

MISE AU POINT Thérapeutique

Antidotes des traitements anticoagulants

RÉSUMÉ : Dans cet article, le point sur l'utilisation des antidotes des traitements anticoagulants oraux est présenté par trois experts dans le domaine.

Et l'on verra que, si l'on dispose bien d'antidotes pour les antivitamines K (AVK), leur degré d'évaluation est encore faible ; ils peuvent diminuer l'INR mais leur effet sur le pronostic est encore mal connu. Concernant les anticoagulants oraux directs (AODs), les recherches se multiplient et devraient aboutir dans les années qui viennent.

En fait, la seule donnée fiable dont on dispose provient des essais thérapeutiques contrôlés ayant comparé des AVK et les AODs. Ces essais ont permis de quantifier les taux respectifs d'accidents hémorragiques graves et de mortalité sous AVK et AODs.



Introduction

→ F. DIÉVERT

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Antidote, un mot magique : parce qu'il existe un antidote, un produit pourrait être prescrit ; parce qu'il n'en existe pas, un autre ne devrait pas l'être !

Peut-on prôner des conclusions aussi simplistes face à un problème médical et thérapeutique ? Bien évidemment non, car une telle conclusion est irrationnelle. Elle repose sur un biais cognitif conférant au terme antidote une valeur "magique" qui ne prend pas en compte les effets réels de l'antidote et le risque absolu qu'il est censé corriger.

>>> Explications

Imaginons un traitement A qui, lorsqu'il est administré au long cours, entraîne 5 % d'effets indésirables graves et mor-

tels et qui possède un antidote qui diminue de 30 % le risque mortel associé à ces effets indésirables graves. Il faut bien comprendre que 5 % est une valeur absolue, c'est-à-dire que 5 % des patients exposés à ce produit A auront un effet indésirable grave et mortel. À l'inverse, 30 % est une valeur relative indiquant que le risque de décès sera réduit de 30 % en administrant l'antidote.

De ce fait, le risque absolu de décès par effet indésirable grave, dès lors que l'antidote est disponible et administré dans les temps adaptés, sera de 3,5 % et non plus de 5 %. Gardons encore à l'esprit que ce bénéfice chiffré, imputable à l'antidote, ne tient pas compte des séquelles éventuelles et des diverses procédures médicales et/ou chirurgi-

cales engagées chez les survivants à ces accidents graves.

Imaginons maintenant un traitement B, de mode d'action différent dans ses indications, mais qui ne possède pas d'antidote. Imaginons également que le risque d'effets indésirables graves et mortels lié à la prise au long cours du traitement B est de 2 %, ce qui, encore un fois, est une valeur absolue.

Dans l'absolu, préféreriez-vous être traité par le traitement A (avec un risque absolu de décès de 3,5 % malgré l'existence d'un antidote) ou par le traitement B (avec un risque absolu de décès de 2 %, malgré l'absence d'antidote) ? **Jusqu'où le mot magique "antidote" va-t-il influencer notre jugement ?**



Mécanismes et délais d'action des antidotes des AVK et des AODs

→ J.S. HULOT

Institut Cardio-Métabolisme et Nutrition ICAN, CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

1. Corriger les effets des AVK

Le mécanisme d'action d'un antidote est directement lié au mécanisme d'action de la molécule que l'on cherche à antagoniser. Les AVK bloquent la synthèse de l'ensemble des facteurs de coagulation vitamine K dépendants : les facteurs II, VII, IX et X. L'antagonisation de leurs effets peut donc se faire de deux manières :

>>> **Une correction immédiate :** elle est obtenue par l'apport des facteurs de coagulation manquants. Le PPSB (ou complexe prothrombinique [CCP]) est un concentré des facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (facteur antihémophilique B) et X (facteur Stuart), il contient également de petites quantités de protéines C et S. Le PPSB est obtenu par préparation à partir du plasma humain et son utilisation est préférable au plasma frais congelé (PFC) qui a une efficacité plus limitée et expose à un risque plus élevé d'inflation volumique. Trois différents PPSB sont disponibles et, quel que soit le type de produit utilisé, l'apport direct des facteurs déficitaires va permettre une restauration de l'hémostase dans les minutes qui suivent l'administration [1]. **Il s'agit donc d'un antidote de l'urgence.**

>>> **Une correction retardée :** elle consiste à apporter à l'organisme de la vitamine K1, comme substrat de synthèse des facteurs vitamine K dépendants. La vitamine K est souvent administrée par voie intraveineuse, mais la forme orale peut tout aussi bien être utilisée,

POINTS FORTS

- ➞ Le recours aux antidotes devrait idéalement permettre une suppression quasi immédiate de l'effet anticoagulant, et de fait être réservés aux rares situations le nécessitant.
- ➞ Notre pratique de "l'atténuation" de l'effet anticoagulant sous AVK par l'administration de vitamine K est un cas particulier des antidotes dont l'efficacité n'est supportée que par de rares données.
- ➞ L'administration de vitamine K corrige efficacement l'INR, mais le bénéfice clinique net reste peu clair.
- ➞ Au moins trois molécules avec des effets "antidotes immédiats" des nouveaux anticoagulants oraux sont en cours d'évaluation clinique.

avec un profil d'efficacité et de sécurité tout à fait équivalent [2]. Les dernières recommandations de prise en charge des surdosages en AVK privilégient d'ailleurs la voie orale, à des doses comprises entre 1 et 5 mg. Mais, quelle que soit la voie d'administration, **le délai d'action est prolongé puisqu'il faut que les différents facteurs de coagulation déficitaires soient resynthétisés (demi-vie entre 6 h pour le facteur VII et 2 ou 3 jours pour les facteurs II et X).**

En pratique quotidienne, la vitamine K est souvent administrée pour réduire l'effet anticoagulant sans l'annuler, objectif qui sera atteint habituellement dans les 24 heures suivant l'administration. On ne peut cependant qu'être frappé par le peu de données supportant cette pratique. **Dans une étude randomisée récente contre placebo, il a ainsi été démontré que l'administration de vitamine K1 à des patients sans**

signes hémorragiques, mais avec un INR compris entre 4,5 et 10, ne réduisait pas l'incidence des complications hémorragiques [3].

2. Corriger les effets des AODs

Les anticoagulants oraux directs (AODs) ont en commun de cibler spécifiquement et réversiblement un facteur de la coagulation : le facteur IIa (aussi appelé thrombine) ou le facteur Xa. Ce mode d'action a une conséquence pharmacologique importante : l'effet anticoagulant apparaît rapidement et disparaît rapidement à l'arrêt des traitements, rendant peu nécessaire le recours à un antidote pour une correction retardée.

On estime ainsi qu'une anticoagulation apparaît en moyenne 2 heures après la première prise d'un AOD et commence à disparaître environ

MISE AU POINT Thérapeutique

12 heures après son arrêt. **La récupération spontanée d'un niveau de coagulation normal est donc plus rapide à l'arrêt des AODs que sous AVK puisqu'il n'y a pas besoin d'attendre la resynthèse des facteurs de coagulation.**

Pour les AODs, l'utilité d'un antidote ne concernerait que la correction rapide d'un niveau d'anticoagulation jugé trop important. Pour répondre à cet enjeu, deux pistes principales sont actuellement suivies :

– le développement d'antidotes spécifiques reconnaissant avec une haute affinité une molécule donnée. L'effet serait lié à une réduction majeure de la concentration de l'AOD, avec donc une efficacité très rapide ;

– le développement d'antidotes "buvards" : ce sont des leurres qui pourraient soit attirer et séquestrer les AODs, rendant ainsi de nouveau disponible pour la coagulation le facteur ciblé, soit mimer des facteurs de la coagulation afin d'attirer les AODs et de tamponner leurs effets.



Gestion des accidents hémorragiques sous AVK : état des lieux

→ J. SCHMIDT

Pôle SAMU – SMUR – Urgences, Hôpital Gabriel-Montpied, CHU, CLERMONT-FERRAND.

La réversion des accidents hémorragiques graves (AHG) survenant sous AVK repose potentiellement sur l'administration de vitamine K seule ou en association avec du plasma frais congelé, des concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) non activés ou encore du facteur VIIa recombinant.

Le pronostic des AHG est lié à deux facteurs prédictifs majeurs que sont l'élévation de l'INR au moment de l'accident hémorragique et l'absence d'antagonisation complète de l'effet des AVK dans les 8 heures qui suivent l'admission du malade [1, 2].

Les recommandations françaises de la HAS publiées en 2008 [3] préconisent l'administration en urgence de 10 mg de vitamine K par voie orale (PO) ou intraveineuse (IV) associée à 25 UI/kg de CCP à 4 facteurs (II, VII, IX et X), et cela dès le diagnostic d'AHG sans attendre le résultat de l'INR d'admission [4-6].

1. Place de la vitamine K

L'administration PO ou IV de 5 à 10 mg de vitamine K est incontournable ; elle permet la normalisation complète et prolongée de l'INR dans les 8 à 24 heures qui suivent son administration [7]. Ce délai ne fait pas de la vitamine K un traitement de réversion acceptable en cas d'AHG, en particulier en cas d'hémorragie cérébrale intracrânienne pour laquelle la croissance de la taille de l'hématome n'est pas endiguée [8].

L'administration orale doit être privilégiée et, en cas d'administration IV, il est recommandé d'utiliser une vitesse d'administration lente de l'ordre de 10 mg sur 1 heure pour prévenir le risque d'anaphylaxie ; l'administration sous-cutanée fait à peine mieux que le placebo et la voie intramusculaire est proscrite.

Excepté le cas particulier d'une élévation asymptomatique de l'INR inférieure à 5 qui ne nécessite en règle

Bibliographie

1. VIGUÉ B., RACT C., TREMEY B *et al.* Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med*, 2007;33:721-725.
2. LUBETSKY A., YONATH H., OLCHOVSKY D *et al.* Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med*, 2003;163:2469-2473.
3. CROWTHER MA., AGENO W., GARCIA D *et al.* Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009;150:293-300.

générale qu'une suspension temporaire du traitement AVK avec ajustement posologique au décours, l'administration de vitamine K seule a été évaluée pour des élévations asymptomatiques de l'INR respectivement compris entre 5 et 9, ou supérieur à 9. D'autres études ont porté sur l'intérêt de la vitamine K dans le cas particulier des accidents hémorragiques sous AVK sans signes de gravité survenant chez des patients avec INR élevé. Nous allons aborder ces deux situations :

• INR > 5 sans complication hémorragique

Le risque d'hémorragie majeure est évalué à 1 % dans le mois qui suit le dosage. Une étude rétrospective portant sur 633 patients ayant un INR supérieur à 6 a montré **qu'après 48 heures de suspension du traitement AVK, l'INR mesuré demeurait supérieur à 4 chez 34 % des patients et devenait infrathérapeutique (< 2) dans 12 % des cas** [9]. Si cette attitude semble avoir

un ratio bénéfice/risque favorable, elle expose cependant au risque d'accident hémorragique grave, voire fatal [10]. De ce fait, l'attitude préconisée repose sur la suspension temporaire du traitement par AVK complétée par l'administration de faibles doses de vitamine K allant de 1 à 2,5 mg. Une étude randomisée, en double aveugle, comparant l'administration de 1,25 mg de vitamine K *versus* placebo en complément de l'arrêt des AVK a montré les résultats suivants : 42 % *versus* 10 % des INR étaient respectivement dans l'intervalle cible 24 heures après l'administration de vitamine K ou du placebo ; les taux d'accidents thrombo-emboliques (1,0 %), d'AHG (1,8 %) ou de tous saignements confondus (16 %) mesurés à 3 mois ne différaient pas statistiquement d'un groupe à l'autre [11].

• **Complication hémorragique sans signes de gravité**

Il s'agit de situations fréquentes, mal codifiées, pour lesquelles la prise en charge repose sur l'antagonisation complète (INR < 1,5) ou partielle (2 < INR < 3), cet objectif étant fixé avant tout par la balance bénéfice/risque de l'interruption du traitement anticoagulant, et surtout par l'appréciation du potentiel évolutif de la complication hémorragique. Outre l'antagonisation proposée, toutes les thérapies visant à contrôler au mieux l'accident hémorragique doivent être mises en route [12].

2. Évaluation de l'administration de plasma frais congelé

L'administration de plasma frais congelé (PFC), préconisée dans les accidents hémorragiques graves, permet une antagonisation complète des effets des AVK moyennant plusieurs réserves d'utilisation. Elle nécessite en effet de disposer de la compatibilité ABO et d'administrer un volume important (30 à 40 mL/kg), source de retard de l'administration, de retard de l'effet attendu et d'exposition à une

défaillance cardiorespiratoire [13] de majoration d'un œdème cérébral et/ou de l'augmentation de la pression intracrânienne en cas d'hémorragie intracrânienne (HIC) ; les délais de mise à disposition et d'administration dépassant souvent 8 heures sont par ailleurs source de poursuite du saignement, en particulier de la majoration du volume des hématomes intracérébraux.

Une étude randomisée, contrôlée, évaluant l'administration de PFC a montré la supériorité statistiquement significative du PFC comparativement à la vitamine K seule en termes de correction d'INR à la 6^e heure (2,75 *versus* 3,44) [14]. Cette étude portait sur des saignements mineurs sous AVK, ce qui rend délicate l'extrapolation des résultats aux cas d'AHG.

Une étude rétrospective portant sur 45 patients souffrant d'une HIC sous AVK a évalué à 9,5 heures le délai moyen du PFC et à 30 heures le délai médian de normalisation de l'INR à compter de l'heure d'admission en neuro-réanimation, délai responsable de fait d'une progression de l'hémorragie [13]. Une étude cas-témoins rétrospective portant sur des HIC a montré que l'administration de PFC dans le cadre d'une procédure écrite et standardisée permettait de diminuer significativement le délai d'antagonisation (1,9 heure *versus* 4,2 heures), la progression scanographique de l'HIC (11 % *versus* 40 %) et de réduire la mortalité (10 % *versus* 50 %) [15].

Une étude randomisée récente portant sur 216 malades a montré la supériorité des concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) comparativement au PFC en termes de taux de normalisation de l'INR 30 minutes après la fin de l'administration de l'antidote, respectivement de 62,2 % *versus* 9,6 % ($p < 0,05$) [16].

Les conclusions de cette étude et le faible niveau de preuve en situation

d'urgence suggèrent que, conformément aux recommandations de bonne pratique de l'ANSM [17], les apports de PFC doivent se limiter aux situations où l'apport d'un volume liquidien est utile (choc hémorragique) ou en cas d'absence de disponibilité du CCP.

3. Quel niveau de preuve pour le facteur VII activé recombinant

Plusieurs séries non comparatives de cas ont évalué la réversion des AVK par le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) en cas d'AHG.

Sorensen *et al.* ont montré sur 7 cas que des doses initiales de rFVIIa allant de 10 à 40 mg/kg permettent de normaliser l'INR 10 minutes après l'administration. Il faut toutefois noter que la normalisation de l'INR est très liée aux concentrations en facteur VII et que la valeur normale obtenue de l'INR "masque" la non correction des autres facteurs vitamine K dépendants, imposant la co-administration de vitamine K pour obtenir un effet durable [18]. Une deuxième série de 13 cas n'a rapporté un retour vers un INR < 1,5 que chez 2 malades [19], alors qu'une autre série monocentrique portant sur 7 cas d'HIC sous AVK reversés par des doses fixes de rFVIIa (60 mg/kg) a montré une correction complète de l'INR (< 1,5) à la 2^e heure et a permis la réalisation d'une intervention neurochirurgicale, mais tous les patients avaient reçu du PFC de façon concomitante [20]. Enfin, l'administration de rFVIIa à dose fixe (60 mg/kg) associée à du PFC a mis en évidence une réversion complète de l'antagonisation chez 7 patients dont 1 seul était surdosé en AVK [21].

Toutefois, si la réversion des effets des AVK est possible avec du rFVIIa, une étude multicentrique randomisée portant sur 841 malades souffrant d'une HIC et non traités par AVK, a mis en évidence une forte incidence d'accidents thrombo-emboliques (AVC, infarctus du myocarde) pour des posologies de

MISE AU POINT

Thérapeutique

POINTS FORTS

- ➡ L'antagonisation complète et durable des effets des AVK (objectif INR < 1,5 pendant au moins 6 heures) en cas d'accident hémorragique grave repose sur l'administration conjointe de CCP à la dose d'au moins 20 UL/kg d'équivalent facteur IX et de 5 à 10 mg de vitamine K.
- ➡ Cette administration doit se faire dans les meilleurs délais, dès le diagnostic d'AHG posé et sans attendre la valeur de l'INR d'admission.
- ➡ Le respect de ces recommandations plaide indiscutablement en faveur d'une réduction de la morbi-mortalité. Le risque thrombotique après antagonisation mérite d'être précisé dans la "vraie vie".
- ➡ L'administration de vitamine K seule est réservée aux situations d'INR supérieurs à 5 et/ou aux cas de complications hémorragiques sans signes de gravité.
- ➡ Sauf cas particulier, les recours au rFVIIa et au PFC n'ont pas leur place en situation courante de prise en charge d'un AHG.

80 mg/kg. Ces résultats corroborent ceux d'une série de 101 patients atteints d'HIC sous warfarine et recevant du rFVIIa à la dose de 80 mg/kg; 8 thromboses veineuses profondes et 1 AVC sont dénombrés dans cette étude [22].

Fort de ce faible niveau de preuve et à la lecture des conclusions d'une étude expérimentale animale comparant le rFVIIa au CCP (correction rapide du taux de prothrombine par les 2 produits, mais le CCP réduit le temps et le volume de saignement plus efficacement que le rFVIIa) [23], **l'administration de rFVIIa n'a pas aujourd'hui sa place en cas d'accidents hémorragiques graves sous AVK faute d'informations suffisantes sur l'intensité, la durée de la correction et la dose optimale de rFVIIa requise.**

4. Le point sur les concentrés de complexes prothrombiniques non activés

L'administration de CCP normalise l'INR dans un délai de 10 minutes après la fin de leur administration [24-28]. L'administration de CCP doit être

associée à de la vitamine K pour inscrire l'antagonisation dans la durée. L'adaptation ou non des doses à l'INR reste controversée [29,30]. Malgré le peu d'études disponibles dont une étude randomisée dans le cas particulier des HIC, l'administration de CCP normalise plus rapidement l'INR que le PFC et/ou la vitamine K [8, 25, 31]. Deux études suggèrent un effet bénéfique du CCP sur la progression du volume de l'hématome intracrânien [8, 25], et une étude conclut au bénéfice des CCP avec amélioration de la survie des patients en comparaison à une prise en charge thérapeutique ne comportant pas de CCP [32].

Des accidents thrombotiques sont redoutés après administration de CCP, et ce risque est difficile à évaluer du fait des différences qui caractérisent les études rapportées en termes d'indication, de posologie, de type de CCP et de suivi des patients. Ainsi, le risque de survenue d'une complication thrombotique est estimé entre 1,5 et 10 % [1, 25, 33-35].

Une étude française récente, observationnelle prospective et multicentrique,

a permis d'évaluer le bénéfice du suivi des recommandations de la HAS (2008). Cette étude a évalué 822 AHG sous AVK dont respectivement 32 % souffraient d'HIC, 32 % d'hémorragie digestive et 13 % d'hématomes intramusculaires. La mortalité globale à 7 jours était de 13 % (33 % en cas d'HIC). L'administration des doses requises de CCP (≥ 20 UI/kg) et de vitamine K (≥ 5 mg) dans un délai de 8 heures a pu être faite chez 38 % des cas. L'analyse multivariée sur la cohorte a objectivé une augmentation significative de la mortalité à 7 jours chez les patients n'ayant pas reçu de CCP (OR : 2,15; IC 95 % : 1,20-3,88; $p = 0,011$ pour la cohorte et OR : 3,23; IC 95 % : 1,53-6,79; $p = 0,002$ pour les patients ayant eu une hémorragie intracrânienne) [36].

Bibliographie

1. DOWLATSHAH D, BUTCHER KS, ASDAGHI N *et al.* Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*, 2012;43:1812-1817.
2. LIOTTA EM, PRABHAKARAN S. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage is increasing in prevalence in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013;7:1151-1155.
3. PERNOD G, GODIER A, GOZALO C *et al.* 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-e174.
4. VIGUÉ B, RACT C, TREMEY B *et al.* Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med*, 2007;33:721-725.
5. HOLBROOK A, SCHULMAN S, WITT DM *et al.* Evidence-based management of anticoagulant College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141:e152S-e184S.
6. SPAHN DR, BOUILLON B, CERNY V *et al.* Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*, 2013;17:R76.
7. DENTALI F, AGENO W, CROWTHER M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy. *J Thromb Haemost*, 2006;4:1853-1863.
8. HUTTNER HB, SCHELLINGER PD, HARTMANN M *et al.* Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy : comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke*, 2006;37:1465-1470.

9. HYLEK EM, REGAN S, GO AS *et al.* Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med*, 2001;135:393-400.
10. HYLEK EM, CHANG YC, SKATES SJ *et al.* Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med*, 2000;160:1612-1617.
11. CROWTHER MA, AGENO W, GARCIA D *et al.* Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009;150:293-300.
12. VEEGER NJ, PIERSMA-WICHERS M, MEIJER K *et al.* Minor bleeds alert for subsequent major bleeding in patients using vitamin K antagonists. *Br J Haematol*, 2011;153:508-514.
13. LEE SB, MANNO EM, LAYTON KF *et al.* Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology*, 2006; 67:1272-1274.
14. YIU KH, SIU CW, JIM MH *et al.* Comparison of the efficacy and safety profiles of intravenous vitamin K and fresh frozen plasma as treatment of warfarin-related over-anticoagulation in patients with mechanical heart valves. *Am J Cardiol*, 2006;97:409-411.
15. IVASCU FA, HOWELLS GA, JUNN FS *et al.* Rapid warfarin reversal in anticoagulated patients with traumatic intracranial hemorrhage reduces hemorrhage progression and mortality. *J Trauma*, 2005;5:1131-1137.
16. SARODE R, MILLING TJ JR, REFAAI MA *et al.* Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasmacontrolled, phase IIb study. *Circulation*, 2013;128:1234-1243.
17. AFSSAPS. Transfusion of fresh coagulated plasma : products, indications. General methods and recommendations]. *Transfus Clin Biol*, 2002;9:322-332
18. SØRENSEN B, JOHANSEN P, NIELSEN GL *et al.* Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003;14:469.
19. DEVERAS RA, KESSLER CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med*, 2002;137: 884-888.
20. LIN J, HANIGAN WC, TARANTINO M. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system : preliminary findings. *J Neurosurg*, 2003;98:737-740.
21. FREEMAN WD, BROTT TG, BARRETT KM *et al.* Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc*, 2004;79:1495-1500.
22. ROBINSON MT, RABINSTEIN AA, MESCHIA JF *et al.* Safety of recombinant activated factor VII in patients with warfarin-associated hemorrhages of the central nervous system. *Stroke*, 2010;41:1459-1463.
23. DICKNETTE G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res*, 2007;119:643-651.
24. YASAKA M, SAKATA T, MINEMATSU K *et al.* Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res*, 2002;108:25-30.
25. FREDRIKSSON K, NORRNING B, STRÖMBLAD LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1992;23:972.
26. BERSHAD EM, SUAREZ JL. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocrit Care*, 2010;12:403-413.
27. MAKRISS M, GREAVES M, PHILLIPS WS *et al.* Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost*, 1997;77:477-480.
28. CARTMILL M, DOLAN G, BYRNE JL *et al.* Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg*, 2000;14:458-461.
29. VAN AL, EIJKHOUT HW, KAMPHUIS JS *et al.* Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy. *Thromb Res*, 2006;118:313-320.
30. KHORSAND N, VEEGER NJ, VAN HEST RM *et al.* An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica*, 2012;97:1501-1506.
31. BOULIS NM, BOBEK MP, SCHMAIER A *et al.* Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurg*, 1999;45:1113.
32. HANGER HC, GEDDES JA, WILKINSON TJ *et al.* Warfarin-related intracerebral haemorrhage: better outcomes when reversal includes prothrombin complex concentrates. *Intern Med J*, 2013;43:308-316.
33. HELLSTERN P, HALBMAYER WM, KÖHLER M *et al.* Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res*, 1999; 95:S3. 32.
34. TOTH P, VAN VEEN JJ, ROBINSON K *et al.* Real world usage of PCC to "rapidly" correct warfarin induced coagulopathy. *Blood Transfus*, 2013;11:500-505.
35. CABRAL KP, FRASER GL, DUPREY J *et al.* Prothrombin complex concentrates to reverse warfarin-induced coagulopathy in patients with intracranial bleeding. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013;115:770-774.
36. TAZAROURTE K, RIOU B, TREMEY B *et al.* 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) *Critical Care*, 2014;18:R81.



Gestion des accidents hémorragiques sous AODs

→ D.M. SMADJA^{1, 2, 3}

¹ AP-HP, Hôpital européen Georges-Pompidou, Service d'Hématologie biologique, PARIS.

² Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, PARIS.

³ Inserm UMR-S1140, PARIS.

Malgré des propriétés pharmacologiques prévisibles, le risque hémorragique spontané ou provoqué des AODs demeure une préoccupation, et des trai-

tements efficaces pour reverser leurs effets sur l'hémostase en cas d'hémorragie mortelle sont nécessaires. Des antidotes spécifiques seront probablement bientôt disponibles.

Cependant, à l'heure actuelle, la gestion optimale des saignements chez les patients prenant des anti-IIa ou anti-Xa oraux reste encore incertaine. L'utilisation d'agents hémostatiques

MISE AU POINT

Thérapeutique

POINTS FORTS

- ➞ L'utilisation d'agents hémostatiques non spécifiques est fondée sur leur capacité présumée de contourner ou de surmonter l'inhibition du FIIa ou du FXa, ce qui favorise la formation de caillots. Cependant, rappelons que les expériences cliniques et non cliniques sont limitées à ce jour.
- ➞ Seulement en cas d'hémorragie grave dans un organe critique, on recommandera l'utilisation en première ligne de concentrés de complexe prothrombinique activé ou non activé.
- ➞ Le dosage spécifique des anti-Xa ou anti-IIa permet de suivre la décroissance de la concentration des médicaments.
- ➞ Trois antidotes sont en développement, destiné à bloquer l'effet des AODs anti-Xa et/ou anti-IIa.

non spécifiques a été suggérée [1-3] du fait de leur capacité présumée à contourner ou à surmonter l'inhibition du facteur IIa (FIIa) ou du facteur Xa (FXa). Peu de données expérimentales existent cependant pour soutenir ce raisonnement, et aucun essai clinique n'a été réalisé. La variabilité considérable dans les méthodes, modèles, ou doses d'agents hémostatiques rapportés dans les études *in vitro* et animales entrave sérieusement l'interprétation des résultats [4-7].

1. "Antidotes" non spécifiques dans la prise en charge des hémorragies sous AODs ou la réalisation d'actes chirurgicaux urgents

Malgré le faible nombre de données disponibles, le groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) a émis des propositions qui seront certainement amenées à évoluer en fonction de l'expérience accumulée [1], mais qui devraient pouvoir s'appliquer aux quatre AODs à notre disposition.

Les médicaments procoagulants disponibles en France sont les CCP à quatre facteurs non activés, un concentré de facteurs du complexe prothrombinique et le rFVIIa. Leur utilisation

en cas d'hémorragie ou de chirurgie urgente sous AODs n'a pas officiellement d'indication et l'expérience de leur utilisation est très limitée... Ni l'efficacité ni la sécurité ni les conditions d'utilisation (doses, rythme, surveillance biologique) de ces médicaments ne sont précisément connues. Par ailleurs, il n'existe pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP et de rFVIIa chez ces patients.

Les propositions d'utilisation de ces produits reposent sur le bilan d'hémostase. Des tests usuels globaux (TP et TCA) normaux devraient permettre la réalisation d'une chirurgie à risque hémorragique élevé. Si le TP et le TCA sont modifiés, il est convenu, dans la mesure du possible, de reporter l'intervention en surveillant l'évolution de la concentration du médicament ou des temps de coagulation. En cas d'hémorragie grave dans un organe critique, il est proposé de réduire l'effet du traitement anticoagulant par l'utilisation d'un médicament procoagulant non spécifique en première ligne (CCP activés et non activés). La disponibilité des dosages sanguins des AODs pourra faire évaluer les schémas actuels.

En dehors de cette situation, pour tout autre type d'hémorragie grave, l'administration d'un médicament procoagulant, potentiellement thrombogène chez ces patients, sera discutée en fonction du taux d'AOD et des possibilités d'hémostase mécanique. Les médicaments hémostatiques ne modifient pas l'élimination du médicament. L'utilisation de ces médicaments prohémostatiques ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase induite par les AOD.

Enfin, le charbon actif pourrait être intéressant pour traiter un surdosage ou une prise accidentelle d'AOD.

2. Développement d'antidotes spécifique des AODs

Actuellement, trois molécules aux résultats encourageants sont en développement. Ces molécules sont :

- soit des fragments d'anticorps humanisés ciblés contre un AOD [8] ;
- soit un facteur Xa recombinant modifié pour ne plus avoir d'activité enzymatique mais qui se fixe toujours fortement aux anti-Xa, bloquant ainsi leur action [9] avec donc la capacité d'inhiber tous les AODs anti-Xa mais aussi les HBPM ;
- soit une molécule synthétique semblant avoir une large activité contre tous les AODs (anti-Xa mais aussi anti-IIa) ainsi que les héparines et les HBPM.

Des essais cliniques sont en cours avec certaines molécules en voie de développement ; les premiers résultats sont encourageants, mais ils nécessitent de plus amples confirmations.

Bibliographie

1. 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. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013;106:382-393.

2. SIEGAL DM, CROWTHER MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J*, 2013;34:489-498b.
3. SIEGAL DM, GARCIA DA, CROWTHER MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood*, 2014;123:1152-1158.
4. KORBER MK, LANGER E, ZIEMER S *et al*. Measurement and Reversal of Prophylactic and Therapeutic Peak Levels of Rivaroxaban: An In Vitro Study. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013;In press.
5. GODIER A, MICLOT A, LE BONNIEC B *et al*. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology*, 2012;116:94-102.
6. PERZBORN E, GRUBER A, TINEL H *et al*. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost*, 2013;110:162-172.
7. PERZBORN E, HEITMEIER S, LAUX V *et al*. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. *Thromb Res*, 2014;133:671-681.
8. SCHIELE F, VAN RYN J, CANADA K *et al*. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 2013; 121:3554-3562.
9. LU G, DEGUZMAN FR, HOLLENBACH SJ *et al*. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*, 2013; 19:446-451.

Le choix de l'anticoagulant sera fait au cas par cas, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée, etc. [1].

La prescription des AODs peut notamment être envisagée [1] :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte [1] ;
- ou chez les patients chez lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR [1].

Les complications des anticoagulants étant plus fréquentes chez les sujets âgés et chez les sujets ayant une insuffisance rénale, il faut être particulièrement prudent dans la prescription des anticoagulants oraux directs dans ces situations et respecter scrupuleusement les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et de l'AMM de ces produits.

Avant toute prescription, se référer aux RCP et aux recommandations de bonnes pratiques.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Les anticoagulants oraux directs ne nécessitent pas, contrairement aux AVK, de surveillance biologique [2]. Il n'y a donc pas lieu de réaliser des INR ou tout autre test biologique régulièrement [2]. Les tests d'hémostase classiques (TP pour taux de prothrombine, TCA pour temps de céphaline activée) ou d'autres sont sensibles aux AODs. En revanche, ils ne sont pas adaptés à la surveillance de ces anticoagulants qui, en pratique clinique, ne requièrent pas de dosage. Pour cette raison, il est indispensable de prévenir les patients de la nécessité d'avertir tout professionnel de santé, y compris les biologistes, lors d'une prise de sang, des médicaments qu'ils prennent et tout particulièrement en ce qui concerne les anticoagulants. [2]. Dans certains cas particuliers, des dosages ont été développés afin de suivre l'efficacité de ces traitements ou leur surdosage. Ils restent d'interprétation difficile, et leur utilisation est rarement nécessaire [2].

Néanmoins, comme avec tout traitement anticoagulant, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière [3].

Bibliographie

1. Fiche Bon Usage du Médicament – Anticoagulants Oraux Non Antivitamines K – HAS – juillet 2013
2. Q & A Anticoagulants et nouveaux anticoagulants – ANSM – octobre 2013
3. Vous et votre traitement anticoagulant. 2011. Comité de rédaction sous la présidence du Pr M.M. Samama : Conseil et comité scientifiques de la Ligue française contre la maladie veineuse thromboembolique et Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques. <http://www.gita-thrombose.org> (Consulté le 29/06/2012).

Information réalisée en collaboration avec les laboratoires Bayer HealthCare