

Prise en charge hémostatique des hémorragies cérébrales sous anticoagulants oraux

Haemostatic Management of Intracranial Bleeding in Patients Treated with Oral Anticoagulants

B. Vigué · C.-M. Samama

Reçu le 22 novembre 2018 ; accepté le 18 juin 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé L'hématome intracrânien spontané a un pronostic clinique sévère. Le devenir des patients dépend de l'efficacité de la prise en charge initiale. L'importance du saignement, le volume de l'hématome et son évolution sont les facteurs principaux qui contrôlent mortalité et morbidité. Les traitements anticoagulants oraux, antivitamines K (AVK) et anticoagulants oraux directs (AOD), favorisent l'expansion de l'hématome. La correction rapide de l'hémostase permet le contrôle partiel de l'hématome. Alors que la réversion des AVK par les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) a fait l'objet de recommandations bien diffusées, l'attitude thérapeutique reste peu codifiée avec les AOD, alliant l'utilisation de l'idarucizumab pour le dabigatran et des CCP pour les anti-Xa qui n'ont, pour l'instant, pas d'antidote.

Mots clés Hématome intracrânien · Anticoagulants · Réversion · Antidote

Abstract Spontaneous intracranial haemorrhages have a bad clinical prognosis. The future of patients is related to the efficacy of the initial care. The magnitude of bleeding, the volume and the evolution of the haematoma are the main predictive factors for morbidity and mortality. Vitamin K antagonists (VKA) and direct oral anticoagulants (DOACs) promote the expansion of bleeding. A rapid normalization of coagulation allows a partial control of the haematoma. Although prothrombin complex concentrates (PCC) are

now the standard of care for VKA reversal, only one specific antidote for dabigatran is approved and the experience with PCC for anti-Xa agents is limited. No antidote is available yet for these agents.

Keywords Intracranial haemorrhage · Oral anticoagulants · Reversal · Antidote

Les hématomes intracérébraux spontanés (HIC) sont définis comme un saignement dans le parenchyme cérébral d'origine non traumatique qui peut s'étendre aux ventricules ou aux espaces sous-arachnoïdiens [1]. Ils représentent le deuxième type d'accident neurologique dans le monde, après les accidents ischémiques, touchant plus de cinq millions de personnes chaque année [2,3]. Les décès sont fréquents, décrits de 20 à 70 % après un an, donc d'une extrême variabilité selon les circonstances et la rapidité de la prise en charge [4]. Seulement 20 % des patients sont jugés indépendants six mois après l'accident [1]. L'HIC est considéré comme l'accident neurologique au pronostic le plus sombre [5] (Fig. 1). À la différence des accidents ischémiques, son incidence augmente, liée étroitement à l'importante diffusion des traitements anticoagulants [6,7]. L'hypertension artérielle et les atteintes de la microcirculation cérébrale sont les facteurs associés à sa survenue [8], mais c'est la prise d'un traitement anticoagulant qui est le grand facteur associé à sa progression comme à sa gravité.

Du fait de la gravité des accidents [7,9], dans une population vieillissante où la prévalence de la fibrillation atriale (FA), indication principale, augmente fortement (à titre d'exemple, en Île-de-France, elle passe de 0,05 % chez les hommes et 0,01 % chez les femmes avant 50 ans, à 6,5 et 5,2 % après 80 ans [10]), les traitements induisant une anticoagulation efficace jouent un rôle majeur dans l'évolution des HIC. Si ces traitements ne sont pas forcément responsables du saignement au départ [8], ils sont décrits comme des facteurs de risque prédictifs et indépendants (odds ratio : 3,48 [1,98–6,16], $p < 0,0001$) de la croissance de l'hématome [11].

B. Vigué (✉)
Département d'anesthésie-réanimation, CHU de Bicêtre,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
F-94275 Le Kremlin-Bicêtre, France
e-mail : bernard.vigue@aphp.fr

C.-M. Samama (✉)
Service d'anesthésie-réanimation, médecine périopératoire,
hôpitaux universitaires Paris-Centre, site Cochin,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, F-75014 Paris, France
e-mail : marc.samama@aphp.fr

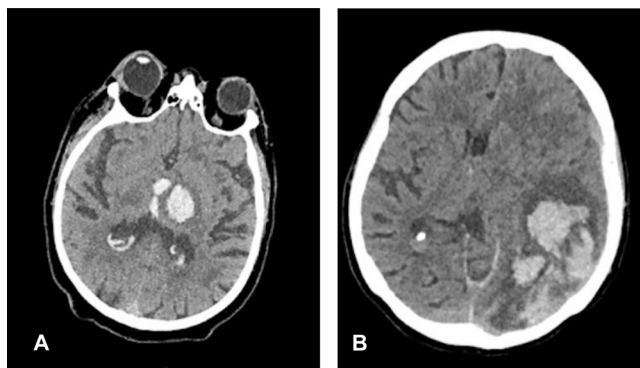


Fig. 1 A. Hématome intracérébral profond sans hypertension intracrânienne évidente (pas de déviation importante, < 5mm, de la ligne médiane). Il n'y a donc pas de chirurgie à prévoir en urgence. Cependant, la présence de sang dans le liquide céphalorachidien avertit d'un risque fort de dilatation ventriculaire dans les suites provoquant ainsi une hypertension intracrânienne. Le traitement sera alors la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe (DVE). B. Hématome intracrânien périphérique avec hypertension intracrânienne (déviations de la ligne médiane de plus de 5 mm). La chirurgie de décompression (volet osseux et ouverture de la dure-mère) est indiquée en urgence

Or, le volume de l'hémorragie est l'un des déterminants du pronostic, et l'expansion de celle-ci est un des facteurs importants, influençant mortalité et morbidité [12,13]. Reverser le traitement anticoagulant rapidement est donc un impératif vital pour limiter l'expansion du saignement et revenir au niveau de risque des HIC sans anticoagulant [4,14]. Un autre déterminant du pronostic, marqueur au scanner d'un saignement en cours au sein de l'hématome intracérébral, est le *spot sign*, renforcement local du contraste dans l'hématome signifiant l'extravasation du sang. Des études sur l'intérêt d'un traitement prothrombotique pour stopper ce saignement actif seront probablement proposées dans l'avenir, mais il restera probablement nécessaire de normaliser d'abord la coagulation des patients sous anticoagulation efficace. À l'heure actuelle, la simple réversion des antivitamines K (AVK) n'apparaît pas suffisante pour statistiquement corriger l'augmentation de mortalité liée à ce signe [15].

Afin d'être complet, il faut signaler aussi que la qualité de l'organisation de la surveillance du traitement AVK et le pourcentage de temps dans les normes d'INR sont aussi une des clés du pourcentage d'accidents et de décès [16].

Importance de la réversion rapide

Devant la gravité de la situation, quelles que soient l'indication du traitement ou l'importance du saignement découvert au scanner d'arrivée, la réversion est impérative dès la découverte de la moindre hémorragie cérébrale [17-20].

Conduite rapidement, dans les quatre premières heures, la réversion permet de diminuer fortement mortalité et morbidité, rejoignant ainsi le pronostic des HIC chez des patients non anticoagulés [4,14]. La gestion rapide de la réversion de l'hypocoagulation thérapeutique est donc le point clé et, à ce titre, recommandée par les experts [17]. Cette réversion augmente significativement la survie, limite les séquelles et, si nécessaire, autorise le passage immédiat au bloc opératoire, dans les mêmes délais que des patients chirurgicaux non anticoagulés [4,20].

Cette pratique d'une réversion rapide a longtemps été contrariée par des freins le plus souvent psychologiques. Le sentiment de gravité des séquelles futures du fait de l'atteinte neurologique n'a pas favorisé la pratique des thérapeutiques de sauvetage. Les prophéties autoréalisées, fondées sur la certitude que le patient allait mourir, sont fréquentes pour cette pathologie retardant la mise en route des thérapeutiques [21] et gênant jusqu'au calcul statistique des scores de prédiction [22]. La crainte de l'apparition de thromboses provoquée par le retour de la coagulation à la normale après réversion est souvent transmise aux médecins plus fortement que le risque de décès par hémorragie, plutôt vécu comme une fatalité indépassable. Or, par exemple, le risque de thrombose, mesuré dans les années 1990 pour les valves dites de Starr, valves plus thrombogènes que celles utilisées de nos jours, avoisine 4 % par patient par an ($10^{-4}/j$) [23]. En cas d'hémorragie avérée au scanner, ce risque est bien moins grand que le risque hémorragique [24,25]. Il n'existe donc aucune raison de retarder la réversion, et de très nombreuses recommandations ont été édictées pour inciter les médecins à vaincre leurs réticences et, très rapidement, obtenir la normalisation de la coagulation [17,19].

Patients traités par antivitamine K

Chez ces patients, la réversion est facile, rapide et immédiate, avec la préparation de facteurs concentrés, les concentrés de complexe prothrombinique (CCP), qui correspondent exactement aux facteurs vitamino-K-dépendants dont la production est inhibée par le traitement AVK (II, VII, IX, X). L'injection de ces facteurs concentrés présents dans un seul produit provoque une normalisation de la coagulation quasi immédiate, permettant, par exemple, le passage immédiat au bloc opératoire [20]. Le risque thrombotique est jugé faible, de l'ordre de 2 % [26]. Ce traitement, dont la préparation était peu usitée aux États-Unis, a mis longtemps à prendre le pas sur l'utilisation du plasma frais congelé (PFC), moins spécifique, plus lent d'action, et dont la surcharge volémique provoquée pouvait poser des problèmes hémodynamiques chez des patients potentiellement insuffisants cardiaques. Du fait de la demi-vie des facteurs exogènes apportés par les CCP (notamment du facteur VII), le traitement n'est

efficace que cinq à six heures. Il est donc impératif d'y adjoindre la vitamine K à la dose de 5 à 10 mg p.o. par la sonde gastrique ou encore en perfusion lente. Le délai d'action étant lent, la vitamine K doit être apportée en même temps que le CCP. Son oubli se paye par une remontée de l'INR et un retour de l'hémorragie possible après la sixième heure [20] (Fig. 2).

L'intérêt d'utiliser des CCP pour corriger l'hémostase est représenté par la possibilité, devant l'urgence, de traiter de façon probabiliste à la dose recommandée de 1 ml/kg, soit 25 U d'équivalent facteur IX/kg [17]. Le but est d'obtenir un INR inférieur à 1,5 [27]. Cela permet une rapidité de réversion importante avec toutefois, un facteur limitant important à respecter, la preuve d'une hémorragie cérébrale, donc l'obtention rapide du scanner délivrant cette preuve. La recherche du diagnostic est essentielle. Nous rappelons qu'il est toujours possible de faire un accident cérébral ischémique au cours d'un traitement anticoagulant bien conduit. Ce risque est estimé à 1 % par patient par an [23]. La preuve de l'hémorragie avant toute réversion est donc exigée à juste titre.

L'INR mesuré à l'arrivée du patient peut être intéressant pour discuter les circonstances de l'hémorragie et la reprise du traitement à distance. Son obtention avec un appareil délocalisé au lit du patient permet d'affirmer en quelques secondes et avec certitude la présence de l'anticoagulation. Mais, afin d'éviter toute perte de temps à attendre un résultat, et devant l'importance d'arrêter rapidement le saignement, le résultat n'est pas demandé pour la réversion du traitement [17]. En revanche, il est impératif de vérifier la

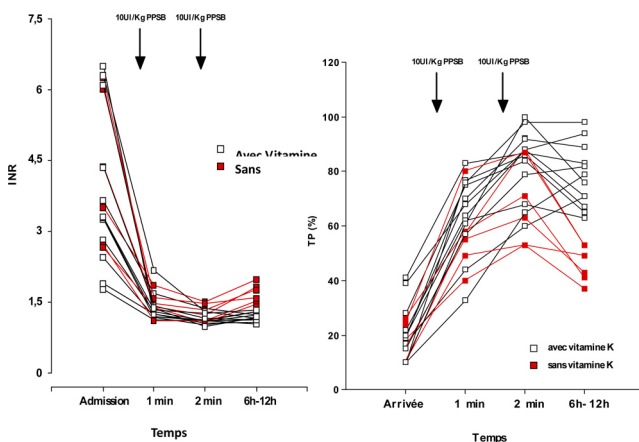


Fig. 2 Réversion de 18 patients neurochirurgicaux en préopératoire immédiat à l'arrivée à l'hôpital (INR et TP). Une dose unique de 20 UI/kg en deux minutes (2 × 10 U) a suffi à réverser ces patients, quel que soit l'INR à l'admission. Ils ont tous pu être opérés dans l'heure. Les cinq patients (en rouge) qui n'ont pas bénéficié de l'apport de vitamine K (10 mg dans la sonde gastrique), en même temps que l'injection de CCP, ont retrouvé un INR supérieur à 1,5, et donc un risque hémorragique élevé, à partir de la sixième heure posttraitement [20]

qualité de la réversion après traitement avec un INR dans les 30 minutes post-injection. Cet INR post-réversion, souvent oublié, est important pour vérifier la qualité de la réversion. Un autre INR doit être mesuré six heures après la réversion, afin d'avoir la certitude du relais des facteurs endogènes hépatiques produits grâce à la vitamine K pour remplacer les facteurs exogènes apportés par le CCP. Il faut rappeler ici que la vitamine K utilisée isolément met, en moyenne, 24 heures à corriger l'INR [28].

Les CCP sont donc le produit idéal pour réverser l'anticoagulation des AVK puisqu'ils contiennent les facteurs dont la production est inhibée. Il permet donc de rétablir rapidement l'équilibre de l'hémostase, mais pour six heures. Son utilisation est recommandée par les plus récentes recommandations [29].

Anticoagulants oraux directs

L'apparition de nouveaux anticoagulants oraux a quelque peu modifié la question [30]. Leur facilité d'emploi et un plus faible degré d'interactions médicamenteuses sont des arguments importants d'utilisation, surtout chez les patients difficiles à équilibrer sous AVK. L'argument, plutôt commercial, d'une moins grande nécessité de surveillance, est plus discutable. Heureusement, le degré d'anticoagulation peut être monitoré biologiquement sans trop de difficulté dans les hôpitaux permettant, en cas d'hémorragie ou de chirurgie d'urgence, d'organiser la réversion [31]. Cependant, la variabilité des traitements fait que la réversion probabiliste n'est pas encore entrée dans les mœurs. Le délai d'obtention des résultats dépend donc de la disponibilité de la biologie.

Cette nouvelle classe de médicaments s'est comparée aux AVK qui restent le traitement de référence. L'un des grands arguments développés pour promouvoir leur utilisation est le moindre risque d'accident cérébral hémorragique sous anticoagulants oraux directs (AOD). Cette réduction du risque, démontrée notamment dans l'étude RELY [32], est moins importante qu'il n'y paraît au premier abord. Le diagnostic d'HIC a été posé chez 12 des 6 076 patients sous dabigatran et 45 des 6 022 patients sous warfarine [32]. Il existe donc une réduction du risque absolu de 0,5 % (risque AOD : 12/6 076, soit 0,2 % ; risque AVK : 45/6 022, soit 0,7 % ; la différence est de 0,5 %), et il est nécessaire de traiter 182 patients pour éviter une fois ce risque. Pour l'ensemble des hémorragies intracrâniennes, la réduction du risque est de 0,9 % (36/6 076 et 87/6 026) et il est nécessaire de traiter 118 patients pour éviter un épisode. Par ailleurs, les risques hémorragiques ne semblent pas identiques pour toutes les localisations et dans toutes les situations cliniques [33], et il apparaît que, malgré les années, nous avons toujours besoin de recul pour juger du réel

avantage qu'il y aurait à ne prescrire que des AOD comme traitement anticoagulant au long court. Les résultats actuels des nombreuses études ne justifient pas que l'on modifie la prescription de tous les patients sous AVK (1 à 2 % de la population) pour leur prescrire des AOD. Un patient dont le traitement est stabilisé sous AVK doit pouvoir rester sous AVK. En revanche, les AOD sont intéressants chez les patients difficiles à équilibrer sous AVK.

Par ailleurs, il n'apparaît aucune différence de taille, d'expansion de l'hématome ou de devenir des patients victimes d'HIC sous AOD ou sous AVK [34,35].

Antagonisation-réversion des AOD

Crowther et Crowther rappellent qu'il existe trois moyens théoriques pour réverser l'activité des AOD :

- agir sur l'absorption avec le charbon actif ;
- agir sur le mécanisme d'action avec les CCP (activés ou non) ou le facteur VII activé ;
- agir sur l'élimination avec la dialyse, de fausses cibles ou des anticorps bloquants.

On peut dès lors décrire ce qui est disponible en deux parties selon que la réversion est spécifique (antidotes au sens strict) ou non [36].

Agents de réversion non spécifiques

Le charbon actif a été testé chez 18 volontaires sains traités au préalable par une dose de 20 mg d'apixaban [37]. Le charbon était donné soit deux heures, soit six heures après la dose d'anticoagulant. La demi-vie de l'apixaban était réduite à cinq heures quand 50 g de charbon actif étaient administrés p.o., deux ou six heures après la prise de l'AOD. Le charbon actif représente donc une solution en cas de prise très récente de l'AOD et permet de baisser la concentration de l'AOD de 30 à 50 %. Pour le dabigatran, et pour lui seul en raison de sa faible liaison aux protéines, l'hémodialyse est possible. Plusieurs études ont pu montrer que la concentration du médicament diminuait de 50 % après une dialyse de quatre heures [38]. Toutefois, un rebond est observé à l'arrêt de la dialyse, et la mise en place d'un cathéter de fort calibre pour une dialyse chez un patient anticoagulé et parfois surdosé ne peut être réalisée que par des personnels expérimentés. En l'état actuel des choses, les CCP représentent probablement l'une des meilleures solutions. La première étude a été réalisée par Eerenberg et al. en 2011 [39]. Cette équipe avait prétraité des volontaires sains avec une dose de 20 mg × 2 de rivaroxaban. Les tests biologiques étaient allongés puis normalisés après l'injection de 50 UI/kg de CCP. Quelques semaines plus tard, les mêmes volontaires étaient traités par 150 mg × 2 de dabigatran, mais, cette fois,

l'allongement des tests biologiques n'était pas corrigé par les CCP. En ce qui concerne le rivaroxaban et l'apixaban, deux études animales réalisées par Godier et al. [40] et Martin et al. [41] retrouvaient les mêmes résultats : allongement des tests biologiques et retour au contrôle avec les CCP. Toutefois, chez le lapin, le modèle hémorragique utilisé ne montrait pas d'effet du CCP. Pour les patients, un certain nombre de cohortes plus ou moins importantes sont disponibles. Majeed et al., du groupe de Schulman et al. en Suède, ont très récemment montré l'intérêt des CCP chez 84 patients médicaux traités pour réversion du rivaroxaban ou de l'apixaban après une hémorragie majeure [42]. La dose était proche de 25 UI/kg. Les hémorragies intracrâniennes étaient les plus fréquentes suivies de saignements gastro-intestinaux. La gestion des hémorragies était considérée comme efficace chez 69 % des patients, la plupart des patients du groupe inefficace avaient une hémorragie intracrânienne. Seulement deux accidents vasculaires cérébraux étaient à déplorer. Chez ces patients sans intervention chirurgicale, les CCP montrent une relative efficacité. Une étude très similaire a été réalisée par Schulman et al. au Canada sur un collectif à peine plus restreint de patients médicaux, avec le même résultat [43]. Enfin, encore la même équipe rapporte l'expérience réalisée chez 21 patients traités par anti-Xa et devant bénéficier d'une procédure en urgence et chez qui des CCP ont été donnés [44]. L'hémostase était considérée normale chez 18 patients sur 21. Aucun événement thromboembolique n'était observé. Ce type d'utilisation assez intuitive, avec une dose somme toute raisonnable (26 UI/kg), représente une porte de sortie en l'absence actuelle d'antidote autorisé.

Le CCP activé ou FEIBA[®] a fait l'objet de travaux in vitro. Il contient les quatre facteurs des CCP, mais le facteur VII est activé (ainsi que probablement le facteur X), renforçant potentiellement le risque thrombogène. Martin et al. montrent qu'il peut corriger l'effet d'une dose d'apixaban sur le réseau de fibrine [45].

Un large registre francophone incluant 732 patients ayant développé un saignement lors d'une procédure sous AOD montre que 28 % des patients avaient reçu des CCP et 10 % du FEIBA[®], avec une bonne efficacité [46].

En ce qui concerne spécifiquement les HIC, quelques cas cliniques ont été publiés, montrant une certaine efficacité, mais avec une mortalité importante [47,48].

Dans l'état actuel des choses, les CCP représentent la solution de première ligne, le FEIBA[®] ne devant être utilisé que dans un deuxième temps.

Antidotes

En août 2019, seul un antidote était disponible en France pour les cliniciens. L'idarucizumab est un fragment Fab humanisé spécifique du dabigatran avec une affinité 350 fois plus forte pour ce dernier que celle du dabigatran pour la

thrombine. Son efficacité est immédiate à la dose de 5 g i.v. pour une durée d'action d'environ 24 heures [49]. Une étude unique de phase 3, avec un seul bras, réalisée chez deux types de patients (hémorragie non contrôlée sous dabigatran ou chirurgie ou procédure urgente et dabigatran) montre une bonne efficacité avec réversion complète de l'effet biologique du dabigatran, normalisation des tests biologiques et d'assez bons résultats cliniques : la durée médiane pour l'arrêt du saignement était de 2,5 heures dans le groupe hémorragie et la durée médiane pour le début l'intervention de 1,6 heure dans le groupe procédure urgente [50]. L'hémostase était considérée comme normale pour 93 % des patients. À 90 jours, on notait 6,3 % d'événements thrombotiques dans le groupe hémorragie et 7,4 % dans le groupe procédure. La mortalité dans les deux groupes était de 18,8 et 18,9 %. Cette étude a permis l'obtention de l'AMM pour le Praxbind[®] qui est désormais disponible dans la majorité des pharmacies hospitalières. Le GIHP a émis de nouvelles recommandations [51] quant à son utilisation, car le recul est très faible, l'étude REVERSE-AD n'ayant inclus qu'environ 500 patients, et des données complémentaires sont donc indispensables pour vérifier l'innocuité de ce produit.

L'andexanet alpha, antidote spécifique des anti-Xa, a obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration sous le nom d'Andexxa[®]. Sa demi-vie est de l'ordre d'une heure, et après une injection i.v., l'activité anti-Xa spécifique qui était augmentée après la prise de rivaroxaban et d'apixaban revient au contrôle [52]. Toutefois, il faut moins de deux heures pour que l'effet ne s'estompe complètement. Seule une perfusion continue de deux heures va permettre de maintenir l'effet, avec réapparition de l'anticoagulation dès que l'infusion est interrompue. Une étude clinique (ANNEXA 4) est également disponible [53]. Elle inclut au départ 352 patients traités par rivaroxaban et apixaban qui vont recevoir un bolus d'andexanet alpha suivi par une perfusion de deux heures. La population analysée inclut 254 patients avec un niveau d'anti-Xa d'au moins 75 ng/ml et une hémorragie confirmée par le comité d'adjudication. On notera que les critères d'efficacité sont un peu discutables, et les résultats ne sont pas si nets, même avec des critères favorables. On observe 10 % d'accidents thrombotiques, ce qui est important, et une mortalité de 14 %. Aux États-Unis, l'auto-risation s'accompagne d'une *black box* qui mentionne :

« Le traitement avec ce médicament a été associé à des effets secondaires sévères mettant en jeu le pronostic vital incluant des thromboses artérielles et veineuses, des arrêts cardiaques, des morts subites et des événements ischémiques comme des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux. »

Par ailleurs, le coût d'une dose aux États-Unis est supérieur à 25 000 \$. L'Agence européenne du médicament vient également de donner son accord...

Heureusement, de nombreux autres antidotes des anti-Xa sont en cours de développement, et l'on peut espérer voir émerger prochainement des produits à plus longue durée d'action, avec moins d'effets secondaires... et probablement moins chers [54].

En pratique, si l'idarucizumab doit être utilisé pour réverser le dabigatran, moyennant un certain nombre de précautions et des indications limitées, pour l'instant, seuls les CCP avec une première dose de 25 UI/kg (à répéter éventuellement) peuvent être recommandés en France chez les patients traités par anti-Xa dans l'attente d'un antidote spécifique. Aucune évaluation du risque thrombotique potentiellement induit par ces agents n'est disponible pour la population des patients avec une HIC.

Reprise du traitement anticoagulant

Pour la fibrillation auriculaire, indication de l'anticoagulation la plus fréquente, il existe un score de risque ischémique, le CHA₂DS₂-VASc [55]. Quand le risque d'accident ischémique est élevé (CHA₂DS₂-VASc \geq 2 pour les hommes ou \geq 3 pour les femmes), l'anticoagulation orale est recommandée (Tableau 1). Il existe également un score de risque hémorragique, le HAS-BLED : hypertension, fonction rénale ou hépatique anormale (1 point chaque), antécédents d'ischémie cérébrale ou d'hémorragies ou d'un INR labile, âge supérieur à 65 ans, consommateur de drogues ou d'alcool (Tableau 2). Un risque élevé est considéré présent quand le score atteint 3 ou plus [55,56]. Malheureusement, risque hémorragique et risque ischémique augmentent ensemble, et nous manquons d'arguments pour limiter le traitement anticoagulant des patients à haut risque d'hémorragie. La reprise

Tableau 1 Score CHA₂DS₂-VASc

Caractéristiques cliniques	Score
C : insuffisance cardiaque congestive/dysfonction ventriculaire gauche	1
H : hypertension artérielle	1
A : âge \geq 75 ans	2
D : diabète	1
S : AVC/accident ischémique transitoire/thromboembolie	2
V : maladie vasculaire (ATCD d'infarctus du myocarde, de maladie artérielle périphérique ou de plaque aortique)	1
A : âge : 65–74 ans	1
S : sexe (féminin)	1
Un score maximal (= 9) indique un taux d'AVC ajusté à plus de 15 %/an	

Tableau 2 Score HAS-BLED	
Caractéristiques cliniques	Points
HTA	1
Dysfonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Saignement	1
INR labile	1
Âge > à 65 ans	1
Alcool ou médicaments	1 ou 2
	Maximum : 9 points
Un score supérieur à 3 indique un « haut risqué »	

éventuelle à distance du traitement reste donc importante à discuter au cas par cas [55,56], mais elle est indiquée pour la plupart des patients [57]. La recherche s'oriente, avec l'imagerie, vers l'étude poussée du type d'atteinte microvasculaire, évaluant le risque potentiel d'HIC, autorisant à discuter, à l'avenir, de l'opportunité de l'indication de la reprise d'un traitement anticoagulant au long cours [8].

Conclusion

Les anticoagulants oraux favorisent la survenue d'hémorragies intracrâniennes, avec une incidence plus faible pour les AOD que pour les AVK. Si la réversion par CCP représente à présent le traitement de référence pour les AVK, il n'en est pas de même avec les AOD pour lesquels l'utilisation d'agents réversants reste limitée. Un antidote est disponible pour le dabigatran, mais les anti-Xa ne peuvent, en 2019, être contrôlés, au moins partiellement, qu'avec des CCP, aucun antidote n'étant pour l'instant disponible. Le besoin est pourtant évident, et l'on peut s'interroger sur l'attitude qui a consisté à inonder un marché avec des anticoagulants puissants sans mise à disposition concomitante de possibilité de réversion...

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent avoir des liens d'intérêts avec LFB et Octapharma.

Références

- de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-Parrella D, Duggal A, Marotta TR, Macdonald RL, Abrahamson S, (2016) The critical care management of spontaneous intracranial haemorrhage: a contemporary review. *Crit Care* 20: 272. doi: 10.1186/s13054-016-1432-0
- Rincon F, Mayer SA, (2013) The epidemiology of intracerebral haemorrhage in the United States from 1979 to 2008. *Neurocrit Care* 19: 95–102. doi: 10.1007/s12028-012-9793-y
- Gattellari M, Goumas C, Worthington J, (2014) Declining rates of fatal and nonfatal intracerebral haemorrhage: epidemiological trends in Australia. *J Am Heart Assoc* 3: e001161. doi: 10.1161/JAHA.114.001161
- Tazarourte K, Riou B, Tremey B, Samama CM, Vicaut E, Vigué B; EPAHK study group, (2014) 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* 18: R81. doi: 10.1186/cc13843
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, (2014) Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 129: e28–e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
- Wilson D, Charidimou A, Werring DJ, (2014) Advances in understanding spontaneous intracerebral haemorrhage: insights from neuroimaging. *Expert Rev Neurother* 14: 661–678. doi: 10.1586/14737175.2014.918506
- Veltkamp R, Horstmann S, (2014) Treatment of intracerebral haemorrhage associated with new oral anticoagulant use: the neurologist's view. *Clin Lab Med* 34: 587–594. doi: 10.1016/j.cll.2014.06.007
- Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, Lip GYH, Cohen H, Banerjee G, Houlden H, White MJ, Yousry TA, Harkness K, Flossmann E, Smyth N, Shaw LJ, Warburton E, Muir KW, Jäger HR, Werring DJ; CROMIS-2 collaborators, (2018) Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol* 17: 539–547. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30145-5
- Inohara T, Xian Y, Liang L, Matsouaka RA, Saver JL, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Hernandez AF, Hatt DL, Peterson ED, Fonarow GC, (2018) Association of intracerebral haemorrhage among patients taking non-vitamin K antagonist vs. vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA* 319: 463–473. doi: 10.1001/jama.2017.21917
- Guize L, Thomas F, Bean K, Benetos A, Pannier B, (2007) Atrial fibrillation: prevalence, risk factors and mortality in a large French population with 15 years of follow-up. *Bull Acad Natl Med* 191: 791–803 — discussion 803–5
- Al-Shahi Salman R, Frantziadis J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM, Goldstein JN, Mayer SA, Steiner T, Wang X, Arima H, Hasegawa H, Oishi M, Godoy DA, Masotti L, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Jang DK, Davalos A, Castillo J, Yao X, Claassen J, Volbers B, Kazui S, Okada Y, Fujimoto S, Toyoda K, Li Q, Khoury J, Delgado P, Sabín JA, Hernández-Guillamon M, Prats-Sánchez L, Cai C, Kate MP, McCourt R, Venkatasubramanian C, Diringner MN, Ikeda Y, Worthmann H, Ziai WC, d'Esterre CD, Aviv RI, Raab P, Murai Y, Zazulia AR, Butcher KS, Seyedsaadat SM, Grotta JC, Martí-Fàbregas J, Montaner J, Broderick J, Yamamoto H, Staykov D, Connolly ES, Selim M, Leira R, Moon BH, Demchuk AM, Di Napoli M, Fujii Y, Anderson CS, Rosand J; VISTA-ICH Collaboration; ICH Growth Individual Patient Data Meta-analysis Collaborators, (2018) Absolute risk and predictors of

- the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 17: 885–894. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30253-9
12. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J, (2004) Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral haemorrhage. *Neurology* 63: 1059–1064
 13. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T; Recombinant activated factor VII intracerebral haemorrhage trial investigators, (2006) Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral haemorrhage. *Neurology* 66: 1175–1181. doi: 10.1212/01.wnl.0000208408.98482.99
 14. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Jüttler E, Grau A, Palm F, Röther J, Michels P, Hamann GF, Hüwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostorf F, Bätzner H, Roth A, Wöhrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkmann J, Müllges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Günther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dörfler A, Köhrmann M, Schwab S, Huttner HB, (2015) Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral haemorrhage. *JAMA* 313: 824–836. doi: 10.1001/jama.2015.0846
 15. Atsumi H, Sorimachi T, Kanbe M, Nonaka Y, Matsumae M, (2019) The combination of warfarin use and the spot sign leads to detrimental outcomes in patients with intracerebral hematomas. *Clin Neurol Neurosurg* 178: 20–24. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.01.011
 16. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A, (2016) Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 1: 172–180. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0199
 17. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sié P; French National Authority for Health, (2010) French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res* 126: e167–e174. doi: 10.1016/j.thromres.2010.06.017
 18. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology, (2015) Guidelines for the management of spontaneous intracerebral haemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 46: 2032–2060. doi: 10.1161/STR.0000000000000069
 19. Yasaka M, Brainsky A, Toyoda K, (2017) Prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist-associated intracranial haemorrhage — Global evidence and the Japanese perspective. *Circ J* 81: 1564–1573. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0428
 20. Vigué B, Ract C, Tremey B, Engrand N, Leblanc PE, Decaux A, Martin L, Benhamou D, (2007) Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial haemorrhage. *Intensive Care Med* 33: 721–725. doi: 10.1007/s00134-007-0528-z
 21. Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, Bybee HM, Tirschwell DL, Newell DW, Winn HR, Longstreth WT Jr, (2001) Withdrawal of support in intracerebral haemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology* 56: 766–772
 22. Creutzfeldt CJ, Becker KJ, Weinstein JR, Khot SP, McPharlin TO, Ton TG, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, (2011) Do not attempt resuscitation orders and prognostic models for intraparenchymal haemorrhage. *Crit Care Med* 39: 158–162. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fb7b49
 23. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E, (1994) Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 89:635–641. doi: 10.1161/01.cir.89.2.635
 24. Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, Hylek EM, (2008) Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 168: 63–69. doi: 10.1001/archinternmed.2007.23
 25. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B, (2008) Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 83: 137–143. doi: 10.1002/ajh.21046
 26. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, Crowther M, Garcia D, Hylek E, Witt DM, Clark NP, Squizzato A, Imberti D, Ageno W, (2011) Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 106: 429–438. doi: 10.1160/TH11-01-0052
 27. Bauer DF, McGwin G, Melton SM, George RL, Markert JM, (2011) The relationship between INR and development of haemorrhage with placement of ventriculostomy. *J Trauma* 70: 1112–1117. doi: 10.1097/TA.0b013e3181e7c2ae
 28. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE, (2001) 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* 115: 145–149
 29. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R, (2012) Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141: e326S–50S. doi: 10.1378/chest.11-2298
 30. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J, (2014) Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. *JACC Cardiovasc Interv* 7: 1333–1351. doi: 10.1016/j.jcin.2014.06.014
 31. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, Dogné JM, Mullier F, (2018) Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 16: 209–219. doi: 10.1111/jth.13912
 32. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, Clemens A, Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S, Wallentin L, (2016) Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RELY Trial (Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy). *Circulation* 134: 589–598. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950
 33. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D, Lip GY, (2015) Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol* 179: 279–287. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.101
 34. Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, Basir G, Purrucker JC, Rizos T, Sobowale OA, Sallinen H, Yeh SJ, Wu TY, Ferrigno M, Houben R, Schreuder FHB, Perry LA, Tanaka J, Boulanger M, Al-Shahi Salman R, Jäger HR, Ambler G, Shakeshaft C, Yakushiji Y, Choi PMC, Staals J, Cordonnier C, Jeng JS, Veltkamp R, Dowlatshahi D, Engelter ST, Parry-Jones AR, Mere-toja A, Werring DJ; And the CROMIS-2 collaborators, (2017) Outcome of intracerebral haemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology* 88: 1693–1700. doi: 10.1212/WNL.0000000000003886
 35. Boulouis G, Morotti A, Pasi M, Goldstein JN, Gurol ME, Charidimou A, (2018) Outcome of intracerebral haemorrhage related to non-vitamin K antagonists oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89: 263–270. doi: 10.1136/jnnp-2017-316631

36. Crowther M, Crowther MA, (2015) Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35: 1736–1745. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303402
37. Wang X, Mondal S, Wang J, Tirucherai G, Zhang D, Boyd RA, Frost C, (2014) Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 14: 147–154. doi: 10.1007/s40256-013-0055-y
38. Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, Neumayer HH, Liesenfeld KH, Lehr T, Härtter S, Friedman J, Peters H, Clemens A, (2013) Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 109: 596–605. doi: 10.1160/TH12-08-0573
39. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M, (2011) Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 124: 1573–1579. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017
40. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, Marchand-Leroux C, Lecompte T, Samama CM, (2012) Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 116: 94–102. doi: 10.1097/ALN.0b013e318238c036
41. Martin A-C, Le Bonniec B, Fischer AM, Marchand-Leroux C, Gaussem P, Samama CM, Godier A, (2013) Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *Int J Cardiol* 168: 4228–4233. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.152
42. Majeed A, Ågren A, Holmström M, Bruzelius M, Chairati R, Odeberg J, Hempel EL, Magnusson M, Frisk T, Schulman S, (2017) Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 130: 1706–1712. doi: 10.1182/blood-2017-05-782060
43. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahiriak S, Lin Y, Lieberman L, Carrier M, Crowther MA, Ghosh I, Lazo-Langner A, Zondag M; Study Investigators, (2018) Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: A prospective cohort study. *Thromb Haemost* 118: 842–851. doi: 10.1055/s-0038-1636541
44. Piran S, Gabriel C, Schulman S (2018) Prothrombin complex concentrate for reversal of direct factor Xa inhibitors prior to emergency surgery or invasive procedure: a retrospective study. *J Thromb Thrombolysis* 45:486–495. doi: 10.1007/s11239-018-1645-y
45. Martin AC, Gouin-Thibault I, Siguret V, Mordohay A, Samama CM, Gaussem P, Le Bonniec B, Godier A, (2015) Multimodal assessment of non-specific hemostatic agents for apixaban reversal. *J Thromb Haemost* 13: 426–436. doi: 10.1111/jth.12830
46. Albaladejo P, Samama CM, Sié P, Kauffmann S, Mémier V, Suchon P, Viallon A, David JS, Gruel Y, Bellamy L, de Maistre E, Romegoux P, Thoret S, Pernod G, Bosson JL; GIHP-NACO Study Group, (2017) Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis. *Anesthesiology* 127: 111–120. doi: 10.1097/ALN.0000000000001631
47. Kauffmann S, Chabanne R, Coste A, Longeras F, Sinégre T, Schmidt J, Samama CM, Constantin JM, Lebreton A, (2015) Favorable outcome of rivaroxaban-associated intracerebral haemorrhage reversed by 4-factor prothrombin complex concentrate: impact on thrombin generation. *A Case Rep* 4:151–154. doi: 10.1213/XAA.0000000000000143
48. Grandhi R, Newman WC, Zhang X, Harrison G, Moran C, Okonkwo DO, Ducruet AF, (2015) Administration of 4-factor prothrombin complex concentrate as an antidote for intracranial bleeding in patients taking direct factor Xa inhibitors. *World Neurosurg* 84: 1956–1961. doi: 10.1016/j.wneu.2015.08.042
49. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Moschetti V, Gruenenfelder F, Reilly P, Kreuzer J, (2015) Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase I trial. *Lancet* 386: 680–690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60732-2
50. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI, (2015) Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Eng J Med* 373: 511–520. doi: 10.1056/NEJMoa1502000
51. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, Fontana P, Samama CM, Steib A, Schlumberger S, Marret E, Rouillet S, Susen S, Madi-Jebara S, Nguyen P, Schved JF, Bonhomme F, Sié P; Members of the French Working Group on Perioperative Haemostasis, (2018) 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* 37: 391–399. doi: 10.1016/j.accpm.2018.04.009
52. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA, (2015) Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Eng J Med* 373: 2413–2424. doi: 10.1056/NEJMoa1510991
53. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA-4 Investigators, (2019) Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor-Xa inhibitors. *N Eng J Med* 380: 1326–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051
54. Jourdi G, Gouin-Thibault I, Siguret V, Gandrille S, Gaussem P, Le Bonniec B, (2018) FXa- α 2-macroglobulin complex neutralizes direct oral anticoagulants targeting FXa in vitro and in vivo. *Thromb Haemost* 118: 1535–1544. doi: 10.1055/s-0038-1667014
55. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, Lane DA, Ruff CT, Turakhia M, Werring D, Patel S, Moores L, (2018) Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 154: 1121–1201. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.040
56. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vilchez JA, Valdés M, Vicente V, Lip GY, (2013) The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 62: 2199–2204. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1623
57. Hernandez I, Zhang Y, Brooks MM, Chin PK, Saba S, (2017) Anticoagulation use and clinical outcomes after major bleeding on dabigatran or warfarin in atrial fibrillation. *Stroke* 48: 159–166. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015150