



RECOMMANDATIONS FORMALISEES D'EXPERTS

De la **Société Française de Médecine d'Urgence**,
la **Société Française d'Anesthésie-Réanimation et médecine péri-opératoire**
du **Groupe d'intérêt en Hémostase Péri-opératoire**
et **Société Française de Thrombose et d'Hémostase**

Recommandations sur la gestion de l'anticoagulation dans un contexte d'urgence Guidelines on the Management of Anticoagulant in Emergency Setting 2024

Texte validé par la Commission des Référentiels de la SFMU le 10 novembre 2023 et par le Comité des Référentiels Cliniques de la SFAR le 10 novembre 2023, le Conseil d'Administration de la SFMU le 6 décembre 2023 et le Conseil d'administration SFAR le 9 janvier 2024.

Auteurs : Delphine Douillet, Alexandre Godon, Geoffroy Rousseau, Stéphanie Ruiz, Fanny Bounes, Emmanuel De Maistre, Delphine Garrigue, Isabelle Gouin, Yves Gruel, Julien Lanoiselée, Frédéric Lapostolle, Dominique Lasne, Alexandre Mansour, Anne-Céline Martin, Mikaël Mazighi, Patrick Mismetti, Thomas Mounneh, Farès Moustafa, Andrea Penalzoza, Stéphanie Rouillet, Pierre-Marie Roy, Virginie Siguret, Jeannot Schmidt, Charles Tacquard, Karim Tazarourte, Paul Zufferey, Philippe Nguyen, Anne Godier.

Coordonnateurs d'experts :

Geoffroy Rousseau (SFMU), Alexandre Godon (SFAR), Philippe Nguyen (SFTH)

Organisateurs :

Delphine Douillet (SFMU), Stéphanie Ruiz (SFAR), Anne Godier (GIHP)

Experts de la SFMU :

Delphine Douillet, Frédéric Lapostolle, Thomas Mounneh, Farès Moustafa, Andrea Penalzoza, Geoffroy Rousseau, Pierre-Marie Roy, Jeannot Schmidt, Karim Tazarourte.

Experts de la SFAR :

Fanny Bounes, Delphine Garrigue, Alexandre Godon, Alexandre Mansour, Stéphanie Rouillet, Charles Tacquard, Julien Lanoiselée, Paul Zufferey

Experts du GIHP :

Emmanuel De Maistre, Anne Godier, Yves Gruel, Dominique Lasne, Anne-Céline Martin, Mikaël Mazighi, Patrick Mismetti.

Experts de la SFTH :

Isabelle Gouin, Philippe Nguyen, Virginie Siguret

Groupes de Lecture :

Comité des Référentiels cliniques de la SFMU : Jérémy Guenezan (Président), Delphine Douillet (Secrétaire), Jean-Baptiste Bouillon, Pierre Catoire, Richard Chocron, Xavier Dubucs, Cédric Gil-Jardine, Maxime Jonchier, Pierrick Le Borgne, Nicolas, Peschanski, Geoffroy Rousseau, Barbara Villoing, Nadia Tiberti, Yann-Erick Claessens, Roger Kadji-Kalabang, Markarian Thibaut.

Conseil d'Administration de la SFMU : Sandrine Charpentier (Présidente), Dominique Savary (Vice-président), Catherine Pradeau (Secrétaire Général), Patricia Jabre (Secrétaire générale adjointe), Jean-Paul Fontaine (Trésorier), Anthony Chauvin (Trésorier adjoint), Tahar Chouhied, Florence Dumas, Olivier Mimoz, Yann Penverne, Patrick Ray, Nicolas Termoz-Masson, Youri Yordanov.

Comité des Référentiels cliniques de la SFAR : Marc Garnier (Président), Alice Blet (Secrétaire), Anaïs Caillard, Hélène Charbonneau, Isabelle Constant, Hugues de Courson, Marc-Olivier Fischer, Denis Frasca, Matthieu Jabaudon, Daphné Michelet, Maxime Nguyen, Stéphanie Ruiz, Michaël Vourc'h.

Conseil d'Administration de la SFAR : Pierre Albaladejo (Président), Jean-Michel Constantin (1er vice-président), Marc Léone (2ème vice-président), Karine Nouette-Gaulain (secrétaire générale), Frédéric Le Saché (secrétaire général adjoint), Marie-Laure Cittanova (trésorière), Isabelle Constant (trésorière adjointe), Julien Amour, Hélène Beloeil, Valérie Billard, Marie-Pierre Bonnet, Julien Cabaton, Vincent Collange, Evelyne Combettes, Marion Costecalde, Violaine D'Ans, Laurent Delaunay, Delphine Garrigue, Pierre Kalfon, Olivier Joannes-Boyau , Frédéric Lacroix, Jane Muret, Olivier Rontes, Nadia Smail.

Conflits et liens d'intérêts des experts SFMU au cours des cinq années précédant la date de validation par le CA de la SFMU.

Delphine Douillet : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

Geoffroy Rousseau : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

Frédéric Lapostolle : Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Mundipharma, Novabiomedical, Sern, Teleflex.

Thomas Moumneh : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

Farès Moustafa : Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Leopharma, Pfizer and LFB.

Andrea Penalosa: Daiichi, Sanofi, BMS-Pfizer, Boehringer, Leo Pharma, Aventis, bayer.

Pierre-Marie Roy : Pfizer, Sanofi aventis France, Viatrix Santé, Bristol Myers squibb, Re-Imagine Health Agency, Bayer Healthcare SAS, Aspen France, Boehringer Ingelheim France.

Jeannot Schmidt: Pfizer SAS, Viatrix Santé, Bristol-Myers squibb, Bayer Health care SAS, Boehringer Ingelheim France.

Karim Tazarourte: pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

Conflits et liens d'intérêts des experts SFAR au cours des cinq années précédant la date de validation par le CA de la SFAR.

Fanny Bounes : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

Delphine Garrigue : LFB, Octapharma, Chugai, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Astra zeneca

Alexandre Godon : BMS-Pfizer, Sanofi

Alexandre Mansour : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

Stéphanie Roulet : Bayer HealthCare, BMS-Pfizer, CSL Behring, LFB, MSD, Sanofi

Charles Tacquard : Sanofi, BMS/Pfizer, LFB

Julien Lanoiselée : Sanofi

Paul Zufferey : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

Stéphanie Ruiz : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

Conflits et liens d'intérêts des experts GIHP au cours des cinq années précédant la date de validation par le CA de la SFMU.

Anne Godier : Aguetant, Alexion, Bayer Healthcare, BMS-Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, CSL Behring, LFB, Octapharma, Stago, Viatrix

Emmanuel De Maistre : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

Yves Gruel : Octapharma, Stago, Sanofi, BMS

Dominique Lasne : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

Anne-Céline Martin : Alliance BMS-Pfizer, Bayer, Boehringer Ingelheim

Mikaël Mazighi : Acticor Biotech, Boehringer Ingelheim.

Patrick Mismetti : Aspen, Sanofi, Pfizer, Leo Pharma

Conflits et liens d'intérêts des experts SFHT au cours des cinq années précédant la date de validation par le CA de la SFMU.

Isabelle Gouin : Aguetant, Bayer, BMS-Pfizer, Leo-Pharma, LFB, Sanofi, Viatrix

Virginie Siguret : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

Philippe Nguyen : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE

SOMMAIRE

Résumé	Page 7
Abréviations.....	Page 9
Introduction, Définitions, Objectifs.....	Page 10
Méthodes.....	Page 11
Champ 1 : Place de la biologie pour déterminer la prise d'anticoagulants.....	Page 14
Champ 2 : Gestion d'une hémorragie sous anticoagulant.....	Page 17
Champ 3 : Gestion des surdosages asymptomatiques.....	Page 38
Champ 4 : Gestion des procédures invasives non programmées sous anticoagulant.....	Page 45
Champ 5 : Thrombolyse pour un accident vasculaire cérébral ischémique sous anticoagulant....	Page 68

RESUME

Objectif : La Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) et la Société Française de Thrombose et d'Hémostase (SFHT) ont collaboré pour proposer un référentiel sur la gestion des anticoagulants dans un contexte d'urgence.

Conception : Un groupe composé d'experts français et belges des Sociétés Françaises de Médecine d'Urgence (SFMU), d'Anesthésie-Réanimation (SFAR), du Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) et de la Société Française de Thrombose et d'Hémostase (SFHT) a été réuni. D'éventuels conflits d'intérêts ont été officiellement déclarés dès le début du processus d'élaboration des recommandations et ce dernier a été conduit indépendamment de tout financement de l'industrie. Les auteurs ont suivi la méthodologie GRADE (*"Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation"*) pour évaluer le niveau de preuve de la littérature.

Méthodes : Cinq champs ont été définis : 1) Place de la biologie pour déterminer la prise d'anticoagulants ; 2) Gestion d'une hémorragie sous anticoagulant ; 3) Gestion des surdosages asymptomatiques et ; 4) Gestion des procédures invasives non programmées sous anticoagulant et 5) Thrombolyse pour un accident vasculaire cérébral ischémique sous anticoagulant . Pour chaque champ, l'objectif des recommandations était de répondre à un certain nombre de questions formulées par les experts selon le modèle PICO (*"Population, Intervention, Comparison, Outcome"*). A partir de ces questions, une recherche bibliographique extensive à partir de 1990 a été réalisée en utilisant des mots clés prédéfinis selon les recommandations PRISMA. La qualité des données a été analysée selon la méthode GRADE. Les recommandations ont été formulées selon la méthode GRADE, puis votées par tous les experts selon la méthode GRADE grid.

Résultats : Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 103 recommandations concernant 21 questions. Après deux tours de votes et plusieurs amendements, un accord fort a été obtenu pour 97 recommandations. Parmi ces recommandations, 19 ont un niveau de preuve élevé (19 GRADE 1), 35 ont un niveau de preuve faible (35 GRADE 2) et 48 sont des avis d'experts. Enfin, pour 1 question, aucune recommandation n'a pu être formulée.

Conclusion : Un accord fort a été obtenu parmi les experts afin de fournir des recommandations visant à permettre aux cliniciens une prise en charge actualisée des patients sous anticoagulants dans un contexte d'urgence.

Mots clés : Anticoagulation, saignement, procédure invasive, urgence, anesthésie.

ABSTRACT

Objective: The Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), the Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), the Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) and the Société Française de Thrombose et d'Hémostase (SFHT) have collaborated to propose a set of guidelines on the management of anticoagulants in the emergency context.

Design: A group of French and Belgian experts from the French Societies of Emergency Medicine (SFMU), Anaesthesia and Intensive Care (SFAR), the working group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Society of Thrombosis and Haemostasis (SFHT) was convened. Any potential conflicts of interest were officially declared at the start of the recommendations development process, which was conducted independently of any industry funding. The authors used the GRADE ("Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation") methodology to assess the level of evidence in the literature.

Methods: Five areas were defined: 1) The role of biology in determining anticoagulant use and the level of anticoagulation; 2) Management of haemorrhage on anticoagulants; 3) Management of asymptomatic overdoses; 4) Management of unscheduled invasive procedures on anticoagulants; and 5) Thrombolysis for ischaemic stroke on anticoagulants. For each field, the aim of the recommendations was to answer a certain number of questions formulated by the experts according to the PICO model ("Population, Intervention, Comparison, Outcome"). On the basis of these questions, an extensive bibliographic search from 1990 onwards was carried out using predefined key words according to the PRISMA recommendations. Data quality was analysed using the GRADE method. Recommendations were formulated using the GRADE method, then voted on by all the experts using the GRADE grid method.

Results: The experts' summary work and the application of the GRADE method resulted in 103 recommendations concerning 21 questions. After two rounds of voting and several amendments, strong agreement was reached on 97 recommendations. Of these recommendations, 19 have a high level of evidence (19 GRADE 1), 35 have a low level of evidence (35 GRADE 2) and 48 are expert opinions. Finally, for 1 question, no recommendation could be made.

Conclusions: There was strong agreement among the experts to provide recommendations to enable clinicians to provide up-to-date management of patients on anticoagulants in an emergency setting.

Keywords: Anticoagulation, bleeding, invasive procedure, emergency, anesthesia.

ABREVIATIONS

[anticoagulant] : concentration en anticoagulant

Anti-Xa : anti facteur X activé

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamine K

AOD : anticoagulant oral direct

CCP : concentrés de complexe prothrombinique

ClCr : clairance de la créatinine

EBMD : examens de biologie médicale délocalisée

EP : embolie pulmonaire

EVEV : évènement thromboembolique veineux

HNF : héparine non fractionnée

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

INR : international normalized ratio

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

IV : intraveineux

PO : per os

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SC : sous-cutané

TP : taux de prothrombine

TCA : temps de céphaline avec activateur

TT : temps de thrombine

TVP : thrombose veineuse profonde

UI : unités internationales. Pour les CCP, les UI sont exprimées en unité de facteur IX

INTRODUCTION

En raison de l'augmentation de l'utilisation des anticoagulants dans la population ces dernières années, la prise en charge de ces patients est devenue une pratique quotidienne. Cela concerne majoritairement les patients âgés. Tous les traitements anticoagulants augmentent le risque hémorragique. Ces recommandations traitent de la prise en charge en contexte d'urgence des patients traités par anticoagulants, ce qui inclut l'identification biologique d'un traitement anticoagulant, la prise en charge des hémorragies, des surdosages asymptomatiques, des procédures invasives des patients traités par anticoagulants, ainsi que les indications de la thrombolyse en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique. Ces recommandations concernent les anticoagulants oraux incluant les antivitamines K (AVK), les anticoagulants oraux directs (AOD) dont le dabigatran (AOD anti-IIa), le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban (AOD anti-Xa) ; et les anticoagulants parentéraux (héparines de bas poids moléculaire (HBPM), héparine non fractionnée (HNF) et fondaparinux).

Ces recommandations n'abordent ni les anticoagulants utilisés de façon peu fréquente en milieu hospitalier (type : danaparöide, argatroban...), ni les agents antiplaquettaires, ni la gestion des anticoagulants pour les gestes invasifs programmés (ex : endoscopie ou chirurgie programmée). Les indications et modalités d'anticoagulation à dose curative par pathologie ne seront pas reprises car ayant fait l'objet de recommandations spécifiques en fonction des indications.

OBJECTIF DES RECOMMANDATIONS

L'objectif de ces Recommandations Formalisées d'Experts est de produire un cadre facilitant la prise de décision pour la gestion de l'anticoagulation dans un contexte d'urgence. Cinq champs de recommandations, correspondant à des contextes cliniques spécifiques, ont été définis. Les règles de base des bonnes pratiques médicales universelles en médecine d'urgence, anesthésie, réanimation et biologie étant considérées comme connues, elles ont été exclues de ces recommandations ; ces dernières se focalisant sur les éléments spécifiques de la prise en charge de la gestion de l'anticoagulation dans un contexte d'urgence.

METHODES

Organisation générale

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la SFMU, SFAR et le GIHP en collaboration avec la SFHT. Chaque expert a rempli une déclaration de conflits d'intérêts. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les objectifs de ces recommandations et la méthodologie utilisée. Les différents champs d'application de ces RFE et les questions à traiter ont ensuite été définis par le comité d'organisation, puis modifiés et validés par les experts. Les questions ont été formulées selon un format PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) après une première réunion du groupe d'experts. Dans les cas où les critères de jugement étaient les mêmes pour le champ considéré, ils n'ont pas été répétés à chaque formulation de recommandation. Si le critère de jugement différait, il était alors cité dans la recommandation.

Champ des recommandations

Les recommandations formulées concernent 5 champs :

- Champ 1 : Place de la biologie pour déterminer la prise d'anticoagulants
- Champ 2 : Gestion d'une hémorragie sous anticoagulant
- Champ 3 : Gestion des surdosages asymptomatiques
- Champ 4 : Gestion des procédures invasives non programmées sous anticoagulant
- Champ 5 : Thrombolyse pour un accident vasculaire cérébral ischémique sous anticoagulant

Une recherche bibliographique extensive de 1990 à 2023 était réalisée à partir des bases de données (MEDLINE, Prospero (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO) et www.clinicaltrials.gov, EMBASE, SCOPUS, Cochrane), par les experts pour chaque champ d'application, selon la méthodologie Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA pour les revues systématiques).

Ont été inclus dans l'analyse :

- 1) les méta-analyses, essais contrôlés randomisés, essais prospectifs non randomisés, cohortes rétrospectives, séries de cas et case-reports ;
- 2) conduites chez les patients recevant un traitement anticoagulant ;
- 3) traitant de la prise en charge en urgence

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE® (*Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*). Cette méthode permet, après une analyse qualitative et quantitative de la littérature, de déterminer séparément la qualité des preuves, et donc de donner une estimation de la confiance que l'on peut avoir de l'analyse quantitative et un niveau de recommandation. Un niveau de preuve a été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude, de la cohérence des résultats

entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'analyse de coût et de l'importance du bénéfice.

Les critères de jugement ont été définis en amont de la façon suivante :

- **critères de jugement majeurs** : mortalité (importance 9), hémorragies évaluées par le volume de saignement (importance 8), nécessité de transfusions (importance 7),
- **critères de jugement secondaires** : complications thrombotiques (importance 6), pronostic neurologique (importance 5), concentration de l'anticoagulant circulant (importance 4).

Les recommandations ont ensuite été formulées en utilisant la terminologie des RFE de la SFMU et de la SFAR :

- Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » : GRADE 1 « il est recommandé de faire... », « il n'est pas recommandé de faire... ».
- Un niveau global de preuve modéré ou faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » : GRADE 2 « il est probablement recommandé de faire... », « il n'est probablement pas recommandé de faire... ».
- Lorsque la littérature était très faible ou inexistante, la question pouvait faire l'objet d'une recommandation sous la forme d'un avis d'expert : Avis d'experts « les experts suggèrent... » ou « les experts suggèrent de ne pas faire ».

Les propositions de recommandations ont été présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Chaque recommandation a alors été évaluée par chacun des experts et soumise à une cotation individuelle à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La force de la recommandation est déterminée en fonction de cinq facteurs clés et validée par les experts après un vote, en utilisant la méthode GRADE Grid :

- Estimation de l'effet : plus il est important, plus probablement la recommandation sera forte ;
- Le niveau global de preuve : plus il est élevé, plus probablement la recommandation sera forte ;
- La balance entre effets désirables et indésirables : plus celle-ci est favorable, plus probablement la recommandation sera forte ;
- Les valeurs : en cas d'incertitude de l'estimateur ou de grande variabilité de son écart-type, la force de la recommandation sera probablement plus faible ;
- La préférence : doivent être obtenues au mieux auprès des personnes concernées (patient, médecin, décisionnaire).

Pour valider une recommandation, au moins 70 % des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20 % d'entre eux exprimaient une opinion contraire. En l'absence de validation d'une ou de plusieurs recommandation(s), celle(s)-ci étai(en)t reformulée(s) et, de nouveau soumise(s) à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus. Si les recommandations n'avaient pas obtenu un nombre suffisant d'opinions favorables et/ou obtenu un nombre trop élevé d'opinions défavorables, elles n'étaient pas éditées. Si une courte majorité des experts étaient d'accord avec la recommandation et plusieurs experts n'avaient pas d'opinion ou y étaient opposés, les recommandations obtenaient un accord faible. Enfin, si la grande majorité des experts était d'accord avec la recommandation et une minorité des experts n'avait pas d'opinion ou y était opposée, les recommandations obtenaient un accord fort. Les avis d'experts, exprimant par définition un consensus entre les experts en l'absence de littérature suffisamment forte pour grader ces recommandations, devaient nécessairement obtenir un accord fort (i.e. au moins 70% d'opinions allant dans la même direction). Certains avis d'experts ont été repris d'anciennes recommandations sans modifications, aucun élément scientifique nouveau ne justifiant de modifier les avis des experts.

RESULTATS

Champs des recommandations

Les experts ont consensuellement décidé lors de la première réunion d'organisation de ces RFE, de traiter 21 questions réparties en 5 champs.

Synthèse des résultats

Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 103 recommandations. Après 2 tours de cotation et quelques amendements, un accord fort a été obtenu pour 97 recommandations. Parmi ces recommandations, 19 ont un niveau de preuve élevé (19 GRADE 1), 35 ont un niveau de preuve modéré à faible (35 GRADE 2) et 48 sont des avis d'experts. Enfin, pour 1 questions, aucune recommandation n'a pu être formulée.

La SFMU, la SFAR, le GIHP, la SFTH incitent tous les médecins urgentistes, anesthésistes-réanimateurs et les biologistes à se conformer à ces RFE pour optimiser la qualité des soins dispensés aux patients.

Cependant, chaque praticien doit exercer son propre jugement dans l'application de ces recommandations, en prenant en compte son expertise et les spécificités de son établissement, pour déterminer la méthode d'intervention la mieux adaptée à l'état du patient dont il a la charge.

CHAMP 1. Place de la biologie pour déterminer la prise d'anticoagulants et le niveau d'anticoagulation

Question 1 : Chez un patient pris en charge en urgence, les examens de biologie permettent-ils de déterminer si le patient a pris des anticoagulants (traitement habituel ou intoxication), ainsi que le niveau d'anticoagulation ?

Experts : Alexandre Mansour (GIHP/SFAR, Rennes), Isabelle Gouin-Thibault (SFTH, Rennes), Dominique Lasne (GIHP/SFTH, Paris), Yves Gruel (GIHP/SFTH, Tours), Virginie Siguret (SFTH, Paris)

R1.1.1 – Chez un patient dont les informations relatives à la prise d'un traitement anticoagulant ne sont pas connues, les experts suggèrent que l'activité anti-Xa (HNF/HBPM) et le temps de thrombine (TT) soient évalués en plus de la mesure du TP/INR associé au TCA, pour exclure ou détecter la présence d'un anticoagulant en circulation.

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R1.1.2 – Chez un patient dont le traitement anticoagulant est connu, les experts suggèrent de réaliser les tests suivants pour évaluer le niveau d'anticoagulation :

- **AVK : INR ou examen de biologie médicale délocalisée (Point Of Care INR) ;**
- **HNF/HBPM/fondaparinux : activité anti-Xa avec calibration adaptée ;**
- **AOD : mesure de la concentration du médicament.**

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R1.1.3 – Les experts suggèrent de ne pas utiliser les tests viscoélastométriques pour dépister et identifier un anticoagulant en circulation ou déterminer le niveau d'anticoagulation.

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

Argumentaire :

Le TP, exprimé en % ou en INR (*International Normalized Ratio*), permet de dépister la prise d'un AVK et d'évaluer le niveau d'anticoagulation [1]. Il est, en revanche, instamment modifié par les AOD, qu'ils soient anti-Xa ou anti-IIa. Le TCA est sensible à l'héparine non fractionnée, son allongement est proportionnel à la concentration d'héparine, de façon dépendante du réactif. Le TCA n'est pas adapté à l'évaluation des HBPM, mais détecte la présence de tinzaparine (du fait de son activité anti-IIa) ; le TCA est très peu sensible au fondaparinux [2]. Il est instamment allongé par les AOD anti-Xa, alors qu'il est sensible aux AOD anti-IIa [1]. Ainsi, l'utilisation isolée ou combinée du TP (ou INR) et du TCA ne permet pas d'exclure, de dépister ou de quantifier les anticoagulants, à l'exception de la prise isolée d'AVK [3]. Le temps de thrombine (TT) est très sensible au dabigatran et à l'héparine non fractionnée, mais peu sensible aux HBPM, y compris aux concentrations curatives (à l'exception de la tinzaparine). Le TT peut ainsi être utilisé pour exclure la présence de l'HNF et du dabigatran (s'il est normal), mais ne permet pas d'en évaluer la concentration. La mesure de l'activité anti-Xa - calibrée à l'aide d'un étalonnage HNF ou HBPM - est très sensible à la présence d'un AOD anti-Xa (apixaban et rivaroxaban), ce qui en permet le dépistage, les seuils de sensibilité des réactifs et de sécurité hémostatique étant à définir [4, 5].

La méthode de référence de mesure des AOD est la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS), mais cette méthode est peu disponible. Des méthodes spécifiques permettent de déterminer la concentration de ces médicaments. Elles sont fondées sur la mesure de l'activité anti-Xa (calibration adaptée) pour l'apixaban et le rivaroxaban. Pour le dabigatran, la mesure de la concentration du médicament évalue son activité anti-IIa (par exemple, par un temps de thrombine dilué, un test chromogénique à l'écarine avec un étalonnage dédié). Ces mesures de concentration d'AOD sont

de plus en plus disponibles dans les laboratoires d'hémostase (souvent 24H sur 24). Ils sont adaptés à l'évaluation des seuils hémostatiques.

Les examens de biologie médicale délocalisée (EBMD) sont utilisables sans délai en situation d'urgence. Les EBMD mesurant l'INR sont sensibles aux AOD, mais leur sensibilité ne permet pas de détecter les faibles concentrations d'AOD, proches des seuils de sécurité hémostatique [6]. Les mêmes conclusions peuvent être tirées des études menées avec l'*Activated Clotting Time* (ACT ; Hemochron Signature Elite® cartouche *High range et low range*) [6]. Des EBMD permettant un dépistage ou une mesure spécifique des AOD sont en cours de développement mais non validés, à ce jour. Les tests viscoélastométriques mesurent des paramètres corrélés aux concentrations circulantes, mais ne sont pas sensibles aux faibles concentrations d'AOD et ne permettent pas d'en exclure la présence [7](tableau 1).

Bien qu'ils aient un réel intérêt dans la prise en charge des patients, en 2023 le dosage des AOD n'est pas remboursé.

Tableau 1. Influence des anticoagulants sur les examens biologiques.

	TP	INR	TCA	TT	anti-Xa*
AVK	↘↘↘	↗↗	↗	—	—
Rivaroxaban	↘↘	↗	↗	—	↗↗↗
Apixaban	— à ↘	— à ↗	— à ↗	—	↗↗↗
Dabigatran	↘	↗	↗↗	↗↗↗	—
HBPM	—	—	— à ↗↗	— à ↗↗	↗↗
Fondaparinux	—	—	—	—	↗↗
HNF	—	—	↗↗	↗↗	↗↗

* anti-Xa HBPM ou HNF avec un réactif dont le seuil de sensibilité aux AOD a été établi

Références

- [1] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral Anticoagulant Therapy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e44S-e88S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292>
- [2] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e24S-e43S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2291>
- [3] Shaw JR, Li N, Nixon J, et al. Coagulation assays and direct oral anticoagulant levels among patients having an elective surgery or procedure. J Thromb Haemost 2022;20:2953–2963. <https://doi.org/10.1111/jth.15901>
- [4] Brakta C, Stépanian A, Reiner P, et al. Practical Nomogram Predicting Apixaban or Rivaroxaban Concentrations from Low-Molecular-Weight Heparin Anti-Xa Values: Special Interest in Acute Ischemic Stroke Patients. J Stroke 2023;25:126–131. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.03034>
- [5] Mithoowani S, Moffat KA, Gupta A, et al. Low molecular weight heparin anti-Xa assays can identify patients with clinically important apixaban and rivaroxaban drug levels. Thromb Res 2022;215:1–4. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.05.005>
- [6] Ebner M, Birschmann I, Peter A, et al. Point-of-care testing for emergency assessment of coagulation in patients treated with direct oral anticoagulants. Crit Care 2017;21:32. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1619-z>

[7] Sahli SD, Castellucci C, Roche TR, et al. The impact of direct oral anticoagulants on viscoelastic testing – A systematic review. *Frontiers Cardiovasc Medicine* 2022;9:991675. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.991675>

CHAMP 2 : Gestion d'une hémorragie sous anticoagulant

Les experts distinguent les hémorragies graves et non graves selon la définition de l'HAS de 2008 relative aux antivitamines K. Ce classement conduit à une prise en charge initiale spécifique et peut évoluer au cours de celle-ci.

Une **hémorragie grave** chez un patient traité par anticoagulant est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- (i) hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels (compression, pansement, sonde de tamponnement...);
- (ii) 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 ;
- (iii) nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie... ;
- (iv) nécessité de transfusion de concentrés de globules rouges ;
- (v) localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne ou intraspinale, hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémorétropéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose, rupture d'anévrisme aortique, dissection aortique...

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

La **morbimortalité** associée à une hémorragie sous anticoagulant est définie par le volume de saignement, la transfusion de produits sanguins, le pronostic neurologique en cas d'hémorragie intracrânienne et le décès par hémorragie.

La prise en charge des hémorragies sous anticoagulant inclut des **mesures symptomatiques** (remplissage vasculaire, analgésie...), **hémostatiques** (compression d'une plaie, méchage d'une épistaxis, électrocoagulation ou clip endoscopique, embolisation radiologique, ligature chirurgicale...), et **étiologiques** (résection d'une tumeur hémorragique, traitement d'une hépatopathie responsable d'hémorragies digestives, correction d'une interaction médicamenteuse à l'origine d'un surdosage...).

Le terme « **antagonisation** » est utilisé lorsqu'un traitement interférant spécifiquement avec le mode d'action de l'anticoagulant est prescrit, soit en corrigeant le déficit en facteurs de coagulation induit, soit en inhibant l'action de l'anticoagulant (antidote) : par exemple, administration de CCP pour les AVK, administration d'idarucizumab pour le dabigatran.

Le terme « **réversion** » est utilisé comme un terme générique incluant l'antagonisation et l'amélioration de l'hémostase sans qu'un mécanisme spécifique ne soit en jeu : par exemple, administration de CCP pour les AOD anti-Xa.

Dans ce champ l'outcome sera principalement de réduire la morbimortalité.

Question 1 : Chez un patient traité par anticoagulant et présentant une hémorragie, quels sont les éléments communs de la prise en charge qui permettent de diminuer la morbimortalité ?

Experts : Frédéric Lapostolle (SFMU, Paris), Delphine Garrigue (SFAR/GIHP, Lille), Fanny Bounes (SFAR, Toulouse), Anne Godier (SFAR/GIHP, Paris).

R2.1.1 – Chez un patient traité par anticoagulant et présentant une <u>hémorragie grave</u>, les experts suggèrent de débiter en urgence une prise en charge incluant l'arrêt de l'anticoagulant, la prise en charge symptomatique, hémostatique et étiologique du saignement, la mesure du niveau d'anticoagulation et la réversion du traitement anticoagulant (cf algorithmes).
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R2.1.2 – Chez un patient traité par anticoagulant et présentant une <u>hémorragie intracrânienne ou un choc hémorragique</u>, il est recommandé de réverser le traitement anticoagulant sans attendre le résultat des tests biologiques, sauf s'il est disponible en quelques minutes.
GRADE 1 + (Accord fort)
R2.1.3 – Chez un patient traité par anticoagulant et présentant une <u>hémorragie non grave</u>, les experts suggèrent de débiter un traitement hémostatique par des moyens usuels quand cela est possible, sans réverser l'anticoagulation.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R2.1.4 – Chez un patient traité par anticoagulant et présentant une <u>hémorragie non grave</u>, les experts suggèrent que la prise en charge soit ambulatoire si l'hémorragie est rapidement contrôlée et si l'environnement médico-social du patient le permet, sans majorer le risque de resaignement.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R2.1.5 – Chez un patient traité par anticoagulant et présentant une <u>hémorragie, grave ou non grave</u>, il est probablement recommandé, en complément de l'enquête étiologique, de rechercher la cause de l'hémorragie et les facteurs de risque de surdosage ou d'accumulation en anticoagulant, incluant les comédications, une insuffisance rénale et/ou des contre-indications.
GRADE 2 + (Accord fort)
R2.1.6 – Il est probablement recommandé que des procédures organisationnelles pluridisciplinaires soient formalisées pour améliorer la rapidité et la qualité de prise en charge des patients traités par anticoagulant et présentant une hémorragie.
GRADE 2 + (Accord fort)
Argumentaire :
<p>Ces recommandations reprennent des éléments communs aux précédents référentiels [1,2]. En cas d'hémorragie sous anticoagulant, si un geste hémostatique est réalisable immédiatement (chirurgie, embolisation, endoscopie, tamponnement, compression...), celui-ci doit être réalisé, quel que soit le niveau d'anticoagulation, qu'il ait été décidé de réverser l'anticoagulant ou non [1-4]. La réversion ne doit pas retarder le geste hémostatique. Les gestes hémostatiques associés au traitement symptomatique de l'hémorragie suffisent souvent à contrôler l'hémorragie sans réversion [4].</p> <p>En parallèle, un faisceau d'arguments plaide pour une normalisation des paramètres biologiques d'hémostase sans délai en cas d'hémorragie grave, y compris si un traitement étiologique invasif est réalisé. L'efficacité de l'endoscopie en cas d'hémorragie digestive sous AVK est diminuée en cas d'INR élevé [5]. Le risque de mortalité est augmenté en l'absence de réversion biologique complète des AVK et AOD [6,7]. Pour les hémorragies graves sous AOD, ces données récentes associées à davantage de recul sur l'utilisation de l'idarucizumab et des CCP ont conduit les présentes recommandations à élargir les indications de réversion en comparaison aux précédents référentiels [2]. Dans le cas des hémorragies intracrâniennes et du choc hémorragique, la réversion doit être réalisée sans attendre le résultat des tests biologiques, sauf si</p>

disponible en quelques minutes [1]. Une organisation locale avec mise en place d'un circuit de mise à disposition rapide des résultats par le laboratoire et/ou l'utilisation d'un dispositif de biologie médicale délocalisée (par exemple point-of-care INR) doit être envisagée [8].

L'absence de reprise ou la reprise tardive de l'anticoagulation est associée à une augmentation des évènements thromboemboliques après hémorragie [9], plaidant pour un traitement visant à normaliser le plus rapidement l'hémostase et à traiter l'étiologie du saignement y compris par un geste invasif et ce, de façon à reprendre dès que possible une anticoagulation à dose curative.

Les hémorragies non graves sont les plus fréquentes. Leurs étiologies sont variées, conduisant à des prises en charge très différentes [4]. Leur traitement est le plus souvent uniquement conservateur et ne nécessite ni réversion de l'anticoagulation ni procédure invasive. Il inclut par exemple la compression digitale en cas d'épistaxis [10], la compression en cas de plaie, le bain de bouche à l'acide tranexamique ou la compression locale par une compresse imbibée d'acide tranexamique en cas de saignement gingival ou buccal [11], l'administration orale d'acide tranexamique en cas de métrorragies [12]. La prise en charge des hémorragies non graves comprend la recherche systématique d'un facteur de risque de surdosage ou d'accumulation en anticoagulant, incluant les comédications, l'insuffisance rénale et/ou des contre-indications. Elle peut être réalisée en ambulatoire si l'environnement médico-social du patient le permet [1].

Le respect des recommandations est associé à un meilleur pronostic (incluant une meilleure survie) en cas d'hémorragie grave sous anticoagulant [13].

Références

- [1] HAS. Prise en charge des surdosages 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] Albaladejo P, Pernod G, Godier A, et al., members of the French Working Group on Perioperative Haemostasis. 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;37:391-399
- [3] Van der Wall SJ, Lopes RD, Aisenberg J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal in the Management of Patients With Gastrointestinal Bleeding. *Circulation* 2019;139:748-756.
- [4] Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-62.
- [5] J.M. Peloquin, S.M. Seraj, L.Y. King, et al. Diagnostic and Therapeutic Yield of Endoscopy in Patients with Elevated INR and Gastrointestinal Bleeding, *Am J Med* 2016;129:628–634. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.11.030>.
- [6] J. Tan, P. MacCallum, N. Curry, et al. Correction of international normalised ratio in major bleeding related to vitamin K antagonists is associated with better survival: A UK study. *Thromb Res* 2021;197:153–159. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.11.011>.
- [7] T.J. Milling, S. Middeldorp, L. Xu, et al. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors, *Circulation* 2023;147:1026–1038. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057844>.
- [8] Boissier E, Sévin-Allouet M, Le Thuaut A, et al. A 2-min at 4500 g rather than a 15-min at 2200 g centrifugation does not impact the reliability of 10 critical coagulation assays. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(6):e118-e121. doi: 10.1515/cclm-2016-0670.
- [9] T.J. Milling, B. King, P. Yue, et al., on behalf of the ANNEXA-4 Investigators. Restart of Anticoagulant Therapy and Risk of Thrombosis, Rebleeding, and Death after Factor Xa Inhibitor Reversal in Major Bleeding Patients, *Thromb Haemost* 2021;121:1097–1106. <https://doi.org/10.1055/a-1400-6159>.
- [10] Société française d'ORL, Prise en charge de l'épistaxis de l'adulte. <https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/Prise-en-charge-des-epistaxis-adulte.pdf> (accessed May 2023)
- [11] Société française de chirurgie orale. Recommandations prise en charge d'un patient sous AVK nécessitant une chirurgie orale. https://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_avk.pdf (accessed May 2023)
- [12] Boonyawat K, O'Brien SH, Bates SM. How I treat heavy menstrual bleeding associated with anticoagulants. *Blood* 2017;130:2603-2609.
- [13] Tazarourte K, Riou B, Tremey B, et al., EPAHK study group. 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:R81.

Question 2 : Chez un patient traité par un anticoagulant et présentant une hémorragie, quelles sont les indications d'un traitement par acide tranexamique pour diminuer la morbidité ?

Experts : Jeannot Schmidt (SFMU, Clermont-Ferrand), Stéphanie Rouillet (SFAR, Paris), Paul Zufferey (SFAR, Saint-Etienne), Yves Gruel (GIHP/SFTH, Tours)

R2.2.1 – Chez un patient traité par un anticoagulant et présentant une hémorragie, quelle que soit sa gravité, il est recommandé d'administrer de l'acide tranexamique selon les mêmes indications qu'un patient non traité par anticoagulant.

GRADE 1 + (Accord fort)

Argumentaire :

Les anticoagulants et l'acide tranexamique agissent sur des cibles différentes. Il n'existe aucune donnée expérimentale suggérant que l'effet de l'acide tranexamique serait modifié par la présence d'anticoagulants [1].

L'acide tranexamique est efficace pour diminuer le volume de saignement, le recours à la transfusion, voire la mortalité dans un grand nombre d'indications [2]. Dans ses indications validées, comme par exemple le traumatisme sévère à risque hémorragique, la chirurgie cardiaque urgente ou l'hémorragie du post-partum [1,2], il reste proposé chez les patients sous anticoagulants, au même titre que chez les patients sans anticoagulants, malgré l'absence de preuve d'un bénéfice dans cette sous-population [3–4].

Dans les situations hémorragiques où l'acide tranexamique n'est pas efficace, il n'y a pas d'argument suggérant un effet différent chez les patients sous anticoagulants. En cas d'hémorragie digestive haute, l'étude HALT-IT a conclu à l'inefficacité de l'acide tranexamique en présence ou non d'un anticoagulant [5]. Dans le contexte de l'hémorragie cérébrale non traumatique chez les patients sous AOD, l'étude TICH-NOAC ne retrouve aucune efficacité de l'acide tranexamique sur la réduction de la progression de la taille d'hématome [6]. De plus, l'European Stroke Organisation ne recommande pas l'utilisation d'acide tranexamique pour les hémorragies cérébrales sous AVK [7].

En cas de survenue d'une épistaxis, l'administration intraveineuse d'acide tranexamique diminue le risque de récurrence hémorragique à 10 jours, que les patients soient ou non sous anticoagulants [8].

En stomatologie, il existe des arguments indirects pour l'utilisation curative de l'acide tranexamique, dans la mesure où la molécule a une efficacité dans la prévention des saignements lors des soins dentaires réalisés chez les patients sous anticoagulants [9].

L'acide tranexamique administré pour des menstruations abondantes est efficace dans la réduction du volume des pertes sanguines chez les femmes sans majoration du risque thromboembolique veineux [10]. Par extension, et par analogie avec ce qui se passe chez les patientes souffrant de pathologies de l'hémostase [11], l'hypothèse que l'acide tranexamique soit aussi efficace chez les patientes sous anticoagulants est vraisemblable [12–14] et fait l'objet d'un essai randomisé en cours [15].

Références

[1] Relke N, Chornenki NLJ, Sholzberg M. Tranexamic acid evidence and controversies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5. <https://doi.org/10.1002/rth2.12546>.

[2] 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* 2019;23:98. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3>.

[3] Alikhan R, Rayment R, Keeling D, Baglin T, Benson G, Green L, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J* 2014;31:163–8. <https://doi.org/10.1136/emermed-2012-201976>.

- [4] Grainger BT, Merriman E, Royle G, Eaddy N, Ockelford P, Young L. Real-world decision-making in the management of patients presenting with major bleeding on rivaroxaban: the Auckland regional experience. *Intern Med J* 2022;imj.15786. <https://doi.org/10.1111/imj.15786>.
- [5] Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, Akere A, Arribas M, Brenner A, et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1927–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30848-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30848-5).
- [6] Lyrer P et al. TICH-NOAC, a multi-centre, randomized, double blind, placebo-controlled trial evaluates the safety and efficacy of tranexamic acid in intracerebral haemorrhage associated with direct oral anticoagulants. : press presentation ESOC 2022.
- [7] Christensen H, Cordonnier C, Körv J, Lal A, Ovesen C, Purrucker JC, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J* 2019;4:294–306. <https://doi.org/10.1177/2396987319849763>.
- [8] Joseph J, Martinez-Devesa P, Bellorini J, Burton MJ. Tranexamic acid for patients with nasal haemorrhage (epistaxis). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004328.pub3>.
- [9] Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, van Galen KP. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012293.pub2>.
- [10] Bofill Rodriguez M, Dias S, Jordan V, Lethaby A, Lensen SF, Wise MR, et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;2023. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013180.pub2>.
- [11] Ray S, Ray A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010338.pub3>.
- [12] Schulman S. Less menorrhagia for women with VTE. *Blood* 2016;127:1378–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-692053>.
- [13] Boonyawat K, O'Brien SH, Bates SM. How I treat heavy menstrual bleeding associated with anticoagulants. *Blood* 2017;130:2603–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-797423>.
- [14] Samuelson Bannow B. Management of heavy menstrual bleeding on anticoagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020;2020:533–7. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000138>.
- [15] Hamulyák EN, Wiegers HMG, Scheres LJJ, Hutten BA, de Lange ME, Timmermans A, et al. Heavy menstrual bleeding on direct factor Xa inhibitors: Rationale and design of the MEDEA study. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:223–30. <https://doi.org/10.1002/rth2.12471>.

Question 3 : Chez un patient traité par AVK présentant une hémorragie, la détermination du niveau d'anticoagulation et l'antagonisation modifient-elles la prise en charge et le pronostic du patient ?

Experts : Thomas Moumneh (SFMU, Tours), Karim Tazarourte (SFMU, Lyon), Delphine Douillet (SFMU, Angers), Alexandre Godon (SFAR/GIHP, Grenoble), Charles Tacquard (SFAR/GIHP, Strasbourg), Anne Godier (SFAR/GIHP, Paris), Yves Gruel (GIHP/SFTH, Tours), Emmanuel De Maistre (GIHP/SFTH, Dijon), Dominique Lasne (GIHP/SFTH, Paris), Anne-Céline Martin (GIHP, Paris), Philippe Nguyen (SFTH, Reims).

R2.3.1 – Chez un patient traité par AVK présentant une hémorragie, les experts suggèrent d'utiliser l'algorithme suivant pour réduire la morbidité (figure 1) :

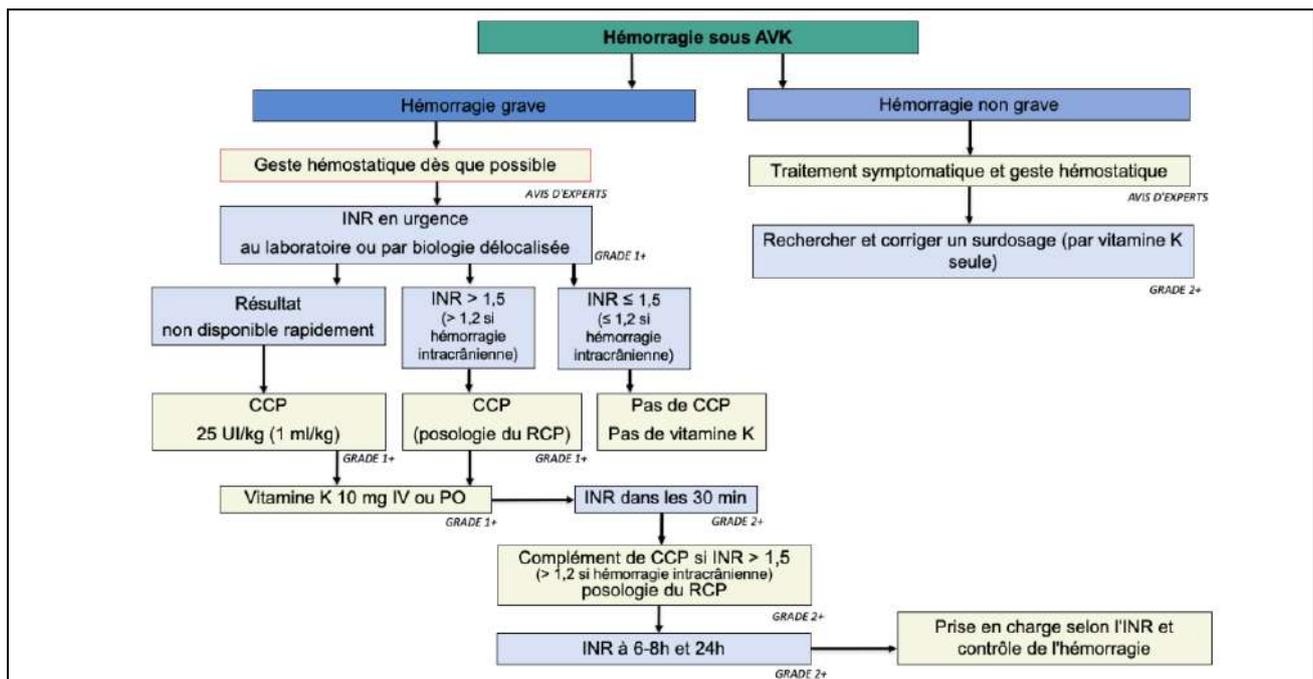


Figure 1

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R2.3.2 – Chez un patient traité par AVK présentant une hémorragie il est recommandé de mesurer l'INR, au laboratoire ou par biologie délocalisée. En cas d'hémorragie grave, la mesure ne doit pas retarder la mise en route du geste hémostatique.

GRADE 1+ (Accord fort)

R2.3.3 – Chez un patient traité par AVK présentant une hémorragie grave et présentant un INR > 1,5 (> 1,2 si hémorragie intracrânienne), il est recommandé d'arrêter le traitement anticoagulant et de l'antagoniser en urgence par l'administration de CCP (selon l'INR et le RCP du CCP utilisé, ou 25 UI/kg si l'INR n'est pas disponible rapidement) associés à 10 mg de vitamine K (IV ou PO).

GRADE 1+ (Accord fort)

R2.3.4 – Chez un patient traité par AVK présentant une hémorragie grave, il est probablement recommandé de contrôler l'INR dans les 30 minutes à 6-8 heures et à 24 heures après l'antagonisation, pour décider d'une administration supplémentaire de CCP.

GRADE 2+ (Accord fort)

R2.3.5 – Chez un patient traité par AVK présentant une hémorragie non grave, il est probablement recommandé de rechercher et corriger un surdosage uniquement par vitamine K (sans antagonisation par CCP), de débiter un traitement symptomatique, puis de réévaluer l'effet du traitement.

GRADE 2+ (Accord fort)

Argumentaire :

La prise en charge des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK avait été standardisée par les recommandations HAS de 2008 [1]. Depuis, l'analyse multivariée d'une cohorte française prospective de 822 patients traités par AVK et présentant une hémorragie grave a suggéré que l'antagonisation précoce des AVK par l'association CCP et vitamine K permettait de réduire par deux la mortalité, que l'on considère toutes les hémorragies ou uniquement les hémorragies intracrâniennes [2]. Le bénéfice de l'antagonisation des AVK sur la mortalité a aussi été retrouvé dans une étude britannique de cohorte ayant inclus 1771 patients traités par AVK et présentant une hémorragie grave [3]. Un essai randomisé ayant comparé CCP et

PFC pour antagoniser les AVK chez 202 patients pris en charge pour une hémorragie grave a montré une correction plus rapide de l'INR avec les CCP, sans différence néanmoins sur l'efficacité hémostatique [4]. Concernant les hémorragies digestives, l'analyse d'une cohorte de patients a suggéré que l'antagonisation par CCP permettait de mieux contrôler l'hémorragie active objectivée en endoscopie que par PFC [5]. Dans les hémorragies intracrâniennes, un essai randomisé incluant 50 patients traités par AVK a montré une supériorité des CCP sur les PFC pour réduire le délai de correction de l'INR et le risque d'expansion de l'hématome [6]. De fortes doses de PFC (supérieures à 30 mL/kg) sont nécessaires pour corriger l'INR [7]. L'ensemble de ces arguments justifient de ne pas utiliser les PFC pour antagoniser un traitement par AVK. L'antagonisation par CCP expose à un risque thrombotique estimé comme faible (environ 1,8%) [5]. Il est recommandé d'établir une procédure d'obtention des CCP avec la pharmacie et dans le respect de la traçabilité, incluant soit un circuit d'approvisionnement rapide, soit une réserve de quelques flacons de CCP dans les services hospitaliers concernés, notamment les services d'urgences, de réanimation et dans certains blocs opératoires.

Enfin, l'adaptation de la dose de CCP à l'INR permet de corriger plus souvent l'INR que l'administration d'une dose fixe, en particulier en cas de surdosage, ce qui rend nécessaire à la fois la mesure initiale de l'INR mais aussi l'INR post-antagonisation pour contrôler l'efficacité du traitement [8]. La mesure de l'INR par biologie délocalisée à partir d'un prélèvement capillaire (CoaguChek®, INR ratio®...) est fiable et permet de gagner du temps comparativement aux mesures en laboratoire. Le seuil de 1,5 est habituellement recommandé. Néanmoins, dans les hémorragies intracrâniennes, le seuil de 1,2 est proposé car il est associé à une moindre expansion de l'hématome [9]. L'INR doit être mesuré dans les heures suivants l'antagonisation car son rebond est associé à une augmentation des récurrences hémorragiques [10].

L'administration de vitamine K par voie intraveineuse permet une correction plus rapide de l'INR mais est associée à un risque de réaction anaphylactoïde (très rare, de l'ordre de 3/10 000) comparée à la vitamine K orale [11,12], cette dernière devant être privilégiée si possible.

En cas d'hémorragie non grave, il est proposé de rechercher et corriger un surdosage selon la même attitude qu'en cas de surdosage asymptomatique (cf R3.1.1 et figure 6). Néanmoins, dans certains cas d'hémorragie où un geste hémostatique n'est pas réalisable facilement (hématurie, hémoptysie...), si l'algorithme de la prise en charge du surdosage asymptomatique ne recommande pas de vitamine K (par exemple, INR à 5), il est proposé d'administrer 2 mg de vitamine K, après avoir pesé le rapport bénéfice/risque de cette administration. En particulier, un risque thrombotique particulièrement élevé (exemple : valve mécanique à haut risque) est à prendre en compte dans cette situation. L'administration de CCP n'a aucune place dans cette indication. Un contrôle rapproché de l'INR est alors nécessaire, ainsi que l'intégration du patient dans un parcours de soins incluant avis spécialisé et traitement étiologique du surdosage.

Références

- [1] HAS. Prise en charge des surdosages 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] Tazarourte K, Riou B, Tremey B, et al., EPAHK study group. 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:R81
- [3] Tan J, MacCallum P, Curry N, Stanworth S, Tait C, Morris JK, Green L. Correction of international normalised ratio in major bleeding related to vitamin K antagonists is associated with better survival: A UK study. *Thromb Res* 2021;197:153-159.
- [4] Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128:1234-43.
- [5] Karaca MA, Erbil B, Ozmen MM. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. *Am J Emerg Med* 2014;32:660-4.
- [6] Steiner T, Poli S, Griebel M, Hüsing J, Hajda J, Freiburger 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;15:566-73
- [7] Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol* 2006 Jul;126(1):133-9.

[8] Schwebach AA, Waybright RA, Johnson TJ. Fixed-Dose Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Vitamin K Antagonist Reversal: Does One Dose Fit All? *Pharmacotherapy* 2019;39:599-608.

[9] Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Jörg Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant Reversal, Blood Pressure Levels, and Anticoagulant Resumption in Patients With Anticoagulation-Related Intracerebral Hemorrhage. *JAMA* 2015;313(8):824-836

[10] Lindhoff-Last E, Birschmann I, Bidenharn AJ, et al., RADOA-Registry Investigators. Pharmacokinetics of Phenprocoumon in Emergency Situations-Results of the Prospective Observational RADOA-Registry (Reversal Agent Use in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonists Registry). *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15:1437.

[11] Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol* 2001;115:145-9.

[12] Britt RB, Brown JN. Characterizing the Severe Reactions of Parenteral Vitamin K1. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:5-12.

Question 4 : Chez un patient traité par dabigatran présentant une hémorragie, la détermination du niveau d'anticoagulation et l'antagonisation modifient-elles la prise en charge et le pronostic du patient ?

Experts : Thomas Moumneh (SFMU, Tours), Karim Tazarourte (SFMU, Lyon), Delphine Douillet (SFMU, Angers), Alexandre Godon (SFAR/GIHP, Grenoble), Charles Tacquard (SFAR/GIHP, Strasbourg), Anne Godier (SFAR/GIHP, Paris), Yves Gruel (GIHP/SFTH, Tours), Emmanuel De Maistre (GIHP/SFTH, Dijon), Dominique Lasne (GIHP/SFTH, Paris), Anne-Céline Martin (GIHP, Paris), Philippe Nguyen (SFTH, Reims).

R2.4.1 – Chez un patient traité par dabigatran et présentant une hémorragie, les experts suggèrent d'utiliser l'algorithme suivant pour réduire la morbidimortalité (figure 2) :

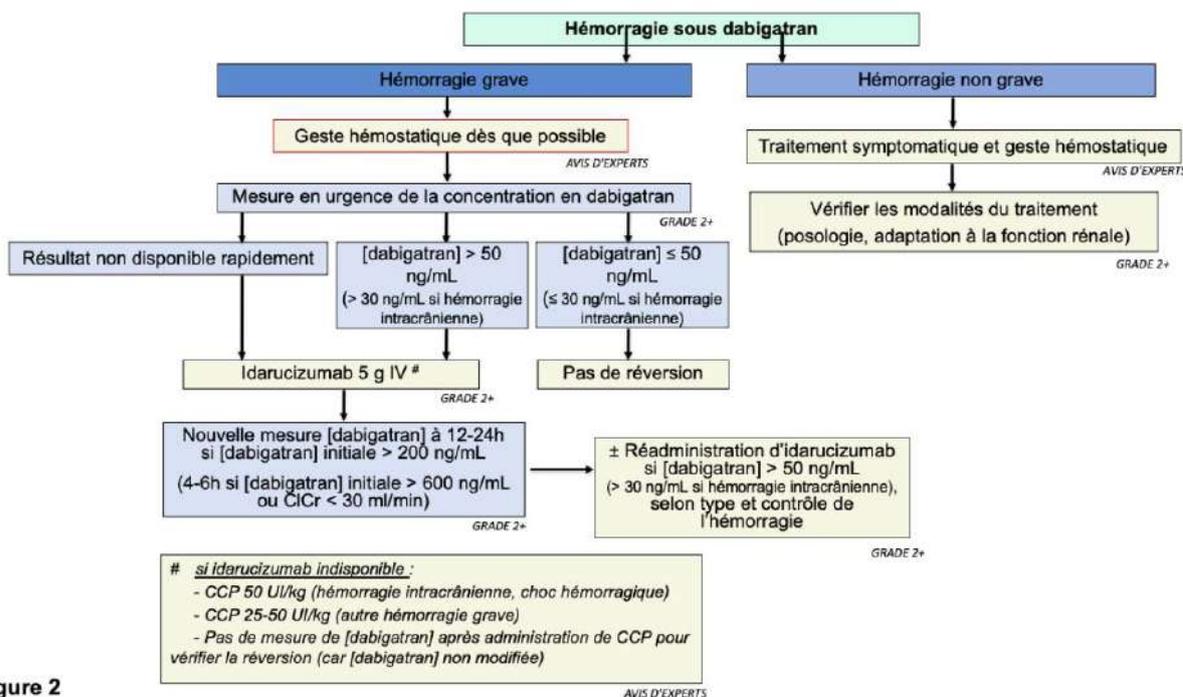


Figure 2

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R2.4.2 – Chez un patient traité par dabigatran et présentant une <u>hémorragie grave</u>, il est probablement recommandé de mesurer en urgence la concentration plasmatique en dabigatran pour déterminer le niveau d'anticoagulation.
GRADE 2+ (Accord fort)
R2.4.3 – Chez un patient traité par dabigatran et présentant une <u>hémorragie grave</u> et une concentration > 50 ng/mL (> 30 ng/mL si hémorragie intracrânienne), ou si la mesure de la concentration n'est pas disponible rapidement, il est probablement recommandé d'antagoniser le traitement anticoagulant en urgence par l'administration d'idarucizumab (5g IVL).
GRADE 2+ (Accord fort)
R2.4.4 – Chez un patient traité par dabigatran et présentant une <u>hémorragie grave</u>, il est probablement recommandé de contrôler la concentration en dabigatran 12 à 24 heures après administration d'idarucizumab si la concentration initiale était supérieure à 200 ng/mL pour dépister un effet rebond et discuter d'une nouvelle administration d'idarucizumab. Ce contrôle doit être plus précoce (4 à 6 heures) si la concentration initiale était supérieure à 600 ng/mL ou en cas de ClCr < 30 mL/min.
GRADE 2+ (Accord fort)
R2.4.5 – Chez un patient traité par dabigatran et présentant une <u>hémorragie grave</u>, si l'idarucizumab n'est pas disponible, les experts suggèrent d'administrer des CCP à la dose de 25-50 UI/kg (50 UI/kg en cas d'hémorragie intracrânienne).
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R2.4.6 – Chez un patient traité par dabigatran présentant une <u>hémorragie non grave</u>, il est probablement recommandé de débiter un traitement symptomatique sans administrer d'idarucizumab et de réévaluer les modalités du traitement anticoagulant (posologie, adaptation à la fonction rénale, comédications).
GRADE 2+ (Accord fort)
<p>Argumentaire :</p> <p>En cas d'hémorragie sous dabigatran, aucun essai randomisé n'a comparé une stratégie de réversion du dabigatran à l'absence de réversion.</p> <p>Les tests biologiques permettent de mesurer avec fiabilité la concentration plasmatique du dabigatran, mais leur valeur pronostique en cas de saignement n'est pas documentée. Toutefois, leur intérêt semble important pour la prise en charge des patients présentant une hémorragie, notamment pour guider l'antagonisation.</p> <p>L'idarucizumab, spécifique du dabigatran, est un anticorps monoclonal humanisé purifié, qui présente des similarités structurales avec la thrombine. Il se lie au dabigatran avec une affinité 300 fois supérieure à celle du dabigatran pour la thrombine humaine, neutralisant ainsi ses effets anticoagulants. L'étude RE-VERSE AD 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 intraveineux. 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, l'hémostase après antagonisation était jugée normale chez 93,4% des patients. Il est à noter que chez 8,3% des patients, la concentration en dabigatran était quasi indétectable à l'inclusion avec un temps d'écarine normal, l'administration d'idarucizumab étant alors inutile. Les limites de cette étude sont principalement le choix d'un critère de jugement biologique et non clinique, et l'absence de groupe contrôle [1]. Après administration d'idarucizumab, un rebond d'anticoagulation avec une recirculation de dabigatran sous forme libre, associé à une reprise de l'hémorragie, était observé chez plusieurs patients [2], en particulier ceux présentant une concentration initiale en dabigatran supérieure à 200 ng/mL [3]. Ce rebond était par ailleurs plus précoce lorsque la concentration initiale était supérieure à 600 ng/mL ou en cas d'insuffisance rénale sévère [4,5]. Par conséquent, une administration supplémentaire d'idarucizumab est justifiée si un rebond significatif est</p>

déte t  [6]. Au total, tenant compte du mécanisme d'action, l'efficacité biologique, et le profil de sécurité, l'idarucizumab à la dose unique de 5g IV est le traitement de première intention des hémorragies graves sous dabigatran. Etablir localement une procédure permet de disposer d'idarucizumab à tout moment, soit via la pharmacie selon un circuit d'approvisionnement rapide, soit en libre accès dans les services d'urgences, de réanimation et dans certains blocs opératoires (centralisation possible selon les besoins locaux). L'idarucizumab n'a pas été évalué dans les hémorragies non graves.

En cas d'indisponibilité de l'idarucizumab, il est proposé d'antagoniser le dabigatran par l'administration de CCP (cf. argumentaire R2.5 AOD anti-Xa). La survenue d' v nements thromboemboliques après administration d'idarucizumab et de CCP est comparable, de l'ordre de 4% [7].

Les hémorragies non graves sont fréquentes sous traitement par AOD [8] ; elles sont en général spontanément résolutives avec le traitement symptomatique et doivent faire vérifier les modalités du traitement [9].

Références

- [1] C.V. Pollack, P.A. Reilly, J. van Ryn, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis, *N Engl J Med* 2017;377:431-441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
- [2] S.J. Van der Wall, R.D. Lopes, J. Aisenberg, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal in the Management of Patients With Gastrointestinal Bleeding. *Circulation* 2019;139:748-756. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036710>.
- [3] N. Gendron, R. Chocron, P. Billoir, et al. Dabigatran Level Before Reversal Can Predict Hemostatic Effectiveness of Idarucizumab in a Real-World Setting. *Front Med* 2020;7:599-626. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.599626>.
- [4] S. Glund, K. Coble, D. Gansser, J. Stangier, K. Hoermann, C.V. Pollack, P. Reilly. Pharmacokinetics of idarucizumab and its target dabigatran in patients requiring urgent reversal of the anticoagulant effect of dabigatran, *J Thromb Haemost* 2019;17:1319-1328. <https://doi.org/10.1111/jth.14476>.
- [5] S. Glund, G. Gan, V. Moschetti, P. Reilly, M. Honickel, O. Grottke, J. Van Ryn, The Renal Elimination Pathways of the Dabigatran Reversal Agent Idarucizumab and its Impact on Dabigatran Elimination. *Clin Appl Thromb* 2018;24:724-733. <https://doi.org/10.1177/1076029618755947>.
- [6] I. Hegemann, C. Ganter, C.C. Widmer, M. Becker, D. M ller, D.R. Spahn, Ongoing redistribution of dabigatran necessitates repetitive application of idarucizumab, *Br J Anaesth* 2018;121:505-508. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.025>.
- [7] A. Gómez-Outes, P. Alcubilla, G. Calvo-Rojas, A.I. Terleira-Fernández, M.L. Suárez-Gea, R. Lecumberri, E. Vargas-Castrill n, Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2987-3001. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.061>.
- [8] Fantoni C, Bert  L, Galliazzo S, Pola R, Pomero F, Porfidia A, Porreca E, Valeriani E, Ageno W. Follow-up management of patients receiving direct oral anticoagulants. *Intern Emerg Med* 2021;16(3):571-580. doi: 10.1007/s11739-020-02433-w.
- [9] Khan F, Huang H, Datta YH. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42(4):573-8. doi: 10.1007/s11239-016-1410-z.

Question 5 : Chez un patient traité par AOD anti-Xa (rivaroxaban, apixaban ou edoxaban) présentant une hémorragie, la détermination du niveau d'anticoagulation et la réversion modifient-elles la prise en charge et le pronostic du patient ?

Experts : Thomas Moumneh (SFMU, Tours), Karim Tazarourte (SFMU, Lyon), Delphine Douillet (SFMU, Angers), Alexandre Godon (SFAR/GIHP, Grenoble), Charles Tacquard (SFAR/GIHP, Strasbourg), Anne Godier (SFAR/GIHP, Paris), Yves Gruel (GIHP/SFTH, Tours), Emmanuel De Maistre (GIHP/SFTH, Dijon), Dominique Lasne (GIHP/SFTH, Paris), Anne-Céline Martin (GIHP, Paris), Philippe Nguyen (SFTH, Reims).

R2.5.1 – Chez un patient traité par un AOD anti-Xa et présentant une hémorragie, les experts suggèrent d'utiliser l'algorithme suivant pour réduire la morbimortalité (figure 3) :

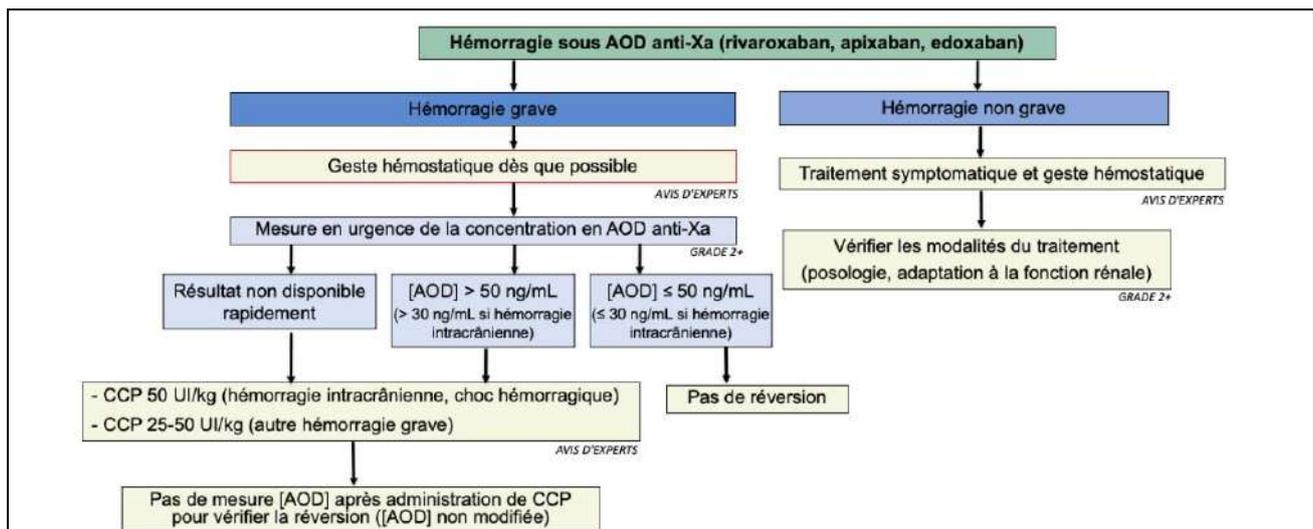


Figure 3

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R2.5.2 – Chez un patient traité par un AOD anti-Xa et présentant une hémorragie grave, il est probablement recommandé de mesurer en urgence la concentration plasmatique en AOD anti-Xa pour déterminer le niveau d'anticoagulation.

GRADE 2+ (Accord fort)

R2.5.3 – Chez un patient traité par un AOD anti-Xa et présentant une hémorragie grave et une concentration > 50 ng/mL (> 30 ng/mL si hémorragie intracrânienne), ou si la mesure de la concentration n'est pas disponible rapidement, les experts suggèrent de réverser le traitement anticoagulant en urgence par l'administration de CCP (25-50 UI/kg). La réversion doit être réalisée sans délai en cas d'hémorragie intracrânienne ou de choc hémorragique, par l'administration de CCP (50 UI/kg).

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R2.5.4 – Chez un patient traité par un AOD anti-Xa et présentant une hémorragie non grave, il est probablement recommandé de débiter un traitement symptomatique sans administrer de CCP et de contrôler les modalités du traitement anticoagulant (posologie, adaptation à la fonction rénale, comédications).

GRADE 2+ (Accord fort)

Argumentaire :

En cas d'hémorragie sous AOD anti-Xa, aucun essai randomisé n'a comparé une stratégie de réversion des inhibiteurs directs du facteur X activé (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) à l'absence de réversion. Il existe une association entre le niveau d'anticoagulation et les événements hémorragiques spontanés, notamment lorsque la concentration plasmatique en AOD anti-Xa est supérieure à 400 ng/mL [1,2]. En revanche, en cas d'hémorragie, aucune association entre le niveau d'anticoagulation et le pronostic de l'hémorragie n'a été documentée. Une analyse secondaire de l'essai ANNEXA-IV suggère néanmoins qu'une correction complète de l'anticoagulation par andexanet est associée à une meilleure survie dans un sous-groupe de patients, sans qu'un seuil de sécurité hémostatique ne soit identifié [3]. Le seuil de sécurité hémostatique en cas d'hémorragie n'est en effet pas clairement établi. Le seuil de 30 ng/mL est proposé pour les hémorragies intracrâniennes car proche de la limite de quantification au laboratoire, et censé correspondre à la disparition complète de l'effet anticoagulant après 3-4 demi-vies. Le seuil de 50 ng/mL est proposé pour les hémorragies d'autres localisations car il est associé à une incidence très faible d'hémorragies procédurales [4,5] et donc probablement non ou peu contributif à une hémorragie active.

L'andexanet alfa est un facteur X activé humain recombinant inactivé, ayant une forte affinité pour les inhibiteurs du facteur X activé (directs et antithrombine-dépendants). Il agit donc comme un leurre pour ces anticoagulants, formant avec eux un complexe réversible de courte durée. L'essai ANNEXA-IV a inclus 352 patients, principalement sous apixaban et rivaroxaban, présentant une hémorragie grave (intracrânienne dans 64% des cas). Après administration d'andexanet 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 scanographiques pour les hémorragies intracrâniennes). Il est à noter que, malgré l'administration d'andexanet, près d'un quart des patients conservaient une activité anti-Xa supérieure à 50 ng/mL pendant celle-ci et un rebond d'activité anti-Xa était observé après la fin de la perfusion. Par ailleurs, aucune corrélation entre l'activité anti-Xa et l'efficacité hémostatique n'a été retrouvée. La principale limite de cette étude est l'absence de groupe contrôle [6]. Enfin, l'andexanet n'est pas disponible en France en date du 06/01/2024.

En l'absence d'antidote spécifique disponible pour les inhibiteurs directs du facteur X activé, plusieurs travaux suggèrent une efficacité des CCP pour réverser leur effet anticoagulant. Une dose de 50 UI/kg est en effet capable de restaurer une hémostase biologique et clinique normale chez des volontaires sains soumis à une biopsie cutanée sous edoxaban [7]. L'efficacité des CCP en cas d'hémorragie grave sous rivaroxaban et apixaban est également suggérée par des cohortes observationnelles [8,9]. Une dose de 25 à 50 UI/kg, est proposée en dehors de l'hémorragie critique sur la base de ces cohortes où une dose fixe de 2000 UI était utilisée, puisque les études précliniques utilisaient des doses supérieures aux posologies utilisées (rivaroxaban 20 mg 2x/j) [7,10] et que la dose de 50 UI/kg est associée à une génération de thrombine supérieure à la normale [11]. De plus, le délai médian entre la dernière prise d'anticoagulant et la prise en charge médicale dans cette population est d'environ 12 heures [12] soit une demi-vie. Une dose de 50 UI/kg reste recommandée en cas d'hémorragie intracrânienne car associée à une meilleure efficacité hémostatique [13]. Une méta-analyse suggère par comparaison indirecte une efficacité des CCP similaire à celle de l'andexanet dans l'hémorragie intracrânienne, et une incidence d'évènements thrombotiques plus élevée avec l'andexanet alpha [14].

Un contrôle de la concentration de l'anticoagulant après administration de CCP n'est pas recommandé, celle-ci n'étant pas modifiée par l'administration de CCP. Par ailleurs, aucune donnée ne permet de recommander une administration supplémentaire de CCP après la première administration (à 25 ou 50 UI/kg). Celle-ci n'est probablement pas nécessaire, en raison d'une demi-vie du facteur X exogène plus longue (> 40 heures) que celle des AOD (environ 12 heures).

La survenue d'évènements thromboemboliques après administration de CCP est faible, de l'ordre de 4%, alors qu'elle semble nettement supérieure avec l'andexanet, de l'ordre de 10% [15].

Les hémorragies non graves sont fréquentes sous traitement par AOD [16], sont spontanément résolutes avec le traitement symptomatique et doivent faire vérifier les modalités du traitement [17].

Références

- [1] V. Bhagirath, J. Eikelboom, J. Hirsh, et al. Apixaban-Calibrated Anti-FXa Activity in Relation to Outcome Events and Clinical Characteristics in Patients with Atrial Fibrillation: Results from the AVERROES Trial. *TH Open* 2017;1:e139–e145. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613679>.
- [2] M. Suwa, I. Morii, M. Kino, Rivaroxaban or Apixaban for Non-Valvular Atrial Fibrillation — Efficacy and Safety of Off-Label Under-Dosing According to Plasma Concentration. *Circ J* 2019;83:991–999. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-1282>.
- [3] T.J. Milling, S. Middeldorp, L. Xu, et al. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation* 2023;147:1026–1038. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057844>.
- [4] J.D. Douketis, A.C. Spyropoulos, J. Duncan, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019;179:14–69. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2431>.
- [5] A. Kaserer, G.E. Kiavialaitis, J. Braun, et al. Impact of rivaroxaban plasma concentration on perioperative red blood cell loss, *Transfusion* 2020;60:197–205. <https://doi.org/10.1111/trf.15560>.
- [6] S.J. Connolly, M. Crowther, J.W. Eikelboom, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors *N Engl J Med* 2019;380:1326–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051>.

- [7] H. Zahir, K.S. Brown, A.G. Vandell, et al. Edoxaban Effects on Bleeding Following Punch Biopsy and Reversal by a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate. *Circulation* 2015;131:82–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445>.
- [8] A. Majeed, A. Ågren, M. Holmström. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130:1706–1712. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-782060>.
- [9] S. Schulman, P. Gross, B. Ritchie, et al., Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost* 2018;118:842–851. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636541>.
- [10] J.H. Levy, K.T. Moore, M.D. Neal. Rivaroxaban reversal with prothrombin complex concentrate or tranexamic acid in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2018;16:54–64. <https://doi.org/10.1111/jth.13894>.
- [11] D. Teissandier, F. Moustafa, A. Denaives, et al. Thrombin generation in real life bleeding patients on oral anticoagulants reversed (or not) with (activated) prothrombin complex concentrate. *Thromb Res* 2023;223:184–193. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.01.022>.
- [12] P. Albaladejo, C.-M. Samama, P. Sié, et al. Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants. *Anesthesiology* 2017;127:111–120. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001631>.
- [13] F. Ibarra, Review of Prothrombin Complex Concentrates Use in Apixaban and Rivaroxaban Associated Intracranial Hemorrhages. *J Pharm Pract* 2022;35:1012–1020. <https://doi.org/10.1177/08971900211015059>.
- [14] R. Chaudhary, A. Singh, R. Chaudhary, et al. Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2240145. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.40145>.
- [15] A. Gómez-Outes, P. Alcubilla, G. Calvo-Rojas, et al. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2987–3001. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.061>.
- [16] Fantoni C, Bertù L, Galliazzo S, et al. Follow-up management of patients receiving direct oral anticoagulants. *Intern Emerg Med* 2021;16(3):571-580. doi: 10.1007/s11739-020-02433-w.
- [17] Khan F, Huang H, Datta YH. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42(4):573-8. doi: 10.1007/s11239-016-1410-z.

Question 6 : Chez un patient traité par héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire présentant une hémorragie, la détermination du niveau d'anticoagulation et la réversion modifient-elles la prise en charge et le pronostic du patient ?

Experts : Thomas Moumneh (SFMU, Tours), Karim Tazarourte (SFMU, Lyon), Delphine Douillet (SFMU, Angers), Alexandre Godon (SFAR/GIHP, Grenoble), Charles Tacquard (SFAR/GIHP, Strasbourg), Anne Godier (SFAR/GIHP, Paris), Yves Gruel (GIHP/SFTH, Tours), Emmanuel De Maistre (GIHP/SFTH, Dijon), Dominique Lasne (GIHP/SFTH, Paris), Anne-Céline Martin (GIHP, Paris), Philippe Nguyen (SFTH, Reims).

R2.6.1 – Chez un patient traité par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire à dose curative et présentant une hémorragie, les experts suggèrent d'utiliser les algorithmes suivants pour réduire la morbimortalité (figures 4 et 5) :

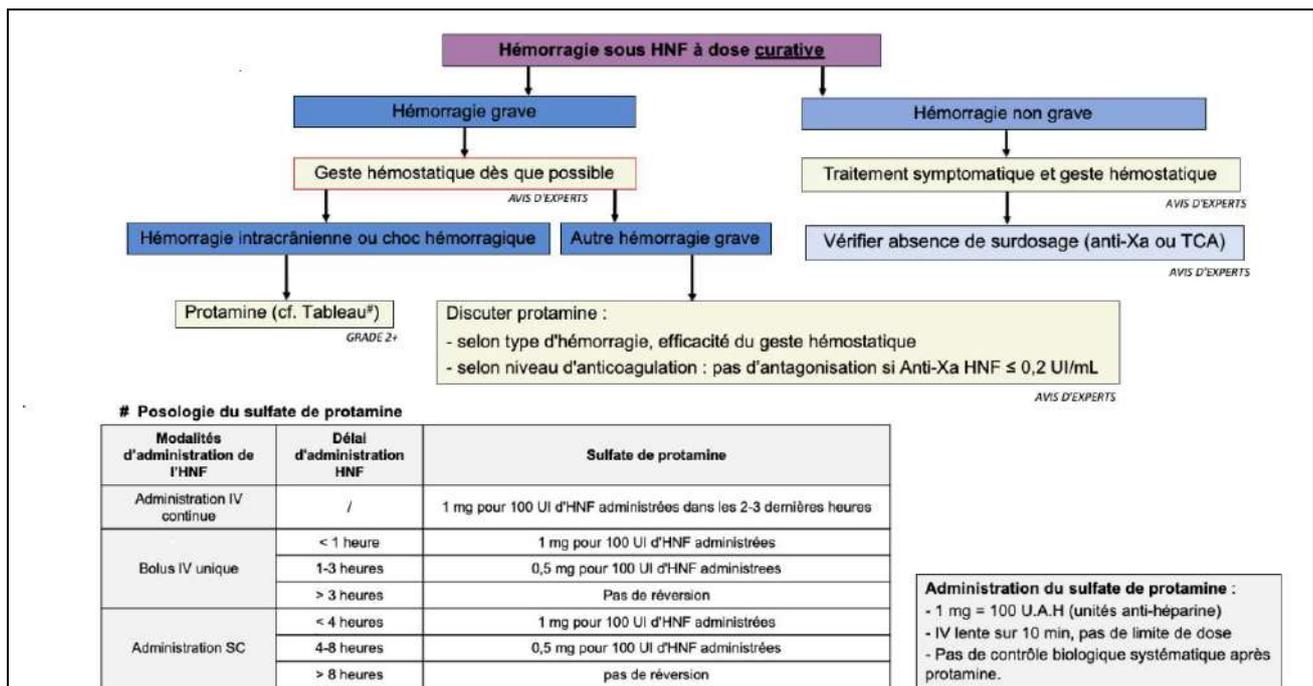


Figure 4

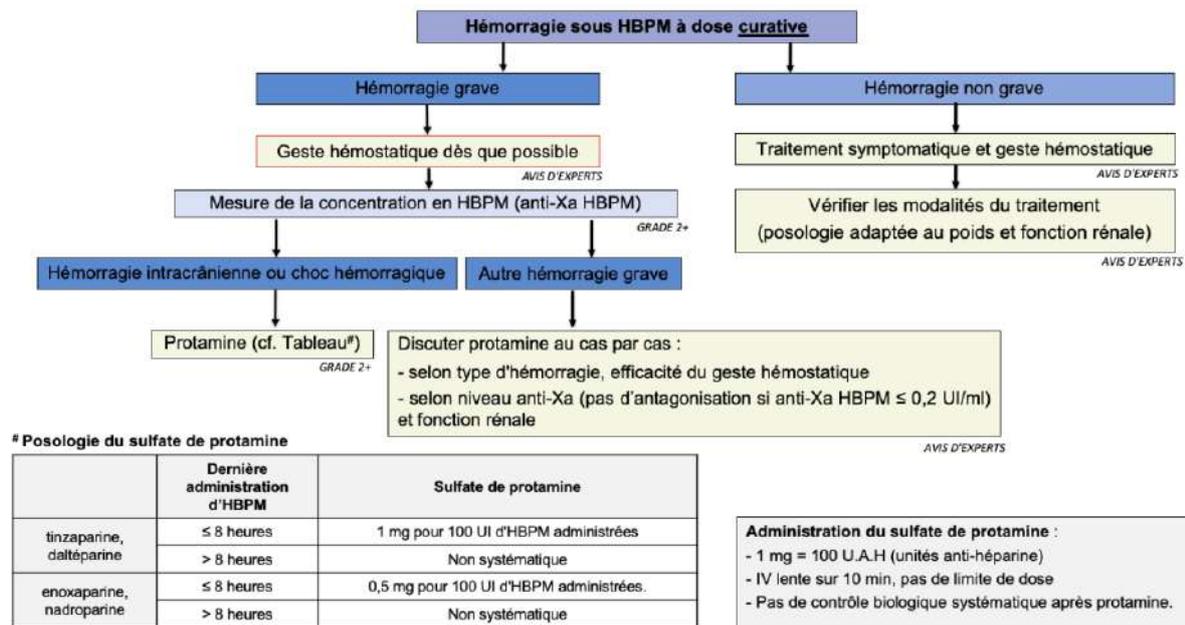


Figure 5

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R2.6.2 – Chez un patient traité par HNF à dose curative et présentant une hémorragie intracrânienne ou un choc hémorragique, il est probablement recommandé d'arrêter le traitement anticoagulant et de l'antagoniser en urgence par sulfate de protamine, en tenant compte de la dose administrée, de la voie d'administration et du délai d'administration de l'héparine.

GRADE 2+ (Accord fort)

R2.6.3 – Chez un patient traité par HNF à dose curative et présentant une hémorragie grave (hors hémorragie intracrânienne ou choc hémorragique), les experts suggèrent d'arrêter le traitement

anticoagulant et de discuter l'administration sulfate de protamine, en tenant compte de la dose administrée, de la voie d'administration et du délai d'administration de l'héparine.
AVIS d'EXPERTS (Accord fort)
R2.6.4– Chez un patient traité par HNF à dose curative et présentant une <u>hémorragie non grave</u>, les experts suggèrent de débiter un traitement symptomatique et de vérifier l'absence de surdosage par la mesure de l'activité anti-Xa ou du TCA.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R2.6.5 – Chez un patient traité par HBPM et présentant une <u>hémorragie grave</u>, il est probablement recommandé de mesurer en urgence l'activité anti-Xa pour déterminer le niveau d'anticoagulation.
GRADE 2+ (Accord fort)
R2.6.6 – Chez un patient traité par HBPM à dose curative et présentant une <u>hémorragie intracrânienne ou un choc hémorragique</u>, il est probablement recommandé d'arrêter le traitement anticoagulant et de l'antagoniser en urgence par sulfate de protamine, en tenant compte du type d'HBPM, de la dose administrée et du délai depuis la dernière administration.
GRADE 2+ (Accord fort)
R2.6.7 – Chez un patient traité par HBPM à dose curative et présentant une hémorragie grave (hors hémorragie intracrânienne ou choc hémorragique), les experts suggèrent d'arrêter le traitement anticoagulant et de discuter l'administration sulfate de protamine, en tenant compte du type d'HBPM, de la dose administrée et du délai depuis la dernière administration.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R2.6.8 – Chez un patient traité par HBPM à dose curative et présentant une <u>hémorragie non grave</u>, les experts suggèrent de débiter un traitement symptomatique et de vérifier l'adaptation du traitement anticoagulant au poids et à la fonction rénale.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R2.6.9 – Chez un patient traité par héparine (HNF ou HBPM) et présentant une hémorragie, les experts suggèrent de ne pas administrer de sulfate de protamine si l'activité anti-Xa est inférieure à 0,2 UI/mL.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
<p>Argumentaire :</p> <p>Les traitements par l'héparine non fractionnée (HNF) à doses dites curatives nécessitent un suivi biologique, en privilégiant la mesure de l'activité anti-Xa, en particulier en réanimation et en soins intensifs (zone thérapeutique : 0,3 – 0,7 UI/mL). La prise en charge d'une hémorragie sous HNF doit tenir compte de la courte demi-vie de l'HNF (60 à 120 minutes) et de son mode d'administration (bolus IV, perfusion IV continue ou injections sous-cutanées) [2,3]. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont utilisées sans suivi biologique. La prise en charge d'une hémorragie sous HBPM doit tenir compte du type d'HBPM utilisée, de sa posologie, du délai depuis la dernière administration et de la fonction rénale.</p> <p>Pour l'HNF, il existe une relation entre le niveau d'anti-Xa et le risque hémorragique [1], mais il n'y a pas de seuil bien établi. Dans les nomogrammes d'ajustement des posologies de l'héparine, le seuil de 1 UI/mL est retenu pour définir un surdosage (Tableau 2). Pour les HBPM, plusieurs travaux retrouvent une association entre les niveaux d'anti-Xa et la survenue d'évènements hémorragiques [4–6] mais aucune étude n'a montré d'association entre l'activité anti-Xa et le pronostic de l'hémorragie. Après plusieurs années d'utilisation sans surveillance biologique, des accidents hémorragiques ont été rapportés dans certaines populations à risque d'accumulation du médicament [7,8] ce qui a conduit à définir des seuils d'accumulation propres à chaque HBPM (Tableau 2). Ces seuils sont basés sur la mesure de l'anti-Xa (calibration HBPM) qui permet d'évaluer la concentration plasmatique d'une HBPM [9]. En revanche, l'effet anticoagulant propre à chaque HBPM n'est qu'imparfaitement corrélé à cette activité anti-Xa [10].</p>

Le sulfate de protamine neutralise complètement l'activité anticoagulante de l'HNF, 1 mg (= 100 unités anti-héparines U.A.H) neutralisant 100 UI d'HNF. Le sulfate de protamine neutralise l'activité anti-IIa des HBPM (d'où une normalisation du TCA et du temps de thrombine), mais ne neutralise que partiellement l'activité anti-Xa [11]. Du fait d'une composition différente en chaînes de bas poids moléculaires sulfatées, l'activité anti-Xa neutralisée par la protamine est variable selon l'HBPM : elle est supérieure à 80% pour la tinzaparine, 75% pour la dalteparine, 50% pour l'enoxyparine et la nadroparine, justifiant une dose de protamine différente selon l'HBPM considérée [12]. La dose de protamine à administrer doit être calculée rigoureusement pour éviter un surdosage en protamine qui pourrait générer un effet pro-hémorragique. L'administration de protamine s'effectue en IV lente (10 minutes), pour limiter les risques d'hypotension, bradycardie, anaphylaxie. La demi-vie courte de la protamine (7 minutes) peut expliquer un effet rebond de l'activité anticoagulante. Un bilan d'hémostase (TCA, anti-Xa, temps de thrombine) 15-30 minutes après administration de la protamine, ou en cas de récurrence hémorragique, peut alors être indiqué ; une vigilance particulière doit être apportée sur le réactif anti-Xa utilisé, la présence de sulfate de dextran dans le réactif étant associée à une surestimation de la valeur anti-Xa après administration de protamine [13].

En dehors de l'antagonisation en fin de chirurgie cardiaque avec CEC ou autre procédure sous HNF, l'utilisation du sulfate de protamine sera rarement nécessaire pour neutraliser l'HNF compte-tenu de la demi-vie courte de l'HNF (60 à 120 minutes). En cas d'hémorragie aiguë, la dose de protamine est à calculer en fonction de la dose d'HNF reçue et du mode d'administration de l'HNF.

Concernant les HBPM, aucune étude clinique n'a démontré un bénéfice clinique de l'utilisation de la protamine en cas d'hémorragie. Les données reposent sur des études biologiques, études animales et séries de cas [14]. L'administration de protamine est discutée au cas par cas, la posologie étant fonction du type d'HBPM, de sa posologie et du délai par rapport à l'injection.

Le seuil de sécurité hémostatique évalué par l'activité anti-Xa n'est pas connu. Les experts suggèrent de ne pas administrer de protamine si l'activité anti-Xa (HNF ou HBPM) est inférieure à 0,2 UI/mL, quelle que soit la gravité de l'hémorragie, cette valeur correspondant à la borne haute du niveau d'anticoagulation résiduel observé après dose prophylactique [15]. Une administration de protamine dans ce contexte pourrait être au contraire associée à un surrisque d'hémorragie [16,17].

Tableau 2. Seuils d'accumulation des héparines	
Molécule	Niveau en anti-Xa (UI/mL)
héparine non fractionnée	anti-Xa > 1,0
tinzaparine	anti-Xa > 1,5
enoxyparine	anti-Xa > 1,5
dalteparine	anti-Xa > 1,0
nadroparine	anti-Xa > 1,8

Références

- [1] W.R. Pitney. Annotation: Heparin therapy and its laboratory control. *Br J Haematol* 1970;18:499–502. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1970.tb00770.x>.
- [2] D.A. Garcia, T.P. Baglin, J.I. Weitz, M.M. Samama. Parenteral Anticoagulants. *Chest* 2012;141:e245-e435. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2291>.
- [3] J.A. Frontera, J.J. Lewin III, A.A. Rabinstein, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016;24:6–46. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0222-x>.
- [4] M.N. Levine, A. Planes, J. Hirsh, M. Goodyear, N. Vochelle, M. Gent. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparine low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1989;62:940–944.
- [5] C.C. May, S. Cua, K.S. Smetana, C.J. Powers. Supraprophylactic Anti-Factor Xa Levels Are Associated with Major Bleeding in Neurosurgery Patients Receiving Prophylactic Enoxaparin. *World Neurosurg* 2022;157:e357–e363. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.10.087>.

- [6] A. Berges, S. Laporte, M. Epinat, et al. Anti-factor Xa activity of enoxaparin administered at prophylactic dosage to patients over 75 years old. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:428–438. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02920.x>.
- [7] V. Siguret, M. Delrue. Le suivi biologique des traitements hépariniques en 2022 : quel(s) examen(s) préférer ? Pour quels patients ? *Revue Francophone d'Hémostase et Thrombose* 2022;4:237-244.
- [8] J. Hirsh, R. Raschke. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188S-203S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.188S.
- [9] J. Harenberg. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost* 2004;2:547–550. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7933.2004.00647.x>.
- [10] J. Van Ryn-McKenna, L. Cai, F.A. Ofosu, J. Hirsh, M.R. Buchanan. Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb. Haemost* 1990;63:271–274.
- [11] J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, et al. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:795–803. <https://doi.org/10.1097/00001721-199410000-00018>.
- [12] M.A. Crowther, L.R. Berry, P.T. Monagle, A.K.C. Chan, Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002;116:178–186. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03233.x>.
- [13] C. Mouton, J. Calderon, G. Janvier, M.-C. Vergnes. Dextran sulfate included in factor Xa assay reagent overestimates heparin activity in patients after heparin reversal by protamine. *Thromb Res* 2003;111:273–279. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2003.09.014>.
- [14] Van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, Makris M. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22(7):565-70. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283494b3c.
- [15] Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002;105(3):225-31. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00031-2.
- [16] Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23(6 Suppl 2):183-9. doi: 10.1016/s1098-7339(98)90145-6.
- [17] M.T. Kalathottukaren, L. Abraham, P.R. Kapopara, B.F.L. Lai, R.A. Shenoj, F.I. Rosell, E.M. Conway, E.L.G. Prydzial, J.H. Morrissey, C.A. Haynes, J.N. Kizhakkedathu, Alteration of blood clotting and lung damage by protamine are avoided using the heparin and polyphosphate inhibitor UHRA. *Blood* 2017;129:1368–1379. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-747915>.

Question 7 : Chez un patient traité par fondaparinux et présentant une hémorragie, la détermination du niveau d'anticoagulation et la réversion modifient-elles la prise en charge et le pronostic du patient ?

Experts : Thomas Moumneh (SFMU, Tours), Karim Tazarourte (SFMU, Lyon), Delphine Douillet (SFMU, Angers), Alexandre Godon (SFAR/GIHP, Grenoble), Charles Tacquard (SFAR/GIHP, Strasbourg), Anne Godier (SFAR/GIHP, Paris), Yves Gruel (GIHP/SFTH, Tours), Emmanuel De Maistre (GIHP/SFTH, Dijon), Dominique Lasne (GIHP/SFTH, Paris), Anne-Céline Martin (GIHP, Paris), Philippe Nguyen (SFTH, Reims).

R2.7.1 – Chez un patient traité par fondaparinux à dose curative et présentant une hémorragie grave, s'il est décidé d'une réversion de l'anticoagulation, les experts suggèrent d'administrer des CCP (25-50 UI/kg) ou du facteur VII activé recombinant (90 µg/kg).

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R2.7.2 – Chez un patient traité par fondaparinux à dose curative et présentant une hémorragie non grave, les experts suggèrent de débiter un traitement symptomatique et de vérifier l'adaptation du traitement anticoagulant au poids et à la fonction rénale.

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

Argumentaire :

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique du facteur Xa libre, dont l'action est antithrombine-dépendante. La posologie curative est de 7,5 mg/24h (5 mg si poids < 50 kg, 10 mg si poids > 100 kg). La demi-vie du fondaparinux est particulièrement longue (17h) et l'élimination exclusivement rénale. Une accumulation du fondaparinux est possible en cas de DFG < 50 mL/min, et son administration est contre-indiquée en cas de DFG < 30 mL/min. Un suivi biologique n'est pas nécessaire mais une mesure spécifique (activité anti-Xa calibrée fondaparinux, exprimée en µg/mL) peut être utile dans certaines circonstances d'urgence, bien que cette analyse ne soit uniquement disponible 24/7 que dans quelques centres spécialisés. Le pic d'activité survient 2 à 3 heures après l'injection sous-cutanée. Les tests standard de coagulation (TP et TCA) sont peu modifiés par le fondaparinux.

Les valeurs attendues de la concentration plasmatique en fondaparinux sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Valeurs attendues de la concentration plasmatique en fondaparinux		
	Fondaparinux 2,5 mg	Fondaparinux 7,5 mg
C _{max} moyenne (± écart-type), µg/mL	0,39 (± 0,12)	1,41 (± 0,32)
C _{min} moyenne (± écart-type), µg/mL	0,14 (± 0,08)	0,52 (± 0,23)

Aucun antidote spécifique n'existe pour le fondaparinux. La protamine est inefficace. La réversion de l'effet anticoagulant pourrait être obtenue par les CCP ou le facteur VII activé recombinant. Les données disponibles reposent sur des études biologiques, des études animales et des séries de cas.

Les CCP à la dose de 25-50 UI/kg peuvent restaurer la génération de thrombine du plasma contenant du fondaparinux [1] et réduire le saignement dans un modèle animal d'hémorragie sous fondaparinux [2]. Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) à la dose de 90 µg/kg peut également avoir un effet sur la génération de thrombine après administration de fondaparinux sans effet sur l'activité anti-Xa [3,4]. Cet effet antagoniste du rFVIIa est limité dans le temps, ne dépassant pas 6 heures [5].

Références

- [1] H. Desmurs-Clavel, C. Huchon, B. Chatard, C. Negrier, Y. Dargaud, Reversal of the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation by rFVIIa, aPCC and PCC. *Thromb Res* 2009;123:796–798. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.07.007>.
- [2] A. Godier, M. Durand, J. Emmerich, B. Dizier, T. Lecompte, C.-M. Samama. Efficacy of prothrombin complex concentrate to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in a rabbit model. *Thromb Haemost* 2011;105:161–168. <https://doi.org/10.1160/TH10-07-0434>.
- [3] A. Gatt, J.J. van Veen, A.M. Woolley, S. Kitchen, P. Cooper, M. Makris. Thrombin generation assays are superior to traditional tests in assessing anticoagulation reversal in vitro. *Thromb Haemost* 2008;100:350–355. <https://doi.org/10.1160/TH07-05-0357>.
- [4] G.T. Gerotziapas, F. Depasse, T. Chakroun, M.M. Samama, I. Elalamy, Recombinant factor VIIa partially reverses the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation after tissue factor activation in platelet rich plasma and whole blood. *Thromb Haemost* 2004;91:531–537. <https://doi.org/10.1160/TH03-07-0483>.
- [5] N.R. Bijsterveld, A.H. Moons, S.M. Boekholdt, B.E. van Aken, H. Fennema, R.J.G. Peters, J.C.M. Meijers, H.R. Büller, M. Levi. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002 ;106:2550–2554. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038501.87442.02>.

Question 8 : Chez un patient dont le traitement anticoagulant au long cours a été arrêté pour hémorragie, quelles sont les indications et modalités de reprise de l'anticoagulation à dose curative ayant un impact sur la morbidité ?

Experts : Delphine Douillet (SFMU, Angers), Farès Moustafa (SFMU, Clermont-Ferrand), Paul Zufferey (SFAR/GIHP, Saint-Etienne), Patrick Mismetti (GIHP, Saint-Etienne), Mikaël Mazighi (GIHP, Paris), Philippe Nguyen (SFTH, Reims).

R2.8.1 – Après survenue d'une hémorragie grave (hors hémorragie intracrânienne), il est probablement recommandé de reprendre l'anticoagulation curative après évaluation du risque hémorragique et du risque thrombotique (à titre indicatif entre J2 et J7) pour réduire le risque de récurrence hémorragique et prévenir les complications thrombotiques. La reprise est d'autant plus précoce qu'un geste hémostatique a été réalisé et garantit une faible probabilité de récurrence.

GRADE 2 + (Accord fort)

R2.8.2 – En cas d'hémorragie intracrânienne ou de situation complexe, les experts suggèrent de décider de la reprise du traitement anticoagulant dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire pour réduire le risque de récurrence hémorragique et prévenir les complications thrombotiques.

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R2.8.3 – Après survenue d'une hémorragie grave dans le premier mois suivant une thrombose veineuse profonde proximale et/ou une embolie pulmonaire, il est probablement recommandé de discuter la mise en place d'un filtre cave optionnel (i.e. retirable) dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire pour réduire le risque de complications thrombotiques.

GRADE 2+ (Accord fort)

Argumentaire :

En cas d'hémorragie, l'indication du traitement anticoagulant doit être réévaluée afin de déterminer si la poursuite du traitement est justifiée [1-3, 4].

Il est nécessaire de reprendre les traitements anticoagulants dans un délai tenant compte des caractéristiques du saignement, du risque de récurrence hémorragique, du risque thrombotique et de l'indication du traitement. Cette évaluation des risques et des bénéfices doit être de façon multidisciplinaire et en discussion avec le patient. Plusieurs outils d'évaluation du risque de saignements sont disponibles, mais aucun n'a été validé dans la situation spécifique d'un saignement actif ou très récent. Les caractéristiques des saignements ou facteurs de risque qui contribuent de manière substantielle aux risques associés à la reprise de l'anticoagulation sont les suivantes : i. la localisation du saignement (site critique ou non) ; ii. la source du saignement et si elle a été définitivement identifiée et traitée ; iii. le mécanisme du saignement (traumatique ou spontané) ; et iv. si d'autres interventions chirurgicales ou procédurales sont prévues. Enfin, l'indication de l'anticoagulation doit être prise en compte, car les patients qui présentent un risque thrombotique élevé bénéficieront probablement d'une reprise de l'anticoagulation, même si le risque de resaignement est élevé. Cependant, le délai optimal pour la reprise demeure encore débattu.

Une méta-analyse de 2023 de la Cochrane a identifié 7 essais randomisés, ayant inclus 1491 patients, évaluant la reprise d'un traitement anticoagulant oral pour une fibrillation atriale après une hémorragie intracrânienne [5]. La réintroduction du traitement anticoagulant était associée à une réduction des événements cardiovasculaires majeurs (RR 0,61 ; IC95% = 0,40-0,94) et des événements vasculaires emboliques (RR 0,27 ; IC95% = 0,14-0,53), sans impact significatif sur la mortalité (RR 1,05 ; IC95% 0,62-1,78). Il existait toutefois un potentiel surrisque d'hémorragies intracrâniennes (RR 2,43, IC95% = 0,88 – 6,73, p = 0,09) [5]. Dans une étude rétrospective incluant 719 patients ayant eu une hémorragie intracrânienne, le délai médian de reprise de l'anticoagulant oral était d'environ 1 mois après l'événement hémorragique [6]. La reprise de l'anticoagulation a entraîné moins de complications ischémiques (reprise 9/172 [5,2%] vs pas de reprise : 82/547 [15,0%] ; p < 0,001) et des complications hémorragiques non

significativement différentes (reprise : 14/172 [8,1%] vs pas de reprise : 36/547 [6,6%] ; $p = 0,48$). L'étude de Nielsen et al., publiée en 2017 dans le JAMA, avait évalué la reprise de l'anticoagulation après un délai de 10 semaines dans une cohorte de 2415 patients traités par warfarine et ayant eu un saignement intracrânien [7]. Il n'existait pas de différence significative entre la reprise d'une anticoagulation ou non. Avant 4 à 8 semaines, certaines études rapportent un surrisque hémorragique [8, 9]. Pour ces raisons, nous préconisons de retarder la reprise de l'anticoagulation d'au moins 4 semaines chez les patients ayant eu une hémorragie intracrânienne ne présentant pas de risque thrombotique élevé. Dans les cas de risque thrombotique élevé, une discussion pluridisciplinaire devra permettre de décider du délai de reprise de l'anticoagulant.

Concernant les hémorragies digestives, le moment de la ré-initiation de l'anticoagulation n'a pas été systématiquement étudié. Dans une étude au cours de laquelle l'anticoagulant (principalement de la warfarine) était repris le jour de la sortie (après une durée médiane de séjour de 5 jours), moins d'événements thromboemboliques ont été notés à 90 jours, avec un taux plus élevé d'événements hémorragiques, en comparaison à l'absence de reprise de l'anticoagulant [10]. Dans une étude ayant inclus des patients en fibrillation atriale présentant une hémorragie digestive, la réintroduction de la warfarine au-delà de 7 jours était associée à une diminution des taux d'événements thromboemboliques et à une amélioration de la survie en comparaison à une réintroduction après 30 jours, sans risque accru de récurrence de saignement gastro-intestinal [11]. En conséquence, pour la plupart des cas d'hémorragie gastro-intestinale, il est raisonnable de reprendre l'anticoagulation une fois l'hémostase obtenue.

Pour les patients porteurs de valves mécaniques, peu de données existent sur le risque et le délai des thromboses de valves versus le risque hémorragique. Après survenue d'une hémorragie intracrânienne, des études essentiellement observationnelles suggèrent que même si les complications hémorragiques sont augmentées avant 14 jours, le risque composite hémorragique et thromboembolique permet d'envisager une anticoagulation dès J6 chez les patients à très haut risque thromboembolique [12].

Chez les patients traités par anticoagulant pour une fibrillation atriale, la perspective d'un très haut risque hémorragique qui contre-indiquerait la reprise des anticoagulants doit faire discuter la fermeture de l'auricule pour diminuer le risque d'événements thromboemboliques [13].

Dans une cohorte de patients ayant présenté une hémorragie grave dans le mois suivant l'introduction d'un traitement anticoagulant pour un événement thromboembolique veineux (ETEVE), les patients ayant eu un filtre cave ont eu le même taux de récurrence que les patients sans filtre, mais moins de décès toutes causes confondues et de décès par hémorragie [14]. Dans une série de 247 patients ayant une MTEV associée au cancer et une contre-indication à l'anticoagulation (dont 32% d'hémorragie active ou récente), la mise en place d'un filtre cave dans les 14 jours après le diagnostic de l'ETEVE était associée à un risque de décès par EP plus faible mais à un risque plus élevé de récurrence d'ETEVE comparativement à une cohorte appariée n'ayant pas eu de filtre [15]. Ces données conduisent à discuter la pose d'un filtre lorsque l'hémorragie grave survient dans le premier mois suivant l'ETEVE. Par analogie, le filtre pourra être discuté après une hémorragie intracrânienne survenant dans les 3 mois après l'ETEVE, car le délai avant reprise de l'anticoagulation curative est plus long, exposant à un risque de récurrence important.

Références

- [1] Godier A, Pernod G, Sié P. Chirurgies ou actes invasifs. Sang Thrombose Vaisseaux 2008;20(7):84-102.
- [2] Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. Anaesth Crit Care Pain Med 2016;36:73-76. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2016.09.002>
- [3] Albaladejo P, Pernod G, Godier A, 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;37:391-399. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.04.009>
- [4] Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2020;76:594-622. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>
- [5] Cochrane A, Chen C, Stephen J, et al. Antithrombotic treatment after stroke due to intracerebral haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2023;1:CD012144. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012144.pub3>
- [6] Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant Reversal, Blood Pressure Levels, and Anticoagulant

- Resumption in Patients With Anticoagulation-Related Intracerebral Hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824–836. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0846>
- [7] Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Lip GYH Outcomes Associated With Resuming Warfarin Treatment After Hemorrhagic Stroke or Traumatic Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2017;177:563–570. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9369>
- [8] Majeed A, Kim Y-K, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010;41:2860–2866. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.593087>
- [9] Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2017;48:314–320. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014643>
- [10] Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, et al. The risks of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized inpatients with gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:328–335. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.398>
- [11] Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;113:662–668. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.10.044>
- [12] Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J* 2018;39:1709–1723. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy056>
- [13] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498
- [14] Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, Vela JR, Clara A, Moustafa F, Monreal M; RIETE Investigators. Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism. *Intern Emerg Med* 2019;14:1101-1112.
- [15] Quezada A, Jiménez D, Bikdeli B, Muriel A, Aramberri M, López-Jiménez L, Sahuquillo JC, Otero R, Porfidia A, Monreal M; RIETE Investigators. Outcomes after Vena Cava Filter Use in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism and Contraindications to Anticoagulation. *Thromb Haemost* 2020;120:1035-1044.

CHAMP 3 : Gestion des surdosages asymptomatiques

Un surdosage en AVK est défini biologiquement par un INR supérieur au seuil thérapeutique.

Un surdosage en AOD est défini biologiquement par une concentration en AOD supérieure à celle des intervalles de concentrations habituellement observés pour ce médicament administré dans une indication donnée avec un schéma posologique défini.

Un surdosage en héparine (HNF et HBPM) est défini biologiquement dans le tableau ci-dessous par une activité anti-Xa HNF supérieure à 1 UI/mL. Pour la pratique clinique, on retient les seuils définissant un risque hémorragique élevé décrit dans le tableau 4.

Tableau 4. Activités anti-Xa des dérivés de l'héparine associées à un risque hémorragique élevé	
Molécule	Activité anti-Xa
tinzaparine (ex :Innohep®)	anti-Xa > 1,5 UI/mL
enoxaparine (ex :Lovenox®,Clexane®)	anti-Xa > 1,5 UI/mL
daltéparine (ex :Fragmine®)	anti-Xa > 1,0 UI/mL
nadroparine (1 injection par jour) (ex :Fraxodi®)	anti-Xa > 1,8 UI/mL
héparines non fractionnées (ex :Calciparine®)	anti-Xa > 1 UI/mL
fondaparinux (ex :Arixtra®)	anti-Xa > 2 µg/mL

Les intoxications correspondent aux situations où le patient a reçu une dose d'anticoagulant plus élevée que la dose prescrite pour l'indication initiale.

Les patients ayant un surdosage sans saignement identifié présentent **un surdosage dit asymptomatique**. Quelle que soit l'indication, l'intensité de l'anticoagulation effective apparaît comme un facteur de risque hémorragique.

Dans une situation de surdosage asymptomatique, il est nécessaire de rechercher la cause du surdosage, d'adapter le traitement, de réévaluer systématiquement l'indication et d'anticiper la prise en charge en cas de survenue d'une hémorragie.

Dans ce champ l'outcome sera principalement de limiter le risque hémorragique.

Question 1 : Chez un patient traité par AVK et présentant une intoxication ou un surdosage asymptomatique, quelles sont les interventions permettant de limiter le risque hémorragique ?

Experts : Jeannot Schmidt (SFMU, Clermont Ferrand), Pierre-Marie Roy (SFMU, Angers), Delphine Douillet (SFMU, Angers), Alexandre Mansour (SFAR, Rennes), Anne-Céline Martin (GIHP, Paris), Isabelle Gouin-Thibault (GIHP/SFTH, Rennes), Dominique Lasne (GIHP/SFTH, Paris), Yves Gruel (GIHP/SFTH, Tours), Virginie Siguret (GIHP/SFTH, Paris)

R3.1.1 – Chez les patients présentant un surdosage asymptomatique sous AVK, les experts suggèrent d'adapter l'attitude thérapeutique en fonction de l'INR mesuré, de l'INR cible ainsi que du risque hémorragique du patient (cf figure 6) :

INR mesuré	INR entre 4 et 6	INR entre 6 et 10	INR > 10
INR cible			
INR cible 2,5	Saut d'une prise Adaptation posologique <small>GRADE 2+</small>	Saut d'une prise - vit K 2mg per os Adaptation posologique <small>GRADE 2+</small>	Arrêt AVK – vit K 5mg per os Reprise différée et adaptée <small>GRADE 2+</small>
	Contrôle INR à 48-72h	Suivi INR toutes les 24-48h	Suivi INR toutes les 24h
INR ≥ 3 (Fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5)	Pas de saut de prise Adaptation posologique <small>GRADE 2+</small>	Saut d'une prise Adaptation posologique <small>GRADE 2+</small>	Arrêt AVK – vit K 2mg per os Reprise différée et adaptée <small>GRADE 2+</small>
	Contrôle INR à 48-72h	Suivi INR toutes les 24h	Suivi INR toutes les 24h
Dans tous les cas surveillance clinique* et recherche de l'étiologie †			

AVIS D'EXPERTS

Figure 6. Surdosage asymptomatique en AVK

* Surveillance ambulatoire sauf situation particulière (e.g. haut risque hémorragique, suivi impossible)

† Vérification du schéma posologique et recherche d'un mésusage, d'une insuffisance rénale, d'une co-médication ou d'une intoxication accidentelle.

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R3.1.2 – Chez les patients présentant un surdosage asymptomatique sous AVK, il n'est probablement pas recommandé d'administrer de concentrés de complexe prothrombinique ou de plasma.

GRADE 2 - (Accord fort)

R3.1.3 – Chez les patients présentant un surdosage asymptomatique sous AVK, il est probablement recommandé d'administrer de la vitamine K par voie orale :

- Pour un INR cible à 2,5 : lorsque l'INR est ≥ 6 (2 mg entre 6 et 10, 5 mg si > 10),
- Pour un INR cible ≥ 3 : lorsque l'INR est > 10 (2 mg).

GRADE 2+ (Accord fort)

R3.1.4 - Chez les patients présentant un surdosage asymptomatique sous AVK, les experts suggèrent une prise en charge ambulatoire dès la régulation médicale si les conditions suivantes sont réunies, pour garantir une sécurité équivalente à l'hospitalisation :

- Bonne compréhension et/ou présence d'un accompagnant à domicile,
- Recherche étiologique,
- Contrôle de l'INR et suivi clinique réalisable en ambulatoire,
- Absence de risque hémorragique majoré à court terme (thrombopénie < 50 G/L, et association avec un autre traitement antithrombotique (sauf aspirine seule), antécédent récent d'hémorragie ou d'AVC (< 1 mois), lésion évolutive à fort potentiel hémorragique).

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

Argumentaire :

La prise en charge des surdosages asymptomatiques avait été standardisée dans les recommandations HAS de 2008 [1]. Le taux d'hémorragies majeures survenues dans un contexte de surdosage initialement asymptomatique est de l'ordre de 1 à 3,5%. Le risque de saignement augmente à partir d'un INR > 4,5 et de façon exponentielle à partir d'un INR > 6 [2]. Depuis, une étude contrôlée contre placebo a été réalisée dans 14 centres aux Etats-Unis, au Canada et en Italie pour évaluer l'efficacité de la vitamine K à 1,25 mg chez les patients ayant un surdosage asymptomatique avec un INR entre 4,5 et 10 [3]. Parmi les 724 patients inclus, les taux de saignements quelle qu'en soit la cause n'étaient pas différents entre les deux groupes (56

patients (15,8 %) dans le groupe vitamine K versus 60 patients (16,3 %) dans le groupe placebo), suggérant un manque d'efficacité de la vitamine K délivrée à 1,25 mg et faisant recommander la posologie de 2 mg pour les surdosages avec INR entre 6 et 10. Dans l'étude de Kampouraki et al, la posologie fixe de 1 ou 2 mg de vitamine K est comparée à une dose ajustée en fonction de l'INR cible, de l'INR mesuré et de la surface corporelle [4]. Dans cette étude, une plus grande proportion de patients traités avec la dose adaptée était revenue dans l'intervalle de l'INR cible par rapport au schéma à dose fixe (68,9% contre 52,8%; $p = 0,026$), tandis qu'une plus petite proportion de patients est restée au-dessus de l'intervalle de l'INR cible. Dans l'analyse en sous-groupe, la dose de 2 mg permettait une réduction plus importante qu'avec 1 mg. Cependant, cette posologie de vitamine K adaptée à la surface corporelle semble difficile à utiliser en pratique courante. Chez les patients avec un INR cible à 3 ou 3.5 et si l'INR mesuré est entre 6 et 10, peu de données existent dans la littérature concernant l'administration de vitamine K. L'administration de 2 mg per os pourra se discuter au cas par cas si le risque hémorragique est considéré comme élevé.

L'administration *per os* doit être privilégiée dans ce contexte de surdosage asymptomatique. Une méta-analyse comparant la prise orale et intraveineuse n'a pas montré de différence à 24h : 82% (IC à 95%, 70-93) versus 77% (IC à 95%, 60-95) des patients avaient un INR entre 1,8 et 4,0 [5]. L'intérêt de majorer la posologie de vitamine K au-dessus de 2 mg pour les INR > 10 n'est pas démontré (peu de données disponibles). Les experts proposent de suspendre temporairement le traitement si l'INR est > 10. Une vigilance particulière devra être portée en cas de cholestase ou de malabsorption sévère. En présence d'une cholestase, la vitamine K doit être administrée par voie intraveineuse. La posologie de 2 mg per os est facilement disponible en pharmacie (dosage pédiatrique). La posologie de 5 mg per os correspond à une demi-ampoule de vitamine K (ampoule de 10 mg).

La sécurité d'administration de la vitamine K est désormais établie. Peu d'études décrivent des événements anaphylactoïdes, qui sont rares (de l'ordre de 3 pour 10 000 administrations) [6, 7]. De même, les événements thrombotiques sont très rares dans ce contexte. La méta-analyse de DeZee et al portant sur 21 études n'a pas permis de déterminer le taux d'événements secondaires [5].

Selon les facteurs de risque hémorragique du patient, le risque de développer un saignement dans les cas de surdosage asymptomatique est variable. Les experts proposent d'adapter la prise en charge chez les patients ayant un haut risque hémorragique défini par une thrombopénie inférieure à 50 G/L, en cas d'association avec un autre traitement antithrombotique (hors aspirine seul), d'antécédent récent d'hémorragie ou d'AVC (< 1 mois) ou de lésion évolutive à fort potentiel hémorragique (exemple, métastase cérébrale, lésion évolutive ayant déjà saigné). Aucun score n'a été validé dans cette indication [8].

Si l'INR mesuré à 24h après l'administration de vitamine K demeure élevé, une nouvelle dose de vitamine K pourra être administrée selon l'algorithme proposé. La surveillance des INR devra être rapprochée toutes les 48-72h jusqu'à l'obtention de deux INR dans la zone thérapeutique.

L'administration de CCP ou de plasma dans ce contexte de surdosage asymptomatique n'a pas sa place [9].

Références

- [1] Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages 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. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2008;33:S70-S71. doi:10.1016/j.jmv.2008.07.036
- [2] Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, Hughes RA, Singer DE. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med*. 2000;160(11):1612-1617. doi:10.1001/archinte.160.11.1612
- [3] Crowther MA, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(5):293-300. doi:10.7326/0003-4819-150-5-200903030-00005
- [4] Kampouraki E, Avery PJ, Wynne H, et al. Assessment of the efficacy of a novel tailored vitamin K dosing regimen in lowering the International Normalised Ratio in over-anticoagulated patients: a randomised clinical trial. *Br J Haematol*. 2017;178(5):800-809. doi:10.1111/bjh.14777
- [5] 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;166(4):391-397. doi:10.1001/.391

- [6] Riegert-Johnson DL, Volcheck GW. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K1): a 5-year retrospective review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(4):400-406. doi:10.1016/S1081-1206(10)62042-X
- [7] Mi YN, Ping NN, Xiao X, Zhu YB, Liu J, Cao YX. The severe adverse reaction to vitamin k1 injection is anaphylactoid reaction but not anaphylaxis. *PLoS One.* 2014;9(3):e90199. doi:10.1371/journal.pone.0090199
- [8] Sconce EA, Kamali F. Appraisal of current vitamin K dosing algorithms for the reversal of over-anticoagulation with warfarin: the need for a more tailored dosing regimen. *Eur J Haematol.* 2006;77(6):457-462. doi:10.1111/j.0902-4441.2006.t01-1-EJH2957.x
- [9] HAS. Prise en charge des surdosages 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.

Question 2 : Chez un patient traité par AOD (rivaroxaban, apixaban, edoxaban ou dabigatran) et présentant une intoxication ou un surdosage asymptomatique, quelles sont les interventions permettant de réduire le risque hémorragique ?

Experts : Jeannot Schmidt (SFMU, Clermont Ferrand), Pierre-Marie Roy (SFMU, Angers), Delphine Douillet (SFMU, Angers), Alexandre Mansour (SFAR, Rennes), Anne-Céline Martin (GIHP, Paris), Isabelle Gouin-Thibault (SFTH, Rennes), Dominique Lasne (GIHP/SFTH, Paris), Yves Gruel (GIHP/SFTH, Tours), Virginie Siguret (SFTH, Paris)

R3.2.1 – Chez les patients présentant une intoxication supposée massive aux AOD et pour lesquels se discuterait l’administration de charbon activé pour en limiter l’absorption, les experts suggèrent de ne l’effectuer que si l’intoxication date de moins de 8 heures.

AVIS D’EXPERTS (Accord fort)

R3.2.2 – Chez les patients sous AOD avec un surdosage asymptomatique (>400 ng/mL), il est probablement recommandé de rechercher systématiquement la cause du surdosage et d’effectuer une surveillance clinique du patient sans réversion.

GRADE 2+ (Accord fort)

Argumentaire :

La définition de surdosage repose sur l’analyse des études de pharmacocinétique des AOD. Il existe une importante variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques observées en fonction de la dose administrée et des caractéristiques des patients. Le tableau 5 ci-dessous propose des valeurs minimales, maximales, concentrations résiduelles et concentrations maximales pour différents AOD à des dosages différents [1-3]. Dans l’étude de Gong et al., les concentrations maximales observées en tenant compte des facteurs de variabilité inter-individuelle (fonction rénale et hépatique, âge, poids, ethnie, inhibition et induction cytochromique) étaient d’environ 350 ng/mL pour le dabigatran et l’apixaban, et 500 ng/mL pour le rivaroxaban [4]. Dans l’étude RE-LY, le 90^{ème} percentile des concentrations pic observées chez les patients recevant 150 mg x2/j de dabigatran au long cours était de 383 ng/mL [5]. Au regard de ces données, le seuil de 400 ng/mL de concentration plasmatique en AOD peut être utilisé pour définir le seuil supra-thérapeutique. Le délai d’ingestion par rapport au moment de la mesure devra être pris en compte. Les examens de laboratoire usuels (TP, TCA et temps de thrombine) présentant une mauvaise corrélation avec la mesure des concentrations plasmatiques en AOD, ils ne doivent pas être utilisés pour définir le seuil supra-thérapeutique.

Il n’existe pas d’étude ayant démontré l’efficacité du charbon activé sur la réduction des événements hémorragiques chez les patients présentant un surdosage asymptomatique ou une intoxication aux AOD en l’absence de saignement associé. Cependant l’administration orale d’une dose de 50 g de charbon activé permet néanmoins de réduire l’exposition pharmacocinétique, même plusieurs heures après l’intoxication

[6]. En effet, la cinétique d'absorption des AOD est complexe, avec l'existence d'un cycle de recirculation entéro-entérique [7]. Dans des études réalisées chez le volontaire sain, les concentrations en AOD étaient significativement diminuées après administration orale d'une dose de 50 g de charbon activé jusqu'à 6 heures après ingestion d'apixaban [7] et 8 heures après ingestion de rivaroxaban [8]. L'administration de charbon est contre-indiquée chez les patients présentant des troubles de la conscience. En cas de surdosage important, l'étude de Ollier et al. suggère qu'une administration est efficace jusqu'à 14 heures après l'administration [5].

En conséquence, les experts proposent d'administrer du charbon activé dans les 8 premières heures suivant une intoxication supposée massive aux AOD. Les dosages de concentration AOD n'étant pas disponible immédiatement, l'administration de charbon ne pourra être guidée initialement par les concentrations plasmatiques. Par analogie, cette stratégie pourra être discutée en cas de surdosage asymptomatique important (concentration plasmatique > 1000 ng/mL) en cas de facteur de risque hémorragique élevé. Dans l'étude RE-LY, le maximum des concentrations observées était de 1000 ng/mL [5]. Le seuil de 1000 ng/mL de concentration plasmatique en AOD peut être utilisé pour définir le surdosage important. Les facteurs de risque hémorragique comprennent : une thrombopénie inférieure à 50 G/L, l'association avec un autre traitement antithrombotique (sauf aspirine seul), un antécédent récent d'hémorragie ou d'AVC (< 1 mois), la présence d'une lésion évolutive à fort potentiel hémorragique. Si un surdosage asymptomatique est découvert et qu'il n'existe pas d'indication chirurgicale ou de geste invasif, l'administration de charbon n'est pas recommandée.

En cas de surdosage asymptomatique, la recherche de la cause à l'origine de l'évènement devra systématiquement être effectuée (recherche d'un mésusage, vérification du schéma posologique, recherche d'une insuffisance rénale pour le dabigatran et le rivaroxaban ou d'une insuffisance hépatique pour l'apixaban, recherche d'une comédication ou d'une intoxication accidentelle). Une surveillance clinique à la recherche d'un évènement hémorragique devra être effectuée. En cas d'absence de facteur de risque hémorragique identifié, un suivi ambulatoire sera possible. Dans le cas contraire, une surveillance en hospitalisation de courte durée (12 à 24 heures) devra être proposée.

En cas d'intoxication, le suivi des concentrations plasmatiques pourra être proposé pour évaluer la cinétique d'élimination de l'AOD. Une surveillance clinique à la recherche d'un évènement hémorragique devra être effectuée. En cas d'intoxication volontaire, le suivi sera effectué en hospitalisation systématique.

Tableau 5. Valeurs minimales, maximales, concentrations résiduelles et concentrations maximales pour différentes molécules à des dosages différents

Anticoagulant	Valeurs	Conc résiduelle (ng/mL)	Conc max (ng/mL)
Dabigatran 110 mg x2*	Moyenne (min-max)	100 (31-245)	143 (53-453)
Dabigatran 150 mg x2*	Moyenne (min-max)	100 (41-344)	208 (60-591)
Dabigatran 150 mg x2 [†]	Moyenne (P25-P75)	91 (61-143)	175 (117-275)
Rivaroxaban 10 mg x1*	Moyenne (min-max)	7 (3-13)	158 (111-241)
Rivaroxaban 15 mg x1*	Moyenne (min-max)	27 (9-42)	233 (150-370)
Rivaroxaban 20 mg x1*	Moyenne (min-max)	46 (13-201)	291 (151-437)
Rivaroxaban 20 mg x1 [†]	Moyenne (P5-P95)	44 (12-137)	249 (184-343)
Rivaroxaban 15 mg x2 [‡]	Médiane (P5-P95)	120 (50-250)	300 (175-350)
Apixaban 2,5 mg x2*	Moyenne (min-max)	59 (18-116)	122 (67-196)
Apixaban 5 mg x2*	Moyenne (min-max)	95 (19-209)	202 (73-438)
Apixaban 10 mg x2 [†]	Médiane (P5-P95)	120 (41-335)	251 (111-572)

*Toorop, JTH 2022. [†]Dunois, Biomedicine 2021. [‡]Mueck, Clin Pharmacokinet 2011

Références

- [1] Toorop MMA, van Rein N, Nierman MC, et al. Inter- and intra-individual concentrations of direct oral anticoagulants: The KIDOAC study. *J Thromb Haemost*. 2022;20(1):92-103. doi:10.1111/jth.15563
- [2] Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines*. 2021;9(5):445. doi:10.3390/biomedicines9050445
- [3] Mueck W, Lensing AWA, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(10):675-686. doi:10.2165/11595320-000000000-00000
- [4] Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S24-33. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.002
- [5] Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):321-328. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.104
- [6] Delrue M, Chevillard L, Stéphanian A, et al. Case series of massive direct oral anticoagulant ingestion-Treatment and pharmacokinetics data. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(6):e13746. doi:10.1111/eci.13746
- [7] Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):147-154. doi:10.1007/s40256-013-0055-y
- [8] Ollier E, Hodin S, Lanoiselée J, et al. Effect of Activated Charcoal on Rivaroxaban Complex Absorption. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(7):793-801. doi:10.1007/s40262-016-0485-1

Question 3 : Chez un patient traité par anticoagulant injectable (HNF, HBPM, fondaparinux) et présentant une intoxication ou un surdosage asymptomatique, quelles sont les interventions permettant pour réduire le risque hémorragique ?

Experts : Jeannot Schmidt (SFMU, Clermont Ferrand), Pierre-Marie Roy (SFMU, Angers), Alexandre Mansour (SFAR, Rennes), Anne-Céline Martin (GIHP, Paris), Isabelle Gouin-Thibault (SFTH, Rennes), Dominique Lasne (GIHP/SFTH, Paris), Yves Gruel (GIHP/SFTH, Tours), Virginie Siguret (SFTH, Paris)

R3.3 – Chez les patients traités par anticoagulant injectable et présentant un surdosage asymptomatique, il n'est probablement pas recommandé de réverser le traitement anticoagulant.

GRADE 2 - (Accord fort)

Argumentaire :

Chez les patients traités par anticoagulants curatifs injectables et présentant un surdosage, un contrôle doit être réalisé par une mesure de l'activité anti-Xa pour les HBPM, le fondaparinux ou l'HNF (tableau 4 cf supra). La littérature concernant la gestion des surdosages asymptomatiques en héparines de bas poids moléculaires, fondaparinux et héparines non fractionnées est limitée. Concernant les anticoagulants injectables, l'utilisation de sulfate de protamine en l'absence de symptôme n'est pas recommandée. Le sulfate de protamine ne réverse que de façon partielle les HBPM et cette capacité de réversion varie selon la teneur en sulfate totale de l'HBPM [1]. Son efficacité varie donc selon les HBPM utilisées. De plus, le sulfate de protamine expose à un risque d'allergie et d'hypotension artérielle [2,3]. L'HNF a une demi-vie courte, ce qui autorise à ne pas réverser l'anticoagulant, au profit d'une surveillance clinico-biologique après arrêt de l'administration d'HNF. La zone thérapeutique habituelle est de 0,3 à 0,7 UI/mL d'activité anti-Xa (mesurée à mi-chemin entre deux injections pour l'héparine calcique). Le risque hémorragique est considéré comme significativement élevé pour des valeurs supérieures à 1 UI/mL. Le sulfate de protamine n'a pas d'efficacité pour la réversion du fondaparinux [4]. A noter que la demi-vie du fondaparinux est de 15 à 17h.

La part d'élimination rénale étant variable selon les dérivés de l'héparine, une vigilance particulière doit être apportée aux patients présentant une altération de la fonction rénale.

Références

- [1] Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AKC. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol.* 2002;116(1):178-186. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03233.x
- [2] Lu C, Crowther MA, Mithoowani S. Management of intentional overdose of low-molecular-weight heparin. *CMAJ.* 2022;194(4):E122-E125. doi:10.1503/cmaj.211083
- [3] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S. doi:10.1378/chest.11-2291
- [4] Bianchini EP, Fazavana J, Picard V, Borgel D. Development of a recombinant antithrombin variant as a potent antidote to fondaparinux and other heparin derivatives. *Blood.* 2011;117(6):2054-2060. doi:10.1182/blood-2010-06-288522

CHAMP 4 : Gestion des procédures invasives non programmées sous anticoagulant

Définitions :

Procédures invasives non programmées : elles regroupent les procédures qui doivent être réalisées dans les 48h suivant l'indication.

Risque hémorragique d'une procédure invasive : il est classé en deux catégories, faible ou élevé (cf tableau 6).

Les procédures à **faible risque hémorragique** sont définies comme des procédures responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés. Elles peuvent être réalisées chez des patients traités par un anticoagulant. Toutefois, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase (en particulier antiplaquettaires, fibrinolytiques...), la présence d'une coagulopathie congénitale ou acquise ou l'existence d'une comorbidité augmentant le risque hémorragique peuvent conduire à choisir l'interruption de l'anticoagulant.

Les procédures à **risque hémorragique élevé** nécessitent l'arrêt de l'anticoagulant ou la réversion de son effet.

Gestes neuraxiaux : ils incluent la ponction lombaire, la rachianesthésie, la péridurale et la péri-rachi combinée. Ils n'incluent pas la chirurgie rachidienne.

Pour ce champ, l'outcome sera principalement de réduire les complications hémorragiques et prévenir les complications thrombotiques.

Risque hémorragique	Procédures à faible risque hémorragique	Procédures à risque hémorragique élevé
Définition	Procédures responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés [1]	Autres procédures invasives
Exemples	Sonde gastrique, urinaire, ponction d'ascite [2], ponction/infiltration articulaire périphérique [3], ponction sternale, biopsie ostéo-médullaire [4], ponction pleurale (avec échoguidage) [5], pose de cathéter artériel ou de cathéter central jugulaire interne ou fémoral. Bronchoscopie simple, LBA, brosse bactériologique [5], pose de prothèse biliaire ou pancréatique [6,7], Drainage d'abcès superficiels Extraction dentaires uniques ou multiples dans un même quadrant [8], Urétroscopie souple et sonde JJ [9], ALR périphérique superficielle [10]	Drain thoracique, bronchoscopie rigide avec biopsies [5], sphinctérotomie endoscopique, ampullectomie, dilatation de sténose [6,7], cathéter sus-pubien, pose de cathéter central sous clavier, Chirurgie intra-abdominale, hernie étranglée, fracture de l'extrémité supérieure du fémur, compression médullaire, torsion testiculaire, neurochirurgie (intracrânienne et rachidienne), Gestes neuraxiaux dont ponction lombaire, rachianesthésie, péridurale [10-15], ALR périphérique profonde [10], PMO, Transplantation d'organe Chirurgie pour reprise hémorragique

ALR : anesthésie locorégionale. LBA : lavage broncho-alvéolaire. PMO : prélèvement multi-organes.

Références :

- [1] HAS. Prise en charge des surdosages 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] Fernandes, MDC, Giostra, E, Simonet, ML. Ponction d'ascite et patient cirrhotique : faut-il craindre les hémorragies ? Rev Med Suisse. 2017. 579 :1779-81. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-579/ponction-d-ascite-et-patient-cirrhotique-faut-il-craindre-les-hemorragies>
- [3] Benjamin Hugues, Bruno Fautrel. Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et gestes en rhumatologie. Revue du Rhumatisme Monographies. 2020, 87, 155-9.
- [4] Moore C, Kotchetkov R. Anticoagulation and bone marrow biopsy: is it safe to proceed? Hematology. 2021;26:206-209.
- [5] Godier A, Gut-Gobert C, Sanchez O; groupe de travail Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MVTE. [How to manage anticoagulant treatment in case of invasive procedures (surgery, endoscopy...)]. Rev Mal Respir. 2021;38 Suppl 1:e120-e124.
- [6] Gestion des antiagrégants et anticoagulants en endoscopie (Recommandations ESGE) 2022. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/gestion-des-antiagregants-et-anticoagulants-en-endoscopie-recommandations-esge-2/>
- [7] <https://www.fmcgastro.org/articles/endoscopie-digestive-anti-coagulants-et-anti-agregants-faut-il-encore-modifier-nos-pratiques-en-2013/>
- [8] SFCO. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie. 2015 orale https://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_court.pdf
- [9] HAS 2017 Traitements interventionnels de première intention des calculs urinaires https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir135/rapport_traitements_interventionnels_premiere_intention_calculs_urinaires.pdf
- [10] Kietaibl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, Schlimp CJ, Vandermeulen E, Volk T, von Heymann C, Wolmarans M, Afshari A. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. Eur J Anaesthesiol. 2022;39:100-132.
- [11] SPILF. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires. 2018
- [12] Dodd KC, Emsley HCA, Desborough MJR, Chhetri SK. Periprocedural antithrombotic management for lumbar puncture: Association of British Neurologists clinical guideline. Pract Neurol. 2018;18:436-446.
- [13] Vijapura P, Maniaci MJ. Intracranial Hemorrhage following Lumbar Puncture in a Patient on Apixaban. Case Rep Neurol. 2019;11:277-283.
- [14] Gerner ST, Huttner HB. Patients on NOACs in the Emergency Room. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019;19:40.
- [15] Laible M, Beynon C, Sander P, Purrucker J, Müller OJ, Möhlenbruch M, et al. Treatment With Prothrombin Complex Concentrate to Enable Emergency Lumbar Puncture in Patients Receiving Vitamin K Antagonists. Ann Emerg Med. 2016;68:340-4.

Question 1 : Chez un patient traité par AVK et nécessitant une procédure invasive non programmée, faut-il mesurer le niveau d'anticoagulation et antagoniser les AVK afin de réduire les complications hémorragiques et prévenir les complications thrombotiques ?

Experts : Andrea Penaloza (SFMU, Bruxelles Belgique), Stéphanie Rouillet (SFAR/GIHP, Paris), Philippe Nguyen (GIHP/SFTH, Reims), Anne Godier (GIHP/SFAR)

R4.1.1 - Chez un patient traité par AVK et nécessitant une procédure invasive non programmée, les experts suggèrent de suivre l'algorithme suivant (figure 7).

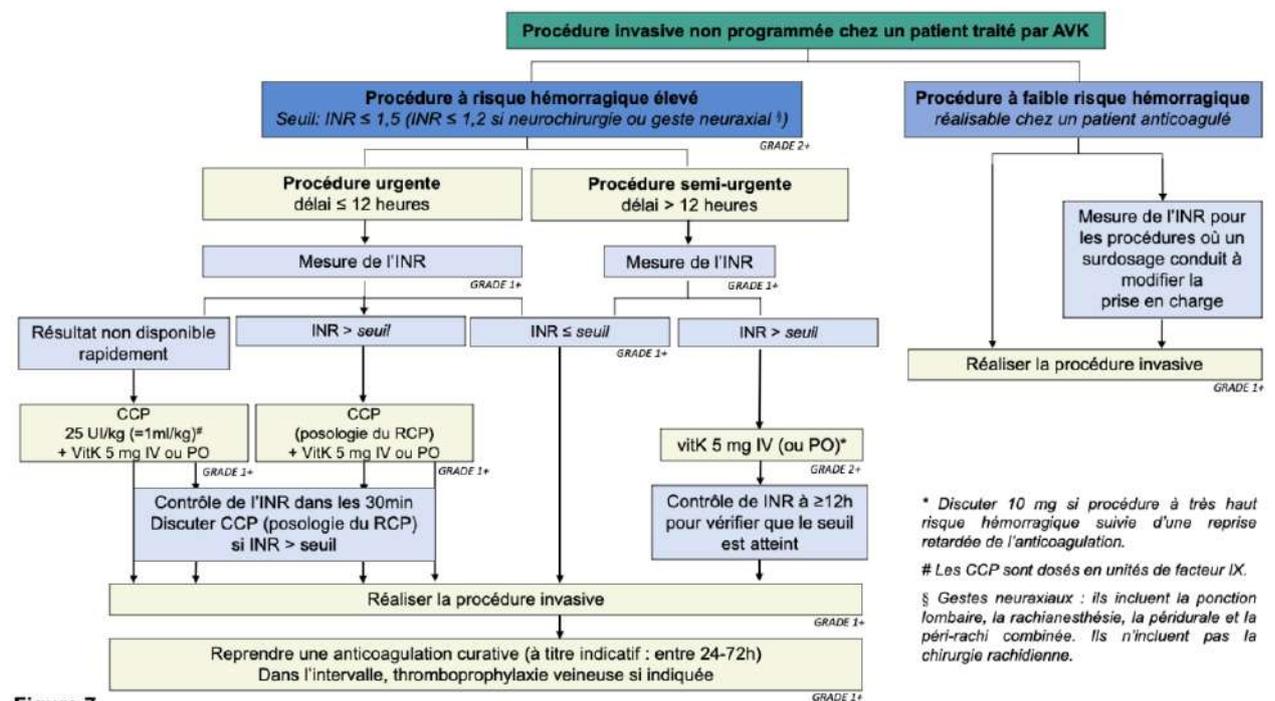


Figure 7

Figure 7 : Gestion des AVK pour une procédure invasive non programmée

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R4.1.2 - Chez les patients traités par AVK et nécessitant une procédure invasive non programmée à faible risque hémorragique, il n'est pas recommandé d'arrêter ou d'antagoniser le traitement par AVK avant la procédure.

GRADE 1- (Accord fort)

R4.1.3 – Chez les patients traités par AVK et nécessitant une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé, il est recommandé de réaliser la mesure de l'INR avant la procédure pour déterminer le niveau d'anticoagulation initial.

GRADE 1+ (Accord fort)

R4.1.4 - Chez les patients traités par AVK et nécessitant une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé, il est probablement recommandé de retenir la valeur d'INR de 1,5 comme seuil de sécurité hémostatique et la valeur de 1,2 pour la neurochirurgie intracrânienne ou les procédures neuraxiales.

GRADE 2+ (Accord fort)
4.1.5 - Chez les patients traités par AVK et nécessitant une procédure invasive non programmée à <u>risque hémorragique élevé</u>, si l'INR est inférieur au seuil de sécurité hémostatique visé, il n'est pas recommandé d'antagoniser les AVK (ni CCP, ni vitamine K).
GRADE 1 - (Accord fort)
4.1.6 - Chez les patients traités par AVK et nécessitant une procédure invasive non programmée à <u>risque hémorragique élevé</u>, si la procédure doit être réalisée sans délai et que le résultat de l'INR n'est pas disponible, il est recommandé d'administrer des CCP à une posologie de 25 UI/kg associés à 5 mg de vitamine K IV, de commencer la procédure et de contrôler l'INR dans les 30 minutes. Si le seuil de sécurité hémostatique n'est pas atteint, un complément de dose sera discuté (selon les préconisations du RCP).
GRADE 1+ (Accord fort)
4.1.7 – Chez les patients traités par AVK et nécessitant une procédure invasive non programmée à <u>risque hémorragique élevé</u>, si l'INR est supérieur au seuil de sécurité hémostatique visé et si la procédure doit être réalisée dans les 12h, il est recommandé d'administrer des CPP à la posologie préconisée dans le RCP, d'y associer 5 mg de vitamine K IV ou PO, et de contrôler l'INR dans les 30 minutes (idéalement avant le début de la procédure). Si le seuil de sécurité hémostatique n'est pas atteint, un complément de dose sera discuté (selon les préconisations du RCP).
GRADE 1+ (Accord fort)
4.1.8 - Chez les patients traités par AVK et nécessitant une procédure invasive non programmée à <u>risque hémorragique élevé</u>, si l'INR est supérieur au seuil de sécurité hémostatique visé et si la procédure est prévue dans un délai supérieur à 12 heures, il est probablement recommandé d'administrer de la vitamine K à la dose de 5 mg de préférence par voie IV lorsque cela est possible, de ne pas administrer de CCP et de contrôler l'INR avant la procédure pour vérifier que le seuil de sécurité hémostatique est atteint.
GRADE 2+ (Accord fort)
<p>Argumentaire :</p> <p>De nombreuses séries de grand effectif ont rapporté la réalisation de gestes catégorisés comme à faible risque hémorragique chez des patients traités par AVK avec une incidence très faible des complications hémorragiques (tableau 6). Les sociétés savantes des chirurgies correspondantes ont donc proposé de réaliser ces procédures sans arrêter les AVK [1, et tableau 6]. Cependant, la variabilité inter-individuelle de réponse aux AVK et la bonne corrélation entre la valeur de l'INR et le risque hémorragique conduisent à vérifier l'absence de surdosage sur un INR récent dans les situations où un surdosage pourrait modifier la prise en charge [1]. De même, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, la présence d'un autre trouble de l'hémostase ou d'une comorbidité augmentant le risque hémorragique peuvent conduire à choisir l'interruption de l'anticoagulant [1]. Dans les situations où la présence d'un surdosage ne modifierait pas la réalisation urgente du geste, l'INR n'est pas nécessaire (par ex : pose de sonde urinaire si globe).</p> <p>Pour les procédures à risque hémorragique élevé, la mesure de l'INR permet de déterminer le niveau d'anticoagulation résiduelle et donc le risque hémorragique périopératoire lié à l'anticoagulant [1]. Les seuils de sécurité hémostatique ont été évalués dans des études cliniques. Le seuil d'INR de 1,5 est généralement admis pour la chirurgie générale [1]. Cependant, une étude rétrospective de grande ampleur (636231 patients opérés de diverses chirurgies) a montré que les INR entre 1 et 1,49 s'associaient à plus d'hémorragies majeures à J30 que les INR à 1 [2]. De même, l'analyse de 17567 patients a montré que les complications hémorragiques étaient plus fréquentes après chirurgie de prothèse de hanche lorsque l'INR était entre 1,25 et 1,5, par rapport à un INR<1 [3]. Par conséquent, pour les procédures à risque</p>

hémorragique très élevé, incluant la neurochirurgie et les gestes neuraxiaux, le seuil d'INR de 1,2 est proposé. Au cas par cas, d'autres chirurgies peuvent être considérées à risque très élevé (certaines chirurgies hépatiques par exemple).

Les CCP, qui contiennent les facteurs vitamine K dépendants (F II, VII, IX et X), permettent de corriger immédiatement l'INR [4-6]. Les CCP sont dosés en unités de facteur IX. L'adaptation de la dose de CCP à l'INR permet de corriger plus souvent l'INR que l'administration d'une dose fixe, en particulier pour les surdosages [7], ce qui rend nécessaire à la fois la mesure initiale de l'INR mais aussi l'INR post-antagonisation (qui peut être prélevé dès la fin d'administration des CCP) pour contrôler l'efficacité du traitement ou discuter d'un complément de dose de CCP si l'INR seuil n'est pas atteint [6]. En contexte d'urgence, l'administration des CCP en bolus permet d'obtenir une correction de l'INR en moins de 3 minutes [1,5] et d'initier ainsi la procédure invasive sans attendre les résultats du contrôle d'INR [5]. Cependant, l'effet des CCP est transitoire, limité à quelques heures [4,5]. L'association de vitamine K est donc nécessaire pour corriger l'hémostase de façon plus prolongée [4,5]. Elle n'est pas utile si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures, ce qui est une situation très rare [1]. Les recommandations HAS indiquent que 5 mg de vitamine K doivent être associés aux CCP [1]. Il n'existe pas de données robustes pour modifier cette proposition de dose avant une chirurgie urgente. En termes d'efficacité, cette posologie administrée par voie orale à des patients nécessitant un acte de neurochirurgie en urgence est associée à une correction de l'INR < 1,5 à 6-12h de la prise chez tous les patients, alors que l'INR des patients n'ayant pas reçu de vitamine K en association aux CCP présentaient une réascension de l'INR au-dessus de 1,5 [5]. Une autre étude française a montré que 5 mg de vitamine K, administrés cette fois par voie intraveineuse permettait aussi de maintenir l'INR mesuré à 24h à 1,1 en médiane chez des patients présentant une hémorragie intracrânienne [6].

Administrée seule, la vitamine K permet aussi de corriger l'INR mais son effet est lent et nécessite de nombreuses heures [4]. Son effet est plus rapide après administration intraveineuse qu'après administration orale ; la voie-sous cutanée est la plus lente [8-10]. Par conséquent, avant une chirurgie semi-urgente, quand la vitamine K est utilisée seule sans CCP, la voie IV semble la meilleure option si le patient est perfusé. L'effet de la vitamine K est plus rapide lorsqu'on augmente la posologie. La dose de 10 mg permet d'obtenir une réduction de l'INR plus marquée que des doses inférieures à 5 mg [8-9]. Cependant, lors de la reprise postopératoire des AVK, la dose de 10 mg semble associée à des délais plus longs pour obtenir un INR en zone thérapeutique [9]. Pour ces raisons, la dose de 5 mg est préférée avant une procédure non programmée et la dose de 10 mg pourrait être réservée aux procédures à très haut risque hémorragique suivies d'une reprise retardée de l'anticoagulation.

La transfusion de plasma est moins efficace que les CCP pour corriger l'INR, elle est plus lente et expose aux risques de la transfusion (en particulier la surcharge volémique) [11]. Elle n'a pas sa place pour antagoniser l'effet des AVK.

Références

- [1] HAS. Prise en charge des surdosages 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] Tamim H, Habbal M, Saliba A, Musallam K, Al-Taki M, Hoballah J, et al. Preoperative INR and postoperative major bleeding and mortality: A retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:301-11.
- [3] Rudasill SE, Liu J, Kamath AF. Revisiting the International Normalized Ratio Threshold for Bleeding Risk and Mortality in Primary Total Hip Arthroplasty: A National Surgical Quality Improvement Program Analysis of 17,567 Patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102:52-59.
- [4] Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res*. 2002;108:25-30.
- [5] Vigué B, Ract C, Tremey B, Engrand N, Leblanc PE, Decaux A, et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2007;33:721-5.
- [6] Kerebel D, Joly LM, Honnart D, Schmidt J, Galanaud D, Negrier C, et al.; Lex206 Investigator Group. A French multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Crit Care*. 2013;17:R4.
- [7] Schwebach AA, Waybright RA, Johnson TJ. Fixed-Dose Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Vitamin K Antagonist Reversal: Does One Dose Fit All? *Pharmacotherapy*. 2019;39:599-608.

- [8] Polito NB, Kanouse E, Jones CMC, McCann M, Refaai MA, Acquisto NM. Effect of vitamin K administration on rate of warfarin reversal. *Transfusion*. 2019;59:1202-1208.
- [9] Tsu LV, Dienes JE, Dager WE. Vitamin K dosing to reverse warfarin based on INR, route of administration, and home warfarin dose in the acute/critical care setting. *Ann Pharmacother*. 2012;46:1617-26.
- [10] 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;166:391-7.
- Polito NB, Kanouse E, Jones CMC, McCann M, Refaai MA, Acquisto NM. Effect of vitamin K administration on rate of warfarin reversal. *Transfusion*. 2019;59:1202-1208.
- [11] Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234-43.

Question 2 : Chez un patient traité par un anticoagulant oral direct et nécessitant une procédure invasive non programmée, faut-il mesurer le niveau d'anticoagulation et réverser l'anticoagulant afin de réduire les complications hémorragiques et prévenir les complications thrombotiques ?

Experts : Andrea Penaloza (SFMU, Bruxelles Belgique), Stéphanie Rouillet (SFAR/GIHP, Paris), Philippe Nguyen (GIHP/SFTH, Reims), Anne Godier (GIHP/SFAR)

R4.2.1 - Chez un patient traité par un anticoagulant oral direct et nécessitant une procédure invasive non programmée, les experts suggèrent de suivre l'algorithme suivant pour réduire les complications hémorragiques et prévenir les complications thrombotiques (figure 8) :

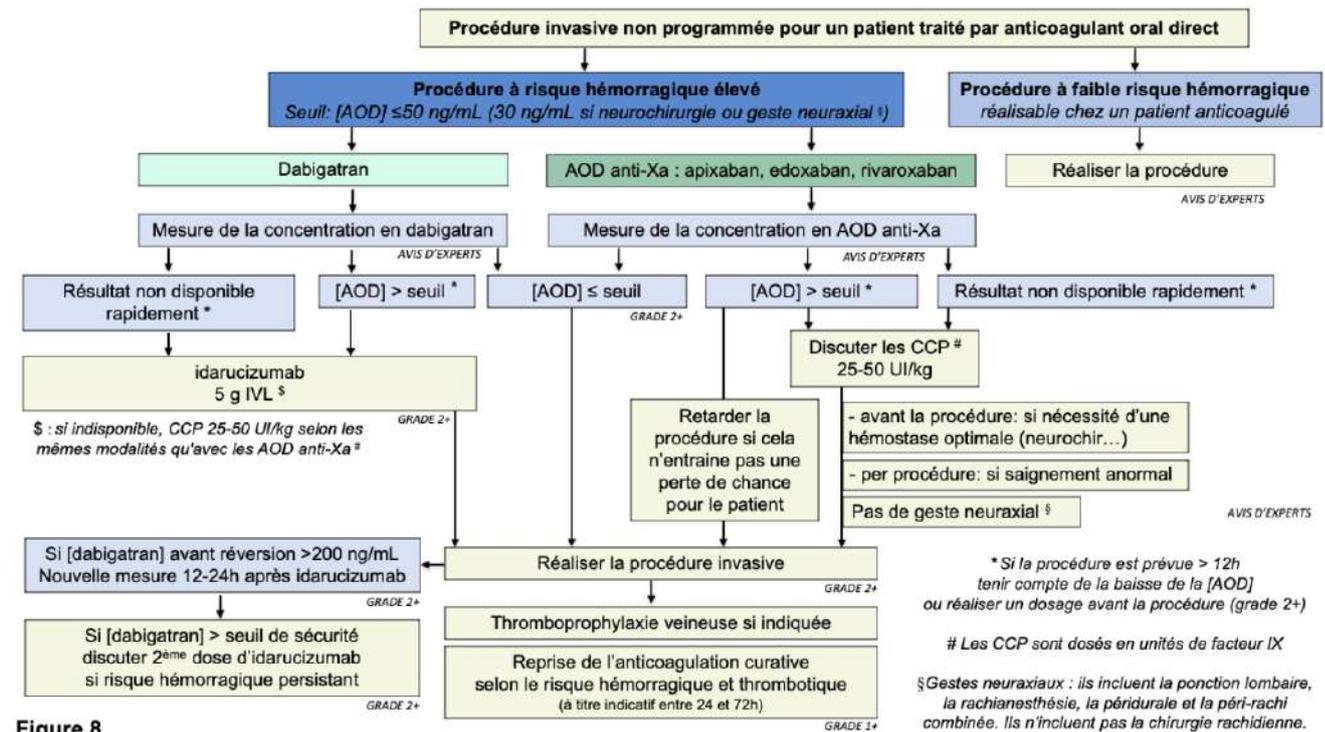


Figure 8

Figure 8 : Gestion des anticoagulants oraux directs pour une procédure invasive non programmée

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R4.2.2- Chez un patient traité par un AOD et nécessitant une procédure invasive non programmée à **faible risque hémorragique**, il n'est probablement pas recommandé de doser la concentration en AOD, ni d'arrêter ou de réverser le traitement anticoagulant avant la procédure.

GRADE 2+ (Accord fort)

R4.2.3- Chez un patient traité par dabigatran et nécessitant une procédure invasive non programmée à **risque hémorragique élevé**, les experts suggèrent de mesurer la concentration en dabigatran avant la procédure en considérant que le seuil de sécurité hémostatique est de 50 ng/mL (30 ng/mL pour la neurochirurgie intracrânienne et les gestes neuraxiaux).

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R4.2.4- Chez un patient traité par dabigatran et nécessitant une procédure invasive non programmée à **risque hémorragique élevé**, si la concentration en dabigatran est inférieure au seuil de sécurité hémostatique visé, il n'est probablement pas recommandé d'administrer d'idarcuzumab ni de CCP avant de réaliser la procédure.

GRADE 2- (Accord fort)

R4.2.5- Chez un patient traité par dabigatran et nécessitant une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé , si la concentration en dabigatran est supérieure au seuil de sécurité hémostatique visé et si la procédure ne peut pas être retardée, il est probablement recommandé d'administrer de l'idarucizumab, à la posologie unique de 5 g.
GRADE 2+ (Accord fort)
R4.2.6- Lorsque la concentration initiale est supérieure à 200 ng/mL, il est probablement recommandé de contrôler la concentration en dabigatran après la procédure, 12 à 24h après l'administration d'idarucizumab. En cas de ré-ascension de la concentration en dabigatran, une deuxième dose d'idarucizumab peut être discutée.
GRADE 2+ (Accord fort)
R4.2.7- Chez un patient traité par dabigatran et nécessitant une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé, si la concentration en dabigatran est supérieure au seuil de sécurité hémostatique visé et si la procédure peut être retardée sans perte de chance pour le patient, il est probablement recommandé d'attendre que la concentration en dabigatran baisse et de réaliser une nouvelle mesure de cette concentration au moins 12h plus tard ou de se baser sur la demi-vie d'élimination estimée du dabigatran.
GRADE 2+ (Accord fort)
R4.2.8- Chez un patient traité par un AOD anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) et nécessitant une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé , les experts suggèrent de mesurer la concentration en AOD anti-Xa avant la procédure, en considérant que le seuil de sécurité hémostatique est de 50 ng/mL (30 ng/mL pour la neurochirurgie intracrânienne et les gestes neuraxiaux).
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R4.2.9- Chez un patient traité par AOD anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) et nécessitant une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé, si la concentration en AOD anti-Xa est inférieure au seuil de sécurité hémostatique visé, il est probablement recommandé de réaliser la procédure sans réversion.
GRADE 2+ (Accord fort)
R4.2.10- Chez un patient traité par AOD anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) et nécessitant une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé, si la concentration en AOD anti-Xa est supérieure au seuil hémostatique visé et si la procédure ne peut pas être retardée, les experts suggèrent d'administrer des CCP pour réduire les complications hémorragiques dans certaines situations : - avant la procédure (50 UI/kg) : lorsque l'hémostase doit être normalisée car la procédure concerne un tissu ou un organe où le saignement aurait des conséquences fonctionnelles graves (par exemple : neurochirurgie) ou serait non contrôlable par les manœuvres chirurgicales. - pendant la procédure : en cas de saignement anormal (25 UI/kg, à renouveler éventuellement une fois).
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R4.2.11- Chez un patient traité par AOD anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) et nécessitant une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé , si la concentration en AOD anti-Xa est supérieure au seuil hémostatique visé et si la procédure peut être retardée sans perte de chance pour le patient, il est probablement recommandé d'attendre que la concentration en AOD baisse, et de réaliser une nouvelle mesure de cette concentration au moins 12h plus tard ou de se baser sur la demi-vie d'élimination estimée de l'AOD.
GRADE 2+ (Accord fort)
R4.2.12- Chez un patient traité par AOD anti-Xa avec concentration initiale supérieure au seuil hémostatique visé, il n'est pas recommandé de réaliser un geste neuraxial (i.e. ponction lombaire, rachianesthésie, péridurale et péri-rachianesthésie) même après CCP, pour prévenir le risque d'hématome périmédullaire.
GRADE 1- (Accord fort)
Argumentaire : Les procédures invasives à faible risque hémorragique peuvent être réalisées chez un patient en cours de traitement par AOD, sans mesure de la concentration de l'anticoagulant [1-3 et tableau 6]. Cependant, il existe

une importante variabilité inter-individuelle des concentrations en AOD, avec parfois des concentrations très élevées au pic plasmatique [4,5], conduisant à s'organiser pour ne pas réaliser les procédures au pic de l'effet anticoagulant quand cela n'altère pas la prise en charge, en particulier pour les procédures semi-urgentes (pic : environ 3 à 4 h après l'administration d'AOD) [6].

Pour les procédures à risque hémorragique élevé, la mesure de la concentration en AOD est nécessaire. Elle permet de déterminer le niveau d'anticoagulation, d'estimer le surrisque hémorragique lié à l'anticoagulant et de déterminer la prise en charge la plus adaptée. Bien que les seuils de sécurité hémostatique n'aient pas été validés selon des critères cliniques robustes, le seuil de 30 ng/mL, qui correspond aussi à la limite de détection du test biologique, est un seuil très sécuritaire, donc proposé pour les procédures à risque hémorragique très élevé. Le seuil de 50 ng/mL est proposé pour les autres situations. Une partie des patients sont déjà sous le seuil de sécurité au moment de la prise en charge [3-5], l'antagonisation est alors inutile.

La mesure systématique de la créatinine et l'estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault participent à l'estimation de la demi-vie d'élimination des AOD et aident à déterminer le schéma de reprise de l'anticoagulation post-procédure (Gestes neuraxiaux : cf question 6).

Prise en charge en cas de traitement par dabigatran :

Si la concentration de dabigatran est inconnue (résultat en attente ou mesure non réalisable), seule une estimation approximative peut être réalisée en tenant compte des données pharmacocinétiques, de la date de la dernière prise et de la fonction rénale [2]. Lorsque la dernière prise est inférieure à 24 h, la probabilité que la concentration plasmatique de dabigatran contribue au saignement est élevée [5,7]. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min, la probabilité que la concentration plasmatique de dabigatran contribue au saignement est relativement élevée [5,7].

L'idarucizumab (Praxbind®) est l'antidote spécifique du dabigatran. L'étude non contrôlée REVERSE-AD a montré son efficacité biologique à antagoniser le dabigatran chez des patients nécessitant une chirurgie urgente ; 100% des patients avaient une concentration sous le seuil de sécurité hémostatique [4]. L'étude n'a pas montré de risque thrombotique lié à l'antidote. Cependant, chez près d'un quart des patients de l'étude, les concentrations de dabigatran libre ont ré-augmenté, essentiellement entre la 12ème et la 24ème heure, et ce rebond d'anticoagulation était associé chez 10 patients à la persistance ou à une reprise du saignement. Une autre étude a montré que les patients les plus à risque de rebond étaient ceux dont la concentration initiale était supérieure à 200 ng/mL [8]. Cela suggère qu'une surveillance biologique de la concentration en dabigatran est nécessaire après la procédure, en particulier en cas de concentration initiale supérieure à 200 ng/mL, et qu'une éventuelle réadministration de l'antidote doit être discutée en cas de ré-ascension pour éviter une ré-anticoagulation précoce. En cas d'indisponibilité de l'idarucizumab, des CCP peuvent être administrés (25-50 UI/kg) mais leur efficacité est incertaine [2,3,9].

Pour les procédures semi-urgentes, différer la procédure de 12 à 24h conduit à une diminution des concentrations (demi-vie de 13h en absence d'insuffisance rénale) [5,6].

Prise en charge en cas de traitement par AOD anti-Xa :

En 2023, les AOD anti-Xa n'ont pas d'antidote commercialisé en France. L'andexanet alpha [10] n'est pas disponible et, à ce jour, l'évaluation de son efficacité et de sa sécurité est incomplète [9]. Les CCP sont donc proposés pour la réversion des AOD anti-Xa. Cependant, leur efficacité est mal établie. Ils n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques et n'ont été évalués qu'in vitro, chez l'animal ou chez le volontaire sain. L'argument le plus fort en faveur des CCP provient d'une étude randomisée en double aveugle menée chez 110 volontaires sains traités par edoxaban [11]. Ils recevaient des CCP à différentes doses avant la réalisation d'une biopsie cutanée. Les CCP avaient un effet dose-dépendant et seule la plus forte dose testée (50 UI/kg) normalisait la durée du saignement, tandis que la dose de 25 UI/kg était peu efficace. Néanmoins, le même protocole d'étude conduit chez des volontaires recevant du rivaroxaban à forte dose concluait, à l'inverse, que les CCP étaient inefficaces, remettant en question leur place dans la réversion des AOD anti-Xa [12]. Peu de données cliniques sont disponibles. Dans le registre français GIHP-NACO qui inclut 732 hémorragies graves associées aux AOD, des CCP, activés ou non, étaient administrés à 38% des patients [13]. L'efficacité hémostatique des CCP était classée

comme nulle dans 19% des cas et comme partielle ou totale par les investigateurs dans respectivement 37 et 44% des cas. La méthodologie du registre, particulièrement l'absence de groupe contrôle, ne permet pas de conclure à l'efficacité des CCP dans cette situation mais souligne l'importance du traitement symptomatique et étiologique de l'hémorragie. De même, l'analyse des 478 patients traités par AOD et nécessitant une chirurgie urgente du même registre GIHP-NACO n'a rapporté une utilisation d'agents hémostatiques que dans 16% des cas, avec 13% d'hémorragies excessives, suggérant une variabilité du risque hémorragique selon les patients, le niveau d'anticoagulation et le type de procédures [3]. Ce registre illustre qu'une grande partie des procédures urgentes peuvent être réalisées sans CCP et sans hémorragie. Le risque thrombotique des CCP est mal connu dans cette indication. Au total, l'efficacité et la sécurité des CCP étant mal documentées, il est proposé de ne pas administrer systématiquement de CCP en préopératoire mais de considérer le type de procédures. Ainsi, il est proposé de retarder la procédure si cela n'entraîne pas de perte de chance pour le patient. Dans les situations où la procédure n'est pas différée et où l'hémostase biologique doit être d'emblée optimale pour réduire la morbidité (par exemple en neurochirurgie ou pour une chirurgie complexe), il est effectivement proposé d'administrer les CCP en préopératoire, et probablement d'emblée à forte dose, 50 UI/kg. Mais dans les situations où le saignement peut être évalué et contrôlé en peropératoire, il est proposé de n'administrer les CCP qu'en cas de saignement anormal, en commençant éventuellement par 25 UI/kg, suivi d'une seconde administration en cas d'inefficacité (par ex : péritonite, où le syndrome inflammatoire, en activant la coagulation, réduit le surrisque hémorragique des AOD anti-Xa).

Les CCP activés (FEIBA®), envisagés dans les recommandations précédentes [1], n'ont pas fait l'objet d'évaluation clinique, sont coûteux, peu disponibles et exposent à un risque thrombotique, ils ne sont donc plus proposés en première intention.

Références

- [1] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al.; Working Group on Perioperative Haemostasis. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:382-93.
- [2] Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). *SFAR* 2016.
- [3] Godon A, Gabin M, Levy JH, Huet O, Chapalain X, David JS, et al.; GIHP-NACO Study Group. Management of urgent invasive procedures in patients treated with direct oral anticoagulants: An observational registry analysis. *Thromb Res.* 2022;216:106-112.
- [4] Pollack CV Jr, 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;377:431-441.
- [5] Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2017;38:2431-2439.
- [6] Godier A, Martin AC, Lessire S, Mullier F, Leblanc I, Gouin-Thibault I. Concentrations of direct oral anticoagulants according to guidelines for the periprocedural management of low bleeding risk procedures. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39:121-122.
- [7] Shaw JR, Li N, Vanassche T, Coppens M, Spyropoulos AC, Syed S, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv.* 2020;4:3520-3527.
- [8] Gendron N, Gay J, Lemoine M, Gaussem P, Lillo-Le-Louet A, Smadja DM. Usefulness of initial plasma dabigatran concentration to predict rebound after reversal. *Haematologica.* 2018;103:e226-e229.
- [9] Godier A, Martin AC. Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulant Reversal: Case Closed or Cold Case? *Circulation.* 2019;140:1445-1447.
- [10] Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2019;380:1326-1335.
- [11] 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; 131: 82-90.
- [12] Levy JH, Moore KT, Neal MD, Schneider D, Marcisisin VS, Ariyawansa J, Weitz JI. Rivaroxaban reversal with prothrombin complex concentrate or tranexamic acid in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2018;16:54-64.

[13] Albaladejo P, Samama CM, Sié P, Kauffmann S, Mémier V, Suchon P, et al. GIHP-NACO Study Group. Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. *Anesthesiology*. 2017 ;127:111-120.

Question 3 : Chez un patient traité par une héparine non fractionnée (HNF) ou par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et nécessitant une procédure invasive non programmée, faut-il mesurer le niveau d'anticoagulation et antagoniser les héparines afin de réduire les complications hémorragiques et de prévenir les complications thrombotiques ?

Experts : Andrea Penalzoa (SFMU, Bruxelles Belgique), Stéphanie Roulet (SFAR/GIHP, Paris), Philippe Nguyen (GIHP/SFTH, Reims), Anne Godier (GIHP/SFAR)

R4.3.1 – Chez un patient traité par HNF ou par HBPM et nécessitant une procédure invasive non programmée, les experts suggèrent de suivre l'algorithme suivant pour réduire les complications hémorragiques et prévenir les complications thrombotiques (figure 9) :

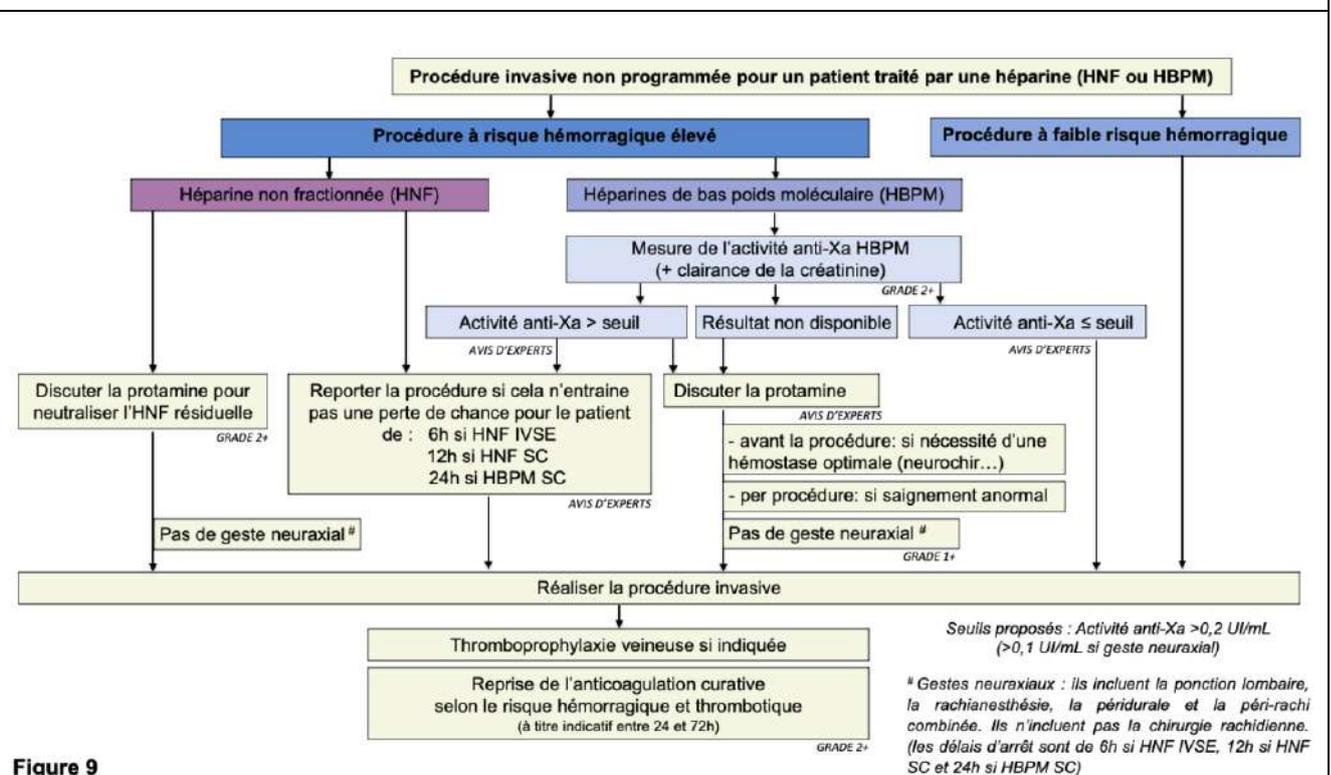


Figure 9

Proposition de doses de sulfate de protamine pour antagoniser l'HNF

Voie d'administration	Délai d'administration	Posologie de sulfate de protamine
HNF IVSE	/	1 mg pour 100 UI d'HNF administrées dans les 2-3 dernières heures
Bolus IV unique	< 1 heure	1 mg pour 100 UI d'HNF administrées
	1-3 heures	0,5 mg pour 100 UI d'HNF administrées
	> 3 heures	pas d'antagonisation
HNF Sous-cutanée	< 4 heures	1 mg pour 100 UI d'HNF administrées
	4-8 heures	0,5 mg pour 100 UI d'HNF administrées
	8-12 heures	pas d'antagonisation

Proposition de doses de sulfate de protamine pour réverser les HBPM

HBPM	Dernière injection	Posologie de sulfate de protamine
tinzaparine daltéparine	< 8 h	1 mg pour 100 UI d'HBPM administrées
	> 8 h	non systématique
enoxaparine nadroparine	< 8 h	0,5 mg pour 100 UI d'HBPM administrées
	> 8 h	non systématique

Figure 9 : Gestion des héparines pour une procédure invasive non programmée

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
4.3.2- Chez un patient traité par HNF et nécessitant une procédure invasive non programmée à <u>faible risque hémorragique</u>, il est probablement recommandé de réaliser la procédure sans arrêter ni antagoniser le traitement anticoagulant, après avoir vérifié l'absence de surdosage par une mesure de l'activité anti-Xa HNF des heures précédentes.
GRADE 2+ (Accord fort)
4.3.3 - Chez un patient traité par HNF et nécessitant une procédure invasive non programmée à <u>risque hémorragique élevé</u>, si la procédure ne peut pas être retardée, il est probablement recommandé d'administrer du sulfate de protamine pour neutraliser l'HNF résiduelle (Tableau 4).
GRADE 2+ (Accord fort)
4.3.4 - Chez un patient traité par HBPM et nécessitant une procédure invasive non programmée à <u>faible risque hémorragique</u>, il est recommandé de réaliser la procédure sans mesurer l'activité anti-Xa HBPM et sans arrêter ni réverser le traitement anticoagulant.
GRADE 1+ (Accord fort)
4.3.5- Chez un patient traité par HBPM et nécessitant une procédure invasive non programmée à <u>risque hémorragique élevé</u>, il est probablement recommandé de réaliser la mesure de l'activité anti-Xa HBPM avant la procédure.
GRADE 2+ (Accord fort)
4.3.6- Chez un patient traité par HBPM et nécessitant une procédure invasive non programmée à <u>risque hémorragique élevé</u>, si l'activité anti-Xa HBPM est inférieure à 0,2 UI/mL, les experts suggèrent de ne pas administrer de sulfate de protamine, quelle que soit la procédure. Il n'est pas possible de proposer un seuil de sécurité hémostatique.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
4.3.7- Chez un patient traité par HBPM et nécessitant une procédure invasive non programmée à <u>risque hémorragique élevé</u>, si l'activité anti-Xa HBPM est supérieure à 0,2 UI/mL et si le risque hémorragique n'est pas acceptable, les experts suggèrent d'attendre que l'activité anti-Xa HBPM diminue si la procédure peut être retardée de quelques heures sans perte de chance pour le patient.
AVIS D'EXPERT (Accord fort)
4.3.8- Chez un patient traité par HBPM et nécessitant une procédure invasive non programmée à <u>risque hémorragique élevé</u>, si l'activité anti-Xa HBPM est supérieure à 0,2 UI/mL, si le risque hémorragique n'est pas acceptable et si la procédure ne peut pas être retardée, les experts suggèrent de neutraliser partiellement les HBPM par l'administration de sulfate de protamine (injection lente de 10 minutes) (tableau de la figure 9)
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
4.3.9- Chez un patient traité par HBPM, il n'est pas recommandé de réaliser de geste neuraxial, même après sulfate de protamine pour prévenir le risque d'hématome périmédullaire.
GRADE 1- (Accord fort)
Argumentaire : Les procédures invasives à faible risque hémorragique peuvent être réalisées chez un patient en cours de traitement anticoagulant, ce qui inclut l'HNF et les HBPM. L'HNF nécessitant un monitoring régulier, la vérification de la dernière mesure de l'activité anti-Xa HNF (ou à défaut le TCA) permet de ne réaliser la procédure que si le traitement est en zone thérapeutique (ou en zone infra-thérapeutique) et non si le patient est surdosé (activité anti-Xa HNF > 1 UI/mL). Les HBPM exposent à moins de variabilité interindividuelle que l'HNF, et moins de risque de surdosage en absence d'insuffisance rénale sévère. La mesure de l'activité anti-Xa n'est donc pas nécessaire avant une procédure à faible risque hémorragique. Pour réduire le risque hémorragique et dans les situations où attendre quelques heures n'altère pas la prise en charge, il est proposé de ne pas réaliser la procédure au pic de l'effet anticoagulant (pic : environ 3 à 4h après l'injection de l'HBPM).

Pour les procédures à risque hémorragique élevé, la prise en charge dépend du risque hémorragique de la procédure et de la possibilité, ou non, d'attendre quelques heures que l'héparine s'élimine (délais d'arrêt proposés HNF IVSE : 6h ; HNF SC : 12h ; HBPM 24h [1]). Concernant le monitoring biologique de l'HNF, l'activité anti-Xa HNF indique le niveau d'anticoagulation de départ et permet d'estimer la dose de sulfate de protamine à administrer pour antagoniser l'HNF mais son intérêt clinique est limité par le délai de rendu du résultat : le temps d'obtenir le résultat, l'activité anti-Xa a diminué significativement. Pour les HBPM, l'activité anti-Xa HBPM permet d'estimer le niveau d'anticoagulation. Cependant le seuil de sécurité hémostatique, en dessous duquel l'HBPM résiduelle ne s'associe pas à une augmentation du risque hémorragique de la procédure, n'est pas défini. Pour aider le clinicien, les experts ont proposé ici le seuil de 0,2 UI/mL. D'une part 0,2 UI/mL correspond à la borne haute de l'intervalle des activités d'anti-Xa résiduelles (0,1-0,2 UI/mL) observées avec l'énoxaparine à dose prophylactique [2]. D'autre part, ce seuil semble pertinent en termes de risque hémorragique puisque la réalisation d'un geste neuraxial proche de l'injection d'une dose prophylactique d'HBPM, donc avec une activité anti-Xa supérieure à ce seuil, semble s'associer à un risque d'hématome périmédullaire plus élevé [3], tandis que la réalisation de ce geste est recommandée plus de 12h après l'injection, donc quand l'activité anti-Xa est inférieure à ce seuil.

Lorsque le risque hémorragique n'est pas acceptable, le sulfate de protamine peut être utilisé. C'est l'antidote des héparines [4-6]. Il est prescrit en mg ou en Unité Anti-Héparine (UAH) (1 mg de protamine = 100 UAH). Il neutralise 100% des chaînes à activité anti-IIa, mais seulement 50 à 60% des chaînes à activité anti-Xa. La protamine neutralise donc totalement l'HNF, l'inhibition se fait dans un rapport 1 pour 1 ; ainsi 1000 UAH de protamine neutralisent environ 1000 unités d'HNF. En revanche, la protamine ne neutralise que partiellement les HBPM [4-6] et ne neutralise pas le fondaparinux.

L'effet du sulfate de protamine est rapide, dans les 5 minutes suivant l'injection IVL. Mais sa demi-vie est courte, de 7 min, et plus courte que celle de l'HNF et les HBPM. Un rebond de l'anticoagulation peut survenir après neutralisation, en particulier en cas d'HNF ou d'HBPM administrées en sous-cutané. Un monitoring biologique et une réinjection de protamine à demi-dose peuvent être discutés lorsque l'hémostase doit être corrigée pendant plusieurs heures.

La protamine est immunogène et allergisante, elle peut provoquer éruption, frisson, bradycardie, hypotension, bronchospasme, et surtout hypertension artérielle pulmonaire, en particulier en cas d'administration trop rapide. Les patients susceptibles de présenter un risque accru de réactions allergiques sont les patients ayant déjà été exposés à la protamine ou à l'insuline NPH (qui contient de la protamine), les patients présentant une allergie au poisson et les patients qui ont subi une vasectomie ou qui sont stériles, ceux-ci étant susceptibles de développer des anticorps anti-protamine. Pour réduire le risque, il est recommandé que l'injection intraveineuse soit lente, sur plusieurs minutes [4,5]. De plus, l'excès de protamine, comme l'injection de protamine seule sans héparine associée, ont des effets pro- hémorragiques. Peu d'études ont évalué l'intérêt de la protamine avant une procédure invasive urgente à risque hémorragique élevé. Le bénéfice attendu doit être évalué en regard de ces risques. La protamine doit être réservée aux situations à risque hémorragique élevé avec suspicion d'activité anti-Xa élevée. Ainsi, la méta-analyse de 11 études sur la recanalisation carotidienne a montré que l'administration de protamine s'associait à moins d'hématomes de paroi et à moins de reprises en urgence pour hématome, sans effet secondaire rapporté, illustrant ainsi le bénéfice de cet antidote de l'héparine [7].

La dose de protamine à administrer est calculée en fonction de la quantité restante d'héparines qui doit être neutralisée. Elle dépend de l'héparine considérée (HNF ou HBPM), de la voie d'administration (IV ou SC), de la dose d'héparine injectée et du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine.

HNF IV : Après injection IV, la demi-vie d'élimination de l'HNF est de 90 minutes

HNF SC : Après injection SC d'une dose curative, l'activité de l'héparine apparaît après 30 à 60 min, atteint un pic entre 120 et 150 min et disparaît après 8 à 14 heures selon les sujets. La demi-vie apparente est de 4 heures environ.

HBPM SC : la demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est d'environ 4 heures après administration unique et jusqu'à environ 7 heures après administration répétée par voie SC. La demi-vie d'élimination de l'activité anti-IIa est plus rapide. La tinzaparine a une activité anti-IIa plus marquée que les autres HBPM (ratio anti-Xa/anti-

Ila = 2) suggérant une efficacité plus marquée de la protamine pour la réverser. L'insuffisance rénale allonge les demi-vies, rendant nécessaire une estimation de la clairance de la créatinine.

Références

- [1] HAS. Prise en charge des surdosages 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] Pannucci CJ, Rondina MT. Should we be following anti-factor Xa levels in patients receiving prophylactic enoxaparin perioperatively? *Surgery*. 2017;161:329-331.
- [3] Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23(6 Suppl 2):183-9.
- [4] Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016;24:6-46.
- [5] Kortchinsky T, Vigué B, Samama CM. Antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants [Reversal for heparins and new anticoagulant treatments]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32:37-49.
- [6] Kietai S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022. *EJA* 2023.
- [7] Pan Y, Zhao Z, Yang T, Jiao Q, Wei W, Ji J, Xin W. A Meta-Analysis of Using Protamine for Reducing the Risk of Hemorrhage During Carotid Recanalization: Direct Comparisons of Post-operative Complications. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 25;13:796329.

Question 4 : Chez un patient traité par fondaparinux et nécessitant une procédure invasive non programmée, faut-il mesurer le niveau d'anticoagulation et réverser l'action du fondaparinux afin de réduire les complications hémorragiques et prévenir les complications thrombotiques ?

Experts : Andrea Penaloza (SFMU, Bruxelles Belgique), Stéphanie Rouillet (SFAR/GIHP, Paris), Philippe Nguyen (GIHP/SFTH, Reims), Anne Godier (GIHP/SFAR)

R4.4.1 - Chez un patient traité par fondaparinux et nécessitant une procédure invasive non programmée à faible risque hémorragique, les experts suggèrent de réaliser la procédure sans mesurer l'activité anti-Xa fondaparinux et sans arrêter ni réverser le fondaparinux.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R4.4.2 - Chez un patient traité par fondaparinux et nécessitant une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé, les experts suggèrent de réaliser la mesure de l'activité anti-Xa fondaparinux avant la procédure pour réduire les complications hémorragiques.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R4.4.3 - Chez un patient traité par fondaparinux et nécessitant une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé, si la procédure ne peut pas être retardée et s'il est décidé d'une réversion, les experts suggèrent d'administrer des concentrés de complexe prothrombinique ou du facteur VII activé recombinant.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R4.4.4 - Chez un patient traité par fondaparinux et nécessitant une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé, si la procédure peut être retardée sans perte de chance pour le patient, les experts suggèrent d'attendre que l'activité anti-Xa fondaparinux diminue, et de réaliser une nouvelle mesure de cette activité au moins 12h plus tard ou de se baser sur la demi-vie d'élimination estimée du fondaparinux.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R4.4.5 – Chez les patients sous fondaparinux, il n'est pas recommandé de réaliser de geste neuraxial (ponction lombaire, rachianesthésie, péridurale, péri-rachi combinées) pour prévenir le risque d'hématome périmédullaire.
GRADE 1- (Accord fort)
<p>Argumentaire :</p> <p>La demi-vie d'élimination du fondaparinux est longue, de l'ordre de 17 heures et augmente avec l'âge et l'altération de la fonction rénale rendant nécessaire une estimation récente de la clairance de la créatinine. La mesure de l'activité anti-Xa spécifique du fondaparinux permet d'évaluer le risque hémorragique périopératoire mais elle n'est disponible que dans quelques centres. Le risque hémorragique augmente lorsque l'activité anti-Xa fondaparinux augmente. Les concentrations observées en prophylaxie sont de 0,4 à 0,5 µg/mL et en curatif de 1,2 à 1,3 µg/mL. Aucun seuil de sécurité hémostatique n'a été validé.</p> <p>Aucun antidote spécifique n'existe pour le fondaparinux. Le sulfate de protamine est inefficace. La réversion au moins partielle de l'effet anticoagulant pourrait être obtenue par les CCP ou le facteur VII activé recombinant, mais ces agents ont été peu évalués : les données disponibles reposent sur des études biologiques, des études animales et des séries de cas (voir argumentaire R2.7). A noter que, le facteur VII activé recombinant majore le risque de thrombose.</p>
<p>Références</p> <p>[1] HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents</p>

hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008.

[2] Pannucci CJ, Rondina MT. Should we be following anti-factor Xa levels in patients receiving prophylactic enoxaparin perioperatively? *Surgery*. 2017;161:329-331.

[3] Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23(6 Suppl 2):183-9.

[4] Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016;24:6-46.

[5] Kortchinsky T, Vigué B, Samama CM. Antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants [Reversal for heparins and new anticoagulant treatments]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32:37-49.

[6] Kietai S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022. *EJA* 2023.

[7] Pan Y, Zhao Z, Yang T, Jiao Q, Wei W, Ji J, Xin W. A Meta-Analysis of Using Protamine for Reducing the Risk of Hemorrhage During Carotid Recanalization: Direct Comparisons of Post-operative Complications. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 25;13:796329.

Question 5 : Chez un patient traité par un anticoagulant et présentant une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, faut-il retarder la chirurgie afin de réduire les complications hémorragiques ?

Experts : Andrea Penaloza (SFMU, Bruxelles Belgique), Stéphanie Rouillet (SFAR/GIHP, Paris), Philippe Nguyen (GIHP/SFTH, Reims), Anne Godier (GIHP/SFAR)

R4.5.1 - En cas de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, il n'est probablement pas recommandé de retarder la prise en charge chirurgicale du fait du traitement anticoagulant pour réduire les complications hémorragiques.

GRADE 2- (Accord fort)

Argumentaire :

Dans les RFE SFAR 2019 traitant de la prise en charge anesthésique du sujet âgé, il est recommandé d'opérer les fractures de l'extrémité supérieure du fémur dans les 48h suivant l'admission des patients pour réduire la mortalité [1]. Chez les patients traités par anticoagulants (AVK ou AOD), on observe aussi une augmentation de la mortalité lorsque la chirurgie est retardée [2,3]. Bien que les patients traités au long cours par anticoagulants arrivent le plus souvent avec un niveau d'anticoagulation encore élevé [4,5], la balance bénéfice risque est en faveur d'une chirurgie précoce, à la fois parce que l'attente s'associe à un saignement du foyer de fracture favorisé par l'anticoagulation, et pour permettre la réhabilitation précoce du patient. Une étude rétrospective incluant 1123 patients opérés d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur a montré que de retarder la chirurgie ne diminuait pas les complications hémorragiques [6]. L'ensemble de ces données conduisent à proposer d'opérer précocement les patients traités par anticoagulants, dans les 48 premières heures suivant leur admission [7]. Comme pour les autres chirurgies non programmées, une mesure du niveau d'anticoagulation permet d'évaluer le risque hémorragique lié à l'anticoagulant. La réversion préopératoire ou peropératoire est déterminée en fonction de l'anticoagulant et du niveau d'anticoagulation, du geste chirurgical prévu et l'hémostase peropératoire.

Références

[1] Recommandations sur l'anesthésie du sujet âgé : l'exemple de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur. SFAR 2019.

[2] Caruso G, Andreotti M, Marko T, Tonon F, Corradi N, Rizzato D, et al. The impact of warfarin on operative delay and 1-year mortality in elderly patients with hip fracture: a retrospective observational study. *J Orthop Surg Res*. 2019;14:169.

- [3] Tarrant SM, Catanach MJ, Sarrami M, Clapham M, Attia J, Balogh ZJ. Direct Oral Anticoagulants and Timing of Hip Fracture Surgery. *J Clin Med.* 2020;9:2200.
- [4] Viktil KK, Lehre I, Ranhoff AH, Molden E. Serum Concentrations and Elimination Rates of Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs) in Older Hip Fracture Patients Hospitalized for Surgery: A Pilot Study. *Drugs Aging.* 2019;36:65-71.
- [5] Hofer H, Oberladstätter D, Schlimp CJ, Voelckel W, Zipperle J, Lockie C, et al. Role of DOAC plasma concentration on perioperative blood loss and transfusion requirements in patients with hip fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49:165-172
- [6] Mullins B, Akehurst H, Slattery D, Chesser T. Should surgery be delayed in patients taking direct oral anticoagulants who suffer a hip fracture? A retrospective, case-controlled observational study at a UK major trauma centre. *BMJ Open.* 2018;8:e020625.
- [7] You D, Xu Y, Krzyzaniak H, Korley R, Carrier M, Schneider P. Safety of expedited-surgery protocols in anticoagulant-treated patients with hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2023;66:E170-E180.

Question 6 : Chez un patient traité par un anticoagulant et ayant une indication urgente théorique à une ponction lombaire ou une anesthésie neuraxiale, faut-il mesurer le niveau d'anticoagulation et réverser l'action de l'anticoagulant afin de réduire le risque d'hématome périmédullaire?

Experts : Andrea Penalosa (SFMU, Bruxelles Belgique), Stéphanie Rouillet (SFAR/GIHP, Paris), Philippe Nguyen (GIHP/SFTH, Reims), Anne Godier (GIHP/SFAR)

R4.6.1 – Il n'est pas recommandé de réaliser des gestes neuraxiaux sous anticoagulants.
GRADE 1- (Accord fort)
R4.6.2. Les experts suggèrent que les gestes neuraxiaux puissent être envisagés après réversion selon l'anticoagulant.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R4.6.3 - Chez un patient traité par AVK, si la réalisation d'un geste neuraxial paraît indispensable, les experts suggèrent d'administrer des CCP associés à de la vitamine K et de vérifier que le seuil de sécurité hémostatique est atteint avant de réaliser le geste (seuil d'INR proposé : 1,2). Le geste doit alors être réalisé par un opérateur expérimenté.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R4.6.4 - Chez un patient traité par dabigatran, si la réalisation d'un geste neuraxial paraît indispensable, les experts proposent d'administrer de l'idarucizumab avant de réaliser le geste. Le geste doit alors être réalisé par un opérateur expérimenté. Si l'idarucizumab n'est pas disponible, l'administration de CCP 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.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R4.6.5 - Chez un patient traité par apixaban, rivaroxaban, HBPM ou fondaparinux, la réversion par CCP, sulfate de protamine ou facteur VII activé recombinant pour réaliser ces gestes n'est pas recommandée.
GRADE 1- (Accord fort)
<p>Argumentaire :</p> <p>La réalisation d'un geste neuraxial chez un patient traité par anticoagulant, même à dose prophylactique, majore le risque d'hématome périmédullaire [1,2]. Le traitement anticoagulant est donc une contre-indication aux gestes neuraxiaux [3,4]. Dans les situations où l'effet de l'anticoagulant peut être complètement antagonisé et l'hémostase corrigée (AVK après antagonisation par des CCP et de la vitamine K et vérification de l'INR ; dabigatran après antagonisation par l'idarucizumab), le geste neuraxial peut être réalisé. Dans les autres situations où l'apport d'agents hémostatiques améliore l'hémostase sans la corriger, ces gestes restent contre-indiqués. Les mêmes règles s'appliquent pour la ponction lombaire diagnostique, comme le rappelle la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) [4]. La PL est contre-indiquée chez un patient anticoagulé. En cas de suspicion de méningite, lorsque la PL diagnostique est contre-indiquée, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française recommande la réalisation d'une hémoculture avant la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste. La PL sera réalisée dès que possible après correction de la coagulation.</p> <p>Ces gestes neuraxiaux peuvent être secondairement réalisés une fois que l'anticoagulant a été éliminé. Les délais d'arrêt des anticoagulants recommandés pour un geste neuraxial sont rappelés dans le tableau ci-dessous en l'absence d'insuffisance rénale sévère (tableau 7) [3]. La mesure du niveau résiduel d'anticoagulation permet de réaliser ces gestes dans des délais plus courts lorsqu'elle objective que le seuil de sécurité hémostatique est atteint (seuils de sécurité hémostatique pour les procédures neuraxiales : AVK : INR ≤ 1,2 ; AOD ≤ 30 ng/mL ; Anti-Xa HBPM ≤ 0,1 UI/mL (ou inférieur à la limite de quantification du laboratoire) ; Anti-Xa fondaparinux ≤ 0,1 µg/mL (ou inférieur à la limite de quantification du laboratoire) [3]. En cas d'insuffisance rénale sévère ou de doute (altération de la fonction hépatique, surdosage initial, interrogatoire difficile...) la mesure du niveau d'anticoagulation peut être réalisée.</p>

Tableau 7. Délai de réalisation des gestes neuraxiaux en fonction de l'anticoagulant	
Anticoagulant	Délai entre la dernière administration et le geste neuraxial (en l'absence d'insuffisance rénale sévère)
AVK	5 jours (3 j pour l'acénocoumarol) et INR ≤ 1,2
AOD anti-Xa	5 jours
Dabigatran	5 jours
HBPM à dose curative	24 heures
Fondaparinux à dose curative	4 jours

Références

- [1] Lagerkranser M. Neuraxial blocks and spinal haematoma: Review of 166 case reports published 1994-2015. Part 1: Demographics and risk-factors. *Scand J Pain*. 2017;15:118-129.
- [2] Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23(6 Suppl 2):183-9.
- [3] Kietai S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39:100-132.
- [4] Société de Pathologie infectieuse de Langue française. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né) Actualisation 2017 de La Conférence de Consensus 2008.

Question 7 : Chez un patient dont le traitement anticoagulant au long cours a été arrêté pour une procédure invasive non programmée, quelles sont les modalités de reprise de l'anticoagulation curative pour réduire les complications hémorragiques et pour prévenir les complications thrombotiques ?

Experts : Andrea Penaloza (SFMU, Bruxelles Belgique), Stéphanie Rouillet (SFAR/GIHP, Paris), Philippe Nguyen (GIHP/SFTH, Reims), Anne Godier (GIHP/SFAR)

R4.7.1 - Après une procédure invasive à <u>risque hémorragique élevé</u>, il est probablement recommandé de reprendre une anticoagulation curative dès que l'hémostase chirurgicale le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 heures).
GRADE 2+ (Accord fort)
R4.7.2 - Dans l'attente de la reprise de l'anticoagulation curative, il est recommandé de réaliser une thromboprophylaxie veineuse médicamenteuse postopératoire, dans les situations où elle est indiquée, pour prévenir les ETEV.
GRADE 1+ (Accord fort)
R4.7.3 - Après une procédure invasive à <u>risque hémorragique faible</u>, il est probablement recommandé de reprendre l'anticoagulation curative aux horaires habituels, mais au moins 6 heures après la fin du geste invasif.
GRADE 2+ (Accord fort)
<p>Argumentaire :</p> <p>La reprise d'une anticoagulation curative dans les 24 premières heures postopératoires d'une procédure à risque hémorragique élevé s'associe à une augmentation des hémorragies majeures [1,2], ce qui conduit à la différer au-delà de ce délai. Les études récentes sur la reprise de l'anticoagulation curative proposent une reprise entre 48 et 72h [3,4], voire au-delà [5].</p> <p>Les modalités de reprise des anticoagulants à dose curative après une procédure à risque hémorragique élevée dépendent de leur pharmacocinétique, du risque hémorragique de la procédure et du risque thrombotique du patient et du niveau d'anticoagulation résiduel.</p> <p>Pour les AVK, les recommandations HAS indiquaient de les reprendre dans les 24 premières heures en l'absence de risque hémorragique majeur et persistant. Dans les autres cas, les AVK sont repris dès que possible. Les AVK sont repris aux posologies habituellement reçues par le patient sans dose de charge [4,7]. Leur effet est différé, l'INR passe au-dessus de 2 généralement entre J2 et J4.</p> <p>- Lorsque la reprise des AVK n'est pas possible dans les 24 à 48 heures postopératoires ou dans les indications à risque thrombotique élevé (fibrillation atriale avec un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique ; thrombose veineuse profonde proximale et/ou embolie pulmonaire datant de moins de 3 mois ou associée à un syndrome des antiphospholipides ; valve mécanique cardiaque), les recommandations de la HAS et de la SPLF indiquent de faire un relais postopératoire par une héparine à dose curative (HBPM ou HNF) en commençant 24 à 72h après la procédure selon le risque hémorragique et en l'arrêtant après 2 INR successifs en zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle [6,7].</p> <p>- Pour les AOD et les héparines, le GIHP a proposé de reprendre une anticoagulation curative aux posologies pré-procédurales dès que l'hémostase chirurgicale le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 heures) [8]. L'AOD habituel peut être directement repris, sans relais postopératoire par une héparine à dose curative, sauf si la voie entérale n'est pas envisageable [3,8] ou si le risque hémorragique postopératoire fait préférer un anticoagulant de demi-vie courte, plus maniable.</p> <p>En cas de chirurgie à risque hémorragique faible, la reprise de l'anticoagulation peut avoir lieu plus précocement aux heures et doses habituelles du patient [6-8].</p>

Références

- [1] Tafur AJ, McBane R 2nd, Wysokinski WE, Litin S, Daniels P, Slusser J, et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. *J Thromb Haemost*. 2012;10:261-7.
- [2] Lock JF, Ungeheuer L, Borst P, Swol J, Löb S, Brede EM, et al. Markedly increased risk of postoperative bleeding complications during perioperative bridging anticoagulation in general and visceral surgery. *Perioper Med (Lond)*. 2020;9:39.
- [3] Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1469-1478.
- [4] Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.
- [5] Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Lazo-Langner A, Kearon C, Bates SM, et al. PERIOP2 Investigators. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;373:n1205.
- [6] HAS. Prise en charge des surdosages 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.
- [7] Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constans J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte – Version longue [Recommendations for best practice in the management of venous thromboembolic disease in adults. Long version]. *Rev Mal Respir*. 2021;38 Suppl 1:e1-e6.
- [8] Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP). Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36:73-76.

Question 8 : Chez un patient dont le traitement anticoagulant au long cours a été arrêté pour une procédure invasive non programmée à risque hémorragique élevé, quelles sont les indications de la pose d'un filtre cave optionnel (i.e. retirable) pour prévenir les complications thromboemboliques veineuses ?

R4.8.1 - Il est probablement recommandé de discuter la mise en place d'un filtre cave optionnel (i.e. retirable) dès que possible (en préopératoire ou postopératoire immédiat) lorsque la procédure doit être réalisée moins d'un mois après une thrombose veineuse profonde proximale et/ou une embolie pulmonaire.
GRADE 2+ (Accord fort)
R4.8.2 – Les experts suggèrent de discuter la mise en place d'un filtre cave optionnel lorsque la procédure doit être réalisée 1 à 3 mois après une thrombose veineuse profonde proximale et/ou une embolie pulmonaire et que la reprise de l'anticoagulation à dose curative ne peut pas être envisagée dans les 72h postopératoires.
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
R4.8.3 - Il est recommandé de retirer le filtre quand le traitement anticoagulant curatif a pu être repris sans complication et qu'un nouvel arrêt n'est pas prévu à court terme.
GRADE 1+ (Accord fort)
<p>Argumentaire :</p> <p>La discussion sur les indications des filtres caves ne concerne que les patients ayant un antécédent de thrombose veineuse profonde (TVP) proximale et/ou d'embolie pulmonaire (EP). Des recommandations ont été publiées en 2019 [1]. L'intérêt du filtre cave en périopératoire a été très peu évalué. Il a fait l'objet d'une étude réalisée sur données administratives ayant inclus 88 585 patients ayant une TVP associée au cancer, dont seuls 38% recevaient une anticoagulation systémique [2]. Un filtre était posé chez 38% des patients, en raison d'un risque hémorragique associé. Dans 80% des cas, la pose de filtre avait lieu dans le mois suivant le diagnostic de TVP. Malgré une mortalité globale des patients avec filtre plus élevée, la pose de filtre s'est associée à une augmentation de la survie sans embolie pulmonaire comparativement à ceux n'ayant pas eu de pose de filtre. Les auteurs concluaient sur les potentiels bénéfiques du filtre dans le premier mois suivant le diagnostic en cas de contre-indication aux anticoagulants. Dans une série de 247 patients ayant un événement thromboembolique veineux (EDEV) associé au cancer et une contre-indication à l'anticoagulation (dont 24% de chirurgie récente), la mise en place d'un filtre cave dans les 14 jours après le diagnostic de l'évènement s'était associée à un risque de décès par EP plus faible mais à un risque plus élevé de récurrence d'EDEV comparativement à une cohorte appariée n'ayant pas eu de filtre [3].</p> <p>L'essai PREPIC 1 avait montré que les filtres diminuaient le risque d'EP mais s'associaient à une augmentation du nombre de récurrences de TVP, à distance, possiblement par thrombose du filtre [4]. L'essai PREPIC 2 incluant 400 patients avec EP avait comparé une anticoagulation standard à une anticoagulation plus filtre qui était retiré de manière systématique à trois mois [5]. La présence du filtre ne diminuait pas le nombre de récurrences d'EP à trois et six mois, montrant que l'anticoagulation seule est suffisante, même dans une population à haut risque. Contrairement à PREPIC 1, le filtre n'était pas associé à une augmentation du nombre de TVP, probablement en raison du retrait systématique à 3 mois. Ce résultat, associé aux taux élevés de succès de retrait de filtre souligne la nécessité d'utiliser des filtres cave optionnels (c'est-à-dire retirables) et de prévoir leur retrait dès que le risque hémorragique est contrôlé (le plus souvent dans les 3 mois). Les durées maximales d'implantation varient selon les constructeurs mais le retrait est d'autant plus difficile que le filtre est laissé en place longtemps [6]. L'utilisation d'algorithmes prédéfinis permet d'améliorer le taux de retrait [7].</p>
Références

- [1] Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constans J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte – Version longue [Recommendations for best practice in the management of venous thromboembolic disease in adults. Long version]. *Rev Mal Respir.* 2021;38 Suppl 1:e1-e6.
- [2] Balabhadra S, Kuban JD, Lee S, Yevich S, Metwalli Z, McCarthy CJ, et al. Association of Inferior Vena Cava Filter Placement With Rates of Pulmonary Embolism in Patients With Cancer and Acute Lower Extremity Deep Venous Thrombosis. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2011079.
- [3] Quezada A, Jiménez D, Bikdeli B, Muriel A, Aramberri M, López-Jiménez L, et al. RIETE Investigators. Outcomes after Vena Cava Filter Use in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism and Contraindications to Anticoagulation. *Thromb Haemo st.* 2020;120:1035-1044.
- [4] Mismetti P, Rivron-Guillot K, Quenet S, Décousus H, Laporte S, Epinat M, Barral FG. A prospective long-term study of 220 patients with a retrievable vena cava filter for secondary prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2007;131:223-9.
- [5] Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, et al. PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:1627-35.
- [6] Collège français de chirurgie vasculaire et endovasculaire. consulté en juin 2023, en ligne https://college-vasculaire.com/storage/page_paragraphe/7/page_paragraphe_fichier/rafk1w5IA4yLAdU2jH4SIMUlp2Ch5IBQdydNFfV.pdf
- [7] Litwin RJ, Huang SY, Sabir SH, et al. Impact of an inferior vena cava filter retrieval algorithm on filter retrieval rates in a cancer population. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5:689e97.

CHAMP 5 : Thrombolyse pour un accident vasculaire cérébral ischémique sous anticoagulant

Question : Chez un patient traité par anticoagulants présentant un AVC ischémique (AVCi), la réversion avant thrombolyse permet-elle d'améliorer le pronostic neurologique ?

Experts : Geoffroy Rousseau (SFMU, Tours), Delphine Garrigue (SFAR, Lille), Mikael Mazighi (GIHP, Paris), Yves Gruel (GIHP/SFTH, Tours), Virginie Siguret (GIHP/SFTH, Paris)

R5.1.1 – Chez un patient traité par anticoagulant oral et présentant un AVC ischémique dans un délai le rendant éligible à une thrombolyse intraveineuse, les experts suggèrent de prendre en compte le type d'anticoagulants et le niveau d'anticoagulation pour décider de la réalisation d'une thrombolyse ou non suivant l'algorithme suivant :

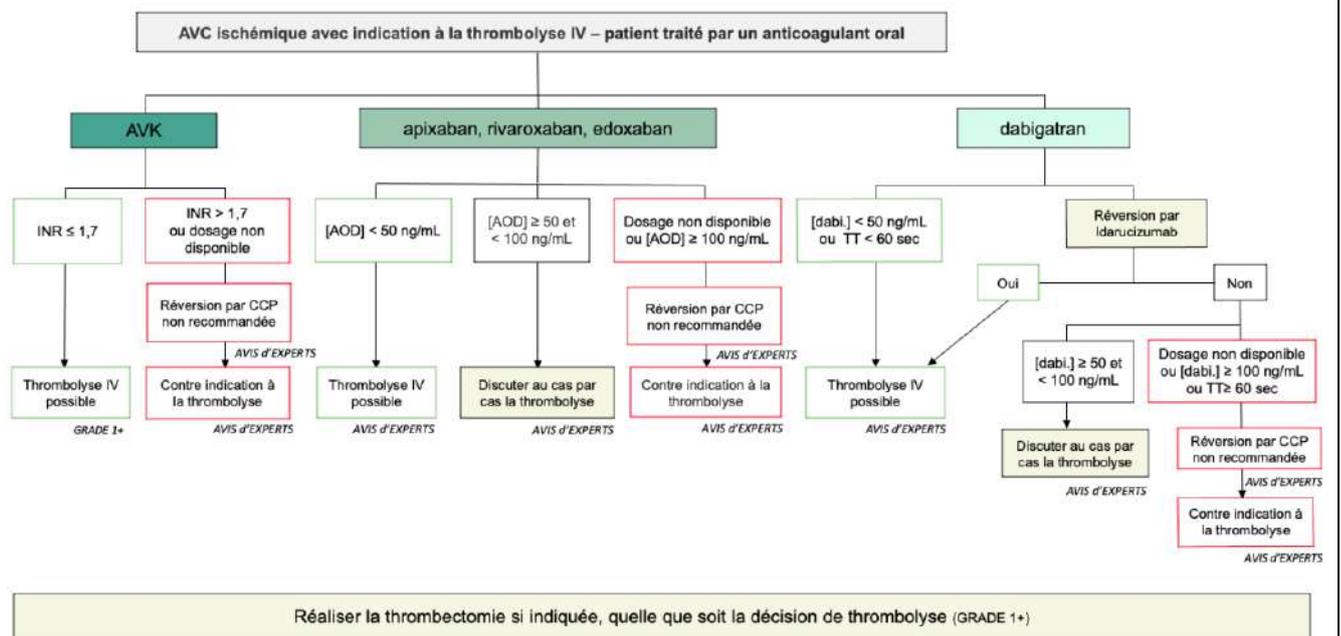


Figure 10. Algorithme de prise en charge des patients traités par un anticoagulant oral ayant un AVC ischémique

AOD : anticoagulants oraux directs, AVK : Anti-Vitamine K, CCP : Concentrés de Complexe Prothrombotique, INR : International Normalized Ratio, IV : intraveineux, TT : temps de thrombine

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

R5.1.2 - Chez un patient traité par AVK et pris en charge pour un AVCi dans un délai le rendant éligible à une thrombolyse IV, il est recommandé de réaliser une thrombolyse en cas d'INR < 1,7.

GRADE 1+ (Accord fort)

5.1.3 - Chez un patient traité par AVK et pris en charge pour un AVCi, en cas d'INR > 1,7, les experts suggèrent de ne pas réaliser de thrombolyse même après antagonisation des AVK.

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

5.1.4 - Chez un patient ayant reçu un AOD anti-Xa (apixaban, rivaroxaban et edoxaban) dans les 48h précédant un AVCi éligible à une thrombolyse IV, les experts suggèrent de réaliser une thrombolyse IV si la concentration de l'AOD est < 50ng/mL.

AVIS D'EXPERTS (Accord fort)

<p>5.1.5 - Chez un patient traité par inhibiteur direct du facteur Xa ou par dabigatran dans les 48h précédant un AVCi dans un délai le rendant éligible à une thrombolyse IV, les experts suggèrent de ne pas administrer des CCP, ni d'andexanet alfa pour effectuer une thrombolyse.</p>
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
<p>5.1.6 - Chez un patient traité par inhibiteur direct du facteur Xa dans les 48h précédant un AVCi dans un délai le rendant éligible à une thrombolyse IV, les experts suggèrent de ne pas réaliser une thrombolyse en cas de concentration de l'AOD ≥ 100 ng/mL.</p>
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
<p>5.1.7- Chez un patient traité par inhibiteur direct du facteur Xa ou par dabigatran dans les 48h précédant un AVCi dans un délai le rendant éligible à la réalisation d'une thrombolyse IV, les experts suggèrent de discuter de la thrombolyse au cas par cas en cas de concentration de l'AOD ≥ 50 ng/mL et < 100 ng/mL.</p>
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
<p>5.1.8- Chez un patient traité par dabigatran dans les 48h précédant un AVCi éligible à une thrombolyse IV, les experts suggèrent de réaliser une thrombolyse IV en cas de concentration en dabigatran < 50 ng/mL (ou temps de thrombine < 60 secondes), ou après antagonisation par idarucizumab 5 g IV.</p>
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
<p>5.1.9 - Chez un patient traité par HNF, HBPM ou fondaparinux à dose curative et pris en charge pour un AVCi dans un délai éligible à une thrombolyse IV, les experts suggèrent de ne pas réaliser de thrombolyse.</p>
AVIS D'EXPERTS (Accord fort)
<p>ABSENCE DE RECOMMANDATION - Chez un patient traité par HNF à dose curative et pris en charge pour un AVCi, les données de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandations sur l'usage ou non de sulfate de protamine afin de réaliser une thrombolyse.</p>
ABSENCE DE RECOMMANDATION
<p>5.1.10 - Chez un patient traité par anticoagulant et pris en charge pour un AVCi, il est recommandé d'envisager une thrombectomie en cas d'occlusion proximale, que la thrombolyse ait été réalisée ou non.</p>
GRADE 1+ (Accord fort)
<p>Argumentaire :</p> <p>La thrombolyse par voie intraveineuse (IV) à la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) augmente significativement le risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique [1]. Dans ce contexte, les patients sous anticoagulants et notamment sous AVK avec un INR $> 1,7$ ont été exclus des essais randomisés évaluant la thrombolyse IV. Les méta-analyses et revues systématiques d'études observationnelles ont rapporté sur plus de 3000 patients [2], des taux d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques plus importants chez les patients sous AVK (INR médian 1,1–1,5) par rapport à ceux qui n'étaient pas sous AVK (respectivement 10,4% versus 5,4% ; OR 2,5 [IC à 95% : 1,1–5,9]). Toutefois, un traitement par AVK n'était pas associé à un surcroît de mauvais pronostic (défini par un score modifié de Rankin-mRS- ≥ 3 ; OR 1,2 [IC à 95% : 0,8–1,6]). Dans le registre européen SITS de 45074 patients traités par alteplase, 768 (1,7%) étaient sous warfarine et avaient un INR $\leq 1,7$ [3]. Après ajustement sur différents facteurs confondants, un traitement chronique par warfarine n'a pas été associé à la survenue d'hémorragie symptomatique (OR ajusté 1,3 [95% CI 0,8–1,7]), ni à un plus mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois. Dans le registre nord américain Get With The Guidelines, 1802 (7,7%) patients sur 23437 étaient traités par warfarine avec un INR $\leq 1,7$ (INR médian 1,2 [IQR 1,1–1,4]). Un traitement chronique par warfarine n'a pas été significativement associé à un surrisque d'hémorragie intracrânienne symptomatique (OR ajusté 1,0 [IC à 95% : 0,8–1,2]), d'hémorragies systémiques</p>

ou de décès intra-hospitalier [4]. Chez les patients thrombolysés et sous AVK avec un INR > 1,7, il y a peu de données sur les taux d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques, et les taux rapportés varient entre 0% et 30% [5]. La prise en charge spécifique des AVK, adaptée au niveau d'anticoagulation, implique d'avoir un résultat rapide de l'INR, rendu possible grâce à une optimisation du circuit avec le laboratoire de biologie, ou par l'utilisation d'appareils de biologie délocalisée. Une série de cas a rapporté l'utilisation de CCP activés ou non pour antagoniser l'effet des AVK chez les patients éligibles au traitement thrombolytique et ayant un INR > 1,7 [6]. Cette étude de faible effectif ne retrouvait pas d'épisode thrombotique ou hémorragique intracrânien dans les 3 premiers jours et 61,5% des patients avaient un score de Rankin ≤ 2 à 3 mois. Concernant la thrombectomie, une étude rétrospective sur registre comparait 3087 patients traités antérieurement par des AVK à 29628 patients contrôles. Le risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique n'était pas associé à la prise d'AVK (6,8% versus 6,4%) sauf en cas d'INR > 1,7 (8,3% versus 6,4%, OR ajusté 1,88 [IC à 95% : 1,33-2,65] [7].

Pour les patients prenant des AOD dans 48h précédant le début des symptômes d'AVC, plusieurs algorithmes ont été proposés pour identifier les patients pouvant être traités par thrombolyse IV [2, 8-11]. Sur la base de ces algorithmes, il est proposé que la thrombolyse IV soit administrée : 1) chez les patients sous dabigatran si le temps de thrombine est normal ou inférieur à 60 secondes, ou si la concentration plasmatique de dabigatran est inférieure à 50 ng/mL [9] ; 2) pour ceux sous rivaroxaban, apixaban ou edoxaban si la concentration plasmatique de la molécule est inférieure à 50 ng/mL [9]. À noter, que la sécurité des décisions thérapeutiques basées sur ces algorithmes n'a pas été évaluée dans des études cliniques dédiées en dehors du rivaroxaban pour un seuil inférieur à 20 ng/mL [9]. Entre 50 et 100 ng/mL, il n'y a pas assez de données pour statuer sur le rapport bénéfice/risque d'une thrombolyse IV, dont la décision est à prendre au cas par cas. Si seuls les tests standards (TP et TCA) sont disponibles, il est contre-indiqué de réaliser une thrombolyse IV [2].

Dans les situations où les dosages spécifiques ne sont pas accessibles ou montrent une activité anticoagulante significative, différentes stratégies de réversion avec des antidotes spécifiques sont proposées. L'idarucizumab a été utilisé pour réverser l'activité du dabigatran avant une thrombolyse IV [12,13], avec un profil de sécurité favorable sans qu'il soit documenté d'évènement thrombotique de celui-ci à la phase aiguë de l'AVCi [13, 14]. Toutefois, le bénéfice sur l'autonomie fonctionnelle n'a pas été démontré.

L'andexanet alfa, qui est un agent de réversion spécifique des anti-Xa, est autorisé par la Food and Drug Administration et l'European Medicines Agency, pour la réversion des effets anticoagulants des inhibiteurs des Facteurs Xa (apixaban or rivaroxaban) chez les patients présentant un évènement hémorragique mettant en jeu le pronostic vital [15]. Dans l'étude ANNEXA-4, des évènements thrombotiques (infarctus du myocarde, accidents ischémiques transitoires/AVC, et évènements thrombo-emboliques veineux), sont survenus chez 34 (10%) patients à 30 jours [15]. Sur la base de ces éléments, l'administration de l'andexanet alpha pour la réversion de l'activité anticoagulante de l'apixaban et le rivaroxaban n'apparaît pas souhaitable pour les patients éligibles à la thrombolyse IV. Certaines limites de l'andexanet alpha sont à prendre en considération, comme l'effet rebond de l'activité anti Xa.

Les traitements par Héparine de Bas Poids Moléculaires (HBPM) à dose efficace avant thrombolyse IV sont significativement associés à une diminution de 70% de la probabilité d'atteindre une indépendance fonctionnelle avec un risque de décès augmenté d'un facteur 5 et un surrisque d'hémorragie symptomatique multiplié par 8 (tableau 8)[16]. Le faible nombre d'évènements rapportés ne permet pas d'établir une évaluation de l'impact des doses d'HBPM et les délais de la dernière administration sur le risque hémorragique. Des séries de cas ont rapporté des patients traités par Héparine non fractionnée (HNF) et présentant un AVCi traité par thrombolyse, notamment en post cathétérisation cardiaque. Le traitement par HNF avait été réversé par du sulfate de protamine avant réalisation de la thrombolyse permettant une amélioration fonctionnelle au cours du suivi (mRS ≤ 2). Ces séries ne rapportent qu'un décès à 3 mois chez un patient avec de multiples comorbidités cardiaques et 2 patients avec des pétéchies asymptomatiques post-thrombolyse [17]. Dans une étude rétrospective de faibles effectifs comparant des cas monocentriques et ceux de la littérature à des patients non réversés, la réversion par sulfate de protamine était associée à un score de Rankin > 2 dans 25% (versus 38,7%) et une mortalité de 6,3% (versus 22,6%) [18]. Par extension avec l'ensemble des anticoagulants,

l'absence de traitement par thrombolyse intraveineuse s'étend aux patients présentant un AVCi et traité par fondaparinux à dose curative.

Les délais habituels permettant une normalisation de l'hémostase à partir de la dernière administration de l'anticoagulant sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8. Normalisation de l'anticoagulation selon l'anticoagulant	
Anticoagulant	Délai de normalisation de l'anticoagulation
HBPM à dose curative	24 heures (à fonction rénale normale)
HNF sous cutanée	12 heures
HNF curative IVSE	6 heures
fondaparinux	4 jours (5 demi-vies)

Références

- [1] Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929–1935
- [2] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6:I-LXII
- [3] Mazya MV, Lees KR, Markus R, et al. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Investigators. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol* 2013;74:266–274.
- [4] Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012;307:2600–2608.
- [5] Frey JL, Tsigoulis G, Janhke HK, et al. Intravenous thrombolysis in anticoagulated patients with high INR. *Neurology* 2007;Suppl 1:A32
- [6] Chausson N, Soumah D, Aghasaryan M, et al. Reversal of vitamin K antagonist therapy before thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2018;49:2526–2528
- [7] Mac Grory B, Holmes DJN, Matsouka RA., et al. Recent vitamin K antagonist use and intracranial hemorrhage after endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke. *JAMA* 2023;329:2038-2049
- [8] Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion. *Int J Stroke* 2017;12:9–12
- [9] Touze E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *Eur J Neurol* 2018;25:e747–e752
- [10] Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris AA, et al. Intravenous thrombolysis in patients with stroke taking rivaroxaban using drug specific plasma levels: experience with a standard operation procedure in clinical practice. *J Stroke* 2017;19:347–355
- [11] Tsigoulis G and Safouris A. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients pretreated with nonvitaminK antagonist oral anticoagulants: an editorial review. *Stroke* 2017;48:2031–2033
- [12] Zhao H, Coote S, Pesavento L, et al. Prehospital idarucizumab prior to intravenous thrombolysis in a mobile stroke unit. *Int J Stroke* 2019;14:265–269
- [13] Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – updated series of 120 cases. *Int J Stroke* 2020;15:609–618
- [14] Barber PA, Wu TY and Ranta A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort. *Neurology* 2020;94:e1968–e1972
- [15] Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. ANNEXA-4 Investigators. Full study report of Andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326–1335
- [16] Matute MC, Masjuan J, Egido JA, et al. Safety and Outcomes following Thrombolytic Treatment in Stroke Patients Who Had Received Prior Treatment with Anticoagulants. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:231–239
- [17] Neves G, Lee J, Bueso T, et al. Intravenous thrombolysis for the management of acute ischemic stroke in patients therapeutically anticoagulated with heparin: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;200:106382

[18] Kneer K, Adeyemi AK, Sartor-Pfeiffer J, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after antagonization of unfractionated heparin with protamine: case series and systematic review of literature. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864221149249

