

Prise en charge des complications hémorragiques liées aux anticoagulants oraux

*Management of bleeding events associated
to oral anticoagulants*

A. Godier^{1,2}, A.C. Martin^{2,3}

Les anticoagulants oraux regroupent les anti-vitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD). La prise en charge des complications hémorragiques associées dépend de l'anticoagulant, de la gravité de l'hémorragie et de l'intensité de l'anticoagulation.

Hémorragies liées aux AVK

Les AVK sont indiqués essentiellement dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale (FA), la maladie thromboembolique veineuse et les valves cardiaques mécaniques. Ils exposent à un risque hémorragique élevé, avec une relation dose-dépendante entre ce risque et les valeurs supratherapeutiques d'INR. Cependant, près de la moitié des accidents hémorragiques surviennent en l'absence de surdosage.

La prise en charge de ces hémorragies a été formalisée dans les recommandations pour la pratique clinique des AVK de la Haute Autorité de santé [1]. Il faut d'abord distinguer, parmi les hémorragies, celles qui relèvent d'une prise en charge spécifique urgente. C'est dans ce but pragmatique qu'a été établie la classification sur laquelle s'appuient les recommandations : si l'hémorragie est grave, elle nécessite une prise en charge urgente et spécifique ; sinon, non. Une hémorragie grave ou potentiellement grave inclut l'hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels, l'instabilité hémodynamique, la nécessité d'un geste hémostatique urgent (chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie, tamponnement), la nécessité

de transfuser des concentrés de globules rouges, une localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne et intraspinal, intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémotétropéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond, syndrome des loges, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose). Si aucun de ces critères n'est présent, l'hémorragie est non grave : sa prise en charge est identique à celle d'un surdosage asymptomatique et associe, en fonction de l'INR et de l'indication des AVK, saut de prise et administration de 1 à 5 mg de vitamine K [1].

La prise en charge d'une hémorragie grave est une urgence. Le but est de restaurer une hémostase normale, définie par un INR < 1,5, dans un délai le plus bref possible en associant 10 mg de vitamine K à des concentrés de complexe prothrombinique (CCP). La posologie des CCP 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 contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible, alors la dose proposée est de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 mL/kg dans le cas de l'utilisation de CCP dosés à 25 UI/mL de facteur IX. L'antagonisation rapide des AVK en cas d'hémorragie grave améliore le pronostic et réduit la mortalité [2]. En cas d'hémorragie intracrânienne, elle permet de réduire l'expansion de l'hématome [2].

Hémorragies liées aux AOD (figure)

Trois AOD sont commercialisés en France : un anti-thrombine, le dabigatran étextilate, et 2 inhibiteurs

¹. Service d'anesthésie-réanimation, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris.

². Inserm UMRS 1140, faculté de pharmacie, université Paris-Descartes, Paris.

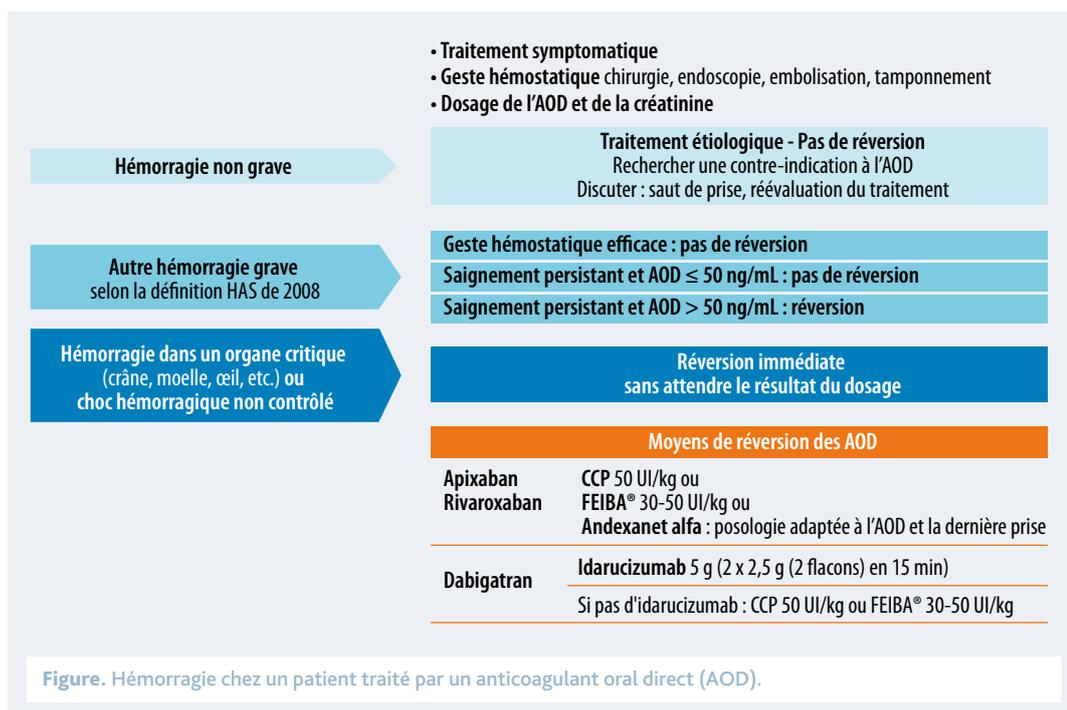
³. Service de cardiologie, clinique médicochirurgicale Ambroise-Paré, Neuilly-sur-Seine.

Points forts⁺

- » La prise en charge des hémorragies graves associées aux anticoagulants oraux (antivitamine K (AVK) et anticoagulants oraux directs (AOD)) associe toujours le traitement symptomatique et étiologique de l'hémorragie, et éventuellement la réversion des anticoagulants.
- » La réversion des AVK associe l'administration de concentrés de complexe prothrombinique (CCP) et de vitamine K, sans délai.
- » La réversion des AOD est encore incertaine : les CCP, activés ou non, ont une efficacité clinique controversée, les antidotes ont un rapport bénéfice/risque mal documenté.

Mots-clés

Anticoagulant
Hémorragie
Antidote
Réversion



Highlights

» Management of severe bleeding associated with oral anticoagulants (vitamin K antagonist (VKA) or direct oral anticoagulant (DOAC)) includes, in all cases, symptomatic and etiologic treatment of bleeding, and, depending on the cases, potential anticoagulant reversal.

» VKA reversal includes prothrombin complex concentrates (PCC) and vitamin K administration without delay.

» DOAC reversal remains uncertain: clinical efficacy of PCC is unproven and benefit-risk ratio of antidotes is poorly documented.

Keywords

Anticoagulant
Bleeding
Antidote
Reversal

directs du facteur Xa (anti-Xa), le rivaroxaban et l'apixaban. Les AOD sont devenus les anticoagulants oraux de première intention pour la prévention des AVC dans la FA non valvulaire. Les anti-Xa directs sont aussi indiqués pour le traitement et la prévention des récurrences de la maladie thromboembolique veineuse. Ils exposent à un risque hémorragique, avec 1 à 3 % d'hémorragies majeures annuelles, responsables d'une mortalité élevée. Puisque la réversion des AVK améliore le pronostic, celle des AOD devrait obtenir des résultats similaires. Les moyens de réversion sont en pleine évolution.

Agents hémostatiques non spécifiques

Les CCP non activés (correspondant aux anciennes prothrombines proconvertines anti-hémophiliques B) ou activés (FEIBA®, *Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*) ont initialement été les seuls agents hémostatiques proposés pour la réversion. Cependant, leur efficacité pour réverser les AOD est mal établie. Ils n'ont fait l'objet d'aucun essai clinique 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]. Les sujets 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 [6], qui inclut 219 hémorragies graves associées au rivaroxaban ou au dabigatran, des CCP, activés ou non, étaient administrés à 38 % des patients. Dans 42 % des cas, le saignement s'arrêtait. La méthodologie du registre, en particulier l'absence de groupe témoin, 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

L'idarucizumab 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, une étude prospective non contrôlée, a montré l'efficacité biologique de l'antidote pour réverser le dabigatran [7] : l'idarucizumab a été 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 diluée (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 3 avaient une concentration de dabigatran libre inférieure au seuil de 20 ng/mL. Cependant, en l'absence de groupe témoin 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. Cela 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^e 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 pourraient 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, sans ajustement lié à l'âge ni à la fonction rénale ou hépatique. Aucune contre-indication ni interaction médicamenteuse n'a été rapportée.

L'andexanet alfa 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 directs et pour les héparines de bas poids moléculaire. Après des travaux *in vitro* et chez l'animal, ANNEXA-4, une étude prospective non contrôlée, 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 alfa suivi d'une perfusion continue de 2 h réduisait l'activité anti-Xa de 92 %. Cependant, l'efficacité est variable : plus de 25 % des patients traités par rivaroxaban gardaient des concentrations d'anti-Xa au-dessus du seuil de sécurité hémostatique de 50 ng/mL, ce qui suggère que l'andexanet alfa 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 alfa et à son mécanisme d'action : il leurre les 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 témoin, 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 RE-VERSE 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 l'absence de groupes témoins, 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 alfa 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 alfa un encart précisant le risque augmenté d'événements thrombotiques, y compris d'arrêt cardiaque et de mort subite. Parallèlement, d'autres antidotes sont en développement. On rappelle que les produits sanguins labiles ne permettent pas de réverser les AOD.

Propositions de prise en charge des hémorragies associées aux AOD

La prise en charge dépend de la gravité de l'hémorragie, définie sur les mêmes critères que pour les AVK, et de la concentration en AOD [11] (figure, p. 157). Elle associe traitement symptomatique et traitement spécifique de l'hémorragie (compression mécanique, traitement chirurgical ou endoscopique, embolisation, etc.).

Il est proposé de distinguer les hémorragies survenant dans un organe critique (cerveau, moelle, œil) ou associées à un choc hémorragique non contrôlé [11]. La réversion doit être réalisée immédiatement, sans attendre le résultat du dosage de l'AOD. Dans les autres hémorragies graves, la prise en charge dépend du dosage de l'AOD. Lorsque la concentration est inférieure à 50 ng/mL, l'AOD présent ne majore pas le saignement : la réversion n'est donc pas indiquée. Si la concentration est supérieure à 50 ng/mL, l'AOD peut favoriser le saignement. Les mesures hémostatiques locales et le traitement symptomatique sont une priorité. S'ils sont insuffisants, la réversion des AOD est proposée [9, 11].

Le choix des agents de réversion dépend de l'AOD, de la disponibilité de ces agents et de l'interprétation de leur rapport bénéfice/risque, en particulier des CCP et de l'andexanet alfa. Pour le dabigatran, le trai-

tement recommandé est l'idarucizumab. S'il n'est pas disponible, les CCP ou le FEIBA® peuvent être utilisés, mais leur efficacité n'est pas établie. Pour les anti-Xa directs, le choix devra se faire entre l'andexanet alfa, qui sera bientôt commercialisé en France, les CCP et le FEIBA®. Aucun n'a démontré de bénéfice clinique, tous sont coûteux, l'andexanet alfa tout particulièrement ; il est donc nécessaire d'en faire un usage responsable et de guider la réversion sur des dosages, quand on peut attendre le résultat.

Les hémorragies non graves sont les plus fréquentes. Leur traitement est uniquement symptomatique, sans réversion. La prise en charge comprend la recherche systématique d'un facteur de risque d'accumulation de l'AOD, qui peut être une comédication, une insuffisance rénale ou une contre-indication. Une concentration d'AOD supérieure à 400 ng/mL pourrait être un signe d'alerte en cas d'hémorragie non grave. Elle doit être interprétée en fonction de l'heure de la dernière prise et de la fonction rénale et pourra conduire au saut d'une prise d'AOD, afin de réduire transitoirement les concentrations et de favoriser l'hémostase locale. Les modalités du traitement anticoagulant devront impérativement être réévaluées.

Conclusion

La gestion des hémorragies associées aux anticoagulants oraux s'est formalisée. 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. ■

A. Godier déclare avoir des liens d'intérêts avec Bayer Healthcare, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, LFB, CSL Behring et Octapharma.

A.C. Martin déclare avoir des liens d'intérêts avec Bayer Healthcare, BMS/Pfizer et Boehringer Ingelheim.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de santé. *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. Kuramatsu JB et al. *Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage*. *Crit Care* 2019;23:206.
3. Lee FMH et al. *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 et al. *Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate*. *Circulation* 2015;131:82-90.
5. Levy JH et al. *Rivaroxaban reversal with prothrombin complex concentrate or tranexamic acid in healthy volunteers*. *J Thromb Haemost* 2018;16:54-64.
6. Albaladejo P et al.; GIHP-NACO Study Group. *Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis*. *Anesthesiology* 2017;127:111-20.
7. Pollack CV Jr et al. *Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis*. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.
8. Connolly SJ et al.; ANNEXA-4 Investigators. *Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors*. *N Engl J Med* 2019;380:1326-35.
9. Levy JH et al.; 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;14:623-7.
10. Siegal D et al. *Safety, pharmacokinetics, and reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alfa*. *Blood Adv* 2017;1:1827-38.
11. Albaladejo P et al.; 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;37:391-9.