

Hémorragies sous AOD : quelles options pour inhiber l'effet anticoagulant ?

Vincent Richeux

3 juillet 2018

Paris, France — Lors du [congrès Urgences 2018^{\[1\]}](#), une session a été consacrée à la conduite à tenir en cas d'hémorragie sous anticoagulants oraux directs (AOD). Un sujet d'autant plus chaud que les AOD peuvent désormais être prescrits en première ligne et que de nouveaux antidotes pourraient bientôt être disponibles.

En cas d'hémorragie, la procédure à suivre en urgence pour annuler l'effet des anticoagulants oraux directs (AOD) dépend de la gravité des saignements, mais aussi du niveau d'anticoagulant circulant, a rappelé le **Dr Aurélien Renard** (Hôpital instruction des Armées Saint Anne, Toulon).

Pour stopper une hémorragie sous anticoagulant, l'usage d'un antidote est préconisé « lorsque le saignement met en jeu le pronostic vital, survient dans une zone critique ou ne peut pas être contrôlé », rappellent les récentes [recommandations de consensus](#) de l'**American College of Cardiology (ACC)**.

Selon la **Haute autorité de santé (HAS)**, une hémorragie grave est définie par la présence d'au moins un des critères suivants : hémorragie extériorisée non contrôlable, instabilité hémodynamique (PAS < 90 mmHg, baisse de 40 mmHg par rapport à la PAS de base, PAM < 65 mmHg ou tout signe de choc), nécessité d'un geste hémostatique urgent (chirurgie, endoscopie...).

« C'est la situation clinique qui impose ou pas la réversion de l'effet des AOD, bien plus que les résultats des tests standards évaluant la coagulation », souligne le Dr Renard. La fiabilité de la mesure du temps de prothrombine (TP) ou du temps partiel de thromboplastine (aPTT) a, en effet, la particularité d'être altérée sous l'effet des AOD, ce qui rend cette évaluation complexe.

C'est la situation clinique qui impose ou pas la réversion de l'effet des AOD, bien plus que les résultats des tests standards évaluant la coagulation Dr Aurélien Renard

Concentration seuil de 30 à 50 ng/mL

Selon lui, les tests biologiques sont plus utiles pour déterminer la concentration des AOD circulant afin d'évaluer le risque hémorragique. Le seuil en dessous duquel l'anticoagulant ne peut pas être en cause dans un saignement se situe entre 30 et 50 ng/mL pour le rivaroxaban (Xarelto®), le dabigatran (Pradaxa®) et l'apixaban (Eliquis®).

Outre l'usage des antidotes, l'inhibition de l'effet anticoagulant peut ainsi passer par une diminution des taux d'AOD circulant, soit en accentuant son élimination par dialyse, « une option peu adaptée dans le contexte des urgences », soit en réduisant son absorption avec du

charbon actif, « désormais indiqué lorsque l'AOD a été pris dans un délai de moins de six heures ».

Avec les agents hémostatiques non spécifiques, comme le complexe prothrombique non activé (CCP) ou activé (Feiba), « les résultats sont assez hétérogènes », la corrélation entre correction des paramètres biologiques et arrêt du saignement étant variable selon les AOD, rappelle l'urgentiste. Autre inconvénient : les doses indiquées sont supérieures à celles utilisées pour réduire l'effet des anti-vitamines K.

Les AOD désormais en première intention

Dans son [dernier rapport d'évaluation des anticoagulants oraux](#), publié début 2018, la Commission de la transparence (CT) de la HAS a modifié la place des AOD, qui peuvent être désormais administrés en première intention, tout comme les antivitamines K (AVK), ce qui devrait augmenter encore davantage leur utilisation.

« Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas », précise la commission, qui ajoute qu'il faut pour cela tenir compte, notamment « de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après information adaptée ».

Dans ce rapport, le dabigatran s'est retrouvé rétrogradé, la CT estimant que son service médical rendu (SMR) est modéré, alors que les autres AOD ont un SMR important. Même si l'AOD dispose d'un antidote spécifique, ses avantages sont jugés insuffisants dans l'ensemble de ses indications.

Risque d'effet rebond

Concernant les antidotes spécifiques, le seul actuellement disponible est l'idarucizumab (Plaxbind®, BI), un fragment d'anticorps humanisé visant l'AOD dabigatran. L'andexanet (AndexXa), spécifique des anti-Xa et l'aripazine (PER 997, ciraparantag), censé être un antidote universel, sont toujours en développement.

L'efficacité de l'idarucizumab a été validée dans l'essai de phase 3 [REVERSE-AD](#), qui a évalué l'administration de l'anticorps chez des patients traités par dabigatran présentant une hémorragie menaçant le pronostic vital ou nécessitant une chirurgie urgente ^[2]. L'efficacité a été jugée en mesurant l'effet anticoagulant résiduel du dabigatran dans les quatre heures qui ont suivi.

« Les résultats ont montré une chute très rapide du temps de thrombine dilué (TTd) sans effet procoagulant et sans effets secondaires », a rappelé le Dr Renaud. L'antidote s'est ainsi révélé capable de normaliser l'hémostase des patients sous dabigatran en quatre heures chez la quasi totalité des patients.

A la quatrième heure, la concentration de dabigatran libre était de 30 ng/mL chez 97% des patients. Néanmoins, l'effet de l'anticorps étant transitoire, il existe un risque d'effet rebond. « Les concentrations de dabigatran libre peuvent à nouveau augmenter dans les heures qui suivent », indique le praticien, qui rappelle que la demi-vie de l'AOD est de 15 à 17 heures.

Les concentrations de dabigatran libre peuvent à nouveau augmenter dans les heures qui suivent Dr Renard

Idarucizumab: une possible deuxième dose

Selon les [dernières recommandations du Groupe d'intérêt en hémostase préopératoire \(GIHP\)](#), l'administration d'une seconde dose de 5g d'idarucizumab peut être proposée en cas de « reprise de saignement significatif associé à un allongement du temps de coagulation », ou lorsque cet allongement intervient alors qu'une nouvelle intervention chirurgicale est nécessaire.

Dans tous les cas, « chez les patients sous dabigatran présentant une hémorragie grave mettant en jeu le pronostic vital, il faut immédiatement reverser l'effet de l'AOD par idarucizumab », selon le Dr Renaud. En cas d'hémorragie non grave, « on se contente d'un traitement symptomatique », en vérifiant la clairance rénale.

Si les procédures mises en œuvre dans une situation intermédiaire sont inefficaces pour stopper l'hémorragie, « la réversion par idarucizumab peut être envisagée pour une concentration en dabigatran dépassant le seuil des 50 ng/mL ».

fficacité validée pour l'andexanet

Pour ce qui est du facteur Xa recombinant andexanet, antidote spécifique des anti-Xa, son efficacité a été confirmée dans l'essai de phase 3 **ANNEXA-4** chez des patients traités par apixaban ou rivaroxaban, pris en charge pour une hémorragie aiguë ^[3]. La majorité d'entre eux présentaient une hémorragie intra-crânienne (67%).

L'andexanet a été administré en bolus de 400 mg, puis en intraveineuse pendant deux heures, à des doses ajustées en fonction de l'activité de l'anti-Xa. Les niveaux de rivaroxaban et d'apixaban ont chuté respectivement de 88% et 91% après administration du bolus, puis se sont maintenus pendant la perfusion.

« Comme avec l'idarucizumab, la correction des paramètres biologiques est rapide. Toutefois, il existe là aussi un possible effet rebond » après la perfusion, en raison de la demi-vie courte de l'andexanet. De plus, l'antidote est associé à une majoration du risque thromboembolique, puisque l'étude rapporte des événements thrombotiques chez 18% des patients.

Après publication de ces résultats, la FDA a approuvé l'idarucizumab dans la réversion de l'effet des anti-Xa. Le nouvel antidote devrait être commercialisé en 2019, avec une mention alertant sur le risque thrombotique, a annoncé le laboratoire. L'avis de l'Agence européenne du médicament (EMA) est attendu pour 2019.

Enfin, les attentes sont fortes concernant l'aripazine (ciraparantag), une petite molécule en développement présentée comme potentiel antidote universel capable d'inhiber les AOD (anti-Xa et dabigatran), ainsi que les héparines. « Les premières études ont montré une correction rapide des paramètres biologiques, sans effet prothrombogène ».

Reprendre « rapidement » les AOD

En résumé, en cas de saignement sous AOD, « il faut d'abord définir la gravité de l'hémorragie, effectuer un dosage de l'anticoagulant et de la créatinine. En l'absence de gravité, le traitement est symptomatique. Il faut alors vérifier la clairance rénale pour s'assurer qu'il n'y a pas de risque d'accumulation de l'AOD. »

Lorsque le pronostic vital est menacé, « la réversion est immédiate sans attendre le dosage de l'AOD », avec l'idarucizumab ou le CCP/Feiba pour le moment avec les anti-Xa, en l'absence des autres antidotes. Pour un risque intermédiaire, « la réversion est à envisager uniquement avec un niveau d'AOD > 50 ng/mL et lorsque le traitement symptomatique est insuffisant ».

Ensuite, il convient de réintroduire rapidement les AOD, ajoute le Dr Renaud. En reconsidérant éventuellement les doses à administrer. « Plusieurs études ont montré les bénéfices d'une reprise du traitement en termes de prévention des AVC et des complications hémorragiques ».

Plusieurs études ont montré les bénéfices d'une reprise du traitement en termes de prévention des AVC et des complications hémorragiques Dr Renard