

Gestion des anticoagulants oraux en urgence

Alexandre Godon¹, Pierre Albaladejo¹

¹Pôle Anesthésie Réanimation, CHU Grenoble-Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

Auteur correspondant : Pr Pierre Albaladejo

Email : palbaladejo@chu-grenoble.fr

Pierre Albaladejo déclare des liens d'intérêt avec les sociétés Sanofi, Boehringer Ingelheim, Aspen, Portola, BMS-Pfizer, Bayer Healthcare et CSL Behring.

Alexandre Godon ne déclare aucun lien d'intérêt.

Points Essentiels

- Les anticoagulants oraux sont représentés par les antivitamines K et les anticoagulants oraux directs.
- En cas d'hémorragie grave, la priorité est donnée aux gestes hémostatiques. Si nécessaire, l'antagonisation des antivitamines K repose sur les concentrés de complexe prothrombinique associés à la vitamine K. L'antagonisation des anticoagulants oraux directs repose sur l'idarucizumab pour le dabigatran, et sur de fortes doses de concentrés de complexe prothrombinique pour le rivaroxaban et l'apixaban. La place de l'andexanet alfa dans cette indication reste à définir.
- En cas de procédure invasive non programmée, il est possible de réaliser les gestes à faible risque hémorragique sous anticoagulants. Si le risque hémorragique est élevé, la stratégie dépend de l'urgence de la procédure, du type d'anticoagulant et des tests d'hémostase.
- En post-opératoire, le monitoring biologique permet de détecter un rebond de l'effet anticoagulant après antagonisation. La reprise du traitement anticoagulant doit être individualisée et dépend de la balance entre risque hémorragique et thrombotique.

Introduction

Le nombre de patients traités par anticoagulants au long cours est en constante augmentation. La gestion en urgence de ces patients, en cas d'hémorragie ou de procédure invasive non programmée, dépend du type de traitement, du risque hémorragique considéré, et de l'urgence de la procédure. En post-opératoire, la coexistence d'un risque hémorragique et d'un risque thrombotique rend la prise en charge parfois complexe.

Définition de l'hémorragie grave et du risque hémorragique associé aux procédures invasives

Une hémorragie grave est définie telle que dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2008 pour la gestion périopératoire des AVK [1]. Il s'agit d'une hémorragie incontrôlable malgré les moyens usuels, nécessitant une transfusion, entraînant un retentissement hémodynamique, ou menaçante de par sa localisation.

Les actes invasifs à risque hémorragique faible peuvent être réalisés sous AVK en l'absence de surdosage : ce sont la chirurgie de la cataracte, certaines chirurgies cutanée ou gestes buccodentaires, les endoscopies digestives ou bronchiques, avec ou sans biopsies.

Antivitamines K

Les antivitamines K (warfarine, fluindione, acénocoumarol) sont des dérivés de la 4-hydroxycoumarine qui exercent leur effet anticoagulant par effet enzymatique indirect, en inhibant la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX, et X.

Ils sont utilisés dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, des accidents cardio-emboliques, y compris chez les porteurs de valve cardiaque mécanique. Leur biodisponibilité est de 100 %. Le délai d'action après initiation du traitement ou changement de dosage est de plusieurs jours, en raison de la longue demi-vie des facteurs II, IX et X (jusqu'à 72 h pour le facteur II) [2].

Le métabolisme est hépatique, via le cytochrome P450, l'élimination urinaire. Leur demi-vie est longue, de 36-42 heures pour la warfarine [3]. Leur utilisation est possible chez l'insuffisant rénal sévère.

L'utilisation des AVK nécessite un monitoring biologique régulier par l'International Normalized Ratio (INR) dû à une variabilité interindividuelle, un index thérapeutique étroit et de nombreuses interactions médicamenteuses ou alimentaires.

Après arrêt d'un traitement par warfarine, la restauration d'un INR normal nécessite la synthèse hépatique des facteurs de coagulation manquants, ce qui requiert jusqu'à 5 jours [2].

Pour neutraliser l'effet anticoagulant des AVK, il est possible d'apporter de façon exogène les facteurs de coagulation manquants : soit par l'administration ciblée de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP), soit par l'administration de plasma frais congelé (PFC), qui contient les facteurs manquants dilués parmi les autres constituants du plasma. C'est l'administration de CCP qui est retenue dans les différentes recommandations [4–6], car l'administration de PFC est moins efficace et requiert de grandes quantités de plasma (de l'ordre de 1500 mL pour un adulte), associée à un risque de complications pulmonaires en comparaison aux CCP [7–9]. Par ailleurs, les complications thrombotiques liées à l'administration de plasma pourraient être plus fréquentes [9] : 6,4 % contre 2,5 % avec les CCP.

Au total, pour la prise en charge en urgence des patients sous AVK, les recommandations émises par l'HAS/GEHT en 2008 restent d'actualité [1,4]. L'antagonisation en urgence du traitement par AVK, si l'INR n'est pas connu, repose sur l'administration de CCP, à la dose de 25 UI/kg. Si l'INR est connu, la dose de CCP à administrer est alors adaptée selon le résumé des caractéristiques du produit. Dans tous les cas, en raison de la courte demi-vie du facteur VII (6 heures), l'administration de CCP est associée à l'administration de vitamine K (5 à 10 mg par voie intraveineuse) pour stimuler la synthèse hépatique endogène de ces facteurs [7]. L'adhésion à ces recommandations est associée à une diminution de la mortalité [11].

Une surveillance de l'INR après administration de CCP est réalisée régulièrement pour ne pas méconnaître une augmentation ultérieure de l'INR due à une élimination de l'AVK parfois lente, pouvant nécessiter jusqu'à une semaine [12]. L'objectif est de maintenir l'INR en-dessous de 1,5 ou 1,2 en cas de pathologie neurologique.

Anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD), anciennement dénommés « nouveaux anticoagulants oraux », sont prescrits dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, ainsi que dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux de la fibrillation atriale non valvulaire. Ils n'ont pas d'indication pour prévenir le risque thrombo-embolique de patients porteurs de valves cardiaque mécaniques. On distingue les inhibiteurs de la thrombine (anti-IIa) dont le seul représentant est le dabigatran, et les inhibiteurs du facteur X activé (anti-Xa) représentés (en France) par le rivaroxaban et l'apixaban.

Les AOD sont associés à un moindre risque hémorragique que les AVK [13], en ce qui concerne les hémorragies intra-crâniennes [14].

En comparaison avec les AVK, les AOD présentent une pharmacocinétique plus reproductible, sont efficaces dès la première prise (délai d'action de l'ordre de 2 heures), et ne nécessitent pas de surveillance biologique en dehors de la créatininémie. Leur demi-vie est également plus courte, en moyenne de 12 h [15]. L'élimination est peu dépendante de la fonction rénale pour le rivaroxaban et l'apixaban (30 %), sauf pour le dabigatran (80 %) [3]. Ce dernier est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, et est le seul AOD dialysable. L'utilisation du rivaroxaban et de l'apixaban doit être prudente en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, et est déconseillée en cas de clairance inférieure à 15 ml/min.

Les tests d'hémostase conventionnels, temps de Quick et temps de céphaline avec activateur, ont des sensibilités faibles et variables suivant l'AOD et le réactif utilisé. Il faut donc privilégier les tests spécifiques permettant d'exprimer la concentration d'AOD en ng/ml. Une concentration < 50 ng/ml permet d'exclure la participation de l'AOD à une hémorragie active, et tous les gestes invasifs peuvent être réalisés si elle est < 30 ng/ml.

Pour les AOD anti Xa, les tests spécifiques reposent sur la mesure de l'activité antiXa.

Pour le dabigatran, les tests spécifiques reposent sur le temps de thrombine dilué ou le temps d'écarine. Un temps de thrombine normal permet notamment d'exclure une concentration significative de dabigatran [16].

En l'absence d'antidote spécifique des AOD, les principaux agents hémostatiques étudiés ont été les concentrés de complexe prothrombinique : non activés (CCP 4 facteurs, anciennement appelés PPSB) et activés (FEIBA®). De nombreux modèles animaux ont permis d'étudier les CCP dans l'hémorragie sous AOD, avec des résultats hétérogènes [17]. Chez l'homme, une étude sur l'édoxaban (à 60 mg) et les CCP (à 10 UI/kg, 25 UI/kg et 50 UI/kg) dans un modèle d'hémorragie par biopsie cutanée chez des volontaires sains, retrouve une correction dose-dépendante du temps de saignement et de la génération de thrombine [18]. En revanche, le même schéma d'étude avec le rivaroxaban, à dose supra-thérapeutique (20 mg 2x/j) ne retrouve pas de correction du temps ni du volume de saignement, malgré une correction de la génération de thrombine [19].

Des antidotes spécifiques ont ensuite fait leur apparition. Tout d'abord, l'idarucizumab, spécifique du dabigatran, est un anticorps monoclonal humanisé purifié, qui présente des similarités structurelles avec la thrombine. Il se lie au dabigatran avec une affinité 300 fois supérieure à celle du dabigatran pour la thrombine physiologique, neutralisant ainsi ses effets anticoagulants. L'étude RE-VERSE AD, publiée en 2017 [20], a inclus 503 patients traités par dabigatran et présentant une hémorragie grave ou devant bénéficier d'une chirurgie urgente. Ces patients recevaient 5 g d'idarucizumab en bolus. La neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran, mesurée par temps de thrombine dilué, était de 100 % chez tous les patients. Chez les patients nécessitant un geste invasif urgent, après antagonisation, l'hémostase était jugée normale chez 93,4 % des patients. Les limites de cette étude sont principalement le choix d'un critère de jugement biologique et non clinique, et l'absence de groupe contrôle. L'incidence à 30 jours d'évènements thrombotiques était de 4,8 %.

Il faut par ailleurs garder à l'esprit que l'effet de l'idarucizumab peut n'être que transitoire, suite à la redistribution du dabigatran vers le secteur intravasculaire : plusieurs patients ont en effet présenté des taux plasmatiques de dabigatran significatifs à 12 heures et 24 heures de l'administration d'idarucizumab. Il est alors licite de répéter la mesure de concentration plasmatique de dabigatran après antagonisation, et de discuter une administration supplémentaire d'idarucizumab si le contrôle de l'hémostase le justifie.

L'andexanet alfa, disponible aux Etats-Unis, est un antidote spécifique des anticoagulants anti-Xa : rivaroxaban, apixaban, édoxaban et HBPM. Il s'agit d'un facteur X activé humain recombinant inactif, pouvant servir de leurre aux anti-Xa.

L'essai ANNEXA-IV [21] est une étude multicentrique internationale, ouverte, ayant évalué l'efficacité hémostatique de l'andexanet alfa chez les patients traités par anti-Xa (rivaroxaban, apixaban et enoxaparine) et présentant une hémorragie majeure, dans les 18 h suivant l'administration de l'anti-Xa. L'étude a inclus 352 patients, principalement sous apixaban et rivaroxaban, et présentant une hémorragie intra-crânienne dans 64 % des cas. Après administration d'andexanet en dose de charge relayée par une perfusion continue de 2 heures, l'activité anti-Xa plasmatique était réduite de plus de 90 % pour l'apixaban et le rivaroxaban, et 82 % des patients présentaient une hémostase jugée bonne ou excellente à la douzième heure (critères scannographiques pour les hémorragies intra-crâniennes). Il est à noter que, malgré l'administration d'andexanet, près d'un quart des patients présentaient une activité anti-Xa supérieure à 50 ng/ml, considéré habituellement comme le seuil de sécurité hémostatique, qu'on observait un rebond d'activité anti-Xa après la fin de la perfusion, et qu'aucune corrélation entre activité anti-Xa et efficacité hémostatique n'était retrouvée. Par ailleurs, un évènement thrombotique était observé chez 10 % des patients. La principale limite de cette étude est l'absence de groupe contrôle.

Au total, en cas d'hémorragie dans un organe critique, ou de choc hémorragique sous AOD [22] :

- La réversion du dabigatran repose sur l'administration d'idarucizumab (5 g en bolus). Un dosage du dabigatran est réalisé le plus tôt possible, avant l'administration d'idarucizumab, puis à 12-18 heures si nécessaire (reprise du saignement, nécessité de maintenir une hémostase biologique normale). Une augmentation secondaire de la concentration de dabigatran pourra faire administrer une nouvelle dose d'idarucizumab.
- La réversion des anti-Xa (ou du dabigatran en l'absence d'idarucizumab disponible) repose sur l'administration de CCP 4 facteurs à 50 UI/kg, ou de FEIBA® à 30-50 UI/kg. L'andexanet alfa est disponible aux Etats-Unis, mais n'est pas commercialisé en Europe.
- Un dosage de l'anticoagulant est à réaliser dès que possible, et dans les heures et jours qui suivent la réversion de l'anticoagulant.

En cas de procédure invasive urgente chez un patient sous AOD :

- Il est possible de réaliser certains gestes sans antagonisation : ceux associés à un risque hémorragique faible tels que définis précédemment.
- Si la procédure peut être différée (> 8h), il est préférable d'attendre que la concentration en AOD atteigne le seuil de sécurité hémostatique : < 50 ng/ml dans la plupart des cas, ou < 30 ng/ml en cas de neurochirurgie.
- Si la procédure ne peut être différée, les mêmes règles qu'en cas d'hémorragie grave peuvent être suivies. Les agents hémostatiques (idarucizumab et CCP) doivent être administrés en per-opératoire, en cas d'hémostase incontrôlable par les moyens habituels (chirurgie, endoscopie, radiologie interventionnelle).

Gestion de l'anticoagulation en post-opératoire

Par définition, les patients traités par anticoagulants présentent un risque thrombotique accru. Une thromboprophylaxie puis une reprise de l'anticoagulation à dose « curative » sera d'autant plus précoce que le risque thrombotique initial est élevé, sans augmenter le risque hémorragique. Les schémas de reprise postopératoire sont mal définis et restent empiriques.

En cas d'hémorragie intra-crânienne, les données manquent pour établir la stratégie optimale de reprise de l'anticoagulation curative [23].

Trois situations peuvent être individualisées :

- Chez les porteurs de valve cardiaque mécanique, la reprise du traitement par AVK doit être concertée et intervenir 1 à 2 semaine après l'accident hémorragique [4,24,25].
- En cas de fibrillation atriale non valvulaire, la reprise d'un traitement anticoagulant doit être discuté au cas par cas, certains patients à haut risque hémorragique pouvant être contre-indiqués à la poursuite du traitement anticoagulant. En cas de risque thrombotique supérieur au risque hémorragique, le traitement peut être repris 4 à 8 semaines après l'épisode [26].
- En cas de maladie thromboembolique veineuse récente (< 1 mois), la pose d'un filtre cave peut être indiquée, en association à une reprise de l'anticoagulation curative 1 à 2 semaines après l'hémorragie [4,27].

En cas d'hémorragie ou de procédure extra-crânienne, le reprise de l'anticoagulation curative peut être réalisée dans les 48-72 heures en l'absence de complication hémorragique [22,26,28].

Dans tous les cas, une thromboprophylaxie est instaurée selon les indications habituelles, dans l'attente de la reprise du traitement anticoagulant oral.

Conclusion

En cas d'hémorragie grave ou de procédure invasive urgente chez un patient traité par anticoagulant oral, la prise en charge comprend l'arrêt du traitement anticoagulant, des mesures hémostatiques générales, et l'antagonisation du traitement dans certains cas ciblés.

L'antagonisation du traitement par AVK est bien codifiée, celle des AOD fait intervenir différentes stratégies incluant notamment l'arrivée sur le marché d'antidotes spécifiques – idarucizumab et andexanet alfa.

En post-opératoire, la gestion de l'anticoagulation repose sur une évaluation multidisciplinaire de la balance entre le risque hémorragique et le risque thrombotique.

Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosage en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008.
2. Nutescu EA. Oral anticoagulant therapies: balancing the risks. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2013 May 15;70(10 Suppl 1):S3-11.
3. Daniels PR. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. *BMJ*. 2015 Jul 14;h2391.
4. Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P. 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 Sep;126(3):e167-74.
5. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Jun;34(6):332-95.
6. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care Lond Engl*. 2019 Mar 27;23(1):98.
7. Hunt BJ, Levi M. Urgent reversal of vitamin K antagonists. *BMJ*. 2018 04;360:j5424.
8. Steiner T, Poli S, Griebe M, Hüsing J, Hajda J, Freiberger A, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2016 May;15(6):566-73.
9. Brekelmans MPA, Ginkel K van, Daams JG, Hutten BA, Middeldorp S, Coppens M. Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Jul;44(1):118-29.
10. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, Crowther M, Garcia D, Hylek E, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011 Sep;106(3):429-38.
11. Tazarourte K, Riou B, Tremey B, Samama C-M, Vicaut E, Vigué 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). *Crit Care Lond Engl*. 2014 Apr 24;18(2):R81.
12. Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 27;166(4):391-7.
13. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2450-8.
14. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with

- atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.
15. Breuer G, Weiss DR, Ringwald J. 'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting: *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014 Aug;27(4):409–19.
 16. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016 Mar;14(3):623–7.
 17. Lee FMH, Chan AKC, Lau KK, Chan HH. Reversal of New, Factor-specific Oral Anticoagulants by rFVIIa, Prothrombin Complex Concentrate and Activated Prothrombin Complex Concentrate: A Review of Animal and Human Studies. *Thromb Res*. 2014 May;133(5):705–13.
 18. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa J-F, Dishy V, et al. Edoxaban Effects on Bleeding Following Punch Biopsy and Reversal by a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate. *Circulation*. 2015 Jan 6;131(1):82–90.
 19. Levy JH, Moore KT, Neal MD, Schneider D, Marcisisin VS, Ariyawansa J, et al. Rivaroxaban reversal with prothrombin complex concentrate or tranexamic acid in healthy volunteers. *J Thromb Haemost*. 2018 Jan;16(1):54–64.
 20. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 03;377(5):431–41.
 21. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 04;380(14):1326–35.
 22. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - September 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Aug;37(4):391–9.
 23. Passer JZ, Loftus CM. Postoperative Anticoagulation After Neurologic Surgery. *Neurosurg Clin N Am*. 2018 Oct;29(4):575–83.
 24. Alkherayf F, Xu Y, Gandara E, Westwick H, Moldovan ID, Wells PS. Timing of vitamin K antagonist re-initiation following intracranial hemorrhage in mechanical heart valves: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2016 Aug;144:152–7.
 25. Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, Sprügel MI, Hagen M, Roeder SS, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J*. 2018 May 14;39(19):1709–23.
 26. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330–93.
 27. DeYoung E, Minocha J. Inferior Vena Cava Filters: Guidelines, Best Practice, and Expanding Indications. *Semin Interv Radiol*. 2016 Jun;33(2):65–70.
 28. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet J-P, Faraoni D, Fontana P, et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures:

SFAR - Le Congrès

Conférence d'actualisation

© 2019 - SFAR. Tous droits réservés.



Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) -
September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017 Feb;36(1):73–6.