

Gestion des accidents
hémorragiques et de la réversion
chez les patients
sous anticoagulants



COMITE SCIENTIFIQUE

ABOUQAL Radouane
AZZOUI Abderrahim
BARROU Houcine
BELYAMANI Lahcen
CHAIB Ali
EL ADIB Ahmed Rhassane
ESSAADOUNI Lamia
HOUSNI Brahim
HOUACH Khalil
KANJAA Nabil
MOUHAOUI Mohamed
NASSIK Hicham
SBAI Hicham

COMITE DE REDACTION

AZZOUZI Abderrahim
BELYAMANI Lahcen
ELALAMY Ismail
TAZI MEZALEK Zoubida

SOMMAIRE

1 - INTRODUCTION

2 - DEFINITION DE LA GRAVITE DES HEMORRAGIES

3 - LES MOYENS DE REVERSION DES ANTICOAGULANTS

A. Les agents de réversion spécifiques

- La vitamine K
- Les antidotes
 - Sulfate de protamine
 - Idarucizumab
 - Andexanet alpha

B. Les agents hémostatiques de substitution

- Plasma frais congelé
- Concentré de complexes prothrombiniques
- Concentré de complexes prothrombiniques activés
- Facteur VII activé

C. Les autres moyens

- Hémodialyse
- Charbon activé
- Acide tranexamique

4 - MESURES GENERALES DE LA GESTION DES HEMORRAGIES SOUS ANTICOAGULANTS

A - Gestion des accidents hémorragiques majeurs

B - La gestion des saignements majeurs

5 - HÉMORRAGIES SOUS ANTIVITAMINE K

6- HÉMORRAGIES SOUS HÉPARINES

7- HÉMORRAGIES SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

A - Le risque hémorragique sous anticoagulants oraux directs

B - L'apport des tests d'hémostase

C - Les dosages spécifiques des anticoagulants oraux directs

D - Stratégies de réversion des anticoagulants oraux directs

8 - MODALITÉS DE LA REPRISE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

A - Principes généraux

B - Évaluation du rapport bénéfice-risque

C - Situations particulières

1 - INTRODUCTION

L'anticoagulation constitue la pierre angulaire du traitement et la prévention des complications thromboemboliques.

Ses indications sont principalement la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques, chez les patients présentant une fibrillation atriale (FA) non valvulaire, les patients porteurs de valve cardiaque mécanique, le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

L'utilisation des anticoagulants est logiquement responsable d'une augmentation significative du risque hémorragique, quelque soit la molécule utilisée : Héparine Non Fractionnée (HNF), Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM), Anti-Vitamine K (AVK) ou Anticoagulant Oral Direct (AOD).

La prescription des anticoagulants a régulièrement compte tenu du vieillissement de la population (moyenne d'âge des patients sous anticoagulants > 70 ans), de l'incidence accrue des maladies prothrombotiques et de la plus grande maniabilité des nouveaux AOD.

Nous serons donc de plus en plus confrontés à la gestion des accidents hémorragiques potentiels liés à cette augmentation de la prescription des anticoagulants.

En effet, les anticoagulants occupent le premier rang de la iatrogénie médicamenteuse requérant une hospitalisation et associée à une morbi-mortalité non négligeable. Par ailleurs, près de 15% des patients bénéficieront d'une chirurgie ou auront un acte invasif dans l'année suivant la mise sous anticoagulant.

Le pronostic sévère des hémorragies sous anticoagulants en font un évènement dont la prise en charge doit être optimisée. Il est ainsi nécessaire d'organiser les procédures de soins pour standardiser la gestion de ce type d'urgence. La mise en place de stratégies de réversion des anticoagulants est ainsi impérative et concerne tous les praticiens confrontés à la gestion de cette classe thérapeutique. Elle permettra d'harmoniser les conduites pratiques dans les situations d'urgence.

Tableau 1 : définition des hémorragies en fonction de leur gravité (ISTH)

Hémorragie majeure	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie fatale - Hémorragie symptomatique dans un site critique : rétro péritonéale, péricardique, intraoculaire, spinale, intracrânienne, articulaire, musculaire avec signes de compression - Hémorragie avec baisse de l'Hb de plus de 2 g/dl, - Hémorragie nécessitant une transfusion de 2 culots globulaires ou plus - Hémorragie nécessitant
Hémorragie non majeure, cliniquement significative	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie nécessitant : une intervention médicale une hospitalisation une consultation rapide
Hémorragie mineure	<ul style="list-style-type: none"> - Toutes les autres situations de saignement non définies comme majeures ou cliniquement significatives

2 - DEFINITION DE LA GRAVITE DES HEMORRAGIES

Le but de proposer une définition des saignements est de guider une prise en charge homogène, imposant d'interrompre ou pas les traitements anticoagulants, d'administrer ou pas une réversion et d'indiquer un geste d'hémostase chirurgical ou interventionnel.

L'hémorragie est toujours le résultat de l'intrication de trois types de facteurs étiologiques :

- une lésion vasculaire : la brèche vasculaire peut être liée à une traumatisme, un geste invasif, une acte chirurgical
- un terrain vulnérable : le patient ayant une fragilité pariétale, des comorbidités telles que le grand âge, une insuffisance rénale ou hépatique, une hypertension artérielle mal contrôlée, des microbleeds intracérébraux (par exemple)
- un traitement antithrombotique : altérant les capacités hémostatiques et compromettant le colmatage de la plaie éventuelle

Les critères pour la caractérisation de la sévérité d'un saignement doivent inclure le risque de mortalité, la gravité clinique (état de choc, saignement dans un site critique...), des critères biologiques (baisse du taux d'hémoglobine, ...), des critères d'imagerie et des critères thérapeutiques.

Il existe différentes définitions des hémorragies majeures ou graves que nous ne détaillerons pas dans ce guide. Nous retiendrons la plus consensuelle et la plus utilisée (tableau 1), celle de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*.

* S. Schulman et al. J Thromb Haemost 2010

* S. Kaatz et al. J Thromb Haemost 2015

Tableau 2 : modes d'utilisation et d'administration de vitamine K

Produit	Mode d'administration
Vitamine K	- voie orale : 1 à 10 mg - voie IV : 10 mg dans 25 à 50 ml de sérum isotonique en 15 à 30 min

3 - LES MOYENS DE REVERSION DES ANTICOAGULANTS

A. Les agents de réversion spécifiques :

• **La vitamine K (Vit K)** peut être administrée par voie orale ou intraveineuse (IV). L'administration IV lente entraîne une baisse plus prévisible et rapide de l'INR (6 à 8 heures) que la voie orale (18 à 24 h) ou sous-cutanée (imprévisible et non recommandée). Les dernières recommandations de prise en charge des surdosages en AVK privilégient néanmoins la voie orale.

Quelle que soit la voie d'administration, le délai d'action de la Vit K est prolongé puisqu'il faut que les différents facteurs de coagulation déficitaires soient re-synthétisés au niveau hépatique (6 heures à 2 jours).

Il ne s'agit pas d'un antidote des AVK car la Vit K ne permet pas la correction immédiate de la coagulopathie. A elle seule, elle ne constitue donc pas un traitement de réversion acceptable en urgence, chez un patient présentant une hémorragie majeure ou cliniquement significative.

Son administration doit toujours être accompagnée d'une stratégie urgente de substitution en facteurs Vit K dépendants.

La prise de Vit K peut-être répétée toutes les 12 heures (tableau 2).

Tableau 3 : modes d'utilisation et d'administration du sulfate de protamine

Produit	Mode d'administration
Sulfate de protamine	- 0.4 à 1.2 mg/kg en IV lente ou en perfusion de 10 minutes avec un maximum de 50 mg par dose - ré-injection possible 1 à 2 heures après la première perfusion

• Les antidotes

- **Le sulfate de protamine** est l'antidote de l'héparine, il neutralise ses effets dans les minutes qui suivent son injection. Le sulfate de protamine va fixer et neutraliser les longues chaînes d'héparine circulantes chargées négativement et richement sulfatées, les rendant totalement inactives. Sa rapidité d'action et sa remarquable efficacité en cas d'administration d'HNF en font l'agent de choix pour rétablir une coagulation normale en cas de hémorragie grave. Il forme un complexe inactif et inhibe unité par unité l'activité anti-IIa de l'héparine, mais ne neutralise que partiellement l'activité anti-Xa.

Il inhibe mal (30%) les HBPM ayant des chaînes plus courtes et moins sulfatées. Il est contre-indiqué en cas de grossesse.

L'administration se fait par voie IV lente (5 à 10 mn) pour éviter les effets secondaires (hypotension transitoire, bradycardie, flush cutanée, dyspnée).

Le délai d'action est d'environ 5 minutes et sa durée d'action d'environ 2 heures. Du fait de cette demi-vie, il y a des possibilités de rebond secondaire de l'héparinémie. La protamine peut alors être ré-injectée (2 à 4 fois par jour) ou être utilisée en perfusion IV continue (tableau 3).

La dose de protamine à injecter doit être, idéalement, adaptée à l'héparinémie et 1 ml (10 mg ou 1000 UAH) de sulfate de protamine neutralise 1 000 UI d'HNF

Si le dosage de l'héparinémie n'est pas disponible, la dose de protamine peut-être calculée en fonction :

- de la dose d'héparine injectée,
- du délai qui la sépare de la dernière injection d'héparine
- du mode d'administration de l'héparine (IV ou SC),

Le calcul de la dose résiduelle d'héparine et de la dose du sulfate de protamine est détaillé dans l'annexe 1

Tableau 4 : mode d'utilisation et d'administration de l'idarucizumab

Produit	Mode d'administration
Idarucizumab	2.5 g x 2 - soit en 2 perfusions IV de 5 à 10 mn chacune - soit en bolus IV lente
Andexanet alpha	> 8 heures après la dernière dose d'AOD rivaroxaban 10 mg/j ou apixaban 2.5 mg x2/j - Bolus : 400 mg en IVL de 15 mn puis perfusion de 480 mg en 2h < 8 heures après la dernière dose d'AOD rivaroxaban 15 ou 20 mg/j ou apixaban 5 mg x2/j - Bolus : 800 mg en perfusion IV de 30 mn suivi d'une perfusion de 960 mg en 2h

- **L'idarucizumab** est l'antidote spécifique du dabigatran. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé et purifié qui présente des similarités structurales avec la thrombine. Il se lie sélectivement et exclusivement au dabigatran pour neutraliser son effet avec une affinité environ 350 fois supérieure à celle de la thrombine pour le dabigatran. Il est bien toléré et n'entraîne pas de réaction immunogène. Il n'a pas de contre-indication et aucune interaction médicamenteuse n'est rapportée.

L'idarucizumab est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran et pour lesquels une réversion rapide de l'effet anticoagulant est requise pour une procédure invasive urgente ou en cas d'hémorragie majeure. La posologie est de 5 g, sans ajustement lié à l'âge, la fonction rénale ou hépatique (tableau 4).

L'administration d'une deuxième dose de 5 g d'Idarucizumab peut être envisagée dans les cas suivants :

- réapparition d'un saignement cliniquement significatif en même temps qu'un allongement des temps de coagulation,
- nécessité d'une deuxième intervention chirurgicale ou de procédure urgente alors que les temps de coagulation restent significativement allongés.

L'idarucizumab est disponible au Maroc.

- **L'andexanet alpha** est l'antidote des anti-Xa. C'est un facteur recombinant humain modifié, qui présente une grande affinité pour les inhibiteurs directs et indirects du facteur Xa. Il détourne l'anticoagulant anti-Xa et libère le facteur Xa du patient qui retrouve sa capacité hémostatique endogène. Les essais de phase 3, ont été récemment publiés et confirment l'efficacité biologique et clinique de l'andexanet alpha à reverser l'apixaban et le rivaroxaban.

L'andexanet alpha est indiqué chez les patients adultes traités par rivaroxaban ou apixaban ou HBPM pour lesquels une réversion rapide de l'effet anticoagulant est requise (procédure invasive urgente ou hémorragie majeure). La posologie est ajustée en fonction du délai d'utilisation (moins de 7 heures ou plus de 7 heures après l'hémorragie) (tableau 4).

L'andexanet alpha n'est pas disponible au Maroc.

Tableau 5 : modes d'utilisation et d'administration du plasma frais congelé

Produit	Mode d'administration
Plasma frais congelé	- 15 à 30 ml/kg en perfusion de 6 à 8 h

B. Les agents hémostatiques de substitution

- **Le plasma frais congelé (PFC)** permet l'apport de différents facteurs de la coagulation et le fibrinogène, moyennant plusieurs réserves d'utilisation (compatibilité ABO, difficultés de stockage et de disponibilité, délais de décongélation et administration d'un volume important).

Ceci est source de retard d'administration, donc de retard du bénéfice attendu. Les délais moyens de mise à disposition et d'administration dépassent souvent 8 heures, et le délai médian de normalisation de l'hémostase est de 20 à 30 heures (tableau 5).

La quantité de PFC recommandée est en général de 15 à 30 ml/kg. L'importance du volume administré expose à une surcharge volémique, de majoration d'un oedème cérébral et/ou d'une augmentation de la pression intracrânienne en cas d'hémorragie intracrânienne (HIC).

Les effets indésirables de la transfusion plasmatique comprennent par ailleurs les réactions allergiques et le risque de lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion (TRALI).

Tableau 6 : modes d'utilisation et d'administration des CCP

Produit	Mode d'administration
CCP non activés	- 25-50 UI / kg en IV lente (3 à 10 mn) ou en perfusion à la vitesse de 4 ml/min

• **Les concentrés de complexes prothrombique (CCP)** anciennement appelés PPSB contiennent des facteurs de coagulation Vit K-dépendants purifiés obtenus à partir de plasma humain et exempts de contaminants viraux [les facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), X (stuart) et IX (antihémophilique B), sous une forme non activée].

Différents types de CCP existent, certains contenant les 4 facteurs Vit K dépendants (4F-CCP) ou d'autres seulement 3 facteur Vit-K dépendants (3F-CCP), certains contenant des inhibiteurs de la coagulation tels que l'antithrombine, la protéine C ou la protéine C.

Les CCP sont étalonnés sur la teneur en facteur IX (même quantité par flacons); la quantité en autres facteurs est variable et elle est répertoriée sur chaque flacon. Ils ne nécessitent pas de contrôle de compatibilité ABO et peuvent être stockés à température ambiante sous forme de poudre lyophilisée, et donc rapidement reconstitués et perfusés.

Les CCP peuvent être administrés en un volume beaucoup plus faible que le PFC et avec un débit de perfusion plus rapide. L'administration de CCP normalise l'INR dans un délai de 10 minutes. En cas d'hémorragie grave avec surdosage par AVK, ils doivent être associés à la Vit K pour inscrire l'antagonisation dans la durée (tableau 6).

Tableau 7 : mode d'utilisation et d'administration du concentré complexes prothrombique activé et u facteur VII activé recombinant

Produit	Mode d'administration
concentré complexes prothrombiques activé	- 30 à 50 UI / Kg en IV lente
rFVIIa	- 40 à 160 UI / Kg en IV lente

Le CCP activé ou Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity : est un CCP contenant les facteurs vit K dépendants sous forme non activée et le facteur VII sous forme activée. Il est recommandé pour le traitement les accidents hémorragiques des hémophiles sévères ayant développé des inhibiteurs acquis contre le Facteur VIII ou le Facteur IX.

Comme le CCP, le FEIBA® est proposé pour réverser les effets des AOD en cas de situation hémorragique majeure ou de geste invasif.

Quelques études ont suggéré que son utilisation pourrait entrainer une sur-correction du potentiel endogène de thrombine abaissé par le dabigatran ou le rivaroxaban. Chez des volontaires sains, la plus forte dose testée normalise la durée du saignement, mais avec un effet partiel sur le volume de saignement (tableau 7).

• **Le facteur VII activé recombinant (rVIIa)** permet de normaliser l'INR environ 10 minutes après son administration. Il faut noter que cette normalisation est liée à l'apport de facteur VII seul sans les autres facteurs vit-K dépendants, imposant la co-administration de la Vit K et/ou de CCP pour obtenir un effet hémostatique durable. Les données ne sont pas concordantes sur la normalisation de l'INR, en cas de surdosage en AVK et quelques accidents thrombotiques (AVC, IDM) ont été rapportés.

Ainsi, avec ce faible niveau de preuve et de ce sur risque thrombotique, l'administration du rVIIa n'a aujourd'hui qu'une place très limitée en cas d'accidents hémorragiques graves sous anticoagulants est proposé en "rescue" après épuisement des autres moyens de substitution (tableau 7).

Tableau 8 : mode d'utilisation et d'administration de l'acide tranéxamique

Produit	Mode d'administration
Acide tranéxamique	- 1g en IV lente +/- suivi par une perfusion de 1g en 8h

C - Autres moyens :

• **L'hémodialyse** n'a d'intérêt que pour le dabigatran étant donné que sa liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (35 %). Il est nécessaire d'utiliser des vitesses de filtration élevées avec un débit sanguin de l'ordre de 200 à 400 ml/min pour réduire la concentration de dabigatran de près de 50% après une durée d'au moins 5 à 7 heures. Il faut utiliser des filtres particuliers compte tenu de la taille du dabigatran (500 daltons).

• **Le charbon activé** permet de limiter l'absorption des AOD et semble avoir un effet prolongé. Son administration permet de réduire les concentrations plasmatiques des AOD s'il est administré dans un délai de 4 à 6 heures suivant leur prise.

• **L'acide tranéxamique** est un antifibrinolytique, analogue synthétique de la lysine. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est courte (80-120 min après injection IV) (tableau 8). Son utilisation en situation hémorragique (traumatisme sévère et hémorragie du post-partum) réduit le volume de la transfusion sanguine nécessaire et améliore le pronostic global. Son administration est donc recommandée systématiquement et au plus tôt au décours d'un accident hémorragique compte tenu de son bénéfice clinique, de son coût peu onéreux et de son caractère dénué d'effets indésirables graves.

4 - MESURES GENERALES DE LA GESTION DES HEMORRAGIES SOUS ANTICOAGULANTS

A - Gestion des accidents hémorragiques majeurs :

En plus de la réversion ou l'antagonisation que nous détaillerons ultérieurement, les mesures de réanimation et d'hémostase locale doivent être entreprises en urgence, combinées au remplissage. Nous recommandons une implication précoce des services spécialisés (chirurgicaux et interventionnels) dans la gestion des saignements, surtout si ceux-ci concernent des sites critiques et accessibles.

- Nous recommandons un remplissage IV avec des cristalloïdes tels que le NaCl à 0,9% ou le Ringer Lactate; l'objectif étant l'obtention d'une stabilité hémodynamique.
- Une hypothermie et/ou acidose sévère ($\text{pH} < 7.10$) doivent être corrigées, car elles peuvent aggraver la coagulopathie et entretenir le saignement.
- Les patients présentant une anémie symptomatique ou un saignement actif doivent bénéficier de transfusion de culots globulaires pour maintenir le taux d'hémoglobine à plus de 7 g/dL, voire 8 g/dL pour les patients coronariens.
- Les plaquettes doivent être transfusées pour maintenir un nombre de plaquettes > 50 giga/L ainsi que du fibrinogène pour maintenir un taux de fibrinogène > 1 g/L.
- Une attention particulière sera accordée au terrain du patient et à ses comorbidités car ils aggravent le pronostic du saignement. Les insuffisants rénaux sévères, présentent également une dysfonction plaquettaire liée à l'urémie, et une anémie chronique qui compromettent la compétence hémostatique. La desmopressine (MINIRIN® 0.3 microg/kg en IV lente) pourrait permettre d'optimiser transitoirement l'hémostase primaire dans ce contexte avec les recommandations d'usage (restriction hydrique, surveillance tensionnelle...).

- En cas d'hémorragie majeure sous anticoagulants avec une antiagrégation plaquettaire concomitante, il existe peu de preuve pour soutenir l'administration systématique de plaquettes. Les données récentes ont conclu qu'il n'y avait aucun avantage d'une telle thérapie pour les patients même avec une HIC, avec même un sur-risque de décès en cas de transfusions en plaquettes. En revanche, il convient à cette occasion, de peser le risque et le bénéfice des antiagrégants plaquettaires (AAP) et de réévaluer en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) le bénéfice de leur arrêt ou de leur maintien.

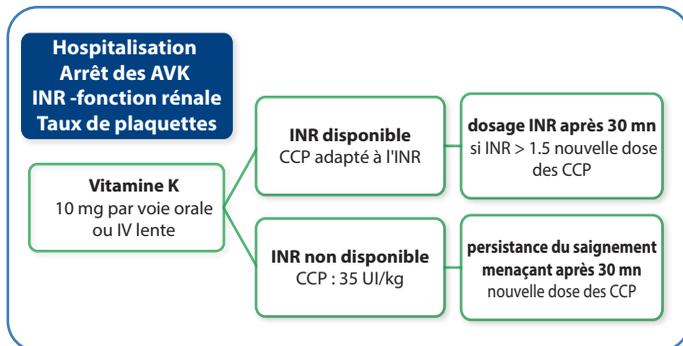
B - Gestion des saignements non majeurs :

- Les mesures locales doivent toujours être privilégiées si possible pour contrôler tout saignement cliniquement pertinent et non majeur.
- L'antagonisation n'est que rarement indiquée et l'arrêt temporaire des anticoagulants est discuté, jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et que l'hémorragie soit contrôlée.
- Ces saignements ne doivent pas être sous-estimés car ils peuvent parfois comporter un risque de décompensation ou d'aggravation clinique.
- L'indication de la poursuite de l'anticoagulant doit être rediscutée systématiquement après avoir vérifié l'indication, la posologie du traitement et l'observance du patient.

Tableau 9 : surdosage asymptomatique sous AVK

INR mesuré	Pas d'hémorragie
4 < INR < 6	- Saut d'une prise d'AVK
6 < INR < 10	- Arrêt transitoire de l'AVK - Vitamine K orale : 1 à 2 mg
INR > 10	- Arrêt transitoire de l'AVK - Vitamine K orale : 5 mg - Avis spécialisé ou hospitalisation

Figure 1 : hémorragie grave ou cliniquement significative sous AVK



5 - HÉMORRAGIES SOUS ANTIVITAMINE K

L'incidence annuelle des accidents hémorragiques sous AVK varie de 1 à plus 5%, selon l'indication et la population traitée. Le taux annuel d'HIC est de 0,3 à 0,5 % par an dont 25 à 50% sont mortelles. Ce risque vital est de 3 à 5 fois supérieur à celui des HIC en l'absence de traitement par AVK.

Les facteurs de risque d'une hémorragie sous AVK sont : une longue durée du traitement, un âge avancé, la qualité du suivi et de la surveillance médicale, l'intensité de l'anticoagulation (INR > 3), les interactions médicamenteuses et alimentaires ; autant d'éléments difficiles à contrôler. Il est important de noter que la moitié des accidents hémorragiques et 2/3 des HIC sous AVK surviennent chez des patients dont l'INR est dans la fourchette thérapeutique (entre 2-3).

En cas de surdosage asymptomatique avec INR supratherapeutique ou d'hémorragie mineure, la Vit K est administrée par voie orale ou mieux en sub-linguale pour une biodisponibilité plus rapide (tableau 9). La recherche d'une cause au surdosage doit être prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.

En cas d'hémorragie majeure ou cliniquement significative, plusieurs options existent pour corriger l'effet anticoagulant des AVK (figure 1)

Le traitement AVK doit être interrompu en rappelant l'importance de ne pas attendre le résultat de l'INR pour prendre en charge le patient.

- Quelle que soit la valeur de l'INR, les CCP sont administrés en urgence, en association à la Vit K (par voie orale ou IV).
- Si l'INR est connu, la posologie des CCP est adaptée :
 - INR entre 2 à 4 : 25 U/kg,
 - INR entre 4 à 6 : 35 U/kg,
 - INR > 6 : 40 U/kg, avec dose maximale de 3000 U par perfusion.
- En cas de procédure invasive urgente la même attitude est mise en place.

NB : L'adaptation ou non des doses à l'INR reste controversée.

6 - HÉMORRAGIES SOUS HÉPARINES

Les héparines incluent l'HNF et les HBPM.

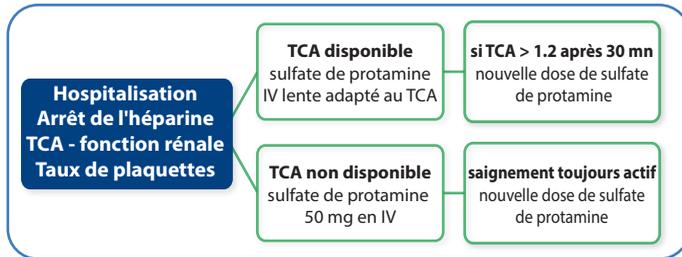
Leur risque hémorragique a principalement été évalué dans les traitements à dose dite « curative », utilisés pour une durée de 7 à 10 jours, dans deux situations : le syndrome coronarien aigu (SCA) et la MTEV

- Pour les SCA, un traitement par HNF ou par HBPM est associé à une hémorragie majeure dans 0,5 à 2,5 % des cas (en fonction des autres thérapies associées : AAP et/ou thrombolytiques) .
- Pour la MTEV, le risque hémorragique est légèrement inférieur pour les HBPM, une hémorragie majeure étant rapportée dans 1 à 2 % des cas.

L'insuffisance rénale est l'un des facteurs de risque hémorragique le plus fréquemment mis en cause. Un traitement prolongé au-delà de la durée de 10 jours en fonction du contexte et des comorbidités représente un facteur de risque supplémentaire d'accident hémorragique majeur.

- En cas d'accident hémorragique sous HNF, l'antagonisation du traitement repose sur le sulfate de protamine. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 30 mg/heure. La réversion de l'HNF sous-cutanée peut nécessiter des perfusions plus longues (figure 2). Le recours à plusieurs injections IV lentes peut-être une alternative.
- L'antagonisation des HBPM repose aussi sur le sulfate de protamine et est moins protocolisée car la neutralisation des HBPM est variable (fonction du rapport IIa/Xa de chaque HBPM).
- Le risque d'hémorragie majeur sous Fondaparinux est d'environ 1%. Le sulfate de protamine est inefficace ; seule l'utilisation de rFVIIa est proposée en complément des mesures générales, (15 à 30 µg/kg répétée toutes les 4 à 6 heures).

Figure 2 : hémorragie grave ou cliniquement significative sous HNF



Administration du sulfate de protamine en IV lente ou en perfusion de 10 mn avec un maximum de 50 mg par dose

7 - HÉMORRAGIES SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

A - Le risque hémorragique sous anticoagulants oraux directs:

Les AOD exposent, comme tous les antithrombotiques, à des complications hémorragiques, spontanées ou secondaires. Ces molécules entraînent autant d'hémorragies graves que les AVK, avec cependant moins d'hémorragies graves et une mortalité moindre. Il faut également souligner une réduction de plus de 50% des HIC et une augmentation de près de 25% des hémorragies digestives hautes et basses.

Les AOD disposant de l'AMM au Maroc sont

- le Dabigatran (anti-IIa : PRADAXA®)
- le Rivaroxaban (anti-Xa : XARELTO®)
- l'Apixaban (anti-Xa : ELIQUIS®).

Il est rappelé qu'il faut surveiller la fonction rénale régulièrement et que les AOD sont contre-indiqués lorsque que celle-ci est sévèrement altérée (<30 ml/min).

Formule de Cockcroft-Gault

Cl (H) = $1,23 \times P \times (140 - \text{Age}) / \text{Créat}$

Cl (F) = $1,04 \times P \times (140 - \text{Age}) / \text{Créat}$

Age en années, P en Kg, Créat en $\mu\text{mol/L}$, et le résultat en ml/min.

Tableau 10 : modification des tests d'hémostase sous AOD

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
TCA	+	+/-	++
TQ	++	+/-	+
TT	-	-	++++++

(Non utilisables pour évaluer l'efficacité des molécules)

B - L'apport des tests d'hémostase :

Les AOD ont été développés pour ne pas être monitorables pour leur efficacité; aucune surveillance biologique de la coagulation n'est requise.

Les données rapportées dans ce chapitre concernent l'apport de la biologie au cours des épisodes hémorragiques graves et des urgences chirurgicales sous AOD.

> **Le TQ et le TCA** sont modifiés par le dabigatran et le rivaroxaban, mais de façon non spécifique et variable (selon le réactif utilisé et selon le patient), ce qui interdit toute interprétation de l'intensité de l'anticoagulation (tableau 10). Par exemple, le TQ et le TCA peuvent être anormaux (de manière isolée ou associée) alors que l'AOD est pratiquement éliminé.

L'association d'un résultat normal du TQ et du TCA indique, avec une bonne probabilité pour la majorité des situations, que la concentration résiduelle du dabigatran ou du rivaroxaban est faible, proche du seuil de sécurité hémostatique. Ce résultat (TQ + TCA normaux) permet souvent de conclure que la réversion de l'anticoagulation n'est pas indiquée ou utile. Ces tests peuvent donc être indirectement utilisés en cas d'hémorragie majeure ou de chirurgie urgente et en l'absence de test spécifique.

Cette combinaison ne peut être utilisée pour l'apixaban, qui ne modifie que peu les tests d'hémostase usuels.

> **Le temps de thrombine (TT)** peut être une alternative intéressante chez les patients traités par dabigatran. Ce test permet d'exclure la présence de dabigatran circulant lorsqu'il est normal. En revanche, son allongement peut se voir même pour des concentrations faibles de dabigatran, et ne sera pas utilisable ou interprétable.

> **Les tests chromogéniques anti-Xa** : dédiés au dosage des AOD utilisent une méthodologie différente de celle pour les héparines. On ne doit pas évaluer l'activité anti-Xa des AOD avec les kits des HBPM. "A AOD spécifique, test spécifique".

C - Les dosages spécifiques des anticoagulants oraux directs

Ils permettent d'optimiser la prise en charge d'une hémorragie ou d'une chirurgie urgente chez les patients traités par AOD.

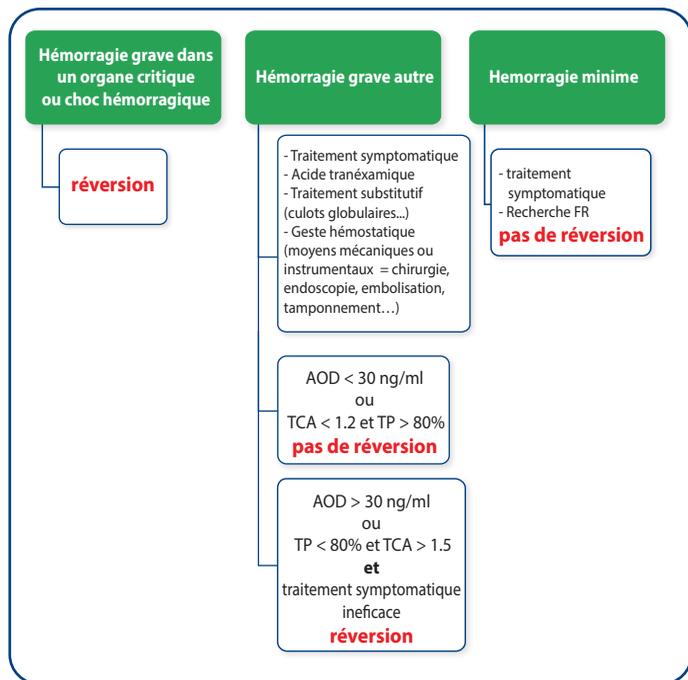
Une approche pragmatique est proposée en situation d'urgence, afin de déterminer le niveau d'anticoagulation. Le seuil de sécurité hémostatique est arbitrairement défini à 30 ng/ml pour les AOD

- En cas d'hémorragie grave, ces dosages font la distinction entre les patients effectivement anticoagulés, ayant des concentrations élevées et qui peuvent tirer un bénéfice d'une réversion, et les patients ayant des concentrations basses, pour lesquels la réversion n'aura pas d'intérêt.

- Par ailleurs, le dosage de l'AOD permet d'évaluer l'efficacité biologique de la réversion, mais aussi de vérifier la nécessité d'une seconde injection d'antidote, en cas de concentration résiduelle de l'AOD et de persistance de l'hémorragie.

La généralisation de ces tests spécifiques est une nécessité dans les structures d'urgence.

Figure 3 : strategie de prise en charge en cas d'hémorragie majeure sous AOD



réversion en cas de traitement par dabigatran

- idaricuzumab : 2.5 mg x 2 en IVL à refaire après 1 heure si saignement toujours actif
- si Idaricuzumab non disponible: CCP 50 UI / kg en 1h ou Feiba 30-50UI/kg

réversion en cas de traitement par rivaroxaban ou apixaban

- CCP 50 UI / kg en 1h ou Feiba 30-50UI/kg à répéter après 1h si saignement toujours actif

D - Stratégies de réversion des anticoagulants oraux directs : (figures 3-4-5)

La plupart des **complications hémorragiques associées au traitement par AOD** peuvent être traitées avec des mesures conservatrices et l'arrêt de l'anticoagulant. Par ailleurs, la plupart des procédures invasives peuvent être temporairement retardées selon un décalage équivalent au délai de l'effet anticoagulant. Dans les rares cas où l'hémorragie est majeure et/ou il y a nécessité d'une intervention urgente, l'antagonisation immédiate est discutée, en plus des mesures générales de compensation et de réanimation classiques.

En cas de traitement par dabigatran, l'antidote spécifique est l'idarucizumab. S'il n'est pas disponible, on peut utiliser le CCP pour une réversion non spécifique rapide. Le charbon activé n'est préconisé que si la prise orale de l'AOD est récente (4 à 6 heures). Une hémodialyse peut aussi être proposée pour accélérer l'élimination du dabigatran en cas de surdosage manifeste et d'insuffisance rénale aggravée.

En cas de traitement par apixaban ou rivaroxaban, l'antidote spécifique (Andexanet alpha) n'est pas encore disponible. Il est recommandé de perfuser des CCP pour une réversion rapide non spécifique. Le charbon activé est aussi préconisé en cas de prise orale récente (4 à 6 heures). En revanche, l'hémodialyse n'est pas indiquée dans l'état actuel de nos connaissances.

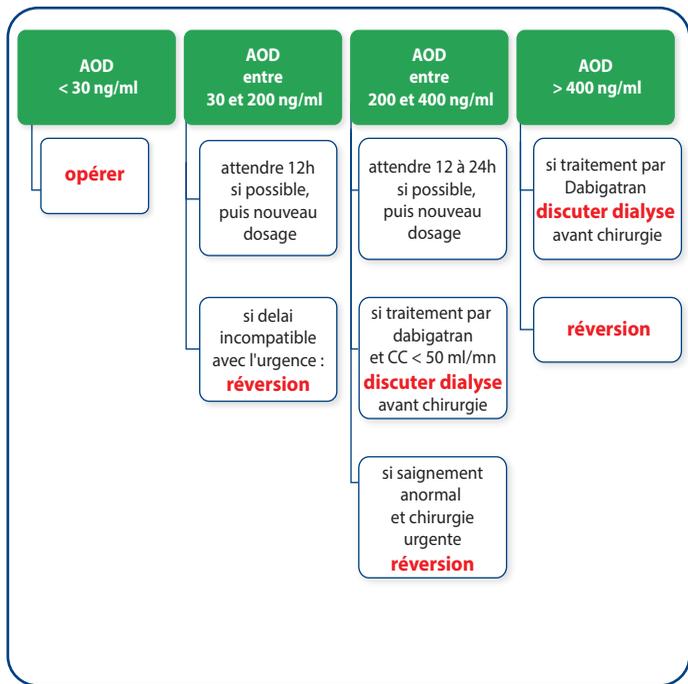
Dans tous les cas il faut :

- Vérifier
 - l'heure de la dernière prise de l'AOD
 - le nombre de prises par jour,
 - Évaluer le risque thrombotique
- Faire un prélèvement pour les tests de coagulation et pour le dosage spécifique

Une co-médication par l'aspirine ne change pas le raisonnement et la prise en charge

Sotomi Y, et al. Am J Cardiol 2019.
Dourous A, et al. Am J Med. 2019; 132(2): 191-199.
Almegrin M. Vasc Health Risk Manag. 2017; 13: 287-292.
Crowther M, Kardiol Pol. 2019;77(1):3-11

Figure 4 : chirurgie urgente sous AOD / dosages spécifiques disponibles



réversion en cas de traitement par dabigatran

- idaricizumab : 2.5 mg x 2 en IVL à refaire après 1 heure si saignement toujours actif

- si Idaricizumab non disponible: CCP 50 UI / kg en 1h ou Feiba 30-50UI/kg

réversion en cas de traitement par rivaroxaban ou apixaban

- CCP 50 UI / kg en 1h ou Feiba 30-50UI/kg à répéter après 1h si saignement toujours actif

Figure 5 : chirurgie urgente sous AOD / dosages spécifiques non disponibles

Il s'agit d'une solution qui ne garantit pas de manière formelle le résultat et l'absence de complications hémorragiques et qui doit être basée sur la notion d'urgence et l'impossibilité de différer le geste.

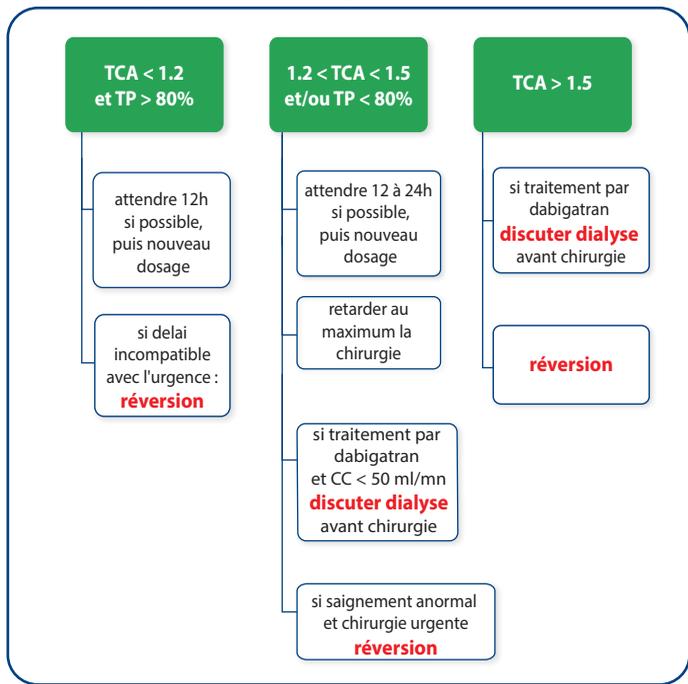


Tableau 11 : situations à risque thrombotique très élevé

Indications	Caractéristiques du patient
Prothèse mécanique	<ul style="list-style-type: none"> • Position mitrale ou tricuspide • Position aortique à bille ou à disque basculant • Associée à une FA, à un AVC/AIT de moins de 6 mois ou à une ICC
FA	<ul style="list-style-type: none"> • FA avec score CHADS₂ ≥ 4 (ou score CHA2DS2-VASc ≥ 6) • AVC/AIT de moins de 3 mois • Risque d'AVC ≥ 10% par an • Maladie valvulaire rhumatismale ou sténose mitrale
MTEV	<ul style="list-style-type: none"> • MTEV proximale de moins de 3 mois • Antécédent de TVP non provoquée récidivante • Cancer actif et antécédent de MTEV liées au cancer • Syndrome des antiphospholipidides thrombotique

FA = fibrillation atriale ; ICC = insuffisance cardiaque congestive; AIT = accident ischémique transitoire; MTEV = maladie thromboembolique veineuse; AVC = accident vasculaire cérébrale;

Tableau 12 : risque absolu d'événement en cas d'arrêt ou de reprise des anticoagulants (% d'événements par an)

	Reprise de l'anticoagulant		Arrêt de l'anticoagulant	
	FA	MTEV	FA	MTEV
Risque de récurrence thrombotique	1-5% en fonction du CHADS ₂	0.5-1%	3-20% (fonction du CHADS ₂)	5-15%
Risque de récurrence hémorragique	5-15%	2-3% par an 6-16% après HIC	2.5%	NS

8 - MODALITÉS DE REPRISSE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

A - Principes généraux

Après la survenue d'un événement hémorragique majeur ou cliniquement significatif, l'indication de reprise de l'anticoagulant doit être réévaluée. Le risque thrombotique est faible pour une courte période d'arrêt d'anticoagulant.

Décider et déterminer le moment optimal pour la reprise de l'anticoagulant se fait par une double évaluation (tableaux 11 et 12) :

- du risque de récurrence thrombotique en cas d'arrêt de l'anticoagulant ; ce risque est fonction de l'indication de l'anticoagulation.
- du risque de récurrence d'hémorragie majeure en cas de reprise (plus ou moins précoce) de l'anticoagulation.

Cette évaluation doit inclure le risque absolu du nombre d'événements mais surtout la morbidité et la mortalité de la récurrence (thrombotique ou hémorragique).

Le score CHA2DS2-VASc* donne le niveau de risque thrombotique annuel dans la FA, il n'est pas adapté à la situation aiguë post-hémorragique, car il évalue le risque thrombotique au long cours.

Le risque thrombotique en cas de MTEV après arrêt du traitement anticoagulant n'est pas bien connu. Il est important en cas de TVP proximale, d'EP de gravité intermédiaire ou élevée et au cours de la période initiale de l'anticoagulation (moins de 3 mois après l'initiation du traitement).

Le risque hémorragique peut être évalué par le calcul du score HAS-BLED** pour les patients avec FA. Ce score intervient dans l'estimation du risque hémorragique et non directement dans la décision d'arrêt ou de reprise de l'anticoagulant.

* : score CHA2DS2-VASc : annexe 2

** : score HAS-BLED : annexe 2

Tableau 13 : facteurs de risque hémorragiques sous anticoagulants

Facteurs de risque réversibles d'hémorragies sous anticoagulants	Facteurs de risque non réversibles d'hémorragies sous anticoagulants
<ul style="list-style-type: none"> - INR élevé sous AVK - AAP associés - Insuffisance rénale - Interactions médicamenteuses - HTA non contrôlée - Chute 	<ul style="list-style-type: none"> - âge > 75 ans - faible poids corporel - micro-bleeds à l'IRM cérébrale (T2)

Tableau 14 : facteurs de reprise de l'anticoagulant

Anticoagulation	Pour	Contre
Hémorragie cérébrale	Profonde	Lobaire
Hématome sous-dural	+	
Microbleeds l'IRM cérébrale		+
CHADS ≥ 4 - prévention secondaire	+	
CHADS < 3 - prévention primaire		+
Valve mécanique	+	
EP de gravité intermédiaire ou élevée de moins de 3 mois	+	
Facteurs évitables associés	+	
Difficultés anticipées du contrôle de l'INR en cas de nécessité de reprise d'AVK dans ce cas opter pour la reprise d'un AOD		+

B - Évaluation du rapport bénéfice-risque

De nombreux autres facteurs contribuent à l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour la décision de reprise de l'anticoagulation (tableaux 13 et 14).

- le caractère réversible des facteurs responsables du saignement, permettant une reprise de l'anticoagulant une fois la situation stabilisée et le facteur déclenchant supprimé
- les caractéristiques du saignement (saignement spontanée ou traumatique, source de saignement identifiée et traitée, site critique du saignement : cerveau - retro-péritone - oeil - ...).

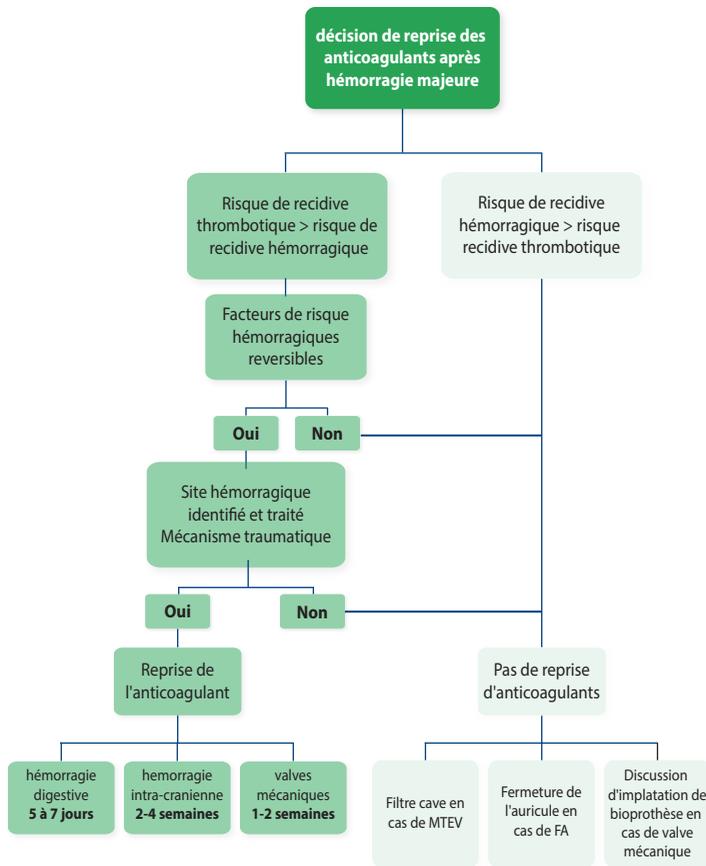
En cas de décision de reprise de l'anticoagulation, différentes options sont suggérées et discutées

- reprendre l'anticoagulant par une HNF (perfusion IV) : en raison de sa courte demi-vie, elle pourra être rapidement arrêtée et/ou reversée en cas de récurrence hémorragique.
- modifier la molécule anticoagulante utilisée : par exemple, un patient sous AVK ayant des valeurs d'INR labiles et ayant une complication hémorragique avec un INR élevé peut bénéficier d'un "switch" vers un AOD. Autre exemple, en cas d'altération définitive (ou pas) de la fonction rénale, il faut envisager un autre anticoagulant que les AOD ou les HBPM.

La décision de reprise des anticoagulants est collégiale et devrait être discutée en RCP

En cas de contre-indication temporaire ou absolue à la réinitiation de l'anticoagulation, des thérapies non pharmacologiques peuvent être envisagées, comme l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche en cas de FA ou la mise en place d'un filtre cave temporaire en cas de TVP/EP proximale récente (<3 mois).

Enfin, la participation du patient à la décision de reprise du traitement anticoagulant implique une explication précise de la balance bénéfice/risque ainsi que la surveillance des signes cliniques de re-saignement et de re-thrombose.



Hémorragie intracrânienne (HIC)

L'HIC est la complication la plus redoutée de l'anticoagulation. Environ 20% des HIC spontanées sont liées à un traitement anticoagulant. Leur pronostic est souvent catastrophique, avec des taux de mortalité à 30 jours proche de 50%.

Dans des études observationnelles, chez des patients présentant une HIC associée aux AVK, la reprise de l'anticoagulation semble réduire de 50 à 70% le risque de thrombose et de décès sans augmentation significative du risque de récurrence hémorragique.

La récurrence de l'HIC sous AVK est doublée voir triplée à la reprise de l'AVK (2-3% par an).

Les données sur la réinitiation de l'AOD après une HIC sont limitées.

Les facteurs associés à un risque plus élevé de récurrence d'HIC comprennent :

- son caractère spontané
- sa localisation lobaire initiale (suggérant une angiopathie amyloïde)
- les hématomes sous-duraux spontanés
- le nombre élevé (>10) de micro-saignements (microbleeds) à l'IRM cérébrale.

L'optimisation du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire modifiables (tels que l'HTA) est importante avant la reprise ou réinitialisation des anticoagulants.

Le moment de la reprise de l'anticoagulation à la suite d'une HIC n'a pas été étudié et varie de 1 à 30 semaines. Dans une grande étude rétrospective qui a démontré un bénéfice associé à la ré-initiation de l'anticoagulant, le délai médian de reprise était d'environ 4 semaines après l'événement hémorragique.

Après une HIC, le score NHISS* et l'aval du neurologue conditionnent le délai et le choix de la reprise de l'anticoagulant.

Dabi A, et al. Crit Care Res Pract. 2018

* medicalcul.free.fr/nihs.html

C - Situations particulières

Hémorragie digestive

Le moment de la réinitiation de l'anticoagulation après un saignement gastro-intestinal n'a pas été systématiquement étudié et est très variable. La reprise des anticoagulants, 5 à 7 jours après leur arrêt, s'est accompagnée de peu d'événements thrombotiques à 90 jours, sans augmentation significative du risque de re-saignement. Il est donc recommandé de réintroduire l'anticoagulant, 5 à 7 jours après la maîtrise du saignement.

ANNEXE 1 : Calcul de la dose de sulfate de protamine

Héparine non fractionnée :

• Temps de céphaline activée (TCA) disponible :

- TCA 150 - 200 s : Pas de protamine.
- TCA 200 - 300 s : 0,6 mg/kg de protamine
- TCA 300 - 400 s : 1,2 mg/kg de protamine

• TCA non disponible; dose d'héparine connue (perfusion IV continue) ou sous-cutanée :

- Calculer la dose d'héparine à neutraliser en considérant une demi-vie d'élimination d'environ 1 heure pour l'héparine standard.
=> Toutes les unités administrées dans la dernière heure + la moitié des unités administrées il y a 2 heures + le quart des unités administrées il y a 3 heures
- Calculer la dose de protamine à administrer :
=> Quantité d'héparine à neutraliser x 1 mg de protamine/ 100 unités d'héparine

• TCA non disponible; dose d'héparine inconnue :

- Administrer une dose empirique de 25 - 50 mg de protamine
- Ajuster la dose au besoin, selon l'effet.

Répéter le TCA 5 - 15 min après la fin de l'injection et 2 h plus tard (possibilité d'effet rebond avec l'héparine) pour évaluer la pertinence d'une dose supplémentaire.

Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) :

• Moins de 8 h depuis la dernière dose d'HBPM :

1 mg de protamine pour chaque 100 unités d'anti-Xa d'HBPM.

• Plus de 8 h et moins de 12 h depuis la dernière dose d'HBPM :

0,5 mg de protamine pour chaque 100 unités d'anti-Xa d'HBPM.

• Plus de 12 h depuis la dernière dose d'HBPM :

L'administration d'un antidote n'est peut-être pas nécessaire,

ANNEXE 2

Définition du score CHADS₂

Items	Points
Insuffisance cardiaque	1
Hypertension artérielle	1
Age > 75 ans	1
Diabète	1
Antécédants d'ACV, d'AIT ou d'embolie systémique	2

Définition du score CHA2DS₂-VASc

Items	Points
Insuffisance cardiaque ou dysfonction VG	1
Hypertension artérielle	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabète	1
Antécédants d'ACV, d'AIT ou d'embolie systémique	2
Maladie vasculaire	1
Age entre 65 et 74 ans	1
Sexe féminin	1

Définition HAS-BLED

Items	Points
Hypertension artérielle	1
Insuffisance rénale	1
Insuffisance hépatique	1
AVC ou antécédent d'AVC	1
Antécédent(s) d'hémorragie	1
INR labile	1
Age ≥ 65 ans	1
Consommation d'alcool (> 8 verres par semaine)	1
Interactions médicamenteuses	1

Évaluation du risque embolique en cas de FA et du taux d'événements hémorragiques (% par an)

	CHADS ₂	CHA2DS ₂ - VASc	HAS - BLED
Score 0	1.9 %		1.9 %
Score 1	2.8 %	1.3 %	2.5 %
Score 2	4 %	2.2 %	5.3 %
Score 3	5.9 %	3.2 %	8.4 %
Score 4	8.5 %	4 %	10.4 %
Score 5	12.5 %	6.7 %	12.3 %
Score 6	-	9.8 %	-
Score 7	-	9.6 %	-

Abréviations

AAP : Antiagrégant plaquettaire
AIT : Accident ischémique transitoire
AOD : Anticoagulant oral direct
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Anti-vitamine K
CCP : Concentré de Complexes Prothrombiniques
EP : Embolie pulmonaire
FA : fibrillation atriale
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HIC : Hémorragie intracrânienne
HNF : Héparine non fractionnée
ICC : Insusance cardiaque congestive
IDM : Infarctus du myocarde
ISTH : international society of thrombosis and hemostasis
IV : Intraveineux
INR : International Normalized Ratio
MTEV : Maladie thromboembolique veineuse
PFC : Plasma frais congelé
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
SCA : Syndrome coronaire aigu
TCA : temps de céphaline activé
TQ : temps de Quick
TT : temps de thrombine
TVP : Thrombose veineuse profonde
Vit K : Vitamine K
VG : ventricule gauche







