

Gestion des anticoagulants oraux en cas de risque hémorragique intracrânien

Anne Godier^{1,2}, Diane Zlotnik¹, Sophie Hamada^{3,4}, Marine De Mesmay⁵, Lucille Wildenberg³, Marie-Claire Nghe⁵, Anne-Céline Martin^{2,6}

1- Service d'anesthésie-réanimation, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, 20 Rue Leblanc, 75015 Paris

2- INSERM UMS-1140, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité

3- Université Paris Sud, Département d'anesthésie-réanimation, AP-HP, Bicêtre Hôpitaux Universitaires Paris Sud, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, F-94275, Le Kremlin Bicêtre, France.

4- CESP, INSERM, Université Paris Sud, UVSQ, Université Paris-Saclay, Paris ; CESP, INSERM, Maison de Solenn, 97 boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France

5- Service d'anesthésie-réanimation, Fondation Adolphe de Rothschild, 29 Rue Manin, 75019 Paris

6- Service de cardiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, 20 Rue Leblanc, 75015 Paris

Auteur correspondant : Pr Anne Godier, anne.godier@aphp.fr

Conflits d'intérêts :

A. Godier : Bayer Healthcare, BMS/Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Adventis, LFB, CSL- Behring et Octapharma.

S. Hamada : Laboratoire Français du Biomédicament

D. Zlotnik : CSL-Behring

AC. Martin : Bayer Healthcare, BMS/Pfizer et Boehringer-Ingelheim

Autres auteurs : aucun

Points Essentiels

- Les anticoagulants oraux regroupent les anti-vitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD). Ils augmentent le risque d'hémorragie intracrânienne spontanée, chirurgicale ou traumatique.
- La réversion des AVK associe l'administration de concentrés de complexe prothrombinique (CCP) et de vitamine K.
- La réversion du dabigatran peut être obtenue par l'administration de son antidote, l'idarucizumab.
- La réversion des anti-Xa directs est incertaine : l'efficacité de l'andexanet alfa et des concentrés de complexe prothrombinique, activés ou non, est mal établie.
- En cas d'hémorragie intracrânienne spontanée ou traumatique, la réversion est recommandée.
- À la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral ischémique, les anticoagulants sont une contre-indication à la thrombolyse intraveineuse. Elle peut néanmoins être réalisée si le niveau d'anticoagulation est bas (INR $\leq 1,7$ pour les AVK, concentration en AOD $\leq 50-100$ ng/mL pour les AOD) ou après administration d'idarucizumab dans le cas du dabigatran.
- En cas de neurochirurgie programmée, un arrêt des anticoagulants permettant de passer sous le seuil de sécurité hémostatique permet de contrôler le risque hémorragique.
- En cas de neurochirurgie urgente, la réversion des anticoagulants oraux doit être discutée.

Introduction

Les anticoagulants oraux regroupent les anti-vitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD). Les AVK sont indiqués essentiellement dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale (FA), dans la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et chez les porteurs de valves cardiaques mécaniques. Trois AOD sont commercialisés en France : un antithrombine, le dabigatran éxexilate (Pradaxa[®]) et deux inhibiteurs directs du facteur Xa (anti-Xa), le rivaroxaban (Xarelto[®]) et l'apixaban (Eliquis[®]). Les AOD ont eu leur première AMM pour la prévention des événements thromboemboliques veineux en post-opératoire d'une prothèse de hanche ou de genou. Ils sont devenus les anticoagulants oraux de première intention pour la prévention des AVC dans la FA non valvulaire et, pour les anti-Xa directs, pour le traitement et la prévention des récurrences de la MTEV.

Les anticoagulants oraux augmentent le risque hémorragique (c'est-à-dire le risque de saignement, mais aussi de resaignement en cas d'hémorragie déjà constituée), ce qui inclut le risque d'hémorragie intracrânienne spontanée, chirurgicale ou traumatique. Les modalités de prise en charge dépendent de l'anticoagulant considéré, des moyens de réversion disponibles et de la situation. Ce texte discute la prise en charge des anticoagulants oraux en cas d'hémorragie intracrânienne, d'AVC ischémique et de neurochirurgie programmée ou urgente.

Anticoagulants et réversion

AVK

La réversion des AVK a été formalisée en 2008 dans les Recommandations pour la Pratique Clinique des AVK de la Haute Autorité de Santé [1]. Elle consiste à restaurer une hémostasie normale en apportant les facteurs vitamino-K dépendants, qui sont déficitaires puisque leur synthèse a été inhibée par les AVK. La réversion est donc réalisée par l'administration intraveineuse de concentrés de complexe prothrombinique non activé (CCP, correspondant aux anciens PPSB), dont la posologie dépend de la valeur de l'INR et suit les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité utilisée. Si l'INR n'est pas disponible et que la réversion doit être réalisée sans délai, alors la dose proposée est de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 mL/kg. L'INR doit être contrôlé pour

vérifier que la cible, qui dépend de la situation (cf. ci-dessous), est obtenue. Les CCP s'associent à l'administration de vitamine K pour avoir une correction de la coagulation prolongée au-delà de la 6^{ème} heure. Rappelons que le plasma frais congelé (PFC) n'est pas efficace pour la réversion des AVK [1] : comparé aux CCP, le PFC permet une correction incomplète et lente de l'INR, expose à un risque de surcharge vasculaire et aux risques inhérents de la transfusion [2]. Il n'est pas recommandé dans cette indication. Le facteur VII activé recombinant n'a pas de place dans la réversion des AVK.

AOD

Agents hémostatiques non spécifiques

Les CCP non activés ou activés (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity ou FEIBA®) ont initialement été les seuls agents hémostatiques proposés pour la réversion des AOD. Cependant, leur efficacité est mal établie. Ils n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques et n'ont été évalués qu'*in vitro*, chez l'animal ou le volontaire sain. Une revue de 11 études animales et de 2 essais chez l'homme a conclu à une grande hétérogénéité des résultats, soulignant la difficulté de les interpréter [3]. L'argument le plus fort en faveur des CCP provient d'une étude randomisée en double aveugle menée chez 110 volontaires sains traités par édoxaban (anti-Xa) [4]. Ils recevaient des CCP à différentes doses puis subissaient une biopsie cutanée. Les CCP avaient un effet dose-dépendant et la plus forte dose testée (50 UI/kg) normalisait la durée du saignement. Néanmoins, la même étude conduite chez des volontaires recevant du rivaroxaban concluait, à l'inverse, que les CCP étaient inefficaces, remettant en question leur place dans la réversion des anti-Xa [5]. Peu de données cliniques sont disponibles. Dans le registre français GIHP-NACO, qui inclut 732 hémorragies graves associées aux AOD, des CCP, activés ou non, étaient administrés à 38 % des patients [6]. L'efficacité hémostatique des CCP était classée comme nulle dans 19 % des cas et comme partielle ou totale par les investigateurs dans respectivement 37 et 44 % des cas. La méthodologie du registre, particulièrement l'absence de groupe contrôle, ne permet pas de conclure à l'efficacité des CCP dans cette situation, mais souligne l'importance du traitement symptomatique et étiologique de l'hémorragie.

Antidotes spécifiques des AOD

L'idarucizumab (Praxbind®) a été le premier antidote commercialisé. Il est spécifique du dabigatran : ce fragment d'anticorps monoclonal humanisé et purifié neutralise les effets anticoagulants du dabigatran en s'y liant avec une forte affinité. Après des travaux *in vitro* et chez l'animal, RE-VERSE AD, étude prospective non contrôlée, a montré l'efficacité biologique de l'antidote à réverser le dabigatran [7] : l'idarucizumab était administré à la dose de 5 g à 503 patients traités par dabigatran et présentant une hémorragie menaçant le pronostic vital, ou nécessitant une chirurgie urgente. L'efficacité était jugée sur un critère biologique, le pourcentage maximum de réversion de l'effet anticoagulant, évalué sur le temps de thrombine dilué (TTd) ou le temps d'écarine (ECT), 4 heures après l'administration d'idarucizumab. Les résultats étaient excellents : la médiane de pourcentage maximum de réversion était de 100 % pour le TTd ou l'ECT, et tous les patients évalués sauf trois avaient une concentration de dabigatran libre inférieure au seuil de 20 ng/mL. Cependant, en absence de groupe contrôle et de critère de jugement clinique robuste, l'étude ne permet pas de conclure que l'idarucizumab améliore le pronostic des patients. De plus, l'antidote a été administré dans près d'un quart des cas à des patients ayant une concentration initiale de dabigatran inférieure à 50 ng/mL, retenue comme seuil de sécurité hémostatique, et donc non ou très peu anticoagulés. Ceci souligne que la réalisation d'un dosage du dabigatran, lorsque cela est possible, peut guider la prise en charge et éviter l'administration d'un antidote coûteux dans les situations où elle est inutile. Enfin, chez près d'un quart des patients, les concentrations de dabigatran libre ont réaugmenté, essentiellement après la 12^{ème} heure, et ce rebond d'anticoagulation s'est associé chez 10 patients à une persistance ou à une reprise du saignement. Ce point est problématique lorsque la normalisation de l'hémostase est nécessaire pendant plusieurs heures et suggère qu'une surveillance biologique et une éventuelle réadministration de l'antidote puissent être nécessaires. Avec RE-VERSE AD, l'idarucizumab a obtenu en 2018 l'autorisation de mise sur le marché pour la neutralisation rapide des effets du dabigatran pour une procédure invasive urgente ou en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital. La posologie est de 5 g (2 x 2,5 g/50 mL IVL sur 10 minutes), sans ajustement lié à l'âge, à la fonction rénale ou hépatique. Aucune contre-indication ou interaction médicamenteuse n'a été rapportée. Il est proposé de redoser la concentration en dabigatran 12 à 24 h après idarucizumab pour détecter un éventuel rebond d'anticoagulation et discuter une nouvelle administration d'antidote, en particulier chez les patients ayant des concentrations initiales > 200 ng/mL. À noter que le dabigatran est le seul AOD dialysable.

L'andexanet alfa (Andexxa[®]) est le premier antidote des anti-Xa. C'est un Xa recombinant modifié, dépourvu d'activité catalytique, et incapable de s'incorporer au complexe prothrombinase. Il présente une haute affinité pour les anti-Xa oraux directs et pour les héparines de bas poids moléculaire. Après des travaux *in vitro* et chez l'animal, l'étude prospective non contrôlée ANNEXA-4 a montré l'efficacité biologique de l'antidote chez des patients traités par anti-Xa, essentiellement l'apixaban et le rivaroxaban, et présentant une hémorragie majeure [8]. Elle a confirmé qu'un bolus d'andexanet suivi d'une perfusion continue de 2 h réduisait l'activité anti-Xa de 92 %. Cependant, l'efficacité est variable : > 25 % des patients traités par rivaroxaban gardaient des concentrations en anti-Xa au-dessus du seuil de sécurité hémostatique de 50 ng/ml, suggérant que l'andexanet aux doses recommandées a une capacité de liaison limitée [9]. Il existe aussi un rebond de l'anticoagulation précoce et majeur : 4 h après la fin de la perfusion, 75 % des patients traités par rivaroxaban avaient des concentrations > 50 ng/mL, et plus de 50 % avaient même des concentrations > 100 ng/mL. Ce rebond est lié à la demi-vie courte de l'andexanet et à son mécanisme d'action : il sert de leurre aux anti-Xa mais ne les élimine pas ; à l'arrêt de la perfusion, une fois l'antidote éliminé, l'anti-Xa est de nouveau libre et l'activité anticoagulante réaugmente. Ceci est problématique, puisque la correction de la coagulation est généralement nécessaire pendant plusieurs heures à plusieurs jours. Cela suggère que le schéma posologique recommandé n'est pas optimal, et qu'une perfusion prolongée permettrait de normaliser l'hémostase plusieurs heures. Mais ce médicament dans son schéma actuel est déjà extrêmement coûteux. Enfin, en l'absence de groupe contrôle, comme pour l'idarucizumab, aucune conclusion ne peut être formulée sur l'efficacité clinique de l'andexanet alfa.

Ces antidotes soulèvent la question du risque thrombotique associé à leur usage. Dans REVERSE AD et dans ANNEXA-4, des événements thrombotiques étaient rapportés respectivement chez 4,8 % et 10 % des patients dans les 30 jours suivant la réversion [7,8]. En absence de groupe contrôle, il n'est pas possible d'imputer ces événements à l'antidote ou à un état d'hypercoagulabilité résultant de l'arrêt de l'anticoagulation, de la pathologie thrombotique sous-jacente, de l'inflammation, de la transfusion, de l'immobilisation. Néanmoins, l'idarucizumab n'a pas montré d'effet procoagulant propre dans des modèles animaux et chez le volontaire sain, tandis que l'andexanet augmentait de façon transitoire les marqueurs de la génération de thrombine [10]. En attendant des données complémentaires, la

FDA a fait ajouter au RCP de l'andexanet un encart précisant le surrisque d'évènements thrombotiques, d'arrêt cardiaque et de mort subite.

En parallèle, d'autres antidotes sont en développement. On rappelle que les PFC et le facteur VII activé recombinant ne permettent pas de réverser les AOD.

Place des tests d'hémostase

Le monitoring des AVK se fait par la mesure de l'INR. L'INR est standardisé et permet de définir une zone thérapeutique, variable selon les indications, et ceci de manière indépendante du délai entre le moment du prélèvement et la prise du médicament. L'INR est un reflet du risque hémorragique, et il existe une relation dose-dépendante exponentielle entre ce risque et les valeurs supratherapeutiques d'INR. Cependant, près de la moitié des accidents hémorragiques survient en absence de surdosage.

Pour les AOD, seuls les dosages spécifiques de concentration permettent d'évaluer le niveau d'anticoagulation d'un patient et de guider la prise en charge du risque hémorragique (tableau) [11]. Ces dosages reposent sur des tests anti-IIa ou anti-Xa, spécialement adaptés pour les AOD. Les résultats sont exprimés en unités pondérales (ng/mL). Plus la concentration plasmatique est élevée, et plus le risque hémorragique augmente. Différents seuils ont été proposés en fonction des situations : le seuil de 30 ng/mL est le seuil de sécurité hémostatique pour les chirurgies à haut risque hémorragique, le seuil de 50 ng/mL est le seuil de recours aux antidotes en cas d'hémorragie grave, et le seuil de 50 à 100 ng/mL est le seuil pour lequel se discute la thrombolyse dans l'AVC ischémique [9,12,13]. La généralisation de ces tests et leur réalisation à toute heure sont nécessaires à la prise en charge des patients en urgence. Cependant, ils ne sont pas encore disponibles en routine dans tous les laboratoires de biologie.

Les tests d'hémostase standards, le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline avec activateur (TCA) ne sont pas adaptés à la surveillance biologique des AOD ni à l'évaluation du risque hémorragique. Le TQ est allongé de façon relativement modérée avec le dabigatran, plus marquée avec le rivaroxaban et très faiblement avec l'apixaban. Le TCA est allongé de façon modérée avec le dabigatran et le rivaroxaban, très faiblement avec l'apixaban en dehors

de fort surdosage. La sensibilité du TQ et du TCA à l'AOD est variable suivant les réactifs utilisés par le laboratoire.

Il a été proposé un temps qu'en situation d'urgence, chez un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban, l'association d'un TQ normal à un TCA normal permette de conclure que la concentration en AOD était très faible [11]. Néanmoins, les performances de cette association ne sont pas optimales [14] : le TQ et le TCA peuvent être normaux alors même que le patient est anticoagulé ; ces deux tests peuvent être anormaux alors même que les AOD sont éliminés si le patient présente des troubles de la coagulation liés à une pathologie associée, ou secondaires à la coagulopathie de l'hémorragie, ce qui peut induire des erreurs de prise en charge. Enfin, cette combinaison du TQ et du TCA ne peut pas être utilisée pour l'apixaban, qui ne modifie que peu les tests d'hémostase usuels. Au total, le TQ et le TCA n'ont pas de place dans la prise en charge du risque hémorragique.

Une alternative à l'utilisation du TQ et du TCA est celle de la mesure du temps de thrombine pour le dabigatran et le test chromogénique de l'activité anti-Xa des héparines, pour le rivaroxaban. Des valeurs normales témoignent d'une concentration en AOD très inférieure au seuil de sécurité, confirmant que les patients n'ont pas de surrisque hémorragique lié à l'AOD [11]. Des valeurs élevées ne permettent pas de déterminer le niveau de l'anticoagulation [14].

Tableau : Tests d'hémostase et risque hémorragique des AOD

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Test pour mesurer la concentration (ng/mL)	Temps de thrombine dilué Ou Temps d'écarine	Anti-Xa rivaroxaban Anti-Xa apixaban	
Seuils de risque hémorragique	30 ng/mL pour la chirurgie urgente à haut risque hémorragique 50 ng/mL pour le recours aux antidotes dans l'hémorragie 50-100 ng/mL pour la thrombolyse dans l'AVC ischémique		
Temps Quick	→ ou ↗	↗	→ ou ↗
TCA	↗	→ ou ↗	→ ou ↗
TQ + TCA	TQ normal et TCA normal n'éliminent que des concentrations très élevées		Non interprétable
Autres mesures	Temps de thrombine Normal : pas de dabigatran Sinon ininterprétable	Anti-Xa HBPM < 0,1 UI/mL : pas d'anti-Xa Sinon ininterprétable	

Hémorragie intracrânienne

Les hémorragies intracrâniennes (HIC), spontanées et traumatiques, entraînent une mortalité élevée, et leur sévérité augmente chez les patients traités par anticoagulant au long cours. Il s'agit de saignements dont les conséquences vitales ou fonctionnelles peuvent être très sévères et qui ne peuvent être contrôlés aisément par un geste d'hémostase. S'affranchir de la part de saignement dû à l'anticoagulant paraît donc indispensable. La question est de savoir si la réversion améliore le pronostic.

Chez les patients traités par AVK au long cours, le risque d'HIC spontanée augmente de façon d'autant plus marquée que l'INR augmente [15]. La survenue d'une HIC spontanée sous AVK est caractérisée par des hématomes plus volumineux que chez les patients sans anticoagulant, et par un risque de resaignement plus important, conduisant à une expansion de l'hématome et à des taux de mortalité plus élevés [16]. Ce constat a conduit à faire l'hypothèse que la réversion précoce des anticoagulants pourrait prévenir le risque de resaignement et l'expansion de l'hématome, et s'associer ainsi à un meilleur pronostic. Cette hypothèse n'a pas été testée dans un essai randomisé, cependant, elle est soutenue par des arguments indirects. Ainsi, un essai randomisé a comparé 30 UI/kg de CCP et 20 ml/kg de PFC chez des patients présentant une HIC spontanée sous AVK [17]. Comme attendu, les CCP étaient plus efficaces que le PFC pour corriger l'INR, puisque la proportion de patients ayant un $INR \leq 1,2$ dans les 3 premières heures était plus importante. Surtout, la correction rapide de l'INR s'associait à une réduction de l'expansion de l'hématome à H3 et à H24. Malheureusement, l'interruption prématurée de l'essai après 50 inclusions n'a pas permis de conclure sur la mortalité par manque de puissance (19 % de décès à J90 dans le groupe CCP versus 35 % dans le groupe PFC). Les résultats de cet essai confirmaient les observations issues d'une cohorte de 1176 HIC sous AVK, qui trouvaient que la réversion rapide, définie par un $INR \leq 1,3$ dans les 4 premières heures, s'associait à une réduction du risque d'expansion de l'hématome [18]. Une autre étude observationnelle a montré que l'administration de CCP dans les HIC sous AVK s'associait à une baisse de la mortalité, et que cette baisse semblait d'autant plus marquée que l'administration était précoce [19]. Enfin, l'étude observationnelle française EPAHK a apporté des arguments en faveur de la réversion [20]. Elle a inclus des patients traités par AVK, présentant une hémorragie grave, et a évalué l'effet de l'adhérence aux recommandations. Elle a montré que chez les 262 patients présentant une HIC, la réversion des AVK bien conduite, incluant l'administration de ≥ 20

UI/kg de CCP associé à ≥ 5 mg de vitamine K dans les 8 premières heures suivant l'admission à l'hôpital, réduisait par trois la mortalité à 7 jours. Pour tous ces arguments, il est recommandé de réverser en urgence les AVK en cas d'HIC [21]. La réversion dans cette indication associe 10 mg de vitamine K, intraveineuse ou per-os, à l'administration sans délais de CCP, dont la posologie est en fonction de l'INR ou de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 mL/kg si l'INR n'est pas disponible [1]. L'objectif est de ramener l'INR sous le seuil de 1,5 [1]. Le seuil de 1,2 peut être aussi retenu [17].

Les AOD, quelle que soit la classe, diminuent de moitié le risque d'HIC spontanée, comparativement aux AVK. Néanmoins, lorsque l'HIC survient, le pronostic reste sombre et la mortalité plus élevée que chez les patients sans anticoagulant [22]. Par analogie avec les AVK, l'hypothèse que la réversion des AOD pourrait améliorer le pronostic a été faite. Cependant, les données disponibles sont peu nombreuses.

La prise en charge d'une HIC chez un patient traité par dabigatran est la plus formalisée. Dans un modèle d'HIC chez la souris traitée par dabigatran, l'administration d'idarucizumab réduisait l'expansion de l'hématome et la mortalité [23]. Il est recommandé de réverser le dabigatran par l'idarucizumab en cas d'HIC [12,21].

La prise en charge d'une HIC chez un patient traité par anti-Xa est plus incertaine. L'andexanet présente des limites (cf. ci-dessus), et les données concernant son usage en cas d'HIC sont peu nombreuses. Dans ANNEXA-4, 227 patients traités par un anti-Xa présentaient une HIC [8]. Tous ont reçu l'antidote. L'efficacité hémostatique de l'andexanet, définie dans cette étude comme une augmentation de l'hématome de moins de 35 % 12 h après administration de l'antidote, a été évaluée comme « bonne ou excellente » chez 80 % (IC 95 % : 74-86) des patients. Néanmoins, il n'y avait pas de groupe contrôle permettant d'évaluer l'effet propre de l'antidote. De plus, la corrélation entre la correction de la coagulation évaluée sur la réduction de l'activité anti-Xa et l'efficacité hémostatique était médiocre (aire sous la courbe ROC 0,64 (IC 95 % 0,53-0,74)). Les données disponibles laissent planer un doute, tant sur l'efficacité de l'antidote dans l'HIC des patients traités par anti-Xa que sur sa sécurité. Des études complémentaires sont donc nécessaires. Dans cet objectif, Portola, firme détentrice de l'AMM, mène un essai randomisé comparant l'andexanet aux standards de soins chez les patients traités par anti-Xa et ayant une HIC (ClinicalTrials.gov NCT03661528) [8].

Les CCP, activés ou non, ont été évalués dans l'HIC spontanée. Chez la souris, les CCP réduisent le volume d'expansion de l'HIC ainsi que la mortalité après traitement par rivaroxaban, mais aussi par dabigatran [24,25]. Dans une série de patients traités par anti-Xa et présentant une HIC, l'administration de CCP a été suivie d'une efficacité hémostatique dans 89 % des cas, c'est-à-dire plus souvent que dans ANNEXA-4, même si les patients n'étaient sans doute pas comparables [26]. L'usage du FEIBA a été rapporté dans une petite série de cas [27]. Cinq patients (3 rivaroxaban, 1 apixaban, 1 dabigatran) ont reçu du FEIBA 13 h (10-29 h) en médiane après la dernière prise d'AOD. Aucun n'a présenté d'expansion de l'hématome ni de complication hémorragique ou thrombotique. Aucune étude clinique n'a encore comparé CCP et antidotes spécifiques, rendant complexe le choix de la méthode de réversion des AOD en cas d'HIC. Pour le dabigatran, les arguments sont en faveur de l'idarucizumab. Les CCP ne sont proposés que lorsque l'antidote n'est pas disponible [12,21]. Pour les anti-Xa, l'andexanet comme les CCP manquent de données robustes pour convaincre de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi. En attendant la commercialisation de l'andexanet, le choix se limite aux CCP [12,21].

La question de la réversion des anticoagulants oraux se pose aussi pour les HIC traumatiques, mais de nouveau, les données sont limitées. Le pronostic de ces patients est plus sombre que pour ceux ne prenant pas d'anticoagulant, cependant la comparaison du poids du type d'anticoagulant (AVK ou AOD) sur le pronostic conduit à des résultats discordants selon les études [28]. Peu de travaux ont évalué les effets des traitements. Une étude chez la souris traitée par AVK a montré que l'administration de CCP après la réalisation d'un traumatisme crânien réduisait le volume de l'hémorragie [29]. Dans une série de patients nécessitant une craniectomie ou une craniotomie, le traitement anticoagulant était prédictif de saignement postopératoire [30]. Au total, il est recommandé de réaliser une tomodensitométrie cérébrale chez les patients traités par anticoagulants oraux ayant un traumatisme crânien, quel que soit leur état neurologique [1,31,32]. Si l'imagerie met en évidence une HIC, il est alors recommandé de réverser les anticoagulants oraux, AVK et AOD, sans délais [1,31,32]. En absence d'HIC, la réversion n'est pas recommandée.

Accident vasculaire cérébral ischémique

La prise en charge de l'AVC ischémique à la phase aiguë a pour objectif la recanalisation rapide de l'artère cérébrale occluse. Elle inclut la thrombolyse systémique par injection intraveineuse de l'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA), associée en cas d'occlusion proximale des artères cérébrales à une thrombectomie mécanique [33]. La principale complication de la thrombolyse par rt-PA est la transformation hémorragique de l'AVC, dont le risque augmente en cas d'association à un traitement anticoagulant. Par conséquent, un traitement anticoagulant est une contre-indication à la thrombolyse intraveineuse. Cependant, cette contre-indication dépend du niveau d'anticoagulation, qui s'évalue en fonction de l'anticoagulant considéré, de l'heure de la dernière prise pour les AOD, et des tests biologiques spécifiques d'hémostase [13,33].

Chez les patients traités par AVK au long cours, le risque de transformation hémorragique évalué dans des études observationnelles augmente pour des INR $> 1,7$. Par conséquent, la thrombolyse intraveineuse peut être réalisée si l'INR est $\leq 1,7$ [13]. Dans le cas contraire, la thrombolyse est contre-indiquée. Il n'est pas recommandé d'administrer des CCP pour corriger l'INR et restaurer une coagulation normale en raison du risque thrombotique potentiel de la réversion, qui pourrait aggraver l'AVC. Cette prise en charge spécifique des AVK, adaptée au niveau d'anticoagulation, implique d'avoir un résultat rapide de l'INR, possible grâce à une optimisation du circuit avec le laboratoire de biologie, ou par l'utilisation d'appareils de biologie délocalisée.

Chez un patient traité par AOD au long cours, il a été proposé par analogie avec les AVK, de réaliser la thrombolyse pour des niveaux peu élevés d'anticoagulation [13,33,34]. Ainsi, une concentration en AOD ≤ 50 ng/mL est compatible avec la thrombolyse, tandis qu'une concentration > 100 ng/mL la contre-indique. Entre 50 et 100 ng/mL, le rapport bénéfice-risque de la thrombolyse doit être discuté au cas par cas. Pour que le dosage de l'AOD puisse guider la prise en charge sans la retarder, le résultat doit être obtenu rapidement, en moins de 30 minutes [13]. Si ce délai ne peut pas être tenu, on considère qu'une dernière prise des AOD de plus de 48 h chez un patient n'ayant pas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine > 50 mL/min) permet de réaliser la thrombolyse [13,33,34].

Chez les patients ayant une concentration élevée en AOD, la prise en charge dépend de l'AOD considéré. Concernant le dabigatran, les caractéristiques de l'idarucizumab conduisent à proposer de réverser le dabigatran avant thrombolyse. En effet, cet antidote permet la

neutralisation immédiate de l'AOD, donc la normalisation de la coagulation, de façon efficace chez tous les patients, sans risque thrombotique intrinsèque lié à l'antidote. Il est donc proposé d'administrer l'idarucizumab, puis de réaliser la thrombolyse immédiatement ensuite [13,34]. Plusieurs séries de cas ont rapporté la faisabilité de cette pratique. Concernant les anti-Xa directs, la situation est plus compliquée : l'andexanet n'est pas encore disponible, son efficacité est inconstante et surtout il est potentiellement prothrombotique, puisqu'il augmente les marqueurs de génération de thrombine. Son administration avant thrombolyse pourrait donc aggraver l'AVC. Cette hypothèse explique qu'en absence de données cliniques établissant sa sécurité d'emploi, l'andexanet n'est pas indiqué dans cette situation.

Un traitement anticoagulant au long court ne contre-indique pas la thrombectomie mécanique. L'analyse rétrospective de 102 patients ayant eu une thrombectomie sans thrombolyse a montré que les patients traités par anticoagulants oraux ne développaient pas plus d'HIC, symptomatique ou à l'imagerie que ceux n'ayant pas d'anticoagulant, et avaient des scores de dépendance comparables à 90 jours [35].

Neurochirurgie intracrânienne

Neurochirurgie programmée

Les actes de neurochirurgie intracrânienne programmée sont habituellement classés à haut risque hémorragique [1]. En effet, la survenue d'une hémorragie per ou postopératoire, même de faible volume, peut avoir des conséquences vitales ou fonctionnelles catastrophiques. Ces actes nécessitent donc une correction complète de l'hémostase, avec des objectifs souvent plus stricts que pour la chirurgie générale.

Ainsi, pour les patients traités par AVK, il est recommandé que la dernière prise ait lieu à J-5 et que la veille au soir un INR soit réalisé, pour vérifier que le seuil de sécurité hémostatique est atteint, défini par un $INR \leq 1,2$, et non un $INR \leq 1,5$ comme pour les autres chirurgies [1]. S'il n'est pas atteint, il est recommandé d'administrer 5 mg de vitamine K per os et de reconstrôler l'INR le lendemain matin [1].

Pour les patients traités par AOD, l'objectif est que l'ensemble des patients aient une coagulation normale et atteignent le seuil de sécurité hémostatique théorique, défini par une concentration en AOD ≤ 30 ng/mL. Une étude observationnelle a montré qu'une dernière

prise des AOD à J-5 permet que l'ensemble des patients atteignent ce seuil de sécurité [36]. Ce délai d'arrêt est donc proposé avant un acte de neurochirurgie programmé, quel que soit l'AOD, sans contrôle biologique préopératoire de la concentration, ni relais par des HBPM [37].

Neurochirurgie urgente

La survenue d'une hémorragie intracrânienne ou intramédullaire au cours de la chirurgie est une complication redoutée, dont le risque est augmenté lorsque la chirurgie est réalisée chez un patient anticoagulé. L'objectif est de corriger l'hémostase avant de réaliser la chirurgie.

Pour les patients traités par AVK, il est recommandé de réaliser une réversion des AVK en urgence, en associant des CCP, dont la dose est adaptée à l'INR initial, et 5 mg de vitamine K intraveineuse ou per os [1]. L'objectif est de ramener l'INR sous le seuil de 1,2 avant de commencer la procédure.

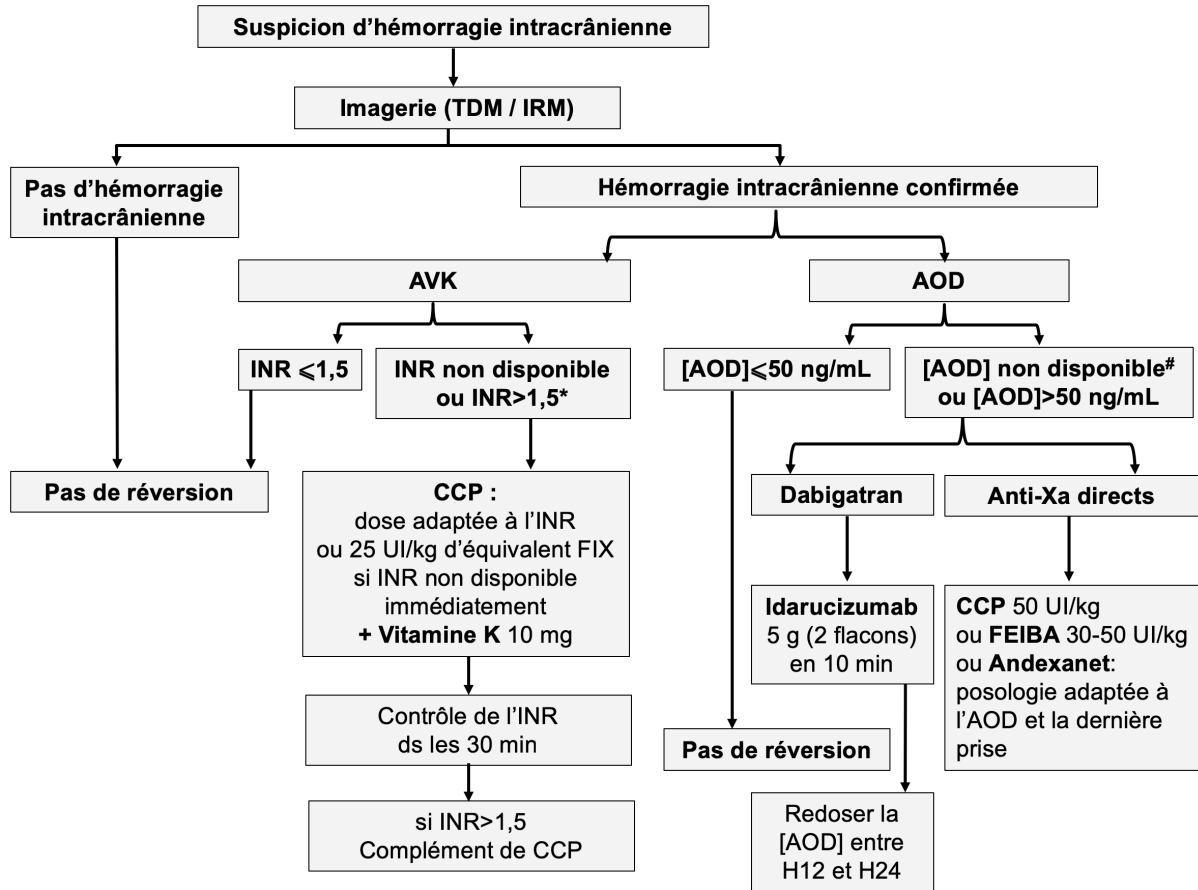
Pour les AOD, la réalisation d'un dosage de la concentration permet de guider la prise en charge. En effet, le seuil de sécurité hémostatique proposé pour une chirurgie urgente à haut risque hémorragique est de 30 ng/mL [9,12]. Lorsque la concentration en AOD est supérieure à ce seuil, sa réversion doit être discutée. Pour le dabigatran, il est proposé d'administrer en urgence de l'idarucizumab avant l'incision, pour corriger la coagulation et réduire le risque hémorragique [12]. Un nouveau dosage du dabigatran, réalisé 12 à 24 h après la réversion, permet de détecter un rebond d'anticoagulation et de discuter d'une éventuelle seconde dose d'antidote. Pour les anti-Xa, la prise en charge est moins bien établie : l'andexanet est d'efficacité inconstante, il expose à un rebond de l'anticoagulation 4 heures après arrêt de la perfusion, et expose à un risque thrombotique potentiel mal évalué [8,38]. Les CCP, activés ou non, ont été mal évalués dans cette indication. Il faut donc mettre en balance l'urgence de la chirurgie et le risque hémorragique lié à la concentration résiduelle de l'AOD. Malgré la faiblesse des données publiées, la réversion est souvent recommandée [12,21]. Cependant, le risque hémorragique associé aux AOD semble très variable d'un patient à l'autre, suggérant que pour une même concentration en AOD, l'intensité du saignement puisse être variable. Par conséquent, dans les situations où il est possible de temporiser le recours à la réversion, le saignement pourrait d'abord être évalué cliniquement, et s'il est plus important qu'habituellement, la réversion des anti-Xa serait proposée. Sinon la chirurgie est poursuivie, sans réversion.

Conclusion

La gestion du risque d'hémorragie intracrânienne associé aux anticoagulants oraux s'est formalisée. Celle des AVK est bien établie. Celle des AOD a évolué avec l'apparition des antidotes, qui remplaceront sans doute les CCP, activés ou non, pour la réversion. Cependant, les données publiées sur l'efficacité comme sur la sécurité sont limitées. Les études à venir, l'expérience acquise et les données de la pharmacovigilance permettront de faire évoluer la prise en charge.

Figure :

Prise en charge des anticoagulants oraux en cas de suspicion d'hémorragie intracrânienne



AOD : anticoagulant oral direct ; [AOD] : concentration en AOD ; AVK : antivitamine K ; CCP : concentrés de complexe prothrombinique

* Un seuil d'INR de 1,2 peut aussi être proposé [17] en alternative au seuil recommandé de 1,5 [1].

Ne pas attendre le résultat de la concentration en AOD s'il n'est pas déjà disponible. Les seuils de 30 ou de 50 ng/mL peuvent être discutés [9,12].

Références

1. HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008
2. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234-43.
3. Lee FMH, Chan AKC, Lau KK, Chan HH. Reversal of New, Factor-specific Oral Anticoagulants by rFVIIa, Prothrombin Complex Concentrate and Activated Prothrombin Complex Concentrate: A Review of Animal and Human Studies. *Thrombosis Research*. 2014; 133: 705–13.
4. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa J-F, Dishy V, Lomeli B, Feussner A, Feng W, He L, Grosso MA, Lanz HJ, Antman EM. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation*. 2015; 131: 82–90.
5. Levy JH, Moore KT, Neal MD, Schneider D, Marcisisin VS, Ariyawansa J, Weitz JI. Rivaroxaban reversal with prothrombin complex concentrate or tranexamic acid in healthy volunteers. *J Thromb Haemost*. 2018;16:54-64.
6. Albaladejo P, Samama CM, Sié P, Kauffmann S, Mémier V, Suchon P, Viallon A, David JS, Gruel Y, Bellamy L, de Maistre E, Romegoux P, Thoret S, Pernod G, Bosson JL; GIHP-NACO Study Group. Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. *Anesthesiology*. 2017 ;127:111-120.
7. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-441.
8. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-

Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380:1326-1335.

9. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI; Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:623-627.

10. Siegal D, Lu G, Leeds JM, Karbarz M, Castillo J, Mathur V, Hutchaleelaha A, Sinha U, Kitt M, McClure M, Hollenbach SJ, Curnutte JT, Conley PB, Crowther M. Safety, pharmacokinetics, and reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alfa. *Blood Adv*. 2017;1:1827-1838.

11. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P; Working Group on Perioperative Haemostasis; French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:669-76.

12. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, Fontana P, Samama CM, Steib A, Schlumberger S, Marret E, Roullet S, Susen S, Madi-Jebara S, Nguyen P, Schved JF, Bonhomme F, Sié P; members of the French Working Group on Perioperative Haemostasis. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - September 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37:391-399.

13. Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, De Maistre E, Susen S, Sié P, Derex L. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *Eur J Neurol*. 2018;25:747-e52

14. Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, Vasse M, Golmard JL, Mullier F, Gouin-Thibault I. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2017;38:2431-2439.

15. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med.* 1994;120:897-902.
16. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P; CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2008;39:2993-6.
17. Steiner T, Poli S, Griebel M, Hüsing J, Hajda J, Freiberger A, Bendszus M, Bösel J, Christensen H, Dohmen C, Hennerici M, Kollmer J, Stetefeld H, Wartenberg KE, Weimar C, Hacke W, Veltkamp R. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:566-73.
18. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Jüttler E, Grau A, Palm F, Röther J, Michels P, Hamann GF, Hüwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostdorf F, Bänzner H, Roth A, Wöhrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkmann J, Müllges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Günther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dörfler A, Köhrmann M, Schwab S, Huttner HB. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015;313:824-36.
19. Hanger HC, Geddes JA, Wilkinson TJ, Lee M, Baker AE. Warfarin-related intracerebral haemorrhage: better outcomes when reversal includes prothrombin complex concentrates. *Intern Med J.* 2013;43:308-16.
20. Tazarourte K, Riou B, Tremey B, Samama CM, Vicaut E, Vigué B; EPAHK study group. Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study). *Crit Care.* 2014;18:R81.
21. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, Del Zoppo GJ, Kumar M, Peerschke EI, Stiefel MF, Teitelbaum JS, Wartenberg KE, Zerfoss CL. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: Executive Summary. A Statement for Healthcare Professionals From the Neurocritical Care Society and the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2016;44:2251-2257.

22. Katsanos AH, Schellinger PD, Köhrmann M, Filippatou A, Gurol ME, Caso V, Paciaroni M, Perren F, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Fatal oral anticoagulant-related intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2018;25:1299-1302
23. Na SY, Mracsko E, van Ryn J, Veltkamp R. Idarucizumab Improves Outcome in Murine Brain Hemorrhage Related to Dabigatran. *Ann Neurol*. 2015 Jul;78:137-41.
24. Zhou W, Zorn M, Nawroth P, Bütehorn U, Perzborn E, Heitmeier S, Veltkamp R. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke*. 2013;44:771-8.
25. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, Bendszus M, Heiland S, van Ryn J, Veltkamp R. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*. 2011;42:3594-9
26. Smith MN, Deloney L, Carter C, Weant KA, Eriksson EA. Safety, efficacy, and cost of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients with factor Xa inhibitor-related bleeding: a retrospective study. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48:250-255.
27. Dibu JR, Weimer JM, Ahrens C, Manno E, Frontera JA. The Role of FEIBA in Reversing Novel Oral Anticoagulants in Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;24:413-9.
28. Scotti P, Séguin C, Lo BWY, de Guise E, Troquet JM, Marcoux J. Antithrombotic agents and traumatic brain injury in the elderly population: hemorrhage patterns and outcomes. *J Neurosurg*. 2019 Jul 5:1-10.
29. Foerch C, You Z, Wang H, Lo EH, Whalen MJ. Traumatic brain injury during warfarin anticoagulation: an experimental study in mice. *J Neurotrauma*. 2012;29:1150-5.
30. Pang CH, Lee SE, Yoo H. Clinical Factors and Perioperative Strategies Associated with Outcome in Preinjury Antiplatelet and Anticoagulation Therapy for Patients with Traumatic Brain Injuries. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015;58:262-70.
31. Wiegele M, Schöchl H, Haushofer A, Ortler M, Leitgeb J, Kwasny O, Beer R, Ay C, Schaden E. Diagnostic and therapeutic approach in adult patients with traumatic brain injury receiving oral anticoagulant therapy: an Austrian interdisciplinary consensus statement. *Crit Care*. 2019;23:62.

32. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23:98.
33. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-1393.
34. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2013;44:870-947
35. Wong JWP, Churilov L, Dowling R, Mitchell P, Bush S, Kanesan L, Yan B. Safety of Endovascular Thrombectomy for Acute Ischaemic Stroke in Anticoagulated Patients Ineligible for Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46:193-199.
36. Godier A, Martin AC, Leblanc I, Mazoyer E, Horellou MH, Ibrahim F, Flaujac C, Golmard JL, Rosencher N, Gouin-Thibault I. Peri-procedural management of dabigatran and rivaroxaban: Duration of anticoagulant discontinuation and drug concentrations. *Thromb Res*. 2015;136:763-8.
37. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, Godier A, Llau J, Longrois D, Marret E, Mismetti P, Rosencher N, Rouillet S, Samama CM, Schved JF, Sié P, Steib A, Susen S; French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP). Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36:73-76.
38. Godier A, Martin AC. Specific antidotes for direct oral anticoagulant reversal: case closed or cold case? *Circulation*. 2019. In press

