

# Anticoagulants et hémorragies cérébrales : des relations variables

*Anticoagulants and cerebral hemorrhages:  
various relationships*

F. Caparros\*, C. Cordonnier\*



F. Caparros

L' HIC (hémorragie intracérébrale) représente, selon les pays, 10 à 25 % des AVC (accidents vasculaires cérébraux) en Europe [1]. Son incidence reste stable chez les sujets caucasiens depuis plus de 30 ans et est évaluée à 24 pour 100 000 habitants par an [2]. Son pronostic demeure très sombre, avec une médiane de mortalité précoce (1 mois) estimée à 40 %. Par ailleurs, seul 1 patient sur 4 gardera une indépendance fonctionnelle [2]. Nous traitons ici des hémorragies du parenchyme cérébral non malformatives, non traumatiques (figure).

## Une situation fréquente et grave

La survenue d'une HIC chez un patient sous traitement anticoagulant est une situation à ne pas négliger : elle représente 15 % des HIC [3] et requiert des mesures spécifiques en urgence.

## Influence de la prise d'anticoagulants sur le pronostic

Le traitement anticoagulant est un facteur de risque indépendant de mortalité à 3 mois chez les patients présentant une HIC [3, 4]. Cette surmortalité apparaît très précocement (dès le 1<sup>er</sup> jour) et reste stable dans l'année suivant l'HIC. Pour les patients sous AVK (anti-vitamines K), un effet dose avec une forte association entre la mortalité à 3 mois et l'INR (*international normalized ratio*) à l'admission semble exister [4]. Plusieurs études ont montré que le traitement par anticoagulant oral est un facteur prédictif indépendant d'expansion de

l'hématome [5]. L'expansion précoce de l'hématome est un des principaux facteurs pronostiques des HIC. Or, chez les patients sous anticoagulants, l'hémorragie va s'expandre de manière plus importante et plus longtemps que chez les patients non traités par anticoagulants.

## Anticoagulants oraux directs : des HIC moins fréquentes mais aussi graves que sous AVK

En France, 3 molécules sont disponibles : les inhibiteurs sélectifs du facteur Xa avec l'apixaban et

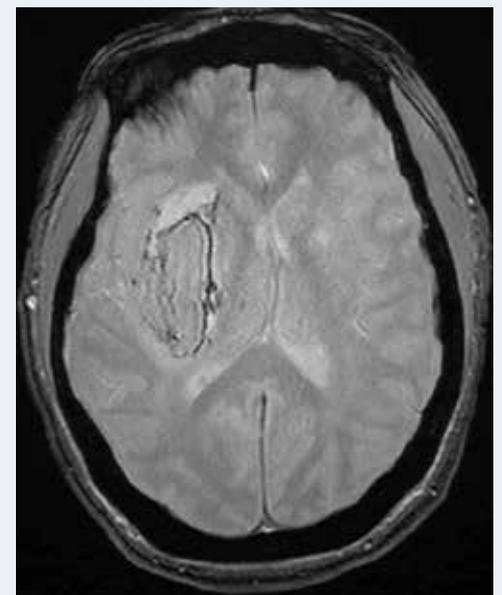


Figure. IRM cérébrale en séquence T2 écho de gradient d'un patient ayant présenté une hémorragie cérébrale profonde.

© La Lettre du Pharmacologue 2019; 33(1-2):14-6.

\* Service de neurologie et pathologie neurovasculaire, CHU de Lille; université de Lille, Inserm U1171, "Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires".

## Points forts<sup>++</sup>

- » La prise d'un traitement anticoagulant au moment de l'hémorragie cérébrale est un facteur de mauvais pronostic vital et fonctionnel.
- » La prise en charge des patients présentant une hémorragie cérébrale sous anticoagulant est urgente et repose sur l'admission en unité neurovasculaire, la maîtrise des chiffres tensionnels associée à des mesures spécifiques de correction des troubles de l'hémostase.

le rivaroxaban, ainsi qu'un inhibiteur sélectif de la thrombine (facteur IIa) avec le dabigatran. La méta-analyse des essais cliniques randomisés de phase III évaluant leur efficacité et leur profil de tolérance (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF-TIMI 48) a mis en évidence une efficacité globale de prévention des événements ischémiques supérieure aux AVK, avec une réduction du risque d'hémorragie intracrânienne de 52 % [6]. Toutefois, les hémorragies digestives basses étaient plus fréquentes sous AOD (anticoagulants oraux directs) que sous AVK. Malgré une incidence des HIC moindre chez les patients sous AOD, le pronostic vital et fonctionnel des patients victimes d'une HIC semble similaire aux pronostics des patients traités par AVK [7].

### Prise en charge des HIC sous anticoagulants oraux

La prise en charge des patients présentant une HIC sous anticoagulants oraux repose sur les principes communs à toute HIC : prise en charge en unité neurovasculaire, baisse rapide de la pression artérielle systolique avec un objectif entre 130 et 140 mmHg, associée à des mesures spécifiques de neutralisation et de réversion pharmacologiques [8].

La pierre angulaire de la prise en charge des HIC sous anticoagulants est la neutralisation de l'effet pharmacologique de ces molécules en urgence. Comme dans la prise en charge des infarctus cérébraux, le concept de "time is brain" doit s'appliquer : l'hémorragie cérébrale est une urgence vitale [9]. Pour les AVK, la neutralisation passe par l'administration d'un CCP (concentré de complexes prothrombiniques) qui permet la normalisation rapide de l'INR ( $\leq 10$  minutes). Cette stratégie est supérieure au PFC (plasma frais congelé) et a fortiori supérieure à l'absence de réversion. En effet, une étude observationnelle rétrospective multicentrique a montré une réduction de la mortalité à 30 jours chez les patients ayant reçu des CCP comparativement à l'absence de traitement (OR (odds-ratio) = 0,37 ; IC<sub>95</sub> : 0,29-0,48) [10]. Par ailleurs, un essai randomisé comparant le PFC aux CCP chez les patients présentant une HIC sous AVK a mis en évidence une

expansion plus marquée de l'hématome après un traitement par PFC et une supériorité du CCP pour corriger l'INR dans les 3 heures suivant l'administration du traitement (RR (risque relatif) = 6,65 ; IC<sub>95</sub> : 1,74-25,45) [11]. L'objectif est d'obtenir au plus vite un INR inférieur à 1,4. Le dosage de l'INR doit donc être réalisé en urgence dans toute situation hémorragique avec suspicion de prise d'AVK et permet d'adapter la posologie de CCP selon l'algorithme détaillé dans le [tableau](#). Il est également recommandé d'administrer 10 mg de vitamine K par voie intraveineuse (i.v.) lente afin de réverser spécifiquement l'action pharmacologique des AVK avec une efficacité retardée et d'éviter la réascension de l'INR. Les traitements par facteur VII activé recombinant et par acide tranexamique ne sont pas recommandés dans cette situation.

Concernant les AOD, les modalités de prise en charge varient selon la molécule. Le dabigatran bénéficie d'un antidote spécifique, l'idarucizumab, avec une AMM, pour le traitement des hémorragies menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe (y compris les hémorragies intracrâniennes et intraspinales) et la prévention des saignements avant un acte invasif urgent (ne pouvant pas être différé de plus de 8 heures). Une étude prospective observationnelle fait état d'une normalisation rapide des tests de coagulation après administration de l'idarucizumab mais peu de données sont disponibles à ce jour en termes d'impact clinique et fonctionnel chez les patients ayant une HIC survenue sous dabigatran [12]. Le schéma recommandé est la réalisation de 2 injections de 2,5 g d'idarucizumab à 15 minutes d'intervalle. Pour les patients bénéficiant d'un traitement par inhibiteurs spécifiques du facteur X activé (rivaroxaban et apixaban), l'andexanet alfa

**Tableau.** Modalités de neutralisation d'un traitement par anti-vitamine K.

Administration de 10 mg de vitamine K	
INR	Dose de CCP non activé (UI facteur IX/kg)
Inconnu	25
> 3,5	32
2,5 < INR $\leq$ 3,5	25
1,5 $\leq$ INR $\leq$ 2,5	18

Cible : INR < 1,5.  
Contrôle à 30 minutes et 6 heures. Si INR > 1,5 : nouvelle injection de CCP selon l'INR.

## Mots-clés

Hémorragie cérébrale  
Anticoagulants oraux

### Highlights

- » *Ongoing anticoagulant therapy is a factor of worse vital and functional outcome in intracerebral haemorrhage.*
- » *Anticoagulant-associated intracerebral haemorrhage is an emergency and requires admission in acute stroke unit, control of blood pressure and specific management of hemostasis disorders.*

### Keywords

Cerebral hemorrhages  
Oral anticoagulants

vient de recevoir l'accord de la FDA mais ne bénéficie pas d'une AMM en Europe. Une étude de phase II a montré une correction efficace des anomalies de la coagulation après son administration [13].

Chez les patients présentant une HIC sous AOD en cas d'indisponibilité des antidotes spécifiques, l'utilisation de CCP (à la posologie de 37,5 à 50 UI/kg) est recommandée. Le facteur VII recombinant activé ou l'acide tranexamique ne sont pas recommandés dans cette situation.

La neutralisation d'un traitement par HNF (héparine non fractionnée) au cours d'une hémorragie cérébrale fait appel à l'administration urgente de sulfate de protamine [14]. Il est recommandé d'administrer 1 mg de sulfate de protamine (100 UAH (unités anti-héparine)) pour 100 UI d'héparine à neutraliser, sur 10 minutes et sans excéder 50 mg. L'efficacité

du sulfate de protamine dans la réversion des HBPM (héparines de bas poids moléculaire) est plus discutée et se fait à la même posologie (1 mg pour 100 UI d'héparine).

À long terme, la prise en charge repose sur la prévention des récurrences d'HIC avec notamment une maîtrise stricte des chiffres tensionnels (objectif de pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg). À l'heure actuelle, il n'existe pas d'essai randomisé évaluant la reprise d'un traitement antithrombotique chez les patients ayant présenté une HIC et ayant une indication formelle de traitement anticoagulant. Des essais sont en cours afin d'évaluer et de comparer différentes stratégies de prise en charge chez ces patients (APACHE-AF, NCT02565693 ; NASPAF-ICH, NCT02998905 ; STATICH, NCT03186729 ; A<sub>3</sub>ICH, NCT03243175 ; SoSTART, NCT03153150). ■

F. Caparros déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

C. Cordonnier déclare avoir des liens d'intérêts avec Boehringer Ingelheim et Alliance BMS-Pfizer.

## Références bibliographiques

1. Béjot Y et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016;45(12 Pt 2): e391-8.
2. Van Asch CJ et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9(2):167-76.
3. Dequatre-Ponchelle N et al. Vitamin K antagonists-associated cerebral hemorrhages: what are their characteristics? *Stroke* 2013;44(2):350-5.
4. Rosand J et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164(8):880-4.
5. Al-Shahi Salman R et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2018;17(10):885-94.
6. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-62.
7. Wilson D et al. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology* 2017;88(18):1693-700.
8. Steiner T et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9(7):840-55.
9. Kuramatsu JB et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313(8):824-36.
10. Parry-Jones AR et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2015;78(1):54-62.
11. Steiner T et al. 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(6):566-73.
12. Pollack CV et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373(6):511-20.
13. Connolly SJ et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375(12):1131-41.
14. Hemphill JC 3rd et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46(7):2032-60.

## ILLUSTRATIONS MÉDICALES POUR L'ÉDUCATION DU PATIENT



### Un nouvel outil au service de la communication médecin-patient

Parce que le défaut de communication est l'une des causes majeures d'événements indésirables associés aux soins, DOCDECLIC donne aux médecins un accès libre à une collection d'illustrations et de planches anatomiques simples, pour les accompagner dans l'éducation du patient.

Découvrir le site :

[www.docdeclic.fr](http://www.docdeclic.fr)

