

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

Complications hémorragiques : conduite à tenir

Les nouveaux anticoagulants (NACOs) ou anticoagulants directs, anti-IIa ou anti-Xa, remplacent progressivement les antivitamines K (AVK) dans une grande partie de leurs indications actuelles. Leur succès est en partie lié à leur meilleur profil de tolérance que les AVK.

Néanmoins, les complications hémorragiques majeures spontanées ne disparaissent pas car elles sont au mieux réduites de moitié. La prise en charge chirurgicale en urgence et des hémorragies graves chez des patients traités par NACOs nécessitent des mesures spécifiques et doivent être parfaitement codifiées.

Nous les rappelons ici en sachant qu'il s'agit au mieux d'un consensus d'experts et que des données prospectives sont indispensables.



→ J.P. COLLET

Institut de Cardiologie – INSERM U 937
Groupe ACTION,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
PARIS.

Les NACOs, anti-IIa ou anti-Xa, remplacent progressivement les antivitamines K (AVK) dans une grande partie de leurs indications actuelles. *Versus* warfarine dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire, ils ont démontré un profil de tolérance souvent meilleur et une efficacité égale ou supérieure avec pour l'un d'entre eux une réduction de la mortalité (apixaban). De façon inattendue, tous réduisent le risque d'hémorragie intracérébrale de moitié. Dans la prévention au long cours de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), les auteurs ont fait le même constat sur le profil de tolérance systématiquement meilleur avec une efficacité non inférieure.

Pour autant, les complications hémorragiques majeures spontanées ne disparaissent pas car elles sont au mieux réduites de moitié. Leur prise en charge, tout comme celles des complications hémorragiques induites par un geste invasif, est un enjeu pour plusieurs raisons :

- le manque de recul et de données dans la vraie vie ;
- l'absence de recommandations claires ;
- leur fréquence potentiellement plus importante dans la vraie vie en raison du mésusage des NACOs liée à l'absence de formation suffisante des prescripteurs et des patients.

Cet article fait une mise au point sur la prise en charge des complications hémorragiques majeures sous NACO.

Complications hémorragiques et AVK

La prescription d'anticoagulants est la première cause d'hospitalisation en urgence pour effets secondaires iatrogènes (*fig. 1*) [1]. Ces complications hémorragiques concernent avant tout des sujets de plus de 80 ans, polymédiqués et en surdosage non intentionnel. Leur dépistage et leur prise en charge sont bien codifiés [2]. Un guide de bon usage des AVK est régulièrement remis à jour et facile d'accès par les prescripteurs qui ont tous reçu une formation durant leurs études [3].

Aujourd'hui, plus de 1 % de la population française est traitée par AVK et 13 % des hospitalisations secondaires à des effets indésirables sont liées à une hémorragie sous AVK, soit environ 17 000 hospitalisations par an, dont plus de la moitié sont évitables [4]. Les campagnes d'éducation des patients et de la population, la disposition d'antidotes dont l'utilisation est bien codifiée, la possibilité de mesurer l'effet du traitement et l'utilisation prédominante de la fuindione (Previscan, 20 mg) ont permis de faire reculer ces complications hémorragiques d'environ 1/4 lors de la dernière décennie [5].

Avec l'arrivée des NACOs, se pose la question suivante : va-t-on perdre le bénéfice sur la réduction des complications hémorragiques rapportée dans les études randomisées en raison de l'absence d'antidote, de possibilité de titration et de l'absence d'éducation suffisante des praticiens prescripteurs ?

Ce qu'il convient de savoir en pratique

Le traitement par NACO, à doses curatives, est associé à un risque hémorragique majeur. Les études dans la FA montrent que c'est surtout le risque d'hémorragie intracérébrale qui est réduit de moitié et de façon constante. La réduction du risque hémorragique majeur est hétérogène et rapporté avant tout avec la faible dose de dabigatran/edoxaban et avec l'apixaban [6]. Il faut traiter en moyenne 120 et 100 patients pendant 1 an pour éviter une hémorragie majeure et une hémorragie intracérébrale, respectivement.

Les nouveaux anticoagulants oraux n'ont pas d'antidote spécifique et validé. Des antagonistes spécifiques existent mais ils sont en cours d'évaluation (phases 1 et 2) et ne seront pas disponibles avant 2 ans. En particulier, les études de phase 2 avec l'andexanet sont terminées et elles démontrent que, quelques minutes après l'injection intraveineuse du bolus, l'effet

de l'apixaban est neutralisé. *A priori*, cet antagoniste serait également efficace sur le rivaroxaban.

Les rapports bénéfices/risques du concentré de complexe prothrombinique (CCP) (Kanokad, Octaplex, Confidex), du CCP activé (FEIBA) et du facteur VIIa humain recombinant (Novoseven) sont mal connus et leur utilisation reste hors AMM. Il faut savoir que ces médicaments ne modifient pas l'élimination du NACO et ne corrigent qu'incomplètement les modifications de l'hémostase induite par le NACO, de telle sorte qu'il est difficile de les titrer, à l'inverse ce que l'on connaît avec les AVK.

Les tests d'hémostase simples permettant de mesurer en urgence la concentration plasmatique des nouveaux anticoagulants oraux (dosage pondéral) existent mais sont mal adaptés à l'urgence car non accessibles partout. Il existe également des tests accessibles mesurant l'activité anti-Xa (Biophen-DiXal, STA Liquid anti-Xa) qui permet d'évaluer la concentration

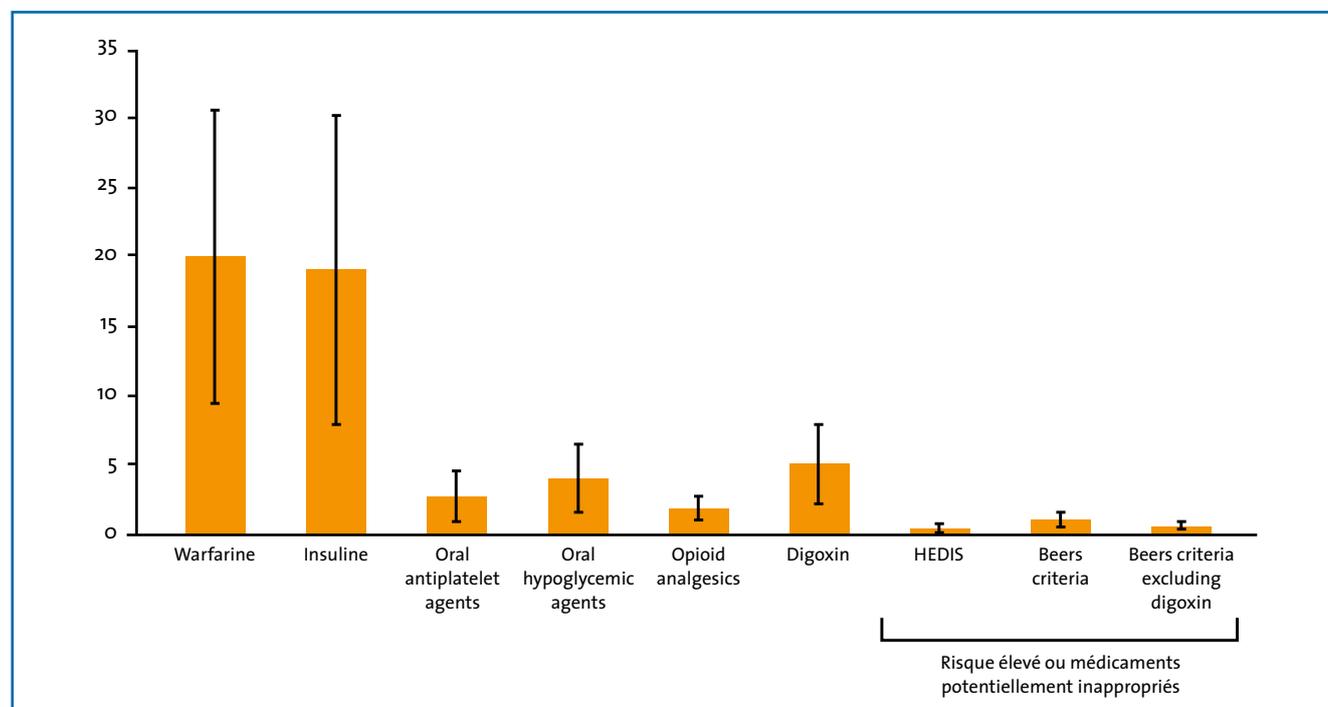


FIG. 1: Hospitalisation pour effet indésirable des traitements [1].

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

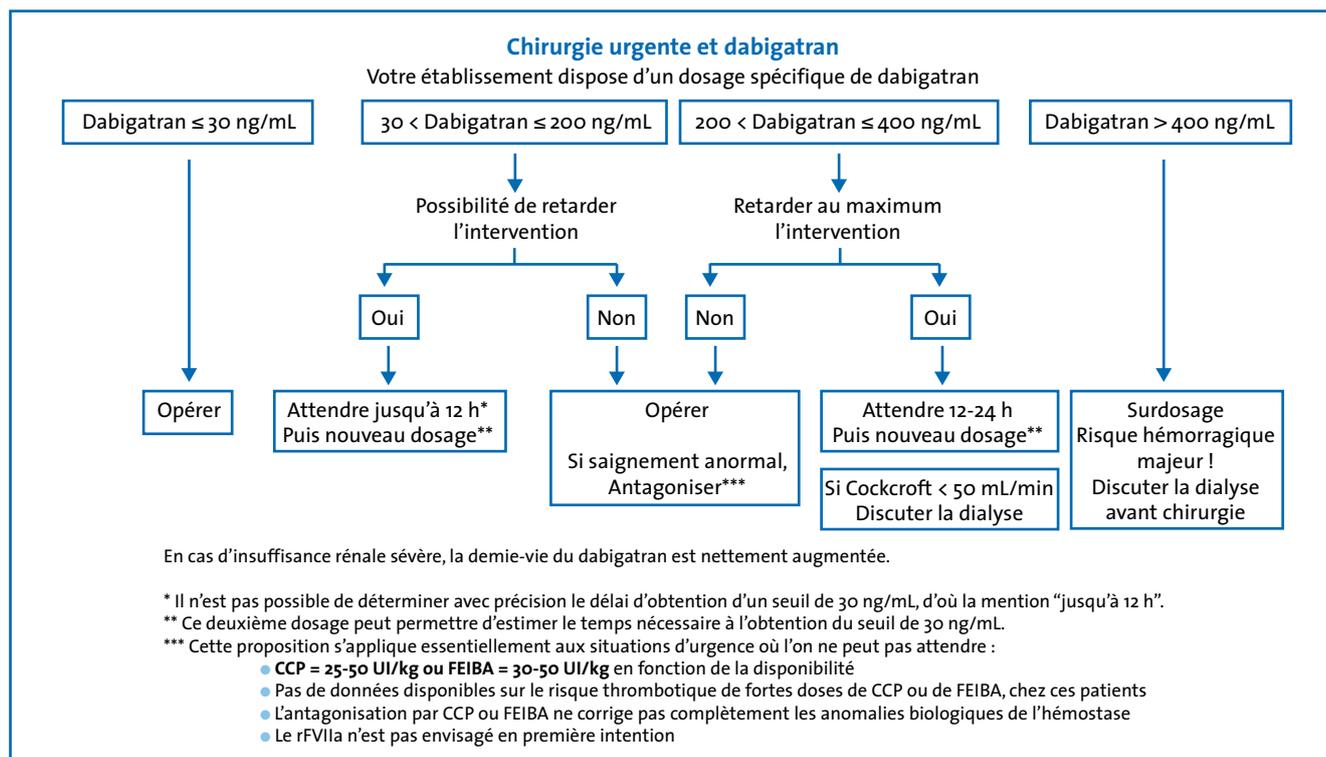


FIG. 2 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par dabigatran selon un schéma "curatif", sur la base de la détermination de concentration plasmatique.

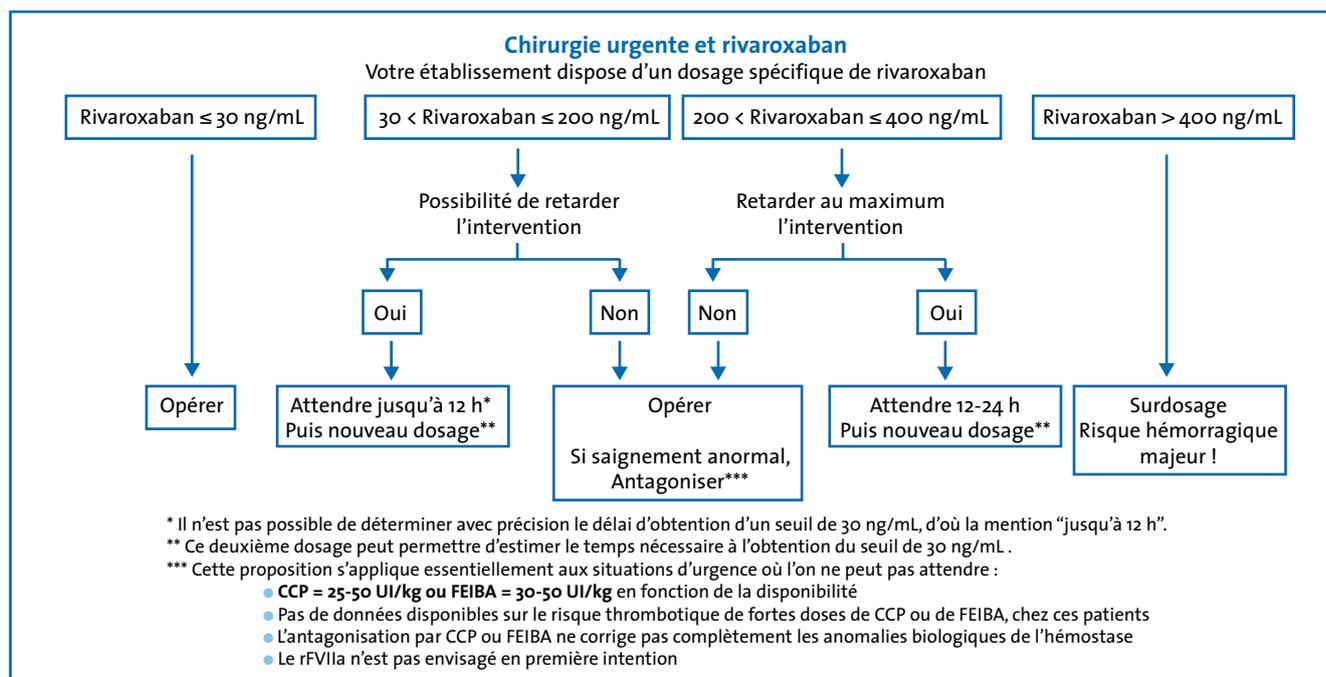


FIG. 3 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par rivaroxaban selon un schéma "curatif", sur la base de la détermination de concentration plasmatique.

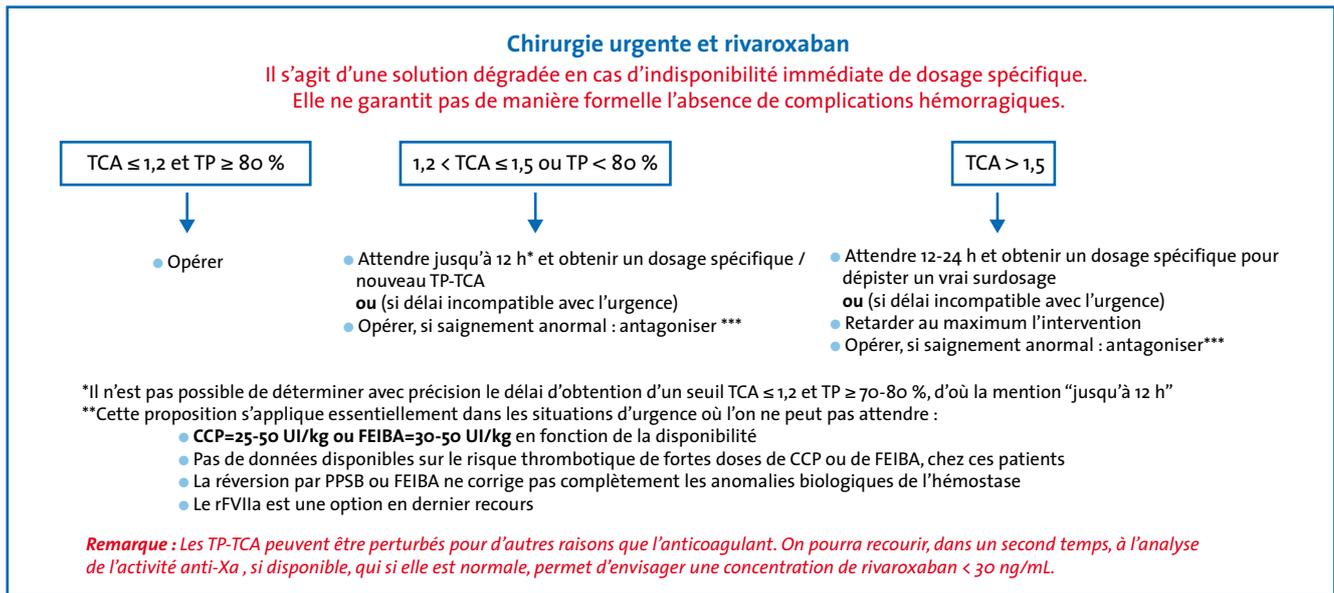


Fig. 4 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par rivaroxaban selon un schéma "curatif", sur la base de la détermination du TP/TCA.

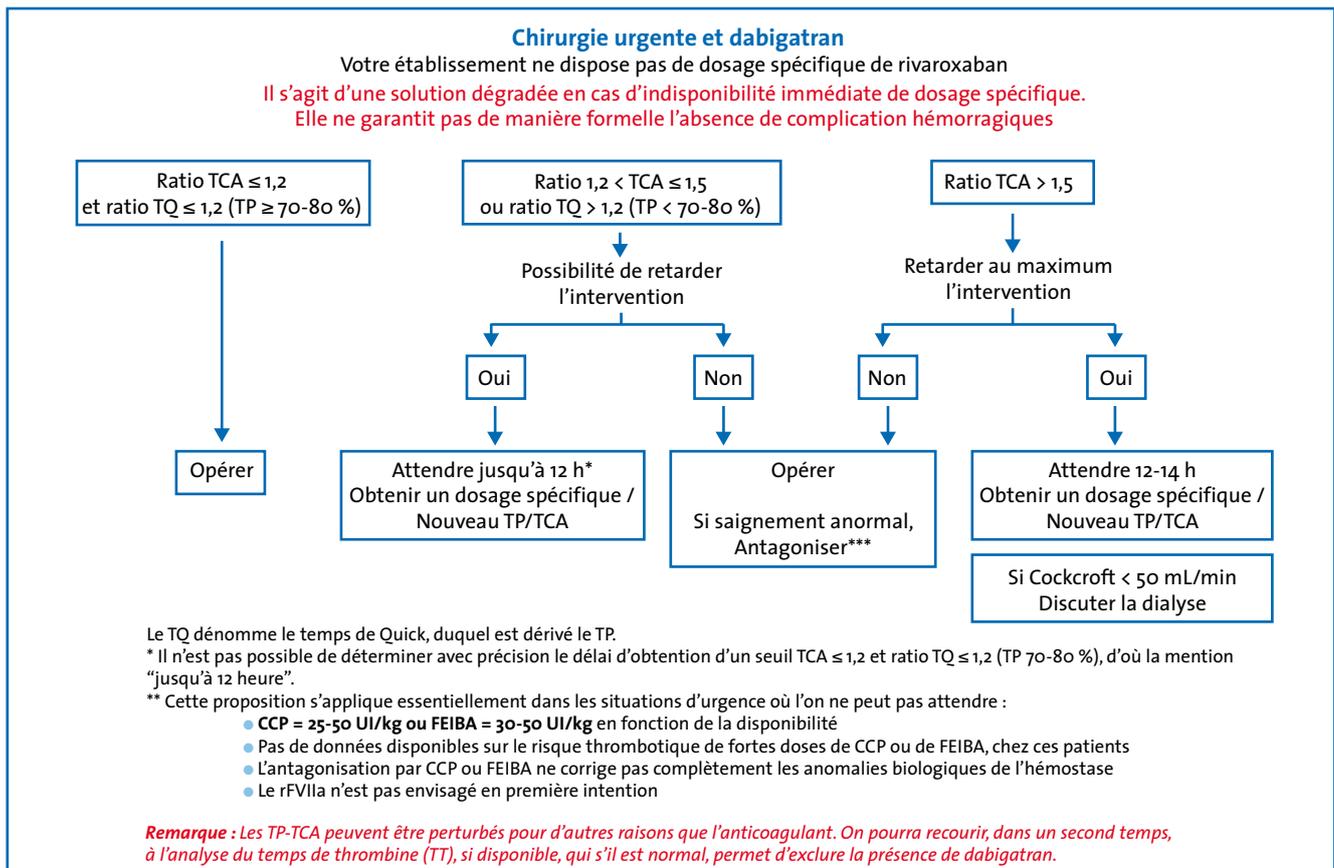


Fig. 5 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par dabigatran selon un schéma "curatif", sur la base de la détermination du TP/TCA.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

plasmaticque de rivaroxaban (et probablement d'apixaban) et des tests évaluant le risque hémorragique sous dabigatran (Hémoclot, Biophen DTI, ECA-T).

Les tests d'hémostase usuels (TP, TCA) sont peu sensibles à l'effet des NACOs. Un résultat normal de TP et TCA indique que le NACO est à un taux résiduel faible proche du seuil de sécurité de 30 ng/mL,

admis comme compatible avec une prise en charge chirurgicale sans majoration du risque hémorragique, notamment en urgence. Le TP et le TCA peuvent également servir à estimer le délai nécessaire pour atteindre le seuil de sécurité, mais cette estimation est moins précise que celle fondée sur les concentrations :

– le TCA est allongé sous dabigatran et mal corrélé à sa concentration pondérale

lorsqu'elle est élevée, mais un TCA normal (< 1,2) reflète une concentration en dabigatran < 10 ng/mL (valeur prédictive négative élevée);

– le temps de Quick est allongé de façon proportionnelle à la concentration en rivaroxaban. Le TQ reste inférieur à 1,2 jusqu'à des concentrations de 50 ng/mL et est compris entre 1,2 et 1,5 pour des concentrations allant jusqu'à 150 ng/mL. – l'INR n'a aucune place dans la gestion des situations critiques sous NACOs, ce mode d'expression étant conçu pour les AVK. Le rapport M/T des temps de Quick doit lui être préféré.

Enfin et dernière chose, nous avons rappelé la classification pratique des hémorragies selon le GEHT/HAS et celle associée au risque hémorragique des gestes invasifs (**tableaux I et II**).

Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc.
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie.
- Nécessité de transfusion de culots globulaires.
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple hémorragie intracrânienne et intraspinal, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémo- et rétropéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose.

TABLEAU I : Définition des hémorragies graves ou potentiellement graves sous antivitamines K (AVK) [7].

Intervention ne nécessitant pas l'interruption

- Intervention dentaire :
 - extraction de 1 à 3 dents,
 - chirurgie parodontale,
 - incision d'abcès,
 - chirurgie d'implants;
- Ophtalmologie : chirurgie de cataracte et de glaucome;
- Endoscopie sans chirurgie;
- Chirurgie superficielle.

Intervention avec risque hémorragique faible :

- Endoscopie avec biopsie;
- Biopsie vésicale ou prostatique;
- Exploration électrophysiologique ou cathéter de radiofréquence pour ablation de tachycardie supraventriculaire;
- Angiographie;
- Implantation de pacemaker ou de défibrillateur (sauf anatomie complexe comme les cardiopathies congénitales).

Intervention à risque hémorragique élevé

- Ablation complexe (isolation des veines pulmonaires, ablation de tachycardie ventriculaire);
- Anesthésie épi- ou péridurale;
- Chirurgie abdominale;
- Chirurgie thoracique ou abdominale;
- Biopsie hépatique;
- Chirurgie orthopédique majeure;
- Résection transurétrale de prostate;
- Biopsie rénale.

TABLEAU II : Classification du risque hémorragique lié aux gestes invasifs selon l'EHRA [8].

En cas de chirurgie urgente

Sous dabigatran, après avoir évalué le risque hémorragique de la chirurgie et la possibilité d'un report de celle-ci sans perte de chance pour le patient, le taux du médicament est demandé. Il est proposé d'opérer sans délai les patients chez lesquels la concentration de dabigatran à l'admission est inférieure ou égale à 30 ng/mL (**fig. 2**) [9]:

– si la concentration est comprise entre 30 et 200 ng/mL, on retarde l'intervention de 12 heures si l'état du patient le permet et on dose à nouveau 12 heures après;

– si la concentration est comprise entre 200 et 400 ng/mL et en l'absence d'insuffisance rénale, on retarde de 24 heures et on répète le dosage;

– si la concentration est supérieure à 200 ng/mL et la clairance estimée selon Cockcroft-Gault [ClCr] < 50 mL/min, envisager la dialyse avant chirurgie ou attendre au moins 48 heures;

– des concentrations supérieures à 400 ng/mL correspondent à un surdosage. L'hémodialyse doit être systématiquement discutée en sachant que la durée de la dialyse permettant

d'atteindre le seuil de 30 ng/mL est longue en cas de surdosage (seulement 35 % du dabigatran est fixé à l'albumine).

Sous rivaroxaban (**fig. 3**), les données de pharmacocinétique en prise monoquotidienne sont disponibles à 24 heures. Dès lors, une approche identique à celle du dabigatran est proposée en sachant que la dialyse n'est pas envisageable avec ce médicament.

Une proposition dégradée est proposée pour les deux médicaments en cas d'indisponibilité des dosages (**fig. 4 et 5**). Il faut savoir que les tests usuels ne permettent pas de déterminer de façon absolue la valeur seuil de sécurité hémostatique des NACOs, ce qui serait souhaitable pour les chirurgies à très haut risque hémorragique (neurochirurgie).

Les tests peuvent être allongés pour d'autres raisons que la présence du médicament, ce qui expose au report inutile de l'intervention. Enfin, l'administration de certains médicaments procoagulants peut raccourcir ces temps (facteur VIIa recombinant et temps de Quick) sans garantir un effet hémostatique *in vivo*.

En cas de chirurgie urgente ne pouvant être différée avec seuil hémostatique non atteint

Dans cette situation, il est proposé d'opérer sans administration préventive de médicaments procoagulants, et d'avoir recours à ceux-ci (CPP 25 à 50 U/kg ou FEIBA 30 à 50 U/kg; éventuellement renouvelable une fois en cas d'échec) en cas de saignement anormal per- ou postopératoire. Il est conseillé, en première ligne, de privilégier la dose la plus faible proposée [9].

En cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, hémorragie cérébrale

La définition des hémorragies graves selon le GEHT/HAS de 2008 met à un même niveau les hémorragies intracérébrales et les hématomes musculaires profonds (**tableau 1**) [7]. Cela tient, d'une part, à la demi-vie longue des AVK et, d'autre part, à l'existence d'un antidote spécifique bien maîtrisé (CCP). Le contexte présent est différent car les NACOs ont une demi-vie courte avec une

grande variabilité interindividuelle et les possibilités de réversion disponibles sont mal codifiées, en particulier les profils d'efficacité/tolérance des médicaments procoagulants non spécifiques.

Dès lors, le GIHP a proposé de distinguer deux situations d'hémorragies graves

>>> **Les hémorragies intracérébrales** ou concernant un organe critique (oculaire par exemple) justifient une tentative de neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant des NACOs, par soit du FEIBA 30 à 50 U/kg soit du CPP 50 U/kg, éventuellement renouvelé 1 fois à 8 heures d'intervalle (**fig. 6 et 7**). Le suivi de la concentration du médicament sera utile pour la décision opératoire complémentaire, selon les modalités présentées plus haut.

>>> **Pour les autres hémorragies graves** répondant à la définition de l'HAS, trois situations sont à considérer :

– si la concentration du médicament est inférieure ou égale à 30 ng/mL, l'hémorragie en cause ne peut être imputée au seul médicament. Cette situation

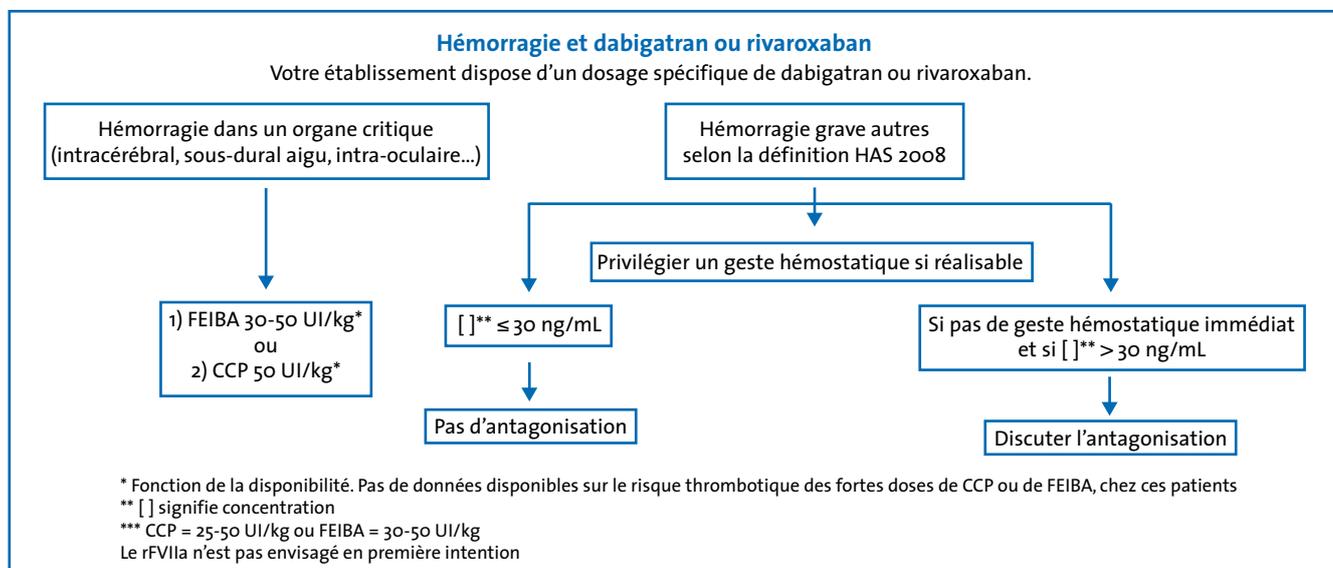


FIG. 6 : Prise en charge d'une hémorragie grave sous dabigatran ou rivaroxaban utilisés à doses curatives sur la base de la détermination de la concentration pondérale.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

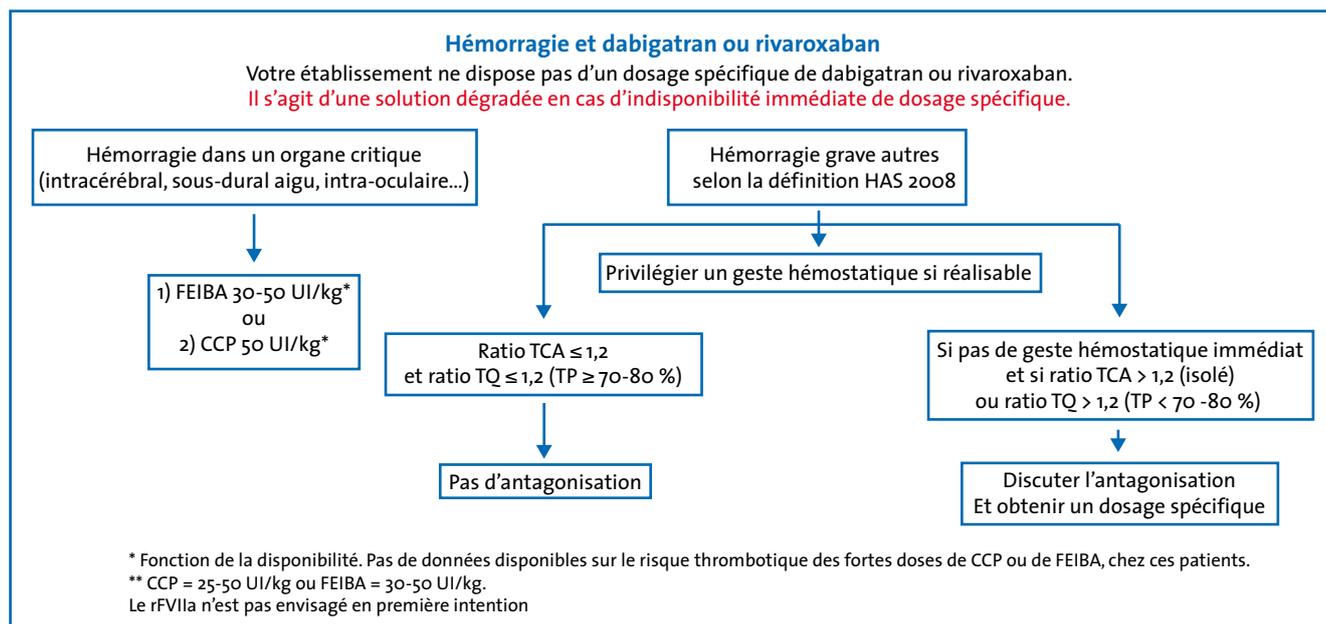


Fig. 7 : Prise en charge d'une hémorragie grave sous dabigatran ou rivaroxaban utilisés à doses curatives sur la base de la détermination du TP et du TCA.

ne nécessite pas l'administration d'un agent hémostatique (CPP ou FEIBA1); – si un geste hémostatique est praticable d'emblée (endoscopique, intravasculaire), celui-ci doit être privilégié quel que soit le taux du médicament; – si la concentration du médicament est supérieure à 30 ng/mL et qu'aucun geste hémostatique n'est adapté, il est proposé de tenter d'inhiber l'effet anticoagulant (CPP 25 à 50 U/kg ou FEIBA 30 à 50 U/kg; éventuellement renouvelable une fois), d'optimiser la réanimation et, dans le cas du dabigatran, d'envisager une épuration par hémodialyse guidée par la mesure des concentrations du médicament.

Si le dosage de la concentration plasmatique de NACO n'est pas possible, le raisonnement et les mesures correctrices peuvent s'appuyer sur le TCA et le TP, mais avec un niveau élevé d'incertitude.

Conclusions

La prise en charge chirurgicale en urgence et des hémorragies graves chez des patients traités par NACOs nécessite des

mesures spécifiques et doit être parfaitement codifiée. Malheureusement, les données disponibles en 2014 sont très faibles et une évaluation prospective est nécessaire afin de conforter rapidement ces propositions. Une carte de traitement par NACO est maintenant éditée par la SFC et constitue un premier pas pour l'éducation de la prise en charge de ces complications.

Bibliographie

1. BUDNITZ DS, LOVEGROVE MC, SHEHAB N *et al.* Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*, 2011;365:2002-2012.
2. 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 Avril 2008. HAS. http://www.esculape.com/medicament/AVK-surdosage_situations-risque_hemorragiquesHAS.pdf
3. ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf
4. POUYANNE P, HARAMBURU F, IMBS JL *et al.* Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres. BMJ*, 2000;320:1036.

5. CRPV. EMIR: Effets indésirables des Médicaments: Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007.
6. NTAIOS G, PAPAVALSILEIOU V, DIENER H-C *et al.* Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke J Cereb Circ*, 2012;43:3298-3304.
7. PERNOD G, GODIÉR A, GOZALO C *et al.* French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res*, 2010;126:e167-174.
8. HEIDBUCHEL H, VERHAMME P, ALINGS M *et al.* EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 2013;34:2094-2106.
9. 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) – March 2013]. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation*, 2013;32: 91-700.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article; il est membre du GIHP.