

**Intégrer les dernières preuves relatives
aux agents d'inversion des anticoagulants
oraux directs chez les patients souffrant
d'hémorragies intracérébrales
dans la pratique clinique**

Clause de non-responsabilité

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ni les utilisations non approuvées faites en mentionnant ces produits ni les utilisations dans les activités USF Health et touchIME*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

L'impact des HIC chez les patients recevant des ACOD

Prof. Hanne Christensen

Professeure de neurologie,
Université de Copenhague,
Danemark

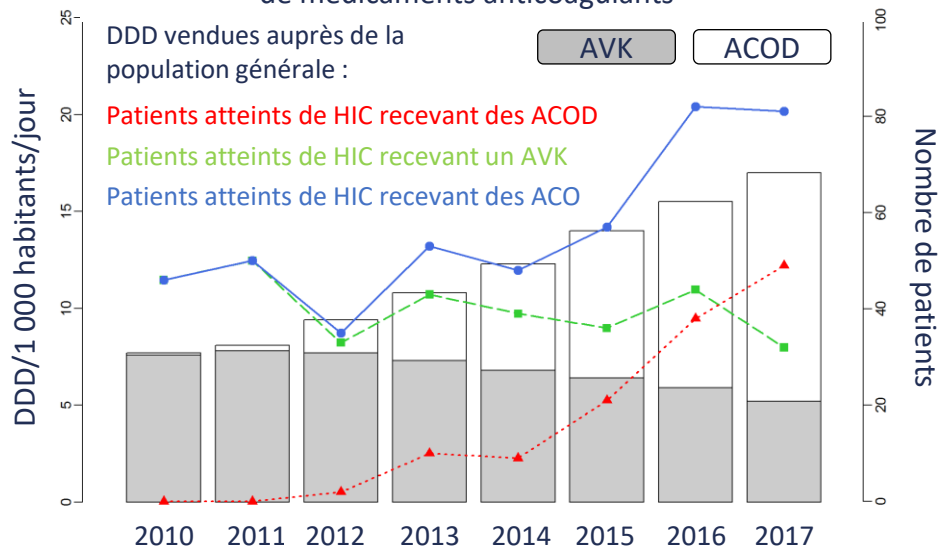




**Quel est le fardeau des HIC
chez les patients recevant
des ACOD ?**

Risque et impact des HIC chez les patients recevant des ACOD

Association entre les HIC et l'utilisation de médicaments anticoagulants^{1*}



Taux de mortalité entre 30 et 90 jours :²

40–65 %

Autonomie fonctionnelle à 6 mois :³

~20 %

Une utilisation accrue des ACOD, un élargissement potentiel des indications et des populations vieillissantes conduiront très probablement à une nouvelle augmentation des HIC survenant sous ACO malgré la réduction relative du risque de HIC avec les ACOD⁴

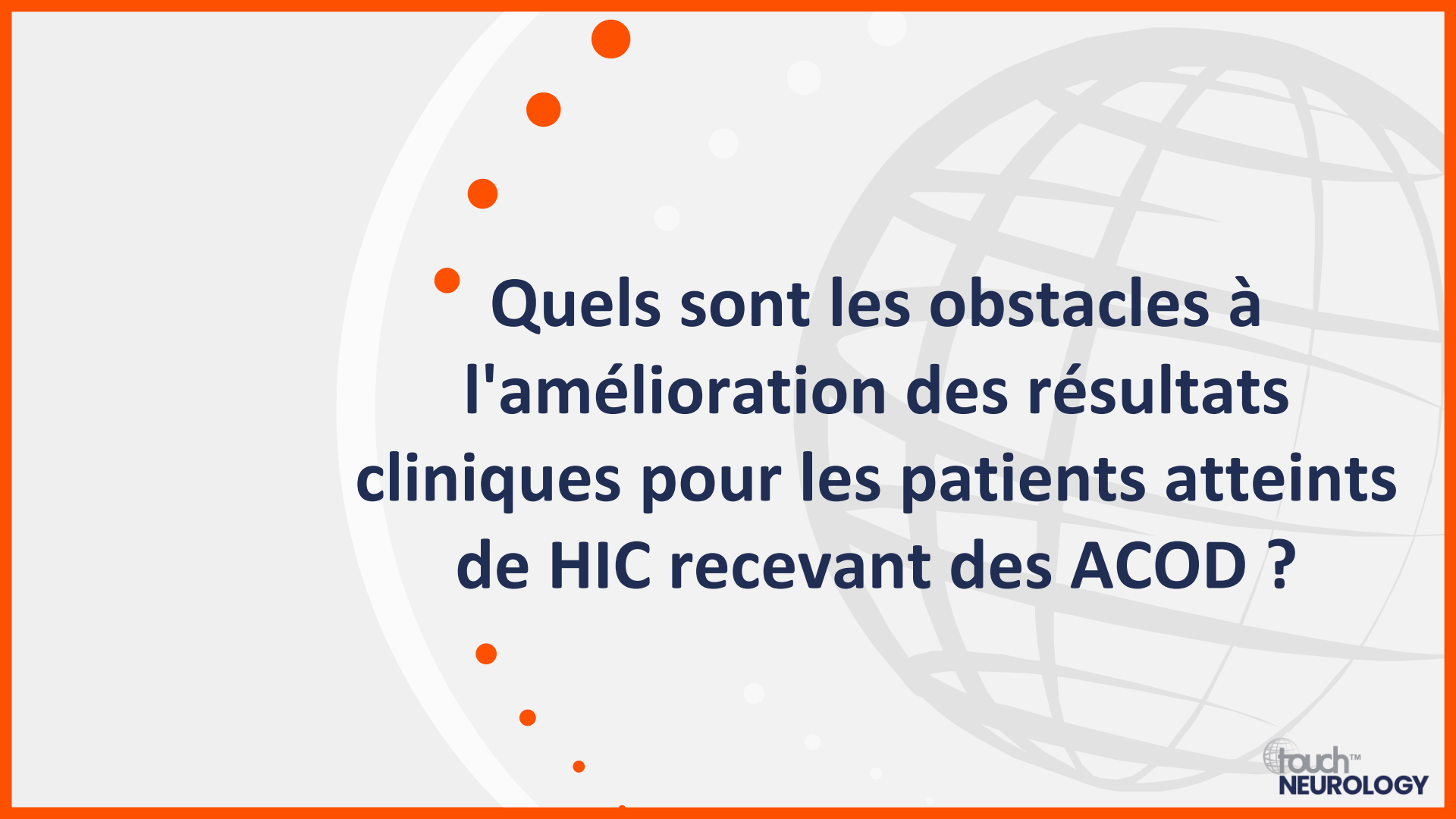
*Analyse de 451 patients participant à l'étude sur les HIC survenant sous anticoagulants dans la région de la capitale (COOL-ICH).

Figure reproduite avec l'autorisation de Christensen H, *Eur Stroke J* (6/2) pp. 143–150. Droits d'auteur © 2021 Sage. DOI : 10.1177/23969873211008770.

ACO, anticoagulant oral ; ACOD, anticoagulant oral direct ; AVK, antagoniste de la vitamine K ; DDD, doses quotidiennes définies ; HIC, hémorragie intracérébrale.

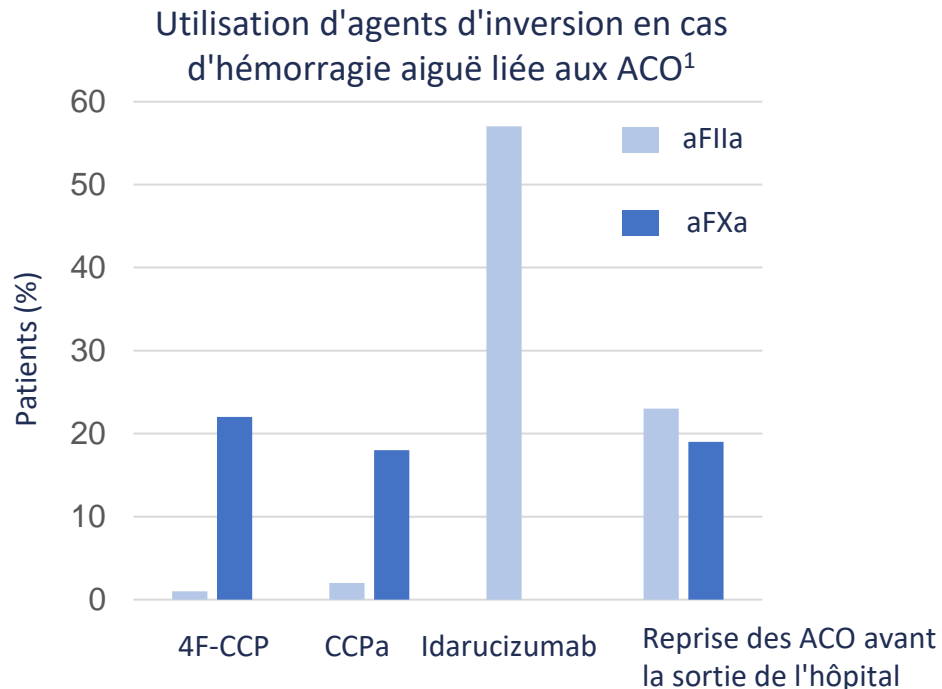
1. Grundtvig J, et al. *Eur Stroke J*. 2021;6:143–50; 2. Steiner T, et al. *Stroke*. 2017;48:1432–37; 3. Watson N, et al. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:859067;

4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306.



Quels sont les obstacles à l'amélioration des résultats cliniques pour les patients atteints de HIC recevant des ACOD ?

Utilisation clinique des agents d'inversion des ACO




Différence d'utilisation de l'intervention pharmacologique entre les hommes et les femmes suite à une HIC survenant sous ACO (rapport de cotes ajusté) :²

0,52
(95 % IC 0,32–0,84)

L'utilisation d'agents d'inversion des ACO dans la pratique clinique quotidienne est hétérogène^{1,2}

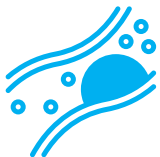
4F-CCP, CCP à 4 facteurs ; ACO, anticoagulant oral ; aFIIa, anti-facteur IIa ; aFXa, anti-facteur Xa ; CCP, concentré de complexe prothrombique ; CCPa, CCP activé ; IC, intervalle de confiance ; HIC, hémorragie intracérébrale.

1. Pollack CV Jr, et al. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1163–70; 2. Grundtvig J, et al. *Front Neurol.* 2022;13:832903.

The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes. The entire slide is framed by a thick orange border.

**Les résultats fonctionnels
des patients sous ACOD
peuvent-ils être anticipés
en cas de HIC ?**

Améliorer le pronostic des patients atteints de HIC survenant sous ACOD



- L'inversion peut réduire l'expansion de l'hématome, ce qui peut être associé à un risque plus faible de décès et une probabilité de mauvais résultats neurologiques¹



- Les prédicteurs de tomodensitométrie non contrastés de l'expansion de l'hématome comprennent une indication de mélange, une indication de trou noir, une indication d'île, une indication satellite et une indication de tourbillon²



- La réduction de la pression artérielle et des soins adéquats en unité d'AVC sont les meilleures pratiques et peuvent réduire le handicap futur³

Les données sur l'innocuité et les résultats des agents d'inversion des ACOD en cas de HIC sont limitées⁴

ACOD, anticoagulant oral direct ; AVC, accident vasculaire cérébral ; HIC, hémorragie intracérébrale.

1. Huttner HB, et al. *Stroke*. 2022;53:532–43; 2. Li Z, et al. *Front Neurol*. 2020;11:702; 3. Paroutoglou K, Parry-Jones AR. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl. 2):s9–12 ;

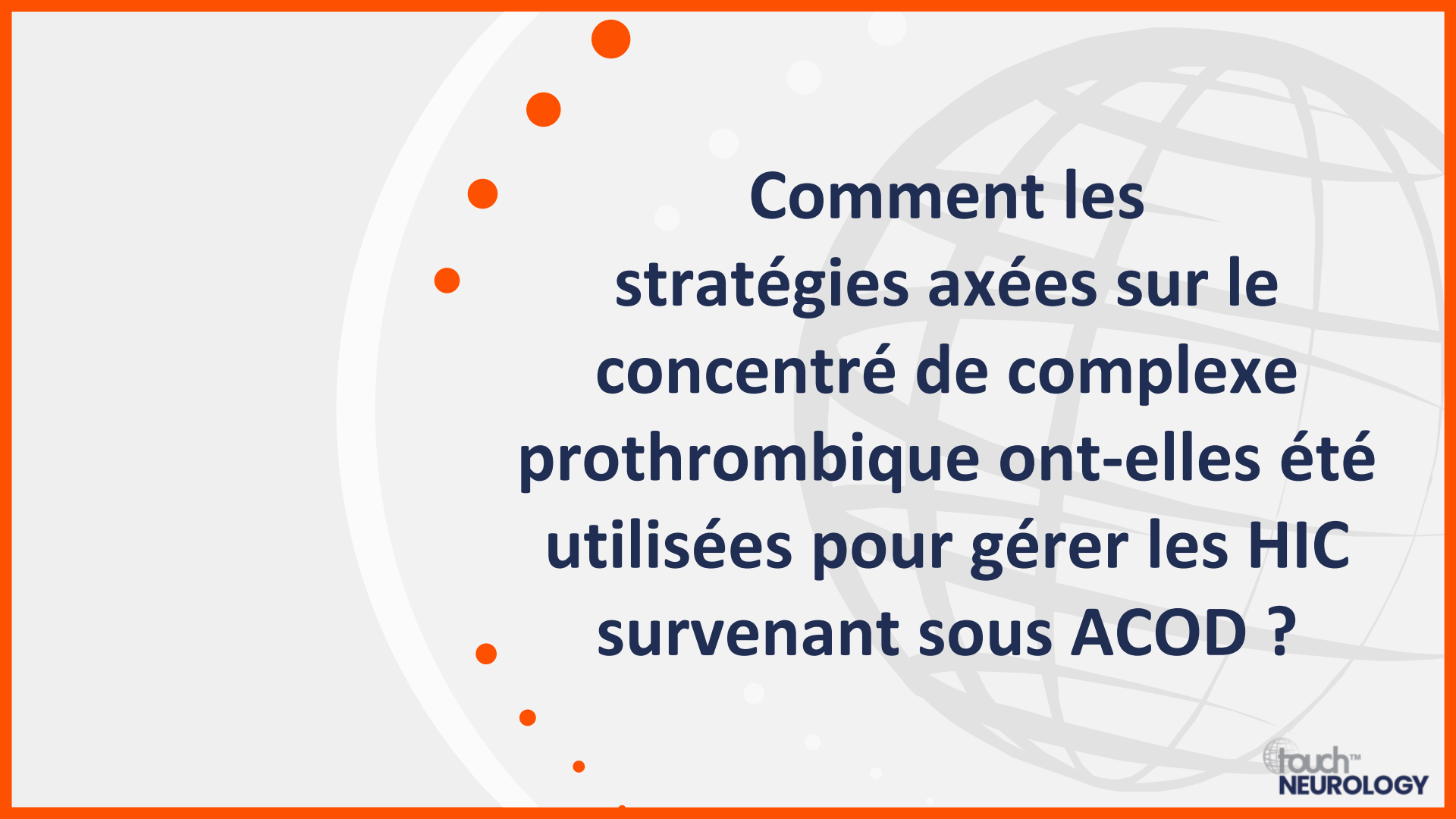
4. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145.

Données d'efficacité et d'innocuité associées aux agents d'inversion pour le traitement des HIC survenant sous ACOD

Prof. Thorsten Steiner

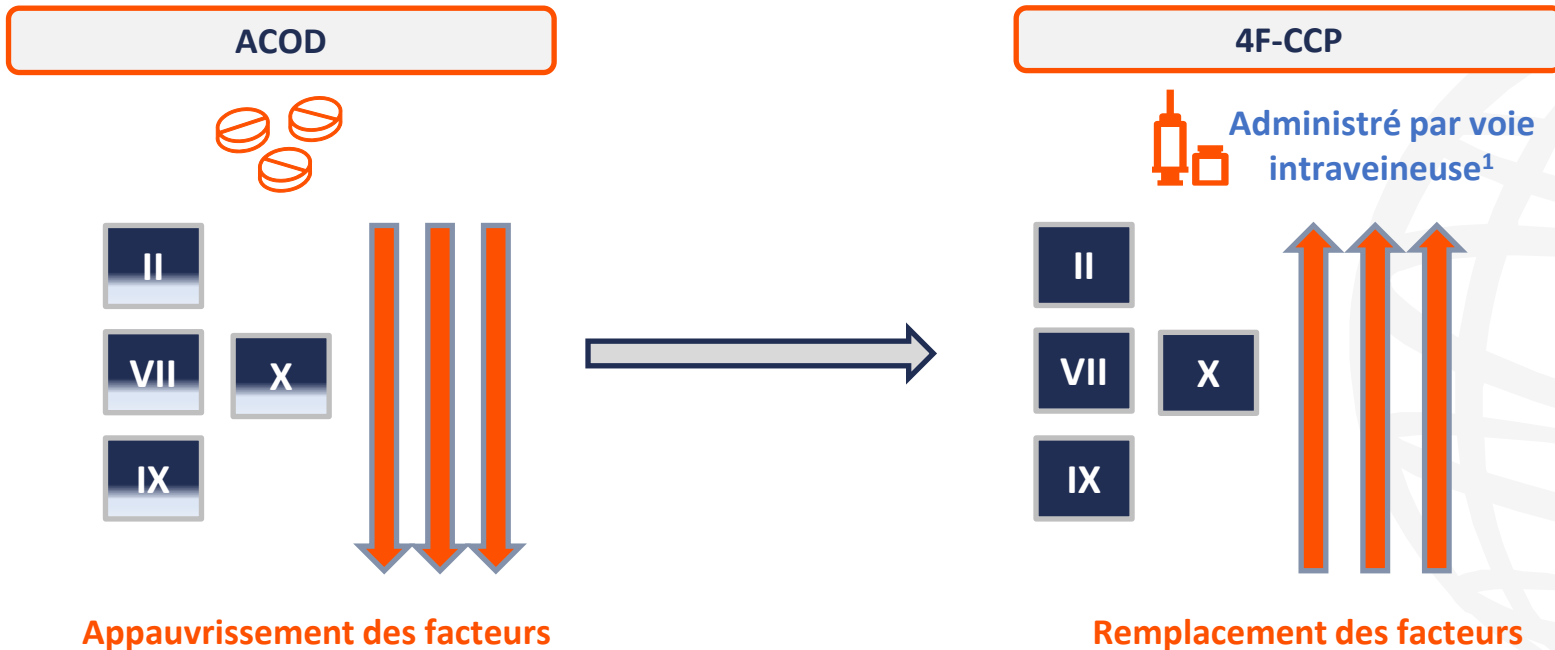
Professeur de neurologie et de
neuroréanimation,
Centre clinique à Francfort-Höchst,
Allemagne



The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall background is a light gray gradient.

**Comment les
stratégies axées sur le
concentré de complexe
prothrombique ont-elles été
utilisées pour gérer les HIC
survenant sous ACOD ?**

Mécanisme d'action du 4F-CCP



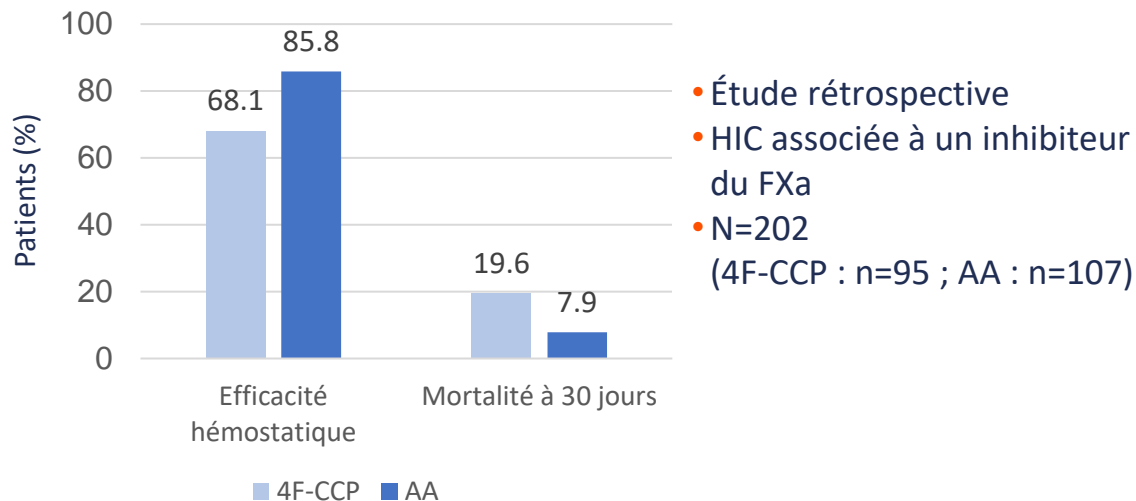
Le 4F-CCP (utilisé hors indication pour traiter les HIC survenant sous ACOD) remplace les facteurs de coagulation appauvris²

4F-CCP, concentré complexe de prothrombine à quatre facteurs ; ACOD, anticoagulant oral direct ; HIC, hémorragie intracérébrale.

1. FDA. IP du concentré de complexe prothrombique. Disponible à l'adresse : www.fda.gov/media/85512/download (consulté le 11 juillet 2023) ; 2. Whaley PM, et al. *J Pharm Pract.* 2022;8971900221148034.

Preuves issues des essais sur le 4F-CCP

Comparaison indirecte de l'efficacité et de l'innocuité hémostatique du 4F-CCP par rapport à l'AA



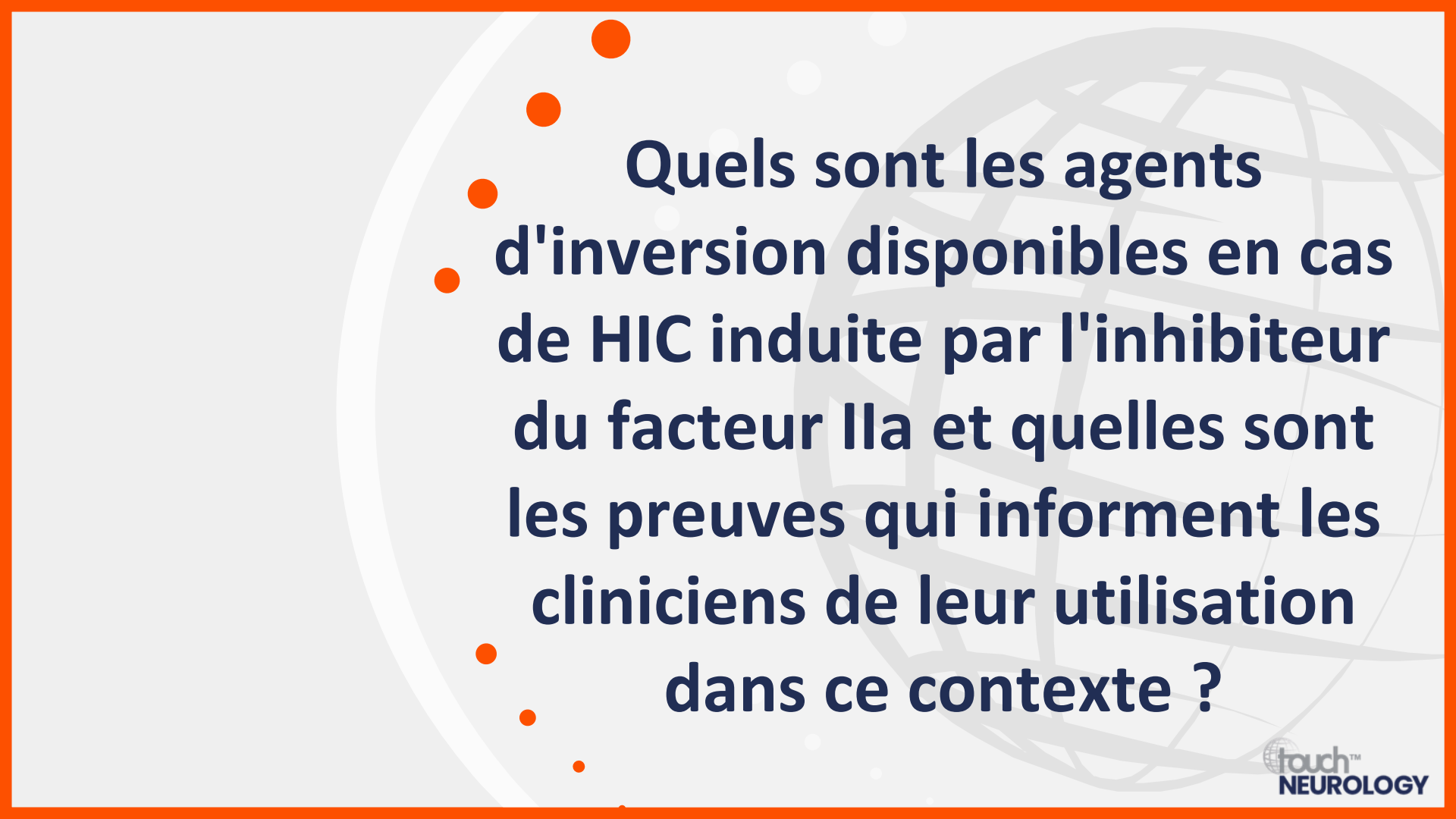
Efficacité hémostatique (rapport de cotes) :

2,73

Mortalité à 30 jours (rapport de cotes) :

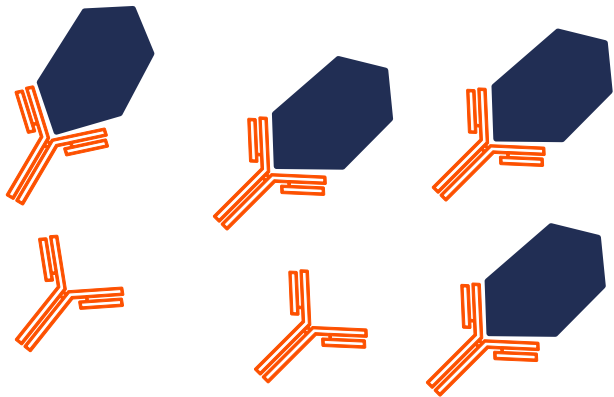
0,36

Le 4F-CCP est associé à un taux plus faible d'efficacité hémostatique et à un taux plus élevé de mortalité à 30 jours par rapport à l'AA chez les patients présentant une HIC associée à l'inhibiteur du FXa

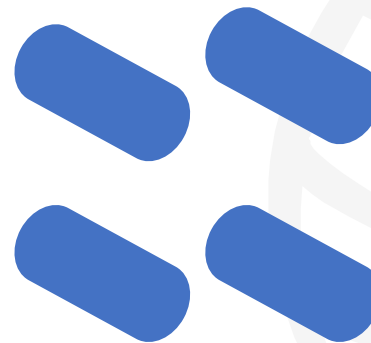


**Quels sont les agents
d'inversion disponibles en cas
de HIC induite par l'inhibiteur
du facteur IIa et quelles sont
les preuves qui informent les
cliniciens de leur utilisation
dans ce contexte ?**

Mécanisme d'action de l'idarucizumab



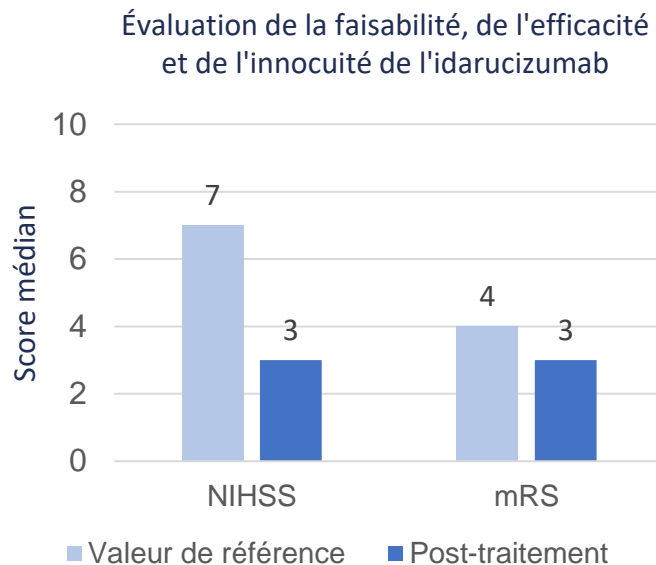
L'idarucizumab se lie au dabigatran



Formation de fibrine

L'idarucizumab se lie au dabigatran avec une affinité et une spécificité élevées pour inverser les effets anticoagulants

Preuves issues des essais sur l'idarucizumab en cas de HIC

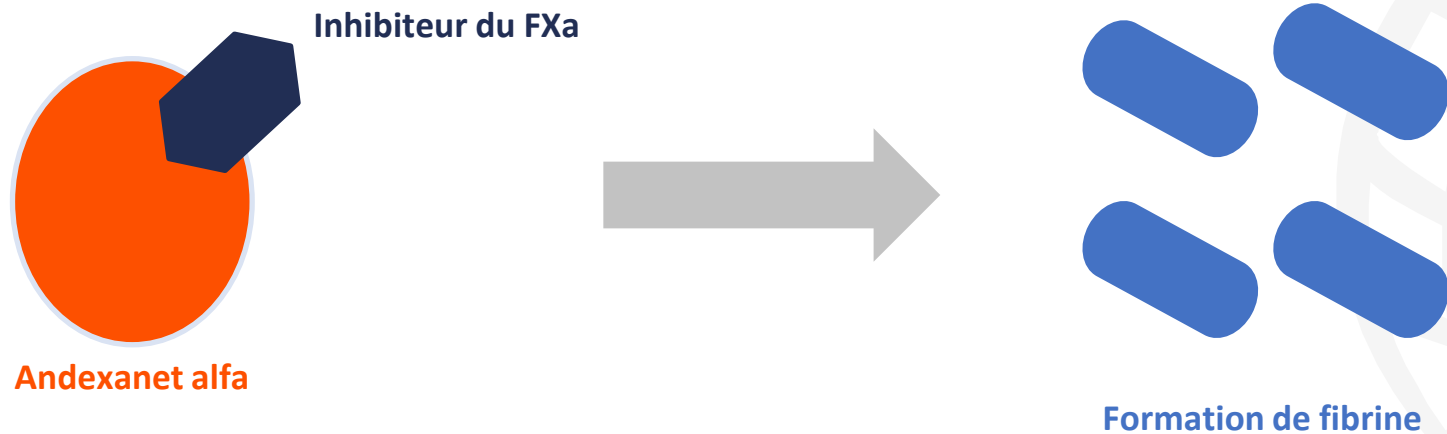


- Étude rétrospective
- HIC
- n=27

L'idarucizumab est associé à de meilleurs résultats et à un risque réduit de croissance de l'hématome et de mortalité chez les patients atteints de HIC

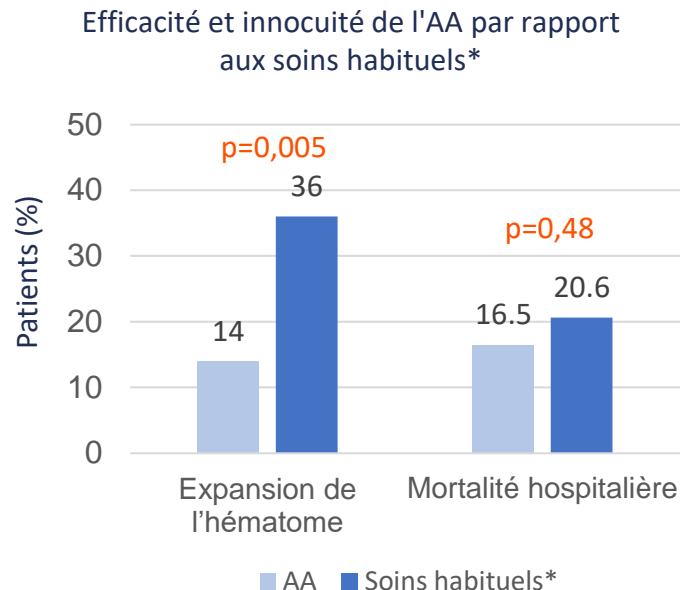
- **Comment les cliniciens devraient-ils inverser les HIC chez les patients ayant reçu un inhibiteur du facteur Xa ?**

Mécanisme d'action de l'andexanet alfa



L'andexanet alfa est administré par voie intraveineuse et se lie spécifiquement aux inhibiteurs du FXa pour inverser les effets anticoagulants

Preuves issues des essais sur l'andexanet alfa



- Essai comparatif indirect de l'étude de cohorte RETRACE-II par rapport à l'analyse post-hoc de l'essai clinique ANNEXA-4
- HIC liée à l'inhibiteur du FXa
- N=182 (AA : n=85 ; soins habituels : n=97)

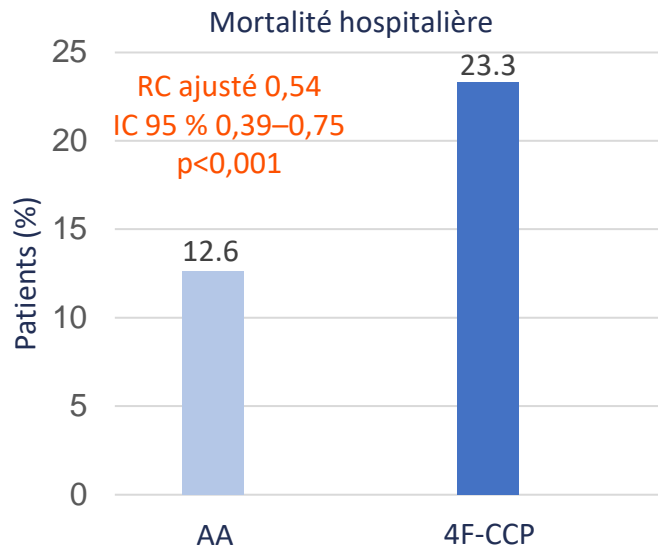
L'AA était associé à un taux plus faible d'expansion de l'hématome et à une plus faible mortalité hospitalière par rapport aux soins habituels. Cependant, l'amélioration des résultats cliniques n'a pas été significative

*Les soins habituels étaient constitués d'un traitement selon l'appréciation du médecin et d'un traitement hémostatique basé sur les directives internationales disponibles pendant la période d'étude RETRACE-II (2011–2015).

AA, andexanet alfa ; FXa, facteur Xa ; HIC, hémorragie intracérébrale.

Huttner HB, et al. *Stroke*. 2022;53:532–43.

Données réelles examinant l'utilisation de l'andexanet alfa



- Comparaison de la mortalité hospitalière chez les patients traités avec l'andexanet alfa par rapport au 4F-CCP
- HIC liée à l'inhibiteur du FXa
- AA (n=666) ; 4F-CCP (n=662)

L'AA était associé à une probabilité 50 % plus faible de mortalité hospitalière par rapport au 4F-CCP chez les patients atteints de saignements majeurs associés au rivaroxaban ou à l'apixaban

4F-CCP, concentré de complexe prothrombique à quatre facteurs ; AA, andexanet alfa ; FXa, facteur Xa ; IC, intervalle de confiance ; HIC, hémorragie intracérébrale ; RC, rapport de cotes.

Dobesh PP, et al. Présenté lors du congrès ISTH 2023 à Montréal, Canada, du 24 au 28 juin 2023. Résumé OC 31.2.

- **Quelles sont les limites des options de traitement actuelles et quels sont les besoins non satisfaits ?**

Améliorer les résultats du traitement des patients recevant des agents d'inversion en cas de HIC survenant sous ACOD



- L'individualisation de la stratégie d'inversion pour les patients recevant des ACOD devrait tenir compte de la gravité des HIC et de la fenêtre temporelle pour l'inversion



- Davantage de données provenant d'essais cliniques randomisés sont nécessaires pour déterminer les stratégies d'inversion optimales

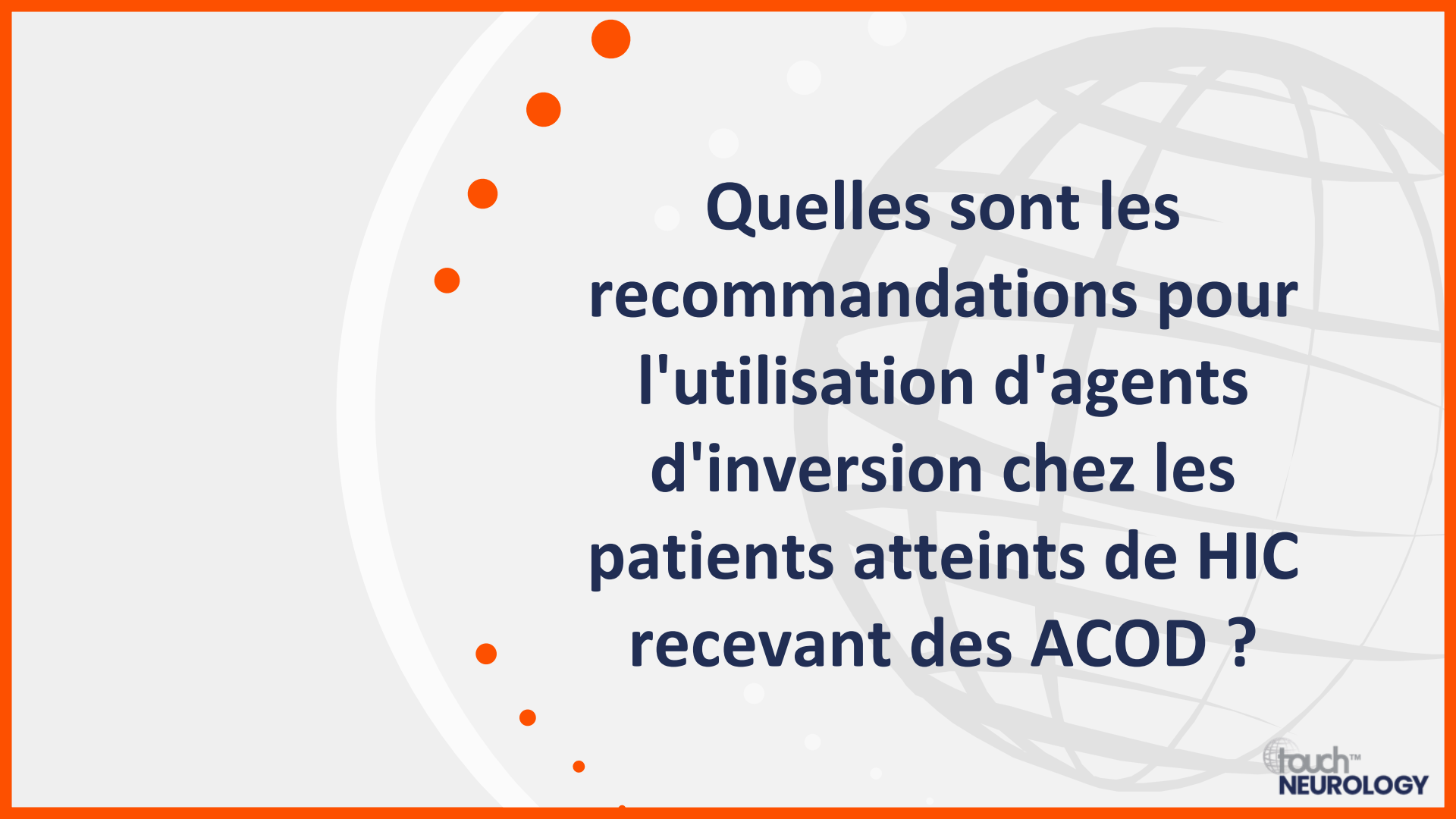
Il est difficile de déterminer le risque d'expansion de l'hématome en raison du manque d'informations provenant d'études impliquant une cohorte hétérogène de patients atteints de HIC recevant des ACOD

Optimisation de la stabilisation hémostatique et résultats cliniques ultérieurs

Dr Truman Milling

Professeur agrégé,
Dell Medical School,
de l'université du Texas à Austin,
Texas, États-Unis



The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The text is centered in a bold, dark blue font.

**Quelles sont les
recommandations pour
l'utilisation d'agents
d'inversion chez les
patients atteints de HIC
recevant des ACOD ?**

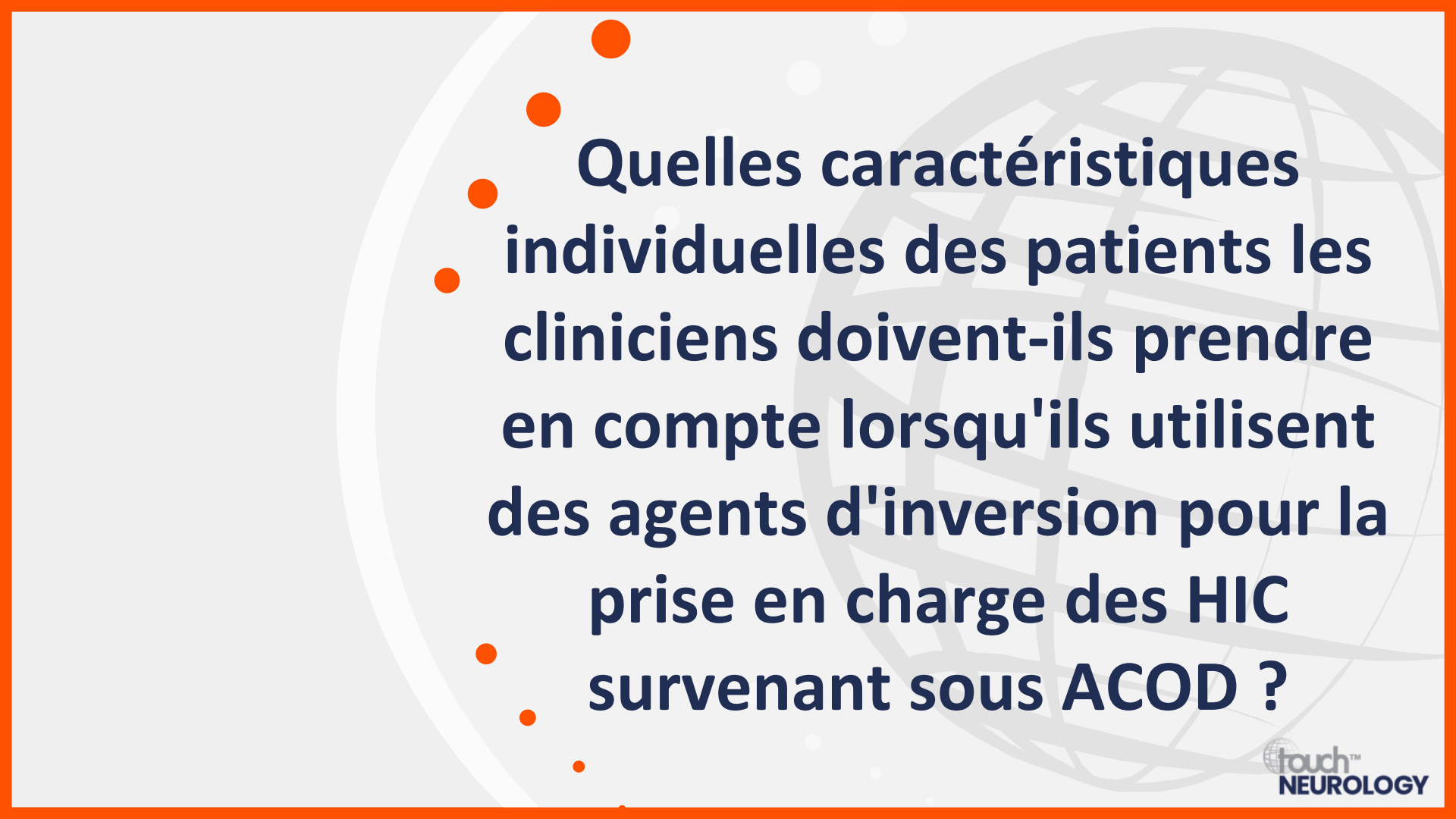
Directives actuelles concernant les agents d'inversion des ACOD en cas de HIC

	ESO 2019 ¹	ACC 2020 ²	AHA/ASA 2022 ³
AA	<ul style="list-style-type: none">Le rivaroxaban et l'apixaban par rapport à l'absence de traitement (faible recommandation)	<ul style="list-style-type: none">Le rivaroxaban et l'apixaban en cas de saignement critique du site	<ul style="list-style-type: none">Inhibiteurs du FXa
Idarucizumab	<ul style="list-style-type: none">Dabigatran	<ul style="list-style-type: none">Le dabigatran en cas d'hémorragie mortelle/non contrôlée	<ul style="list-style-type: none">Inhibiteurs directs de thrombine
CCP	<ul style="list-style-type: none">EdoxabanLe rivaroxaban et l'apixaban si l'AA n'est pas disponible	<ul style="list-style-type: none">Peut être utilisé si les inhibiteurs spécifiques ne sont pas disponibles*	<ul style="list-style-type: none">Peut être utilisé si les inhibiteurs spécifiques ne sont pas disponibles*

*Les inhibiteurs spécifiques incluent l'idarucizumab et l'andexanet alfa.

AA, andexanet alfa ; ACC, American College of Cardiology ; ACOD, anticoagulant oral direct ; AHA, American Heart Association ; ASA, American Stroke Association ; CCP, concentré de complexe prothrombique ; ESO, European Stroke Organisation ; FXa, facteur Xa ; HIC, hémorragie intracérébrale .

1. Christensen H, et al. *Eur Stroke J.* 2019;4:294–306; 2. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:594–622; 3. Greenberg SM, et al. *Stroke.* 2022;53:e282–361.

The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. Scattered around the globe are several solid orange circles of varying sizes. The text is centered on the slide in a bold, dark blue font.

Quelles caractéristiques individuelles des patients les cliniciens doivent-ils prendre en compte lorsqu'ils utilisent des agents d'inversion pour la prise en charge des HIC survenant sous ACOD ?

Considérations clés pour l'individualisation des soins



Gravité des HIC



Besoin immédiat de décompression chirurgicale



Clairance de la créatinine



Risque anticipé d'expansion de l'hématome



Temps écoulé depuis la dernière dose d'ACOD



Disponibilité d'agents d'inversion des ACOD spécifiques dans l'établissement dispensant le traitement

Une sélection pragmatique des patients est nécessaire pour l'inversion des ACOD suite à une ICH et doit être effectuée sur une fenêtre temporelle en fonction de la présentation clinique et du taux de détérioration

**Comment l'efficacité
hémostatique des agents
d'inversion doit-elle être
définie et mesurée dans la
pratique clinique ?**

Critères d'efficacité hémostatique

Sous-comité du SSC de l'ISTH sur le contrôle de l'anticoagulation 2021

12 h



Hématome stable ou en expansion <35 %

24 h



Aucune détérioration selon le GOS-E ou tout système de notation validé

48 h



Pas besoin d'autre traitement à base d'agents hémodynamiques*

48 h



Aucune (ré-)intervention non planifiée n'est nécessaire pour la prise en charge des saignements



Pas d'intervention invasive/effectuée sans dépasser les pertes de sang attendues



Pas de détérioration/dysfonctionnement neurologique au moment de la sortie de l'hôpital

*Comprend également les facteurs de coagulation ou la transfusion de produits sanguins.

GOS-E, Extended Glasgow Outcome Scale ; h, heures ; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis ; SSC, Comité scientifique et de normalisation.

Khorsand N, et al. *J Thromb Haemost.* 2021;19:1112-5.

**Quand le traitement avec
des ACOD devrait-il
reprendre suite à une HIC ?**

Reprise des ACOD suite à une HIC



Chez les patients atteints de HIC spontanée et de troubles les exposant à un risque élevé d'événements thromboemboliques, une **reprise précoce** des anticoagulants **pour prévenir les complications thromboemboliques** est raisonnable



Chez les patients atteints de FA non valvulaire et de HIC spontanée, la reprise des anticoagulants pour **prévenir les événements thromboemboliques** et **réduire la mortalité toutes causes confondues** peut être envisagée **en fonction de l'évaluation des avantages et des risques**



Chez les patients atteints de FA et de HIC spontanée pour lesquels la décision est prise de reprendre des anticoagulants, **l'initiation des anticoagulants ≈ 7 à 8 semaines après la HIC** peut être envisagée **après évaluation des caractéristiques spécifiques du patient afin d'optimiser l'équilibre entre les risques et les avantages**