

HEMORRAGIE INTRACEREBRALE SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

PRECONISATIONS POUR UNE PRISE EN CHARGE EN URGENCE

Date de première parution > Mai 2014

Dernière ré-actualisation > Juin 2016

1

Travail effectué en collaboration avec le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose) sous la direction de L. Derex et P. Sié, **avec la participation de** C. Cordonnier, E. Demaistre, I. Gouin, Y. Gruel, J.P. Neau, J.M. Olivot, S. Susen, S. Timsit, E. Touzé

Les **anticoagulants oraux directs (AOD)** représentent une alternative aux anti-vitamines K (AVK) dans certaines indications thérapeutiques, notamment la prévention des embolies cérébrales et systémiques liées à la fibrillation atriale non valvulaire.

Ils agissent en inhibant directement :

- la thrombine (anti IIa : dabigatran, Pradaxa®)
- le facteur X activé (anti-Xa : rivaroxaban, Xarelto®; apixaban, Eliquis® ; edoxaban, Lixiana®)

Une méta-analyse récente des essais cliniques randomisés de phase III (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, AVEROES et ENGAGE) montre une réduction importante du risque d'hémorragie intracrânienne par comparaison à la warfarine (RR 0,46 IC95% 0,36-0,57, $p < 0,0001$) [1]. L'incidence est de 0,63 % soit pendant la période d'observation 288 événements chez 45 894 patients traités par un des AOD (0,63%), avec une médiane de suivi de 1,8 à 2,8 années). Il s'agit donc d'une occurrence rare mais non exceptionnelle.

Pour comprendre la prise en charge de ces accidents, les **spécificités des AOD** [2] doivent être connues

- Les AOD ne nécessitent pas de surveillance de leur effet anticoagulant. En situation critique (saignement, acte invasif urgent), la concentration plasmatique du médicament peut être mesurée à l'aide de tests dédiés, mais ceux-ci ne sont pas disponibles 24 heures sur 24 dans tous les laboratoires. Il n'y a pas pour les AOD de zone thérapeutique ou de valeur seuil de sécurité définie avec l'INR. De ce fait, l'INR ne doit pas être utilisé avec les AOD. L'effet anticoagulant mesuré par les tests de routine (taux de prothrombine - TP et temps de céphaline avec activateur -TCA) varie suivant le médicament et le réactif de laboratoire et ne peut servir de base à la décision thérapeutique dans le cas d'une hémorragie intracérébrale.
- Les AOD sont rapidement absorbés (pic d'activité entre 2 et 4 heures après la prise) et leur demi-vie est de l'ordre de 12 heures, mais avec une très large variabilité interindividuelle.
- Leur **pharmacocinétique** est principalement affectée par :
 - la fonction **rénale**, qui représente une voie d'élimination importante (d'environ 85 %, 33 %, 27 % et 35 % pour dabigatran, rivaroxaban, apixaban et edoxaban respectivement)
 - les médicaments qui agissent fortement sur leur système de transport (P-Gp) ou de métabolisme (Cyp3A4)

La **correction rapide de l'effet anticoagulant d'un AOD** peut être réalisée par un antidote ou par des médicaments pro-coagulants.

- Un **antidote spécifique** du dabigatran (idarucizumab, Praxbind®) est enregistré depuis peu en Europe pour le traitement des hémorragies sévères et la prévention des saignements avant un acte invasif urgent, avec une raisonnable présomption d'efficacité et de bonne tolérance [3, 4].

HEMORRAGIE INTRACEREBRALE SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

PRECONISATIONS POUR UNE PRISE EN CHARGE EN URGENCE

Date de première parution > Mai 2014

Dernière ré-actualisation > Juin 2016

2

- Les antidotes des xabans (andexanet α et PER977) sont en phase clinique de développement [5, 6] et ne sont pas disponibles hors essai thérapeutique. Dans l'attente de leur enregistrement éventuel, la solution proposée pour diminuer leur effet anticoagulant en cas de nécessité (saignement à pronostic vital ou fonctionnel) est l'administration d'un médicament pro-coagulant : concentré de complexe prothrombinique non activé (CCP : Octaplex[®], Kanokad[®], Confidex[®] en France) ou activé (FEIBA[®]). L'efficacité de ces médicaments n'a pas été démontrée formellement par des essais cliniques et leur risque thrombotique potentiel doit être pris en compte.

Les hémorragies intracérébrales sous AOD sont potentiellement graves car elles menacent le pronostic vital ou fonctionnel.

Nous suggérons un **protocole d'urgence** de réversion de l'effet anticoagulant, suivant les propositions du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et du Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) [7]. Il s'agit de propositions de faible niveau de preuve (avis d'experts), basées sur des études précliniques limitées, des critères intermédiaires (correction de l'hypocoagulabilité induite par les AOD) et quelques cas cliniques. Ce protocole d'urgence sera révisé en fonction des données de la littérature.

- 1- **A l'admission**, obtenir en urgence la créatinine plasmatique avec calcul de la clairance de la créatinine selon Cockcroft et prévenir le laboratoire d'hémostase:

Le bilan de coagulation standard (TCA, TP) est peu informatif. Les résultats peuvent être normaux, même en présence de taux significatifs de médicament, en particulier avec l'apixaban, ou au contraire anormaux du fait d'une coagulopathie associée.

En cas de doute sur la prise effective d'un anticoagulant au cours des dernières 24 heures, ou sur la nature de celui-ci, chez un patient confus ou aphasique non communicant, des tests simples permettent d'identifier le médicament anticoagulant en cause : AVK (déficit sélectif en facteurs vitamine K-dépendants), dabigatran (Temps de Thrombine très allongé), Xabans (unités anti-Xa-HBPM $\gg \gg 0,1$ U/ml). Le délai minimum d'obtention des résultats est d'environ 30 minutes.

Si ces tests attestent de la présence d'un AOD, et si l'hémorragie cérébrale est confirmée par l'imagerie, la neutralisation de l'effet anticoagulant de l'AOD doit être tentée sans attendre la mesure de son taux, qui est réalisée en complément, mais n'est pas toujours disponible en urgence.

- 2- **Neutraliser l'effet anticoagulant de l'AOD en urgence**

- S'il s'agit de dabigatran, administration d'idarucizumab (Praxbind[®]) en double bolus IV de 2,5 g à 15 minutes d'intervalle.

L'idarucizumab normalise quasi instantanément les tests de coagulation (TP, TCA et temps de thrombine). Toutefois, si la concentration initiale de dabigatran est très élevée, un rebond de concentration, faible mais détectable par le temps de thrombine ou la mesure de la concentration plasmatique du médicament par un test d'hémostase spécifique, peut être observé vers la 4^{ème} heure [3]. Ceci est dû à la redistribution du médicament à partir des espaces extravasculaires et non à la dissociation du complexe idarucizumab-dabigatran qui est éliminé par le rein. Ceci n'impose pas une nouvelle administration de l'antidote.

HEMORRAGIE INTRACEREBRALE SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

PRECONISATIONS POUR UNE PRISE EN CHARGE EN URGENCE

Date de première parution > Mai 2014

Dernière ré-actualisation > Juin 2016

3

- S'il s'agit d'un xaban (ou si l'idarucizumab n'est pas immédiatement disponible pour antagoniser le dabigatran), administration de concentré de complexe prothrombinique (CCP) non activé (Octaplex®, Kanokad®, Confidex® en France) à la posologie de 50 UI/kg, soit 2 ml/kg par voie intraveineuse. Pour les centres qui en disposent, le CCP activé (FEIBA®, à la posologie de 30 à 50 U/kg) est une alternative au CCP, préférée par certains.

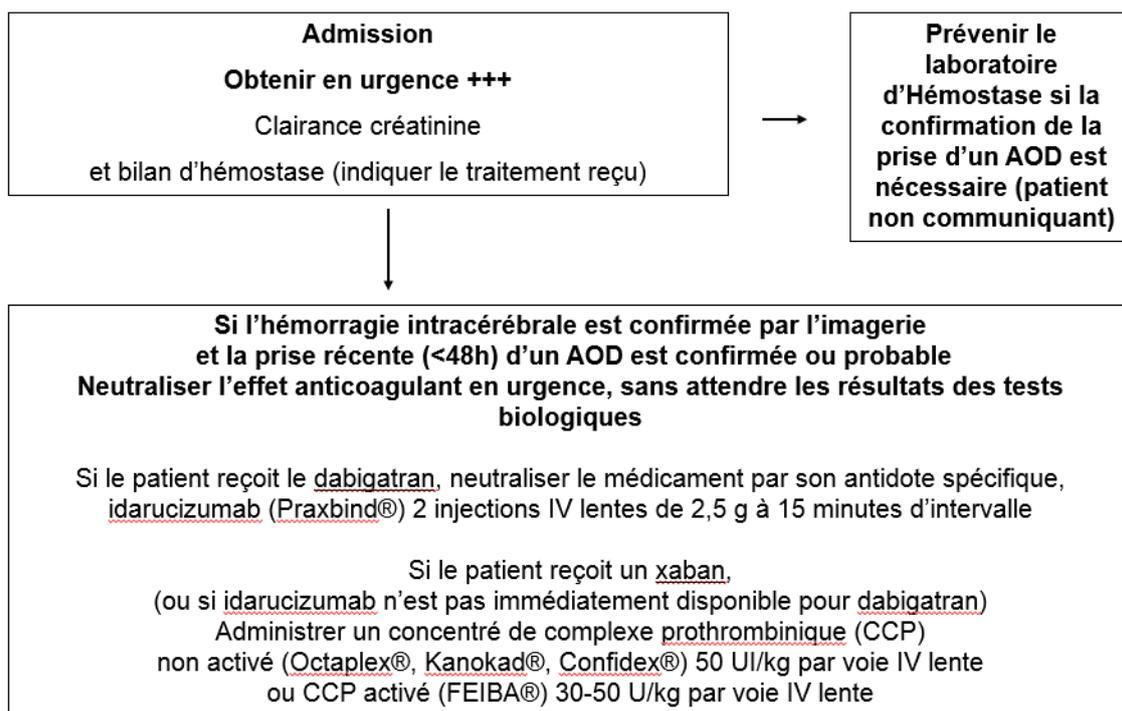
Les médicaments procoagulants peuvent raccourcir les tests de coagulation TP/TCA s'ils étaient initialement allongés mais ils n'accélèrent pas l'élimination de l'AOD, qui doit être préservée en maintenant la fonction rénale. La surveillance est clinique et par imagerie. La décision d'une seconde administration en fonction de l'évolution est à discuter individuellement.

3- Si un acte chirurgical urgent est nécessaire

La connaissance du taux de médicament sera utile. On peut considérer, sans preuve clinique ou expérimentale, que le risque hémorragique chirurgical avec un taux de médicament < 50 ng/ml est très faible.

Il n'y a pas de données permettant de connaître le risque chez un patient dont le taux de médicament serait supérieur à cette valeur seuil, mais il convient de peser le risque éventuel d'une hémorragie, qui pourrait être contrôlée par l'administration d'un médicament procoagulant, au regard du bénéfice d'une chirurgie de décompression.

Protocole d'urgence de réversion de l'effet anticoagulant en cas d'hémorragie intracérébrale sous AOD



HEMORRAGIE INTRACEREBRALE SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

PRECONISATIONS POUR UNE PRISE EN CHARGE EN URGENCE

Date de première parution > Mai 2014

Dernière ré-actualisation > Juin 2016

4

Références

- 1) Kundu A, Sen P, Sardar P, et al. Intracranial hemorrhage with target specific oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016;203:1000-2.
- 2) Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation.* 2010;121:1523-32.
- 3) Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511-20.
- 4) Sie P. Spotlight on idarucizumab and its potential for the reversal of anticoagulant effects of dabigatran. *Drug design, development and therapy* 2016 [Epub ahead of print]
- 5) Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015 ;373:2413-24
- 6) Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 2014;371:2141-2.
- 7) Pernod G, Albaladejo P, Godier A et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013 32:691-700