré de complexe prothrombinique (Kaskadil) efficace en quelques minutes.
- ▶ Lorsque cela est possible, il faut envisager parallèlement un geste hémostatique endovasculaire, endoscopique ou chirurgical.
- ▶ Une fenêtre de "normocoagulation" de 48 à 72 heures est le plus souvent requise, plus longue (1 à 2 semaines) en cas d'hémorragie intracrânienne. Dans tous les cas, cette décision se fera au cas par cas dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire.

Une étude de Détroit [16], publiée en 2001, s'est intéressée à la prise en charge de 28 patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques hospitalisés de façon consécutive entre 1990 et 1997 pour hémorragie grave (25 hémorragies intestinales ou rétropéritonéales, 2 hémorragies intracrâniennes, un hématome sous-dural). Chez tous ces patients, le traitement par AVK fut interrompu à l'admission, parallèlement à une exploration de la cause de l'hémorragie conduisant à un geste interventionnel ou chirurgical dans la majorité des cas. La durée moyenne de l'interruption de l'AVK pendant l'hospitalisation fut de  $15 \pm 4$  j (aucun relais par héparine ou antiagrégant ne fut réalisé). 4 patients sont décédés en cours d'hospitalisation (1 hémorragie digestive sévère, 2 hémorragies cérébrales). Tous les patients, sauf 2, ont été remis sous AVK. Un patient porteur d'une prothèse St-Jude aortique présentant un hématome sous-dural est sorti sous aspirine sans complication à 6 mois. Un patient porteur d'une prothèse St-Jude Medical en position mitrale et opéré d'une hémicolectomie pour hémorragie incontrôlée est sorti sans aucun traitement antithrombotique, il décédera à domicile 4 mois plus tard sans diagnostic précis. A noter au cours du suivi des patients sortis sous AVK la survenue de 10 épisodes d'hémorragie digestive dans les 6 mois ! Cela conduit les auteurs à souligner l'importance de la recherche "agressive" d'une cause à l'hémorragie dans le cadre de la prise en charge de ces patients.

Au total, cette étude est plutôt rassurante sur la tolérance d'un arrêt de 2 semaines des anticoagulants, mais à notre avis la plus grande prudence est de rigueur car de nombreux cas cliniques ont été rapportés dans la littérature qui soulignent les dangers d'une suspension, voire seulement d'un sous-dosage des anticoagulants.

Kawamata [7] rapporte en 1995 l'expérience de 27 patients (20 prothèses mécaniques) pris en charge pour hémorragie intracrânienne. 18 de ces 27 patients furent opérés. Les AVK furent repris dans les 3 jours suivant l'intervention de chirurgie cérébrale sans épisode d'hémorragie. A l'évidence, de telles situations doivent être prises en charge au cas par cas. On peut recommander dans la majorité des cas un relais par héparine le plus tôt possible en utilisant des doses relativement faibles. Dans les recommandations récentes de l'ACCP 2004, Salem [12] envisage brièvement le cas de figure des patients chez lesquels le traitement anticoagulant par AVK doit être interrompu et propose un relais par l'héparine de bas poids moléculaire (grade 1C) ou l'aspirine 80-100 mg/j (grade 1C) !

Pour Hirsh [13], la conduite à tenir au décours de l'épisode hémorragique dépend de la prise en charge complète ou non de la cause de l'hémorragie. Lorsque la cause est guérie, le traitement par AVK peut être repris. Lorsque la cause de l'hémorragie ne peut être complètement prise en charge, un INR cible de 2 à 2,5 peut être proposé.

Chez le patient à haut risque d'hémorragie récidivante, une réintervention pour implantation de bioprothèse doit être discutée. En pratique, il faut distinguer deux situations :

- hémorragie grave mais facilement gérée par un geste hémostatique chirurgical ou par endoscopie endoluminale : une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures suffit. Il est conseillé de reprendre le traitement anticoagulant par l'héparine non fractionnée (voire les HBPM à dose curative en l'absence de contre-indication), en relais de la reprise des AVK. Ce relais délicat doit se faire en milieu hospitalier sous surveillance clinique et biologique,
- hémorragie intracrânienne : une fenêtre thérapeutique de une à deux semaines est proposée, à discuter de façon multidisciplinaire.

Au total, la conduite à tenir en présence d'un surdosage en AVK ou d'une hémorragie importante chez un patient porteur de prothèse mécanique cardiaque sous traitement anticoagulant est toujours délicate. Lorsque l'on doit contre-carrier un traitement par AVK, il faut se rappeler que le Kaskadil est efficace en quelques minutes, la vitamine K en 12 à 24 heures, l'arrêt des AVK en quelques jours (2, 3, 4 jours selon la molécule). Parallèlement, il faut envisager une prise en charge de l'hémorragie en elle-même, en fonction de sa localisation. Une prise en charge "agressive" d'un surdosage ne doit se concevoir qu'en cas d'hémorragie grave car en pratique le risque absolu de saignement en présence d'un INR élevé reste bas.

La plus grande prudence est de règle, le schéma de prise en charge doit être envisagé au cas par cas dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire en tenant compte pour une situation donnée de l'équilibre bénéfice-risque, d'un sous-dosage ou d'un arrêt momentané d'un traitement anticoagulant, situation qui doit rester exceptionnelle. ■

## Bibliographie

1. Traitement par les anti-vitamines K (mise au point/Afssaps). *Revue du Praticien*, 2005 ; 19 : 501.
2. CANNegieter SC *et al.* Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 1995 ; 333 : 11-7.
3. BONOW RO *et al.* ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*, 2006 ; 114 : e84-231.
4. VAHANIAN A *et al.* Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology ; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease : The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007 ; 28 : 230-68.
5. EDMUNDS LH *et al.* Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988 ; 96 : 351-3.
6. HYLEK EM *et al.* Risk factor for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*, 1994 ; 120 : 897-902.
7. KAWAMATA T *et al.* Management of intracranial hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Surg Neurol*, 1995 ; 44 : 438-43.
8. FULLER R *et al.* Dilemmas in managing intracerebral haemorrhage and thromboembolism. *J R Soc Med*, 2004 ; 97 : 129-30.
9. VAN DER MEER FJM *et al.* Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med*, 1995 ; 153 : 1557-62.
10. LEVINE MH *et al.* Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004 ; 126 : 287S-310S.
11. BONEU B *et al.* Les surdosages en antivitamine K. *STV*, 2005 ; 17 : 175-7.
12. SALEM DN *et al.* Antithrombotic therapy in valvular heart disease – Native and prosthetic. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004 ; 126 : 457S-482S.
13. HIRSH J *et al.* American Heart Association/American College of Cardiology. Foundation Guide to Warfarin therapy. *Circulation*, 2003 ; 107 : 1692-711.
14. STEG P *et al.* Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral. *Arch Mal Cœur*, 1997 ; 90 : 1289-305.
15. ANSELL J *et al.* The pharmacology and management of the vitamin K antagonists : the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. *Chest*, 2004 ; 126 : 204S-233S.
16. ANANTHASUBRAMANIAM K *et al.* How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest*, 2001 ; 119 : 478-84.
17. AGENO W *et al.* A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 46 : 732-3.
18. DEPLANQUE D *et al.* Saignements intracrâniens et traitement anticoagulant au long cours : quels facteurs de risque ? *STV* 2002 ; 14 : 255-62.
19. MUNOZ MORENTE A *et al.* Anticoagulation with bempiparina after intracerebral hemorrhage as complication of bacterial endocarditis on metallic prosthetic valve. *Ann Med Intern*, 2004 ; 21 : 551-3.
20. BAKER RI *et al.* Warfarin reversal : consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust*, 2004 ; 181 : 492-7.