

Réactualisation des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - septembre 2016

Pierre Albaladejo, Gilles Pernod, Anne Godier, Emmanuel de Maistre, Nadia Rosencher, Jean Louis Mas, Pierre Fontana, Charles Marc Samama, Annick Steib, Sylvie Schlumberger, Emmanuel Marret, Stéphanie Roulet, Sophie Susen, Samia Madi-Jebara, Philippe Nguyen, Jean François Schved, Fanny Bonhomme, Pierre Sié.

Et le GIHP

Membres du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) : P. Albaladejo (Anesthésie-réanimation, Grenoble), S. Belisle (Anesthésie, Montréal, Québec), F. Bonhomme (Anesthésie-réanimation, Genève), A. Borel-Derlon (Hématologie-hémostase, Caen), J.-Y. Borg (Hémostase, Rouen), J.-L. Bosson (Médecine vasculaire, Grenoble), N. Blais (Hématologie-hémostase, Montréal, Québec), A. Cohen (Cardiologie, Paris), J.-P. Collet (Cardiologie, Paris), P. Fontana (Hémostase, Genève, Suisse), D. Faraoni (Anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique), A. Godier (Anesthésie-réanimation, Paris), Y. Gruel (Hématologie, Tours), J. Guay (Anesthésie, Montréal, Québec), J.F. Hardy (Anesthésie, Montréal, Québec), Y. Huet (Cardiologie, Paris), B. Ickx (Anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique), S. Laporte (Pharmacologie, Saint-Etienne), D. Lasne (Hématologie, Paris), J.H. Levy (Anesthésie-réanimation, Durham, USA), J. Llau (Anesthésie, Valence, Espagne), G. Le Gal (Médecine vasculaire, Ottawa, Canada), T. Lecompte (Hématologie, Genève, Suisse), D. Longrois (Anesthésie-réanimation, Paris), S. Madi-Jebara (Anesthésie, Beyrouth, Liban), E. de Maistre (Hématologie, Dijon), E. Marret (Anesthésie-réanimation, Paris), J.L. Mas (Neurologie, Paris), P. Mismetti (Pharmacologie clinique, Saint-Etienne), P.E. Morange (Hématologie, Marseille), S. Motte (Pathologie vasculaire, Bruxelles, Belgique), N. Nathan (Anesthésie-réanimation, Limoges), P. Nguyen (Hématologie, Reims), Y. Ozier (Anesthésie-réanimation, Brest), G. Pernod (Médecine vasculaire, Grenoble), N. Rosencher (Anesthésie réanimation, Paris), S. Roulet (Anesthésie réanimation, Bordeaux), C.M. Samama (Anesthésie-réanimation, Paris), S. Schlumberger (Anesthésie-réanimation, Suresnes), J.F. Schved (Hématologie, Montpellier), P. Sié (Hématologie, Toulouse), A. Steib (Anesthésie-réanimation, Strasbourg), S. Susen (Hématologie Transfusion, Lille), E. van Belle (Cardiologie, Lille), P. van Der Linden (Anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique), A. Vincentelli (Chirurgie cardiaque, Lille) et P. Zufferey (Anesthésie-réanimation, Saint-Etienne).

Introduction

En 2013, le GIHP a publié des propositions pour la prise en charge des hémorragies graves et de la chirurgie urgente avec un anticoagulant oral et direct (AOD)^{1 2}. Ces propositions prenaient en compte : (i) l'utilisation en pratique clinique des deux seuls AOD alors disponibles, le dabigatran et le rivaroxaban, (ii) un accès très limité aux tests de laboratoire permettant de mesurer la concentration des AOD, (iii) une connaissance imparfaite des complications hémorragiques de ces médicaments, (iv) une faible expérience des stratégies utilisables pour neutraliser leur effet anticoagulant et (v) l'absence de véritable antidote spécifique.

Depuis 2013, la situation a évolué sur chacun de ces points, sans que toutes les questions aient trouvé une réponse définitive.

1. les AOD actuellement disponibles sont au nombre de trois : dabigatran, rivaroxaban et apixaban.
2. Les tests de laboratoire permettant de mesurer la concentration des médicaments sont maintenant assez largement répandus. Néanmoins, leur mise en œuvre sans délai n'est pas possible dans tous les établissements accueillant les urgences. Les tests d'hémostase conventionnels, le temps de céphaline avec activateur (TCA) et le temps de Quick (TQ), ont des sensibilités généralement faibles et variables suivant l'AOD et le réactif utilisé, ce qui empêche leur standardisation et leur utilisation dans ce contexte^{3 4}. A l'inverse, le temps de thrombine classique (TT) et l'activité anti-Xa, exprimée en UI anti-Xa d'héparine (anti-Xa UI/ml) sont très sensibles, au dabigatran et aux "xabans" (AOD anti-Xa) respectivement. Aucun de ces tests ne peut donc se substituer de façon fiable à la mesure de leur concentration.
3. L'épidémiologie des complications hémorragiques des AOD hors essais cliniques a fait l'objet de publications qui confirment globalement les résultats obtenus dans les essais-pivots, en termes d'incidence et de gravité⁵⁻⁷.
4. La littérature sur l'utilisation des agents hémostatiques non spécifiques (concentrés de complexe prothrombinique [CCP] non activés ou activés) s'est enrichie d'études biologiques et pré-cliniques⁸. Mais l'efficacité et la tolérance de ces agents en

situation critique (hémorragie ou acte invasif urgent) chez les patients traités par un AOD n'ont pas été formellement démontrées.

5. Un antidote spécifique du dabigatran (idarucizumab, Praxbind®) est disponible. Son efficacité pour neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran est démontrée, mais son efficacité clinique et sa bonne tolérance ne sont que plausibles sur la base des résultats intermédiaires d'un essai de faible niveau méthodologique^{9 10}. L'expérience de ce médicament hors essai est très limitée.

Cette évolution justifie une actualisation des propositions du GIHP^{1 2} en premier lieu pour le dabigatran (anticoagulant oral et direct anti-IIa) pour lequel un antidote spécifique, l'idarucizumab est disponible. Un complément sera proposé ultérieurement lorsqu'un antidote spécifique des AOD anti-Xa sera disponible. Le cas de l'accident vasculaire cérébral ischémique n'est pas abordé dans ces propositions. Ce diagnostic chez un patient traité par dabigatran susceptible de bénéficier d'un traitement par thrombolyse ou thrombectomie doit orienter vers les recommandations des sociétés référentes.

Les agents hémostatiques disponibles

Trois agents hémostatiques non spécifiques sont proposés en cas d'hémorragie grave associée aux AOD^{1 2 11}. Il s'agit des CCP non activés (CCP 4 facteurs, anciennement appelés PPSB : Kanokad®, LFB ; Octaplex®, Octapharma ; Confidex®, CSL Behring) ou activés (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity ou FEIBA®, Baxter) et du facteur VII activé recombinant (rFVIIa, NovoSeven®, NovoNordisk). Les CPP activés et le facteur VII activé recombinant sont indiqués pour traiter les hémophiles ayant développé des inhibiteurs. Les CPP non activés sont utilisés pour compenser des déficits de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K et se sont donc imposés comme les médicaments de choix chez les patients traités par anti vitamine K (AVK) présentant un saignement grave ou pour un geste invasif urgent à haut risque hémorragique.

L'utilisation de ces agents hémostatiques pour corriger l'action anticoagulante des AOD est hors AMM. Les CCP non activés, le rFVIIa^{12 13} puis le FEIBA® (qui associe des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K sous forme activée et non activée) ont été

initialement intégrés aux recommandations nationales et internationales¹¹. En revanche, le rFVIIa n'est actuellement plus retenu dans ces recommandations en raison d'un rapport bénéfice-risque très incertain.

L'efficacité de ces agents hémostatiques n'est pas formellement établie. Ils n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques et n'ont été évalués qu'avec des tests d'hémostase *in vitro* ou *ex vivo* chez le volontaire sain et dans divers modèles de saignement chez l'animal. Les CPP corrigent la baisse du potentiel endogène de thrombine induite par le dabigatran évaluée par un test de génération de thrombine¹⁴.

Une revue générale⁸ a analysé 11 études animales et 2 essais chez l'homme évaluant la neutralisation des AOD (dont le dabigatran) par ces agents hémostatiques non spécifiques. Les auteurs concluent à une grande hétérogénéité des résultats et soulignent la difficulté de leur interprétation. Selon l'agent hémostatique étudié et l'AOD, on observe une correction partielle ou complète de certains paramètres de tests d'hémostase, tandis que chez l'animal les résultats sur la réduction du saignement sont contradictoires. Enfin, l'absence de corrélation démontrée dans ces modèles entre la correction des paramètres d'hémostase au laboratoire et le contrôle du saignement rend difficile toute conclusion définitive sur l'efficacité d'un agent hémostatique non spécifique en cas d'hémorragie.

Les agents hémostatiques exposent à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques. Ce risque peut dépendre de la nature des agents (activés versus non activés) et de la posologie. La fréquence des complications thrombotiques associées, mais non nécessairement imputables, à l'administration de CCP (4 facteurs) pour neutraliser les AVK est faible (1,8 %)¹⁵. La survenue des complications thrombotiques est volontiers associée à l'administration de doses élevées (> 50 U/kg) ou au traitement de patients présentant une hépatopathie sévère¹⁶. Or, les doses de CCP proposées pour corriger les effets anticoagulants des AOD sont généralement supérieures (50 U/kg) à celles utilisées pour antagoniser les AVK (25 U/kg)^{15 16}. A l'inverse, les complications thrombotiques du FEIBA® sont rapportées dans l'hémophilie acquise lors de l'utilisation de fortes doses (>100 U/kg), qui correspondent au double de celles proposées pour corriger les effets anticoagulants des AOD (30 à 50 U/kg). Le rFVIIa, utilisé hors AMM chez les sujets non anticoagulés, est associé à des complications thrombotiques, surtout artérielles, d'autant plus fréquentes que les patients sont âgés¹⁷. La mise à disposition d'un antidote spécifique devrait limiter considérablement l'utilisation des

médicaments définis ici comme "agents hémostatiques non spécifiques" lorsque l'antidote n'est pas disponible dans l'établissement.

La dialyse

La dabigatran est dialysable. Cependant, la place de la dialyse n'est à ce jour pas clairement établie dans la gestion des hémorragies et des gestes invasifs urgents. La disponibilité de l'idarucizumab réduit encore la place potentielle de cette stratégie¹⁸.

Le charbon activé

Le charbon activé est proposé pour limiter l'absorption digestive du dabigatran. A ce jour, il est fait mention de l'utilisation du charbon activé dans de rares cas cliniques d'intoxications volontaires.

L'antidote du dabigatran : idarucizumab

L'idarucizumab (Praxbind®) est l'antidote spécifique du dabigatran. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal murin humanisé qui présente des similarités structurales avec la thrombine. Il se lie spécifiquement au dabigatran avec une très forte affinité, approximativement 300 fois plus grande que l'affinité du dabigatran pour la thrombine et il neutralise ainsi ses effets anticoagulants^{19 20}. Sa demi-vie d'élimination initiale est estimée à 45 min, principalement sous forme inchangée dans les urines. D'après les études chez le volontaire sain, l'idarucizumab est bien toléré et n'est pas immunogène après une administration unique^{19 20}.

Chez le cochon ayant reçu du dabigatran, l'antidote diminue le saignement secondaire à un traumatisme hépatique et réduit la mortalité²¹. Dans l'étude REVERSE-AD, prospective, ouverte, non randomisée et non contrôlée, l'idarucizumab était administré à la dose de 5 g à des patients traités par dabigatran et présentant une hémorragie menaçant le pronostic vital, ou nécessitant une chirurgie urgente¹⁰. Les résultats de l'analyse intermédiaire des 90 premiers patients (groupe hémorragie n=51, groupe actes invasifs n=39) ont été publiés. L'efficacité a été jugée sur un critère de laboratoire, le pourcentage maximum de réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran, évalué par le temps de thrombine dilué (dTT) ou le temps d'écarine (ECT), dans les 4 heures suivant l'administration d'idarucizumab. La médiane de réversion était de 100 % (IC95% 100-100) pour le dTT ou l'ECT, dans les 2 groupes et la

concentration de dabigatran libre était inférieure au seuil de 30 ng/ml à la 4^{ème} heure chez 97 % des patients.

Néanmoins, ces résultats soulèvent plusieurs questions. L'effet de l'idarucizumab peut être transitoire, surtout en cas de fortes concentrations de dabigatran à neutraliser : les concentrations de dabigatran libre sont supérieures au seuil de détection dans 21 % des cas, 24 h après l'administration de l'antidote, possiblement à la suite d'une redistribution du dabigatran du secteur extravasculaire vers le secteur intravasculaire. Ce point peut être critique lorsque le patient est en fort surdosage (>600 ng/ml) et lorsque la normalisation de l'hémostase est nécessaire pendant plusieurs jours. Cette situation est le plus souvent associée à un défaut d'élimination du médicament (insuffisance rénale et/ou interférence médicamenteuse majeure). De plus, idarucizumab a été administré à près d'un quart des patients alors qu'ils n'étaient pas ou plus anticoagulés puisque leur dTT initial était normal (concentration nulle ou indétectable).

Cette observation pose la question de la sélection des patients candidats à l'antidote et oppose deux attitudes : mesurer la concentration du dabigatran pour n'administrer l'idarucizumab qu'aux patients qui pourraient en tirer un bénéfice, ou accepter d'administrer dans un nombre significatif de cas un antidote inutile, coûteux, exposant à des effets indésirables éventuels et retarder la mise en œuvre d'autres mesures hémostatiques efficaces. Enfin et surtout, cette étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité clinique de l'antidote. Le critère de jugement est un paramètre de laboratoire, il n'y a pas de groupe contrôle, la majorité des 39 actes invasifs était à risque hémorragique faible ou intermédiaire, 18 patients (20 %) sont décédés, dont 5 d'hémorragie fatale. Au total, les premières données disponibles suggèrent que l'idarucizumab corrige immédiatement les paramètres de la coagulation des patients traités par dabigatran. Il est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran quand une correction rapide de l'effet anticoagulant est requise pour une procédure invasive urgente ou en cas de saignement incontrôlé ou menaçant le pronostic vital.

La dose recommandée d'idarucizumab est de 5 g (2 x 2,5 g/50 mL) sans ajustement lié à l'âge, à la concentration plasmatique du dabigatran, ni à la fonction rénale ou hépatique. Cet antidote n'a ni contre-indication ni interaction médicamenteuse rapportée. Il expose potentiellement au développement d'anticorps, qui limiterait alors son utilisation répétée.

Selon les termes du résumé des caractéristiques du produit: « Chez un sous-groupe de patients, la réapparition de concentrations plasmatiques de dabigatran libre et l'allongement concomitant des tests de coagulation ont été constatés jusqu'à 24 heures après l'administration d'idarucizumab. »...« L'administration d'une deuxième dose de 5 g [d'idarucizumab] peut être envisagée dans les cas suivants : réapparition d'un saignement cliniquement pertinent en même temps qu'un allongement des temps de coagulation, ou lorsqu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital et qu'un allongement des temps de coagulation est observé, ou patients nécessitant une deuxième intervention chirurgicale ou des procédures urgentes alors que les temps de coagulation sont allongés. Les paramètres de coagulation pertinents sont le TCA, le dTT ou l'ECT».

En l'absence d'évaluation clinique précise de l'antidote, compte tenu de l'absence de comparaison entre l'antidote et les stratégies alternatives de réversion (CCP), nous proposons empiriquement de neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran à l'aide de l'antidote ou, en l'absence d'antidote, avec des CCP non activés ou activés.

Tests spécifiques

Les tests spécifiques permettant de déterminer la concentration circulante du dabigatran reposent en pratique clinique sur des techniques d'hémostase.

La mesure du dabigatran repose sur la détermination de son activité anti-IIa, exprimée en ng/ml, soit sur la base d'un dTT (chronométrique ou chromogénique), soit sur l'utilisation d'un test chromogénique utilisant une activation par l'écarine.

Les seuils de sécurité hémostatiques

Les tests spécifiques ont été développés initialement pour déterminer des zones de mesure correspondant aux concentrations plasmatiques usuelles observées en thérapeutique (50 – 400 ng/ml). Les techniques d'analyses sont peu adaptées pour des concentrations faibles < 30 ng/ml.

Le contrôle des concentrations n'a pas d'intérêt pour l'adaptation des doses de dabigatran. Mais pour les hémorragies et la chirurgie en urgence, ces valeurs peuvent être utiles pour guider la prise en charge. La mesure de la concentration du médicament permet d'évaluer

l'imputabilité du saignement au dabigatran ou le risque hémorragique potentiel dû au dabigatran. Le seuil hémostatique en dessous duquel la survenue d'un saignement ne peut être attribuée au dabigatran est mal connu. Il varie pour le dabigatran entre 50 ng/ml (concentration résiduelle moyenne attendue après 2 demi-vies d'élimination en l'absence d'insuffisance rénale) et 30 ng/ml (concentration résiduelle moyenne attendue après 3-4 demi-vies).

Tests d'hémostase conventionnels et dabigatran

Les effets du dabigatran sur les tests standards varient en fonction de la concentration plasmatique du médicament, et du test utilisé (tableau 1).

Un TCA et un TQ normaux ne sont pas indicateurs d'une concentration plasmatique de médicament en dessous du seuil de sécurité hémostatique. En revanche, du fait de sa grande sensibilité, un TT normal permet d'exclure la présence de dabigatran à une concentration significative.

Tableau 1 : Sensibilité des tests de coagulation standard au dabigatran dans le domaine de ses concentrations usuelles (30-300 ng/ml).

	Dabigatran
TQ	+/-
TCA	+
TT	+++
Activité anti-Xa	-

TQ : temps de Quick ; TCA : temps de céphaline avec activateur, TT: temps de thrombine; + : test sensible au dabigatran ; +/- : test peu sensible au dabigatran ; - : test pas sensible au dabigatran.

Dans la suite de ce texte, chaque item des figures 1, 2 et 3 est argumenté.

Prise en charge des hémorragies chez les patients traités par dabigatran (figure 1)

I. Hémorragies dans un organe critique ou choc hémorragique

Il s'agit de saignements à risque de conséquences létales ou fonctionnelles très sévères. Ils sont principalement représentés par les hémorragies intracrâniennes spontanées ou traumatiques, intraspinales ou oculaires. Cette liste peut être étendue aux saignements dont les conséquences, létales ou fonctionnelles sévères, ne peuvent être contrôlées rapidement par un geste d'hémostase. Cela inclut le choc hémorragique. Ce sont des situations où il est indispensable de s'affranchir de la part de saignement attribuable à l'anticoagulant.

« Idarucizumab ou si indisponible, CCP ou FEIBA »

Dans cette situation, si l'idarucizumab est disponible, il doit être administré selon les termes du résumé des caractéristiques du produit. Dans tous les cas, un prélèvement pour mesurer la concentration avant son administration doit être réalisé le plus tôt possible. Cependant, l'attente du résultat ne doit pas retarder l'administration de l'idarucizumab. De même, devant une atteinte neurologique faisant suspecter un saignement intracrânien, un examen d'imagerie confirmant le diagnostic est indispensable avant l'administration d'idarucizumab. Une nouvelle mesure de la concentration 12 à 18 heures après l'administration d'idarucizumab sera envisagée si la situation l'exige (ex : reprise du saignement). Une augmentation secondaire de la concentration de dabigatran au-delà de 30 ng/ml fera retenir l'indication d'une 2ème administration d'idarucizumab à la dose de 5 g en fonction de l'évolution clinique.

En cas d'indisponibilité de l'idarucizumab, des CCP non activés (CCP 50 U/kg) ou activés (FEIBA® 30 à 50 U/kg) doivent être administrés pour corriger ou du moins atténuer l'effet anticoagulant du dabigatran, éventuellement renouvelés 8 heures après la première administration.

Aucune étude n'établit l'efficacité de l'administration d'agents hémostatiques non spécifiques (CCP non activés, CCP activés) pour réduire la morbi-mortalité des hémorragies dans un organe critique chez les patients non traités ou traités par AVK ou AOD. Il existe néanmoins des arguments indirects tirés d'études observationnelles qui suggèrent que le rétablissement rapide d'une hémostase normale pourrait contribuer à réduire la morbi-mortalité pour les AVK²². Pour l'idarucizumab, l'étude REVERSE-AD du fait de sa méthodologie, n'a pu démontrer l'efficacité clinique dans ces situations, en dépit d'une neutralisation du dabigatran.

Concernant les hémorragies intracrâniennes :

Les hémorragies intracrâniennes regroupent les hémorragies cérébrales, les hématomes sous-duraux aigus ou chroniques, les hématomes extraduraux, les hémorragies sous arachnoïdiennes, les contusions hémorragiques, de nature spontanée ou traumatique. Ces différents types de saignements intracrâniens ont une pathogénèse, des facteurs de risque et un pronostic très différents. Concernant les hémorragies cérébrales, il est admis que la progression de l'hématome dans les premières heures d'évolution est accélérée en présence d'un trouble de l'hémostase^{23 24}. Il est aussi admis qu'une hémorragie intracrânienne spontanée ou traumatique qui survient chez un patient traité par un agent anticoagulant a des conséquences plus graves qu'en l'absence d'anticoagulation^{24 25}.

Pour ces patients, deux questions se posent : (i) Faut-il rétablir rapidement et systématiquement une hémostase "normale", en neutralisant l'action des médicaments par des antidotes, des agents hémostatiques, ou des produits sanguins labiles, et ce, quelle que soit la situation? (ii) Y a-t-il un intérêt à administrer des agents procoagulants pour ralentir la progression du saignement, indépendamment de la présence d'anomalies de l'hémostase ?

a. Neutralisation

La question de l'intérêt de normaliser rapidement la coagulation dans ces circonstances reste débattue. En ce qui concerne les AVK, une large étude montre une réduction significative de la taille de l'hématome intracrânien après perfusion de CCP comparativement au plasma thérapeutique, sans toutefois réduire la mortalité²⁶. De nombreuses études observationnelles, montrent une association positive entre morbi-mortalité et réversion des AVK, et l'INR^{23 27}.

Concernant les AOD, plusieurs sous-études des études-pivots montrent que le pronostic des patients présentant une hémorragie intracrânienne n'est pas plus mauvais dans le groupe des patients traités par AOD que dans les groupes traités par AVK, alors qu'aucune stratégie spécifique et précise de réversion des anticoagulants n'était imposée aux investigateurs²⁸⁻³⁰. Il faut noter que l'étude PATCH a montré que la transfusion de plaquettes aggrave la morbi-mortalité des patients traités par agents antiplaquettaires présentant une hémorragie intracrânienne³¹. Malgré ces doutes sur l'efficacité des stratégies de réversion, les recommandations nationales ou internationales suggèrent l'administration d'agents hémostatiques: CCP et vitamine K pour les AVK, CCP non activés ou activés pour les AOD, sans distinction entre les AOD¹

2 11 32

Dans l'étude REVERSE-AD, parmi les 51 patients inclus pour hémorragies, 18 présentaient une hémorragie intracrânienne. Il apparaît que 2 de ces patients sont décédés après une aggravation ou un nouveau saignement intracrânien. Il n'est pas possible de discriminer parmi les données de cette étude quelles étaient les concentrations de dabigatran avant et après l'administration d'idarucizumab¹⁰. Il faut cependant noter que, (i) quelle que soit la concentration avant administration d'idarucizumab de dabigatran libre (unbound dabigatran [ng/ml]), la concentration après idarucizumab était très inférieure à 30 ng/ml chez 95% des patients, de 10 à 30 minutes à au moins 12 heures après l'administration de 5 g d'idarucizumab, (ii) les tests d'hémostase : TT, TCA, dTT et ECT, étaient normalisés sur une période d'au moins 12 heures après l'administration d'idarucizumab chez la quasi-totalité des patients. Chez un certain nombre de patients, la concentration initiale de dabigatran était très élevée. Cela fait craindre une augmentation rapide des concentrations de dabigatran après administration d'idarucizumab, par redistribution du dabigatran des compartiments extravasculaires vers le compartiment vasculaire. Il n'est pas possible d'identifier ces patients sans mesure de la concentration de dabigatran. Il est donc recommandé de mesurer la concentration de dabigatran avant et 12 à 18 heures après la première administration d'idarucizumab, afin de déterminer s'il est légitime d'administrer une nouvelle dose de 5 g d'idarucizumab.

b. Agents procoagulants alors que les tests d'hémostase sont normaux ou normalisés

La question se pose de l'administration d'un agent procoagulant pour ralentir la progression d'un saignement intracrânien dans un contexte où l'hémostase est normale ou normalisée. Les études qui ont étudié l'hypothèse d'une amélioration du pronostic de ces patients par l'administration de rFVIIa^{33 34} ont répondu négativement à cette question. En ce qui concerne les CCP, le bénéfice n'a pas été évalué et les données de sécurité ne sont pas favorables. L'administration de CCP non activés ou activés peut faire craindre la survenue d'événements thrombotiques chez un patient à risque thrombotique dont l'hémostase biologique est normale ou normalisée¹⁵. Il n'y a donc pas lieu d'administrer des CCP non activés ou activés en complément de l'idarucizumab. Des CCP non activés ou activés ne doivent être administrés que si l'idarucizumab n'est pas disponible.

II. Hémorragie grave

Les recommandations pour la pratique clinique HAS/GEHT 2008 concernant les accidents des AVK ont défini les hémorragies graves³⁵ : « Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants : hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ; instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ; nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ; nécessité de transfusion de culots globulaires ; localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intraspinale, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose. S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave. »

Cette définition, notamment pour les hémorragies graves, a mis à un même niveau les hémorragies intracérébrales et les hématomes musculaires profonds par exemple. Cela tenait d'une part, à la demi-vie longue des AVK, d'autre part, à l'existence d'un antidote adapté et

bien maîtrisé (CCP). Le contexte présent est différent : Le dabigatran a une demi-vie courte avec une grande variabilité interindividuelle; les possibilités d'antagonisation sont mal codifiées, en particulier les profils d'efficacité/tolérance des agents hémostatiques non spécifiques qui agissent par un mécanisme mal connu, différent de la simple correction du déficit en facteurs dépendants de la vitamine K.

La mise à disposition de l'antidote spécifique ne doit pas amener à un excès d'utilisation. Sa prescription doit se faire dans les situations où l'indication de CCP aurait été envisagée. Dans le cas par exemple de l'hémorragie digestive, qui est une complication observée sous dabigatran, il convient de garder la même attitude et de n'envisager l'utilisation de l'antidote spécifique qu'aux saignements actifs avec hémodynamique instable. Le plus souvent, la prise en charge se limite au geste endoscopique et éventuellement une transfusion de concentrés globulaires.

Geste hémostatique

Ce terme comprend tous les moyens mécaniques ou instrumentaux permettant d'accéder au site et de contrôler le saignement (chirurgie, endoscopie, embolisation, tamponnement...). Elles se substituent à l'administration d'antidote ou de CCP. *A contrario*, l'administration d'un antidote ou de CCP ne dispense pas de la réalisation des gestes hémostatiques et ne doit pas retarder leur mise en œuvre. Les gestes hémostatiques, lorsqu'ils sont indiqués, doivent être réalisés en urgence.

Geste hémostatique efficace

Si un geste hémostatique est réalisable immédiatement (endoscopie, embolisation, tamponnement, compression), celui-ci doit être privilégié quelle que soit la concentration de dabigatran. Cette situation ne nécessite pas l'administration d'idarucizumab ou d'un CCP d'emblée. Les mesures non spécifiques doivent suffire à prendre en charge le saignement de façon optimale.

Geste hémostatique non indiqué ou saignement persistant malgré le geste

Si un geste hémostatique n'est pas indiqué (conditions techniques défavorables, saignement diffus, non accessible à une stratégie instrumentale) ou n'est pas immédiatement disponible (pas de plateau technique, transfert, attente prolongée) et que le clinicien considère qu'une

stratégie de neutralisation peut améliorer la situation clinique (saignement en partie attribuable à l'anticoagulant), l'administration de l'antidote ou de CCP doit reposer sur une stratégie intégrant : la mesure de la concentration du dabigatran ou une estimation de la concentration résiduelle reposant sur le délai de dernière prise (DDP) et/ou la clairance de créatinine (ClCr) calculée par la formule de Cockcroft et Gault.

« Conc dabigatran > 50 ng/mL ou si conc dabigatran inconnue et délai de dernière prise (DDP) ≤ 24h ou ClCr ≤ 50 mL/mn »

Lorsque le DDP du dabigatran est inférieure à 24 heures, la probabilité que la concentration plasmatique de dabigatran contribue au saignement est élevée.

Lorsque la clairance de créatinine (ClCr) calculée par la formule de Cockcroft et Gault est inférieure à 50 ml/min, la probabilité que la concentration plasmatique de dabigatran contribue au saignement est relativement élevée, compte tenu des données pharmacocinétiques de ce médicament. L'idarucizumab peut légitimement être administré. S'il est indisponible, l'administration de CCP non activés ou activés peut être utile. Ces stratégies d'antagonisation doivent être réalisées en complément des mesures non spécifiques de gestion du saignement.

« Conc dabigatran ≤ 50 ng/ml ou conc dabigatran inconnue et DDP > 24 heures et ClCr > 50 ml/min »

Si une mesure de la concentration a pu être réalisée et qu'elle est inférieure à 50 ng/ml, il n'y a pas lieu d'attribuer le saignement actif en totalité ou en partie à la présence de l'anticoagulant.

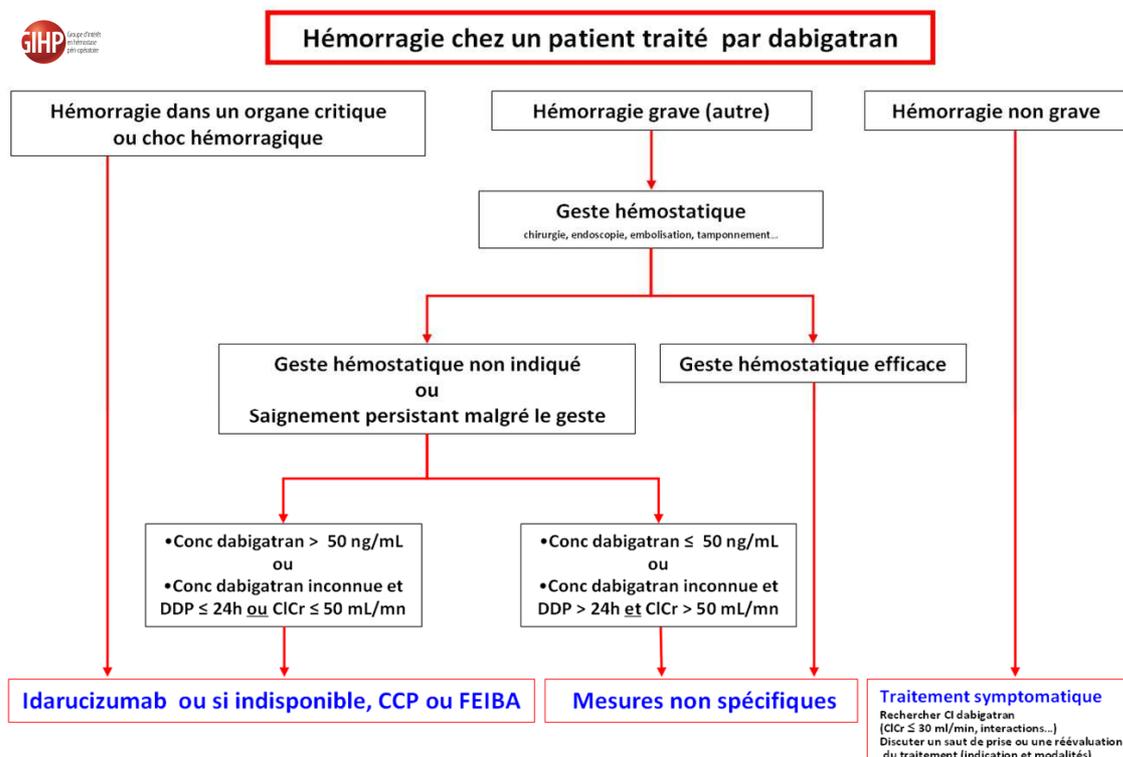
Si la concentration de dabigatran est inconnue, une estimation est réalisée en tenant compte de la DDP et de la fonction rénale. Le TT est un test très sensible à la présence de dabigatran, inutilisable pour discriminer un seuil de 50 ng/ml. Par conséquent, un TT normal indique avec certitude que la concentration est indétectable. Un TT allongé peut correspondre à une concentration suffisamment faible pour ne pas contribuer à la persistance d'un saignement.

Dans cette situation, nous émettons l'hypothèse que la concentration résiduelle est suffisamment faible pour ne pas contribuer significativement au saignement, compte tenu de la pharmacocinétique du dabigatran. Les mesures non spécifiques doivent suffire à prendre en charge le saignement de façon optimale.

III. Hémorragie non grave

En l'absence de signes de gravité, il n'y a pas lieu de neutraliser le dabigatran par l'administration d'antidote ou de CCP, quelle que soit la concentration du dabigatran. Il faudra rechercher des contre-indications temporaires ou permanentes à l'utilisation du dabigatran (ClCr \leq 30 ml/min, interactions médicamenteuses). Les attitudes à discuter sont un simple saut de prise ou une réévaluation du traitement anticoagulant (indications et modalités).

Figure 1 : Prise en charge des hémorragies chez les patients traités par dabigatran



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; ClCr: Clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique)

Prise en charge des patients traités par dabigatran pour un geste invasif urgent

Les gestes invasifs urgents regroupent des situations cliniques et des techniques très diverses allant de la chirurgie aux ponctions ou biopsies, gestes endoscopiques, diagnostiques ou thérapeutiques. L'effraction vasculaire que génèrent ces gestes invasifs a des conséquences sur le saignement très différentes en fonction des situations. Nous avons distingué trois situations :

Procédures à risque hémorragique faible

Il s'agit des gestes associés à un saignement de faible abondance ou facilement contrôlable par des moyens simples.

Procédures à risque hémorragique élevé (hémostase contrôlable)

Le risque est élevé, mais l'hémostase est à tout moment contrôlable ou une estimation de la situation peut être faite dans un temps raisonnable pour distinguer un saignement « normal » et acceptable compte tenu du geste, d'un saignement attribuable à l'anticoagulant et qui justifierait une stratégie spécifique de réversion.

Procédures à risque hémorragique très élevé (hémostase incontrôlable)

Le risque est très élevé car le geste est réalisé dans un tissu ou un organe où la gravité des conséquences fonctionnelles (neurochirurgie ou gestes neuraxiaux), le saignement induit ou le caractère incontrôlable du saignement par des manœuvres chirurgicales raisonnables (chirurgie hépatique) justifient une hémostase biologique optimale.

Cas particulier des gestes neuraxiaux

La réalisation d'un geste neuraxial est contre-indiquée sous anticoagulant. Ces gestes incluent les ponctions lombaires (PL) diagnostiques ou thérapeutiques^{36 37}, les rachianesthésies³⁸⁻⁴⁰ ainsi que les péridurales avec ou sans cathéter³⁸⁻⁴⁰, les injections thérapeutiques rachidiennes, radioguidées ou non^{37 41}.

La réalisation en urgence d'une PL diagnostique est donc aussi contre-indiquée^{20,21}. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française précise que "toute situation conduisant à retarder la ponction lombaire impose la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste en

raison du lien étroit entre le pronostic et la précocité de mise en route du traitement." ²⁰. Elle recommande *"dans cette situation de pratiquer une hémoculture avant l'antibiothérapie lors de la prise en charge initiale. La ponction lombaire sera réalisée dès que possible après correction des anomalies."* ²⁰

Si la réalisation de la PL paraît indispensable compte tenu de sa valeur diagnostique, chez un patient traité par dabigatran, l'administration d'idarucizumab peut être proposée avant la réalisation du geste. Cette stratégie repose sur l'hypothèse que l'idarucizumab, par son action neutralisante, permettrait une restauration immédiate de la coagulation. Si l'idarucizumab n'est pas disponible, l'administration de CCP non activés ou activés, ne garantit ni la normalisation de l'hémostase ni la réduction du risque hémorragique dominé par les hématomes périmédullaires et ne peut donc pas être recommandée. Dans tous les cas, la PL doit être réalisée avec une aiguille fine et par un opérateur expérimenté.

L'anesthésie périmédullaire (rachianesthésie et périurale) est contre-indiquée sous anticoagulants³⁸⁻⁴⁰, ce qui conduit à préférer l'anesthésie générale. Cependant, quand une contre-indication majeure à l'anesthésie générale est identifiée, il est proposé de réaliser l'anesthésie périmédullaire après administration d'idarucizumab, pour neutraliser le dabigatran. L'anesthésie périmédullaire doit être réalisée en une ponction unique, par un opérateur expérimenté. La rachianesthésie doit être réalisée avec une aiguille fine (figure 3).

La mise en place d'un cathéter périural expose à une gestion complexe des anticoagulants. Elle suit les mêmes règles que la rachianesthésie. Le retrait du cathéter doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales. Le recours au cathéter périural ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants.

Les CCP non activés ou activés n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le dabigatran. Leur administration ne peut donc pas être recommandée pour permettre la réalisation d'une anesthésie périmédullaire dans ce contexte.

Cas particuliers des blocs nerveux périphériques

La réalisation d'un bloc nerveux périphérique chez un patient traité par anticoagulants augmente le risque d'hématome⁴². L'hématome comporte trois risques: la reprise chirurgicale pour évacuation, la transfusion et une atteinte nerveuse par compression ou neuropathie^{42 43}.

Les blocs nerveux périphériques se divisent en deux groupes, en fonction de l'appréciation du risque hémorragique :

- les blocs périphériques à faible risque hémorragique : en cas d'hémorragie le saignement est facilement contrôlable ou la zone hémorragique peut être comprimée⁴⁴. Ils incluent les blocs superficiels tels que le bloc fémoral, bloc axillaire, bloc sciatique au creux poplitée... Il est suggéré que ces blocs peuvent être réalisés sous dabigatran si le rapport bénéfices/risques est favorable et justifié.
- les blocs périphériques à haut risque hémorragique : en cas de saignement, la zone hémorragique ne peut pas être comprimée ou les conséquences du saignement sont potentiellement graves⁴⁴. Ils incluent les blocs profonds tels que le bloc infraclaviculaire, le bloc sciatique para-sacré, le bloc du plexus lombaire postérieur. Ces blocs sont contre-indiqués sous anticoagulants. Il est proposé de ne réaliser ces blocs que si la concentration de dabigatran est ≤ 30 ng/mL. Lorsqu'une contre-indication majeure à l'anesthésie générale est identifiée et si la concentration de dabigatran est ≥ 30 ng/mL ou inconnue, la neutralisation avec l'idarucizumab est recommandée avant la réalisation du bloc. Les CCP activés ou non, n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le dabigatran. Ils ne peuvent pas être recommandés pour permettre la réalisation d'un bloc nerveux périphérique profond.

Dans tous les cas, il est recommandé de réaliser ces blocs (superficiels ou profonds), par échoguidage et par un opérateur expérimenté. La mise en place d'un cathéter périnerveux ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales (figure 3).

« Risque hémorragique très élevé et conc dabigatran > 30 ng/ml ou inconnue »

La stratégie dépend de l'urgence à réaliser le geste:

- Si le geste peut être retardé (> 8 heures), il est préférable d'attendre que la concentration de dabigatran permettant la réalisation du geste dans des conditions de sécurité maximales soit atteinte (nous proposons, sur la base des arguments exposés plus haut : ≤ 30 ng/ml). Ce temps sera mis à profit pour obtenir une mesure de la concentration de dabigatran. Si la concentration est ≤ 30 ng/ml, le geste peut être réalisé. Si le geste est réalisé sans disposer

de cette information, il est préférable d'administrer l'antidote (idarucizumab) ou, à défaut, des CCP non activés ou activés.

- Si le geste ne peut être retardé (≤ 8 heures ou chirurgie d'hémostase), il est proposé d'administrer au préalable de l'idarucizumab ou à défaut des CCP non activés ou activés.

« Risque hémorragique élevé et conc dabigatran > 50 ng/ml ou conc dabigatran inconnue et, DDP ≤ 24 h ou ClCr ≤ 50 ml/min »

La stratégie dépend de l'urgence à réaliser le geste :

- Si le geste peut être retardé (> 8 heures) sans perte de chance pour le patient, il est préférable d'attendre que la concentration de dabigatran permettant la réalisation du geste dans de bonnes conditions soit atteinte (nous proposons, sur la base des arguments exposés plus haut : ≤ 50 ng/ml). Ce temps peut être mis à profit pour obtenir une mesure de la concentration de dabigatran. Lorsque le geste est réalisé, si le saignement observé en per ou en postopératoire peut être attribué à une concentration résiduelle de dabigatran, une neutralisation du dabigatran par idarucizumab pourra être envisagée ou à défaut une atténuation des effets anticoagulants du dabigatran par des CCP non activés ou activés.
- Si le geste ne peut être retardé (≤ 8 heures, chirurgie pour sepsis...), une neutralisation par idarucizumab pourra être envisagée ou à défaut une atténuation des effets anticoagulants du dabigatran par des CCP non activés ou activés.

Ces agents doivent être administrés en **per-opératoire** dans les cas où le saignement n'est pas contrôlable par le chirurgien plutôt qu'une administration pré-opératoire prophylactique.

« Risque hémorragique faible », « Risque hémorragique élevé et conc dabigatran ≤ 50 ng/ml ou conc dabigatran DDP > 24 h et ClCr > 50 ml/min » , « Risque hémorragique très élevé et concentration ≤ 30 ng/ml »

Dans ces conditions, le saignement s'il est observé au cours de l'intervention, ne peut pas être raisonnablement attribué au dabigatran : soit parce que la concentration est très faible, soit parce que la probabilité est faible (DDP > 24 heures et ClCr > 50 ml/min) que la concentration soit supérieure au seuil hémostatique (≤ 30 ou ≤ 50 ng/ml selon le type d'acte invasif).

Figure 2 : Prise en charge des patients traités par dabigatran pour un geste invasif urgent

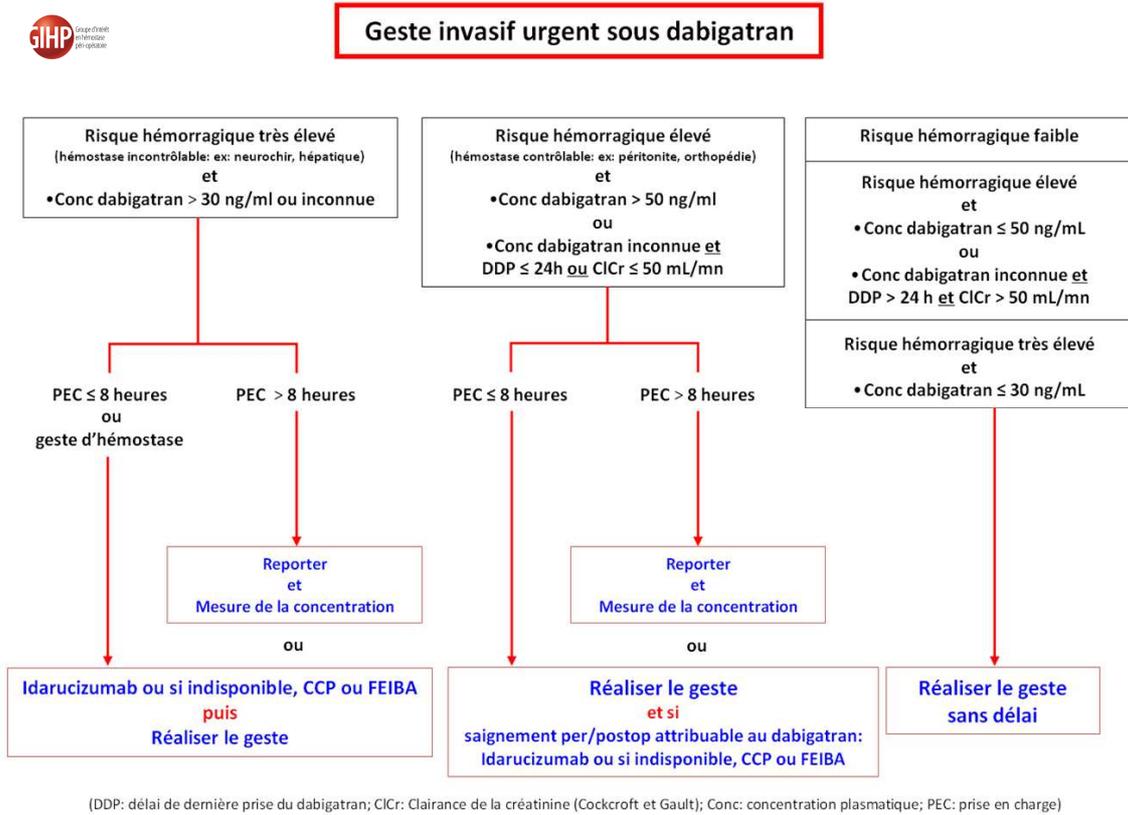
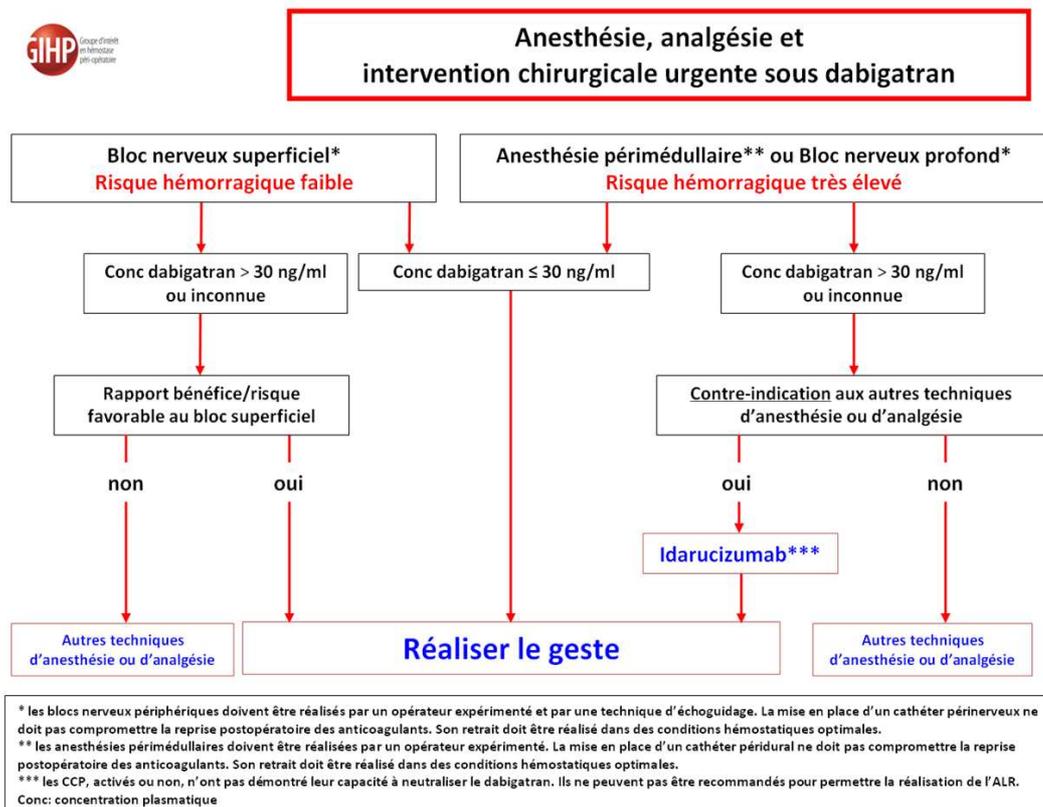


Figure 3 : Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente sous dabigatran



Références

1. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, 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. *Archives of cardiovascular diseases* 2013;106(6-7):382-93.
2. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, 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]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2013;32(10):691-700.
3. Gouin-Thibault I, Flajucac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou MH, Laporte S, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thrombosis and haemostasis* 2014;111(2):240-8.
4. Godier A, Martin AC, Leblanc I, Mazoyer E, Horellou MH, Ibrahim F, et al. Peri-procedural management of dabigatran and rivaroxaban: Duration of anticoagulant discontinuation and drug concentrations. *Thrombosis research* 2015;136(4):763-8.
5. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124(6):955-62.
6. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *European heart journal* 2014;35(28):1888-96.
7. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotiere PO, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *The Lancet. Haematology* 2015;2(4):e150-9.
8. Lee FM, Chan AK, 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. *Thrombosis research* 2014;133(5):705-13.
9. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thrombosis and haemostasis* 2015;114(1):198-205.
10. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England journal of medicine* 2015;373(6):511-20.
11. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eurpace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2015;17(10):1467-507.
12. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116(1):94-102.
13. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124(14):1573-9.
14. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thrombosis and haemostasis* 2012;108(2):217-24.
15. 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. *Thrombosis and haemostasis* 2011;106(3):429-38.
16. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007;370(9585):439-48.
17. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *The New England journal of medicine* 2010;363(19):1791-800.
18. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2015;13(10):1790-8.
19. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thrombosis and haemostasis* 2015;113(5):943-51.
20. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386(9994):680-90.
21. Grottke O, Honickel M, van Ryn J, ten Cate H, Rossaint R, Spronk HM. Idarucizumab, a Specific Dabigatran Reversal Agent, Reduces Blood Loss in a Porcine Model of Trauma With Dabigatran Anticoagulation. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66(13):1518-9.
22. Tazarourte K, Riou B, Tremey B, Samama CM, Vicaut E, Vigue B. 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* 2014;18(2):R81.
23. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2015;313(8):824-36.
24. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004;63(6):1059-64.
25. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2012;43(7):1795-9.
26. Majeed A, Meijer K, Larrazabal R, Arnberg F, Luijckx GJ, Roberts RS, et al. Mortality in vitamin K antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate. *Thrombosis and haemostasis* 2014;111(2):233-9.
27. Frontera JA, Gordon E, Zach V, Jovine M, Uchino K, Hussain MS, et al. Reversal of coagulopathy using prothrombin complex concentrates is associated with improved outcome compared to fresh frozen plasma in warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocritical care* 2014;21(3):397-406.
28. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal* 2015;36(20):1264-72.
29. Hart RG, Diener HC, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2012;43(6):1511-7.
30. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Likhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014;45(5):1304-12.
31. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10038):2605-13.

32. Sié P. Recommandations professionnelles: Prise en charge des surdosages en antivitamine K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *Sang Thromb Vaiss* 2008.
33. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *The New England journal of medicine* 2008;358(20):2127-37.
34. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *The New England journal of medicine* 2005;352(8):777-85.
35. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sie 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). *Thrombosis research* 2010;126(3):e167-74.
36. Société de pathologie infectieuse de langue française. 17e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires. 2008.
37. Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé. Mise au point. Risque de paraplégie/tétraplégie lié aux injections radioguidées de glucocorticoïdes au rachis lombaire ou cervical, 2011.
38. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Recommandations pour la pratique clinique. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. . 2007.
39. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Regional anesthesia and pain medicine* 2010;35(1):64-101.
40. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfusson G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2010;54(1):16-41.
41. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Benyamin RM, Boswell MV, Buenaventura RM, et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain physician* 2013;16(2 Suppl):S49-283.
42. Société française d'anesthésie et de réanimation. Peripheral nerve block of limbs in the adult. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2003;22(6):567-81.
43. Steinfeldt T, Wiesmann T, Nimphius W, Cornelius V, Eismann D, Kratz T, et al. Perineural hematoma may result in nerve inflammation and myelin damage. *Regional anesthesia and pain medicine* 2014;39(6):513-9.
44. Kozek S. [Modern anaesthesiological techniques and anticoagulation]. *Hamostaseologie* 2006;26(3 Suppl 1):S41-51.