

En bref

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont montré une sécurité d'emploi par rapport aux anti-vitamines K notamment sur le plan hémorragique. En cas d'hémorragie grave ou d'une chirurgie en urgence, la prise en charge d'un malade traité par AOD varie selon l'AOD et l'existence, ou non, d'un antidote.

Actuellement, 4 AOD ont une AMM en France mais seuls 3 sont commercialisés ; ce sont des inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ou du facteur IIa (dabigatran). L'*International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* a établi des critères objectifs pour définir une hémorragie majeure. Le risque hémorragique d'un geste chirurgical est dépendant du type d'intervention. L'ISTH a défini une hémorragie majeure survenant hors d'un geste chirurgical. Comme tout anticoagulant, les AOD présentent un risque hémorragique particulièrement élevé dans certaines situations.

Le dosage des AOD n'a pas d'intérêt en routine mais il est indispensable dans la prise en charge d'un malade en situation d'urgence. Dans le cas d'hémorragies graves, cela permet d'anticiper l'administration d'un médicament procoagulant. Le groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) a proposé une concentration seuil d'AOD autorisant la réalisation d'un geste invasif : 30 ng/mL pour le rivaroxaban et le dabigatran ; aucune concentration seuil n'a été proposée pour l'apixaban et l'edoxaban.

Pour la réversion de l'effet anticoagulant des AOD peuvent être utilisés :

- le concentré de complexe prothrombinique (CCP) non activé (Confidex®, Kanokad®, Octaplex®), concentré de facteurs de coagulation II, VII, IX et X : 25-50 UI/Kg, renouvelable une fois, 8 heures après la première administration ;

- le concentré de complexe prothrombinique activé (Feiba®), concentré de facteurs de coagulation II, VII, IX, X sous forme activée et non activée : 30 à 50 UI/kg, renouvelable 8 heures après la première administration. Ce complexe contenant davantage de facteurs II et VIIa dans sa composition que les CCP non activés, le risque thromboembolique est supposé plus élevé ;

- le facteur VIIa recombinant (Novoseven®) ;

- un antidote commercialisé en France, l'idarucizumab (Praxbind®). Cet anticorps monoclonal humanisé se lie au dabigatran avec une haute affinité ; il est indiqué en 1^{ère} intention chez les malades adultes traités par dabigatran quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise. Comme tout anticorps monoclonal, il peut déclencher une réponse immunitaire chez le malade traité.

Deux antidotes sont en cours de développement : l'andexanet alfa, facteur Xa inactivé recombinant, et le ciraparantag, inhibiteur du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban.

En cas d'hémorragie intracrânienne ou de choc hémorragique,

- chez les malades traités par « xabans » et en l'absence d'antidote, le CCP non activé et le CCP activé sont recommandés ;

- chez les malades traités par dabigatran, en cas d'indisponibilité de l'idarucizumab, un traitement par CCP activé ou non activé peut être instauré.

En cas d'hémorragies non graves, la réversion de l'AOD n'est pas nécessaire.

Après une hémorragie, le traitement par AOD peut être repris en tenant compte de la situation clinique et biologique du malade. La participation à un programme d'éducation thérapeutique est proposée.

Mots-clés : anticoagulant oral direct, antidote, apixaban, dabigatran, hémorragie, idarucizumab, rivaroxaban.

Abstract. Direct Oral Anticoagulants and emergency situations

Direct oral anticoagulants (AOD) showed a safety use compared to the anti-vitamin K especially concerning the hemorrhages. In the case of severe bleeding or emergency surgery, the management of a patient treated with AOD varies according to the AOD and to the existence or not of an antidote. Today 4 AODs have a marketing authorization in France but only 3 are marketed; they are direct inhibitors of factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) or factor IIa (dabigatran). As every anticoagulants, AODs present a hemorrhagic risk which is particularly high in certain situations. AOD dosage is not useful in routine but it is essential in the case of a patient in emergency. In the case of severe haemorrhage, this makes it possible to anticipate the administration of a procoagulant drug. The group of interest in perioperative haemostasis (GIHP) proposed a threshold concentration of AOD allowing the realization of an invasive gesture: 30 ng / mL for rivaroxaban and dabigatran; no threshold concentration has been proposed for apixaban and edoxaban.

For the reversion of the anticoagulant effect of AOD, these drugs can be used:

- **inactivated prothrombin complex concentrate** (PCC), concentrate of factors II, VII, IX and X: 25-50 IU / kg, renewable once, 8 hours after the first administration;

- **activated prothrombin complex concentrate**, concentrate of factors II, VII, IX, X in activated and inactivated form: 30 to 50 IU / kg, renewable 8 hours after the first administration. Since this complex contains more factors II and VIIa in its composition than the inactivated PCC, the thromboembolic risk is supposed to be higher;

- **the recombinant factor VIIa**;

- **an antidote marketed in France, idarucizumab** (Praxbind®). This humanized monoclonal antibody binds to dabigatran with high affinity; it is indicated in adult patients treated with dabigatran when rapid reversal of its anticoagulant effects is required. As any monoclonal antibody, it can trigger an immune response in the treated patient.

Two antidotes are under development: andexanet alfa, recombinant inactivated factor Xa, and ciraparantag, an inhibitor of dabigatran, rivaroxaban and apixaban.

*** In case of intracranial haemorrhage or haemorrhagic shock,**

- in patients treated with "xabans" and in the absence of an antidote, non-activated CCP and activated CCP are recommended;

- In patients treated with dabigatran, if idarucizumab is unavailable, treatment with active or non-activated PCC may be initiated.

*** In the case of non-severe haemorrhages,** the reversion of the AOD is not necessary.

After haemorrhage, treatment with AOD may be restarted taking into account the clinical and biological situation of the patient. Participation in a therapeutic education program is proposed.

Keywords: antidote, apixaban, dabigatran, direct oral anticoagulant, haemorrhage, idarucizumab, rivaroxaban.