

# Hémorragie intracrânienne liée aux médicaments anticoagulants oraux directs : dernières preuves en faveur de stratégies d'inversion



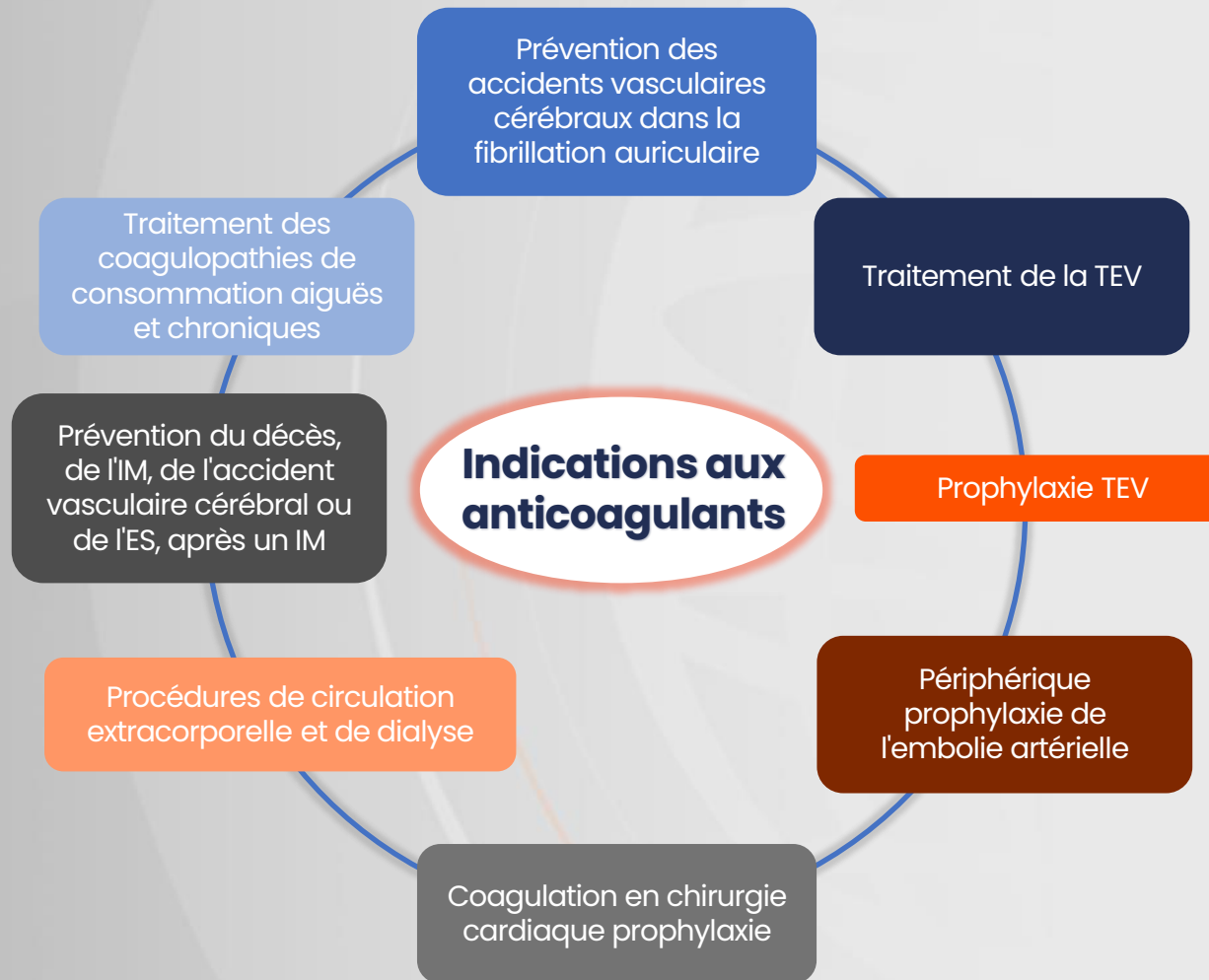
**Prof. Dr méd Jan Beyer-Westendorf**  
Hôpital universitaire Carl Gustav Carus Dresde,  
Allemagne

## Clause de non-responsabilité

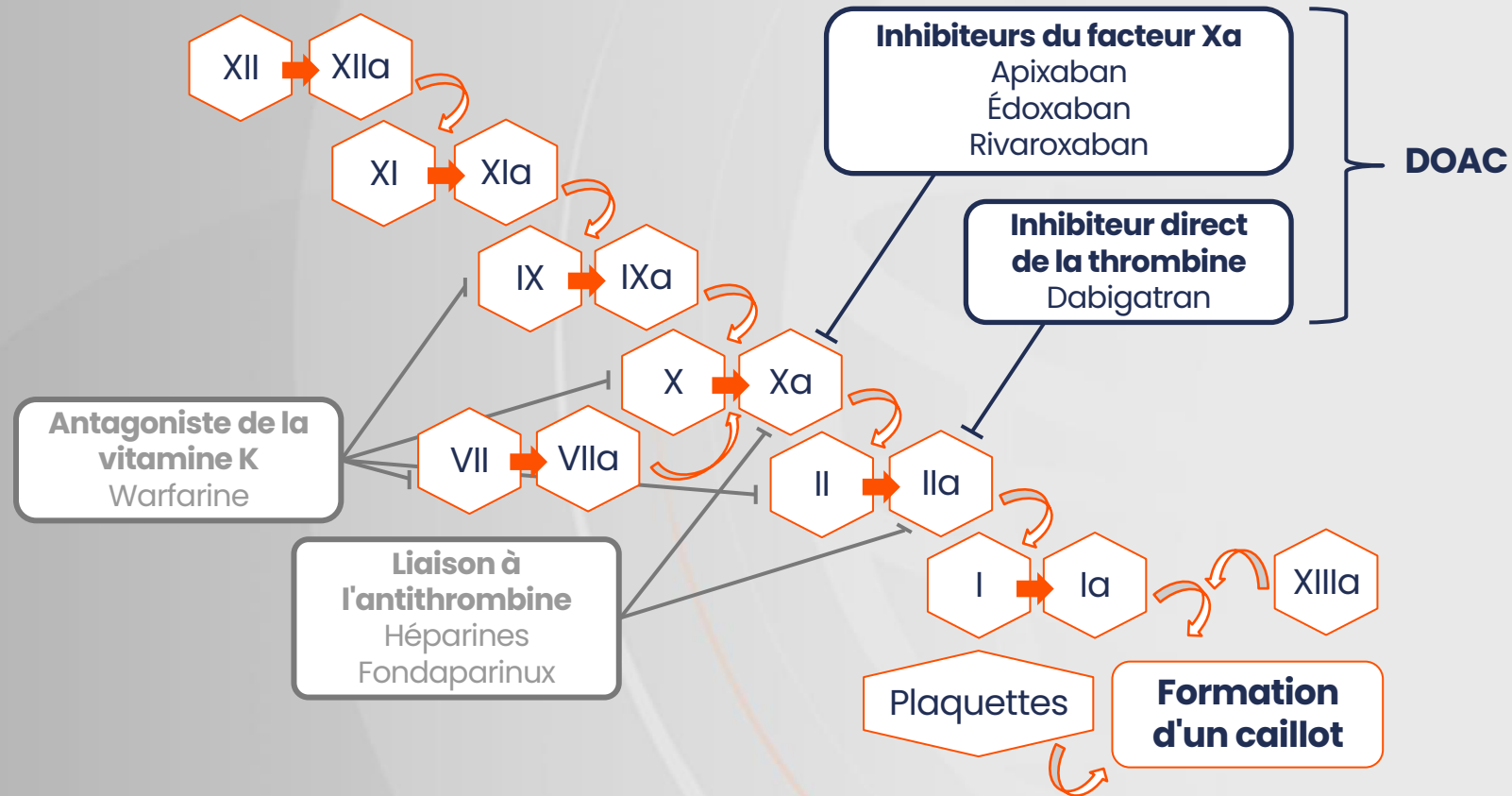
- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME ont demandé à la faculté responsable de la présentation de 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*

# Équilibrer les risques : les DOAC dans le monde réel

# Les anticoagulants oraux et parentéraux ont de nombreuses indications

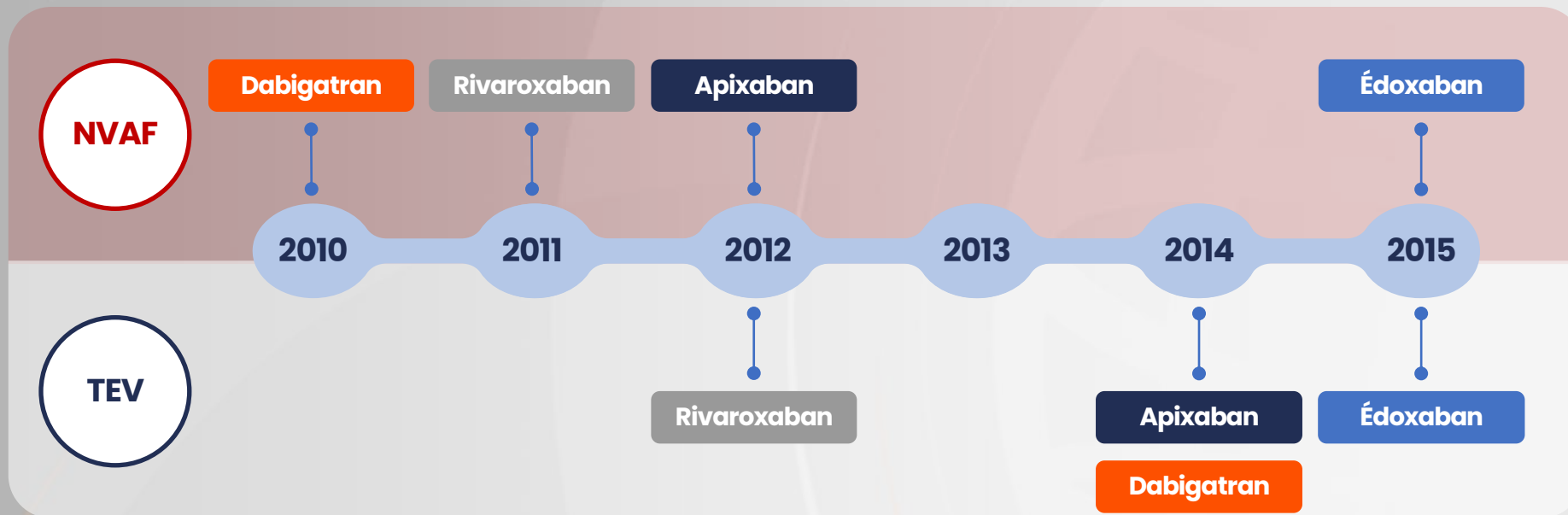


# Les anticoagulants ciblent divers composants de la cascade de la coagulation<sup>1,2</sup>



# Les DOAC ont été largement approuvés pour de multiples indications

## Chronologie des principales approbations de la FDA pour les indications DOAC<sup>1</sup>



### Autres indications approuvées :<sup>2-4</sup>

- Prophylaxie TVP après chirurgie de la hanche et/ou du genou : apixaban, dabigatran, rivaroxaban
- Réduction du risque CV chez les patients atteints de coronaropathie : rivaroxaban
- Traitement pédiatrique de la TEV et prophylaxie secondaire : dabigatran, rivaroxaban

CAD, maladie coronarienne ; CV, cardiovasculaire ; DOAC, anticoagulant oral direct ; FDA, Food and Drug Administration des États-Unis ; NVAF, fibrillation auriculaire non valvulaire ; TEV, thromboembolie veineuse ; TVP, thrombose veineuse profonde.

1. Arora P, et al. *Res Social Adm Pharm*. 2023;19:1424–31 ; 2. FDA. Apixaban PI. 2021. Disponible à l'adresse : [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/202155s0341bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s0341bl.pdf) (consulté le 3 mai 2024) ; 3. FDA. Dabigatran PI. 2023. Disponible à l'adresse : [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/022512s0471bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/022512s0471bl.pdf) (consulté le 3 mai 2024) ; 4. FDA. Rivaroxaban PI. 2023. Disponible à l'adresse : [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/022406s0411bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022406s0411bl.pdf) (consulté le 3 mai 2024).

# Les DOAC présentent de nombreux avantages par rapport aux autres anticoagulants

Les DOAC sont plus efficaces pour réduire le risque d'accident vasculaire cérébral/SEE, de mortalité et de TEV récurrente par rapport à la thérapie AVK

## Population FA<sup>1</sup>

**Accident vasculaire cérébral composite/SEE\***



N=77 011  
RC 0,85  
(95 % IC 0,75–0,98)

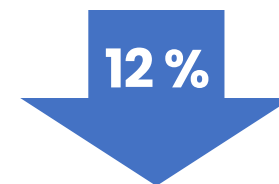
**Mortalité toutes causes confondues\***



N=77 011  
RC 0,86  
(95 % IC 0,82–0,91)





## Population TEV<sup>2</sup>

**TEV récurrente ou décès\*\***



N=22 040  
RC 0,88  
(95 % IC 0,75–1,03)

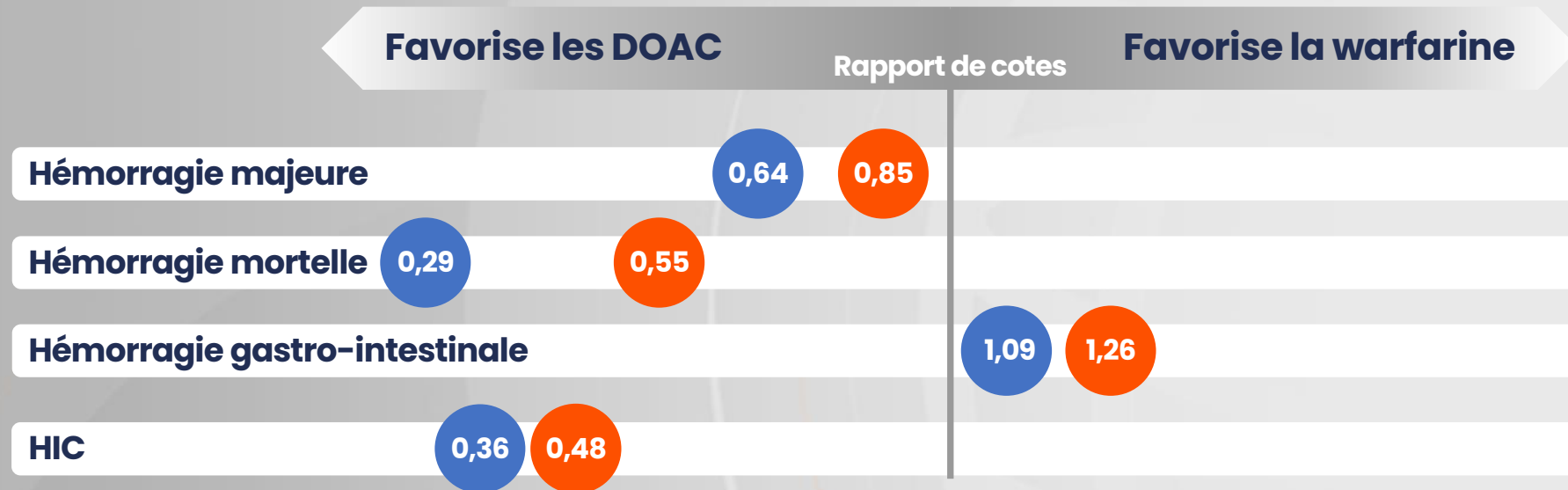
## Avantages pratiques des DOAC par rapport à la warfarine et aux autres AVK<sup>3</sup>

-  Dosage fixe
-  Pas besoin de surveillance systématique du niveau d'anticoagulation
-  Effet rapide et demi-vie courte
-  Moins d'interactions médicamenteuses et moins d'interactions entre aliments et médicaments

\*Données de méta-analyse provenant de 12 études chez des patients souffrant de FA. \*\*Données de méta-analyse provenant de 5 études chez des patients atteints de TEV aiguë. AVK, antagoniste de la vitamine K ; DOAC, anticoagulant oral direct ; FA, fibrillation auriculaire ; IC, intervalle de confiance ; RC, rapport de cotes ; SEE, événement embolique systémique ; TEV, thromboembolie veineuse.

1. Hicks T, et al. *Open Heart*. 2016;3:e000279 ; 2. Makam RCP, et al. *PLoS One*. 2018;13:e0197583 ; 3. Julia S, James U. *Eur Cardiol*. 2017;12:40–5.

# Les taux d'hémorragie avec les DOAC sont généralement inférieurs à ceux avec la warfarine



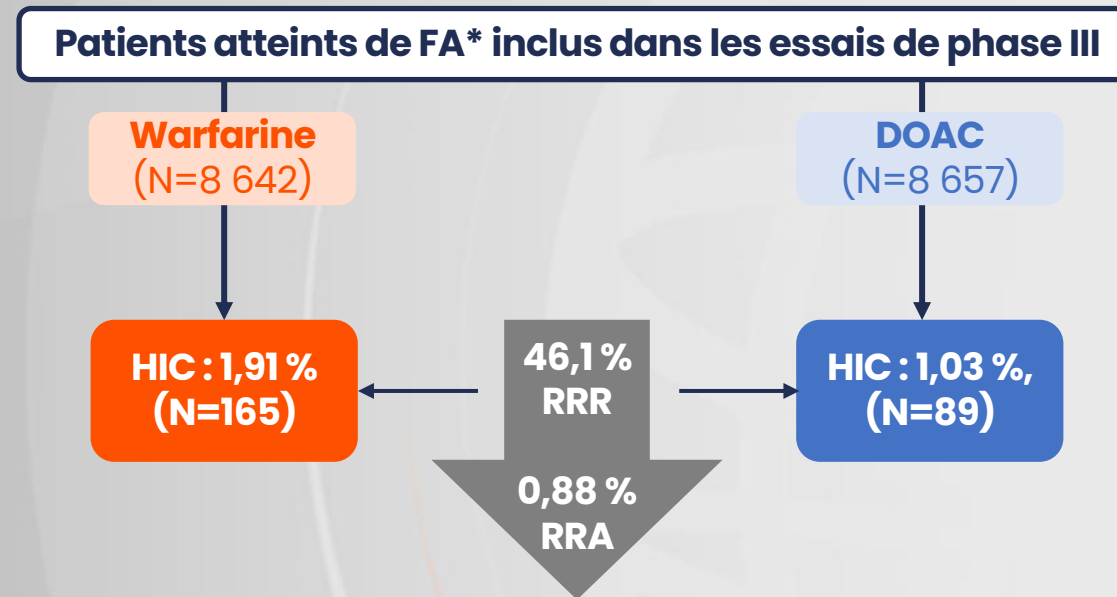
● Patients atteints de TEV dans les essais cliniques (N=22 040)

● Patients atteints de FA dans les essais cliniques (N=58 271)



# L'HIC est une complication importante chez les patients traités par DOAC

Les DOAC sont associés à une incidence plus faible d'HIC par rapport à la warfarine<sup>1</sup>



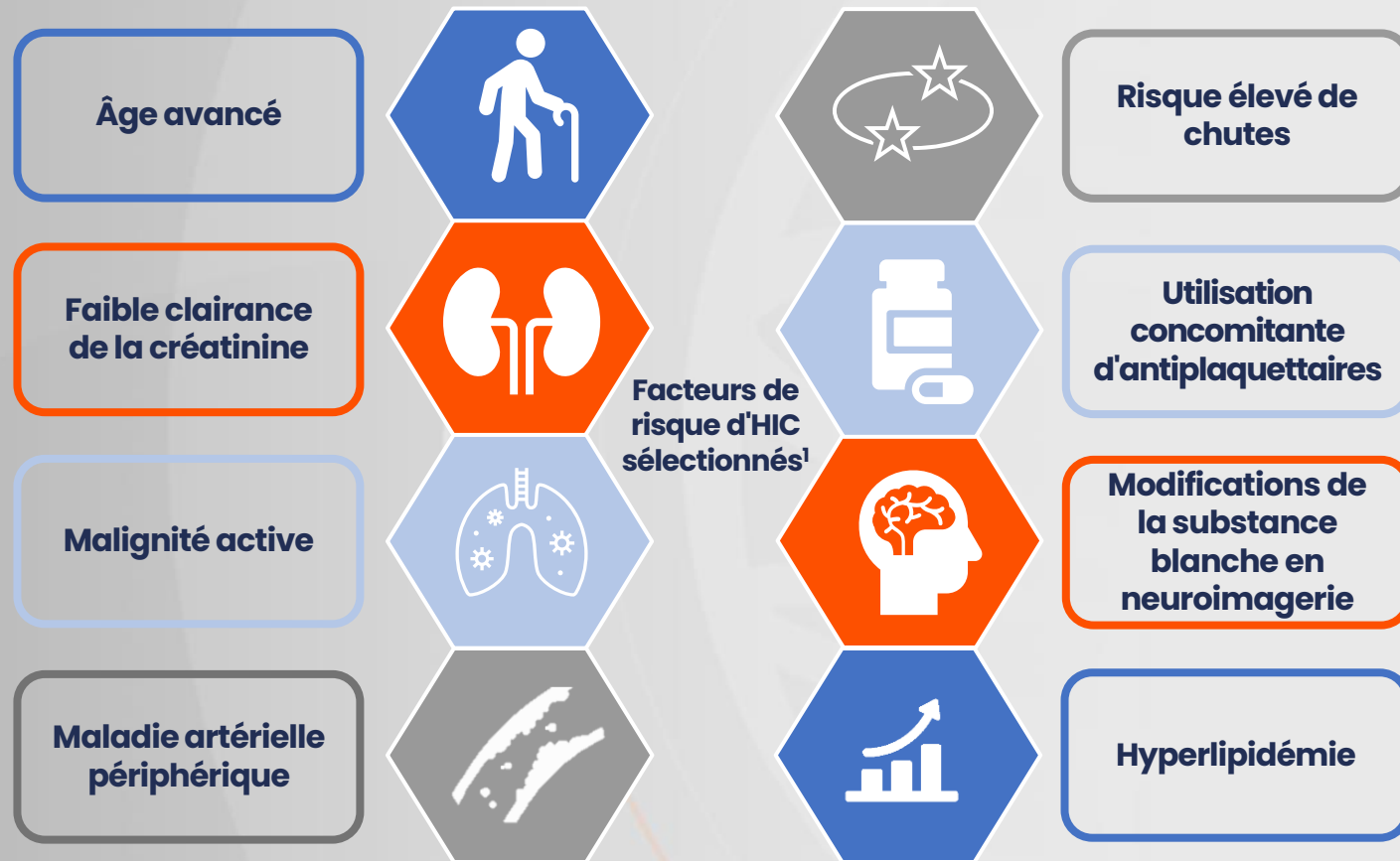
- Bien que le risque d'HIC soit plus faible avec les DOAC qu'avec le traitement par la warfarine,<sup>2</sup> cela reste une complication potentielle importante
- L'incidence de l'HIC est susceptible d'augmenter compte tenu de l'utilisation croissante des DOAC et du vieillissement de la population<sup>3</sup>

\*Patients atteints de FA et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.

DOAC, anticoagulant oral direct ; FA, fibrillation auriculaire ; HIC, hémorragie intracrânienne ; RRA, réduction du risque absolu ; RRR, réduction du risque relatif.

1. Ntaios G, et al. *Int J Stroke*. 2017;12:589–96 ; 2. Wolfe Z, et al. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1296–306 ; 3. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306.

# Plusieurs facteurs permettent de prédire un risque d'HIC chez les patients traités par DOAC

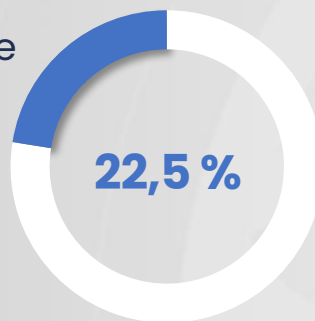


- Des outils tels que l'évaluation du risque hémorragique HAS-BLED évaluent certains de ces facteurs de risque et peuvent être utiles pour prédire le risque d'HIC<sup>2</sup>

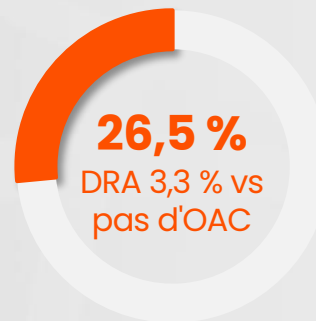
# Les facteurs de risque doivent être pris en compte pour réduire la mortalité par HIC liée à la prise de DOAC

La mortalité hospitalière suite à une HIC est plus faible avec les DOAC par rapport à la warfarine mais reste élevée<sup>1</sup>

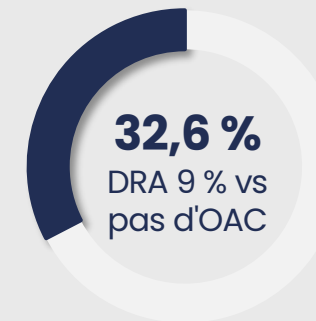
- Étude de cohorte rétrospective basée sur un registre
- Patients présentant une HIC (N=141 311)
- Analyse basée sur l'exposition aux OAC dans les 7 jours précédant la présentation



Pas d'OAC

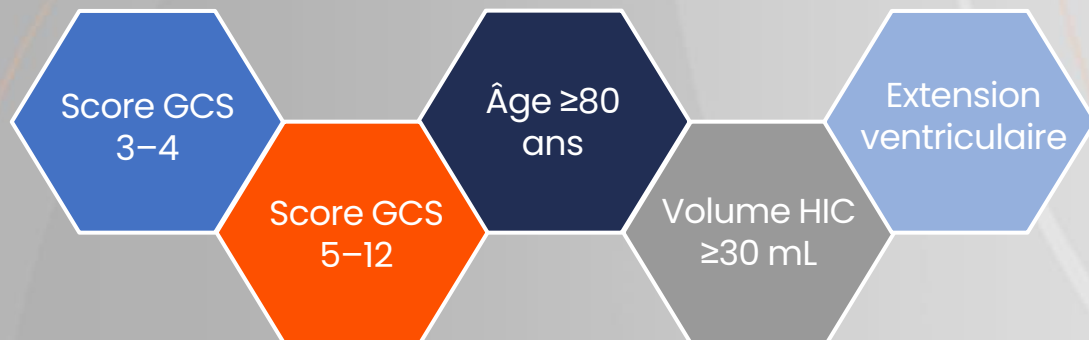


DOAC



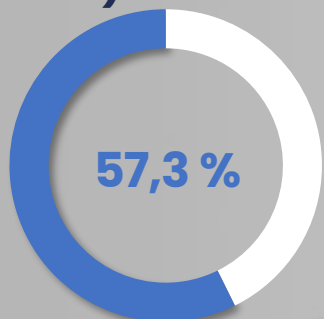
Warfarine

Des facteurs de risque de mortalité à 30 jours chez les patients atteints d'HIC utilisant des OAC ont été identifiés<sup>2</sup>

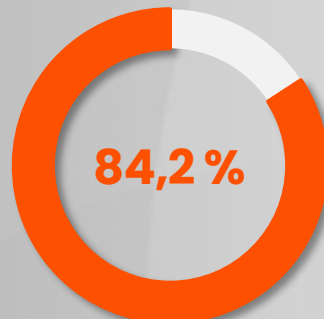


# Les facteurs de risque doivent être pris en compte pour réduire la morbidité liée à une HIC chez les patients sous DOAC

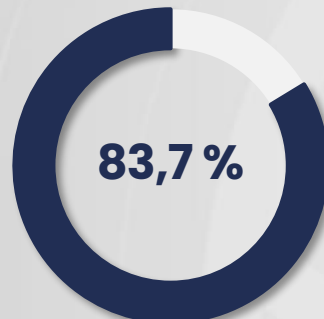
Proportion de patients présentant de mauvais résultats fonctionnels après une HIC, par statut anticoagulant (N=916)<sup>1\*</sup>



Pas de traitement antithrombotique

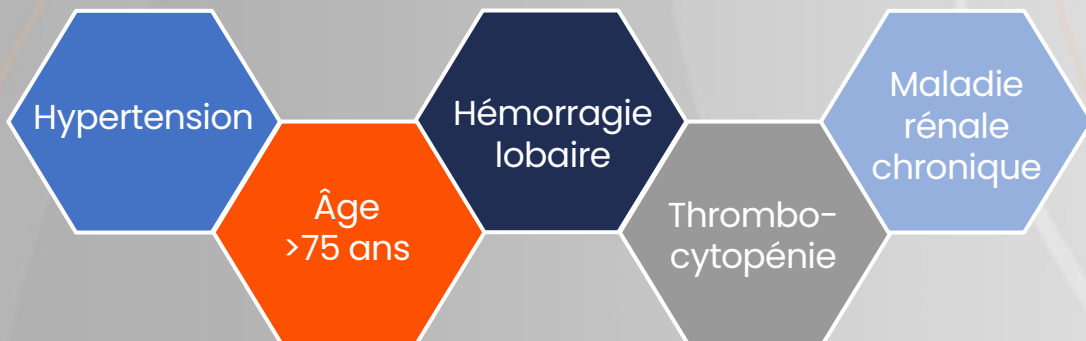


DOAC



AVK

Des facteurs de risque de récurrence d'HIC ont été identifiés, notamment :<sup>2</sup>



\*Les mauvais résultats fonctionnels ont été définis comme un score sur l'échelle de Rankin modifiée 4–6<sup>1</sup> (invalidité modérément sévère ou plus, y compris le décès).

AVK, antagoniste de la vitamine K ; DOAC, anticoagulant oral direct ; HIC, hémorragie intracrânienne.

1. Baharoglu MI, et al. *Front Neurol* 2021;12:684476 ; 2. Grainger BT, et al. *J Thromb Haemost*. 2024;22:594–603.

# **Preuve des agents d'inversion du DOAC pour la gestion de l'HIC**

# Étude de cas dans DOAC-HIC



- Un homme de 76 ans se présente aux urgences à 8 heures du matin avec **une suspicion d'accident vasculaire cérébral ischémique**, ayant **développé des symptômes au cours des dernières 2,5 heures**. Il allait bien et n'avait pas de symptômes la veille au soir
- Il a des **antécédents de FA** et sa **tension artérielle à son arrivée est de 190/120 mmHg**.



Sa femme a expliqué au secouriste qu'il prenait un **comprimé anticoagulant deux fois par jour ; elle ne sait pas lequel et il n'a pas pris sa dose du matin**



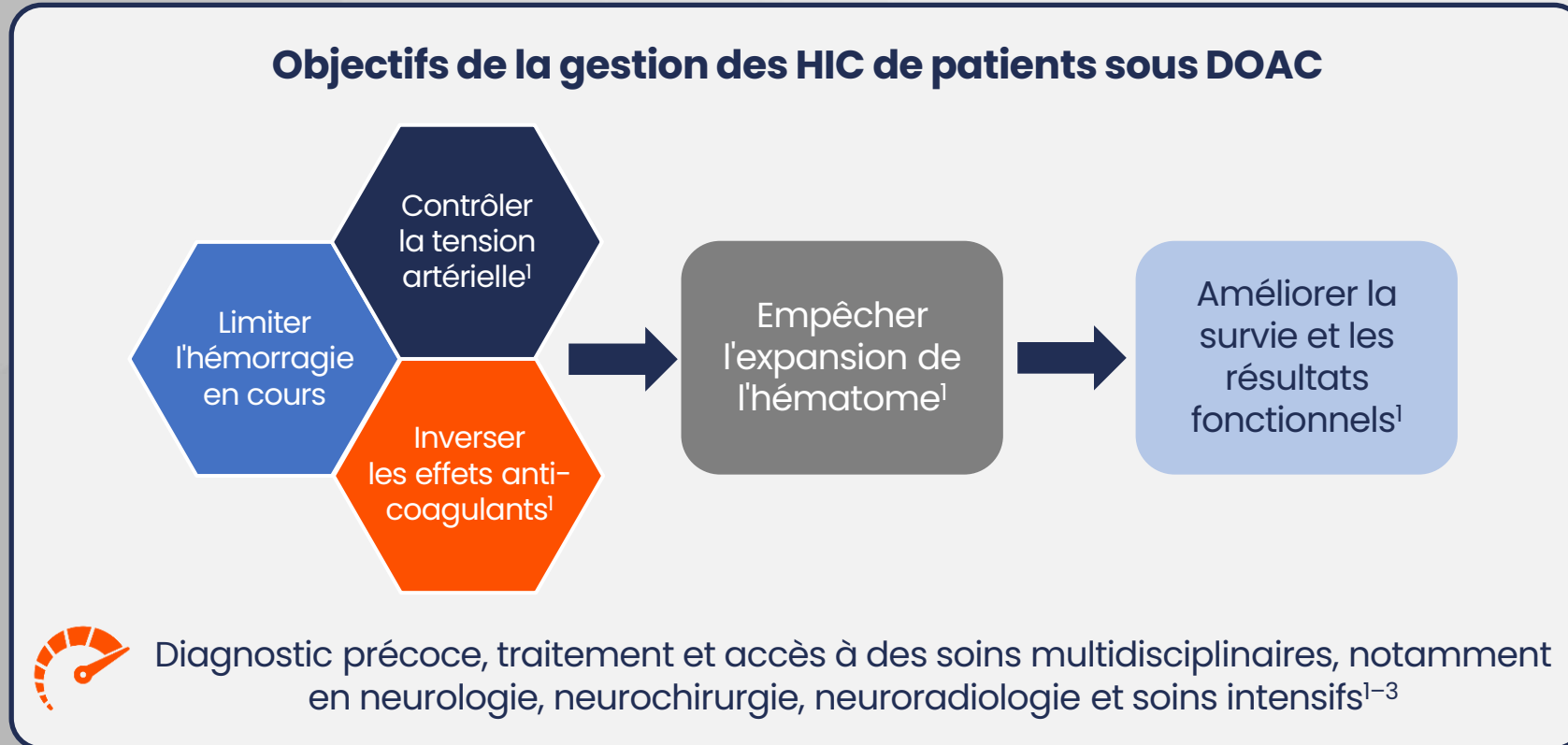
Quelles sont les prochaines mesures que doit prendre le médecin urgentiste ?



## Considérer ce qui suit :

- Abaisser la tension artérielle
- Vérifier l'anticoagulant pris
- CT scan (TDM)
- Établir la présence d'un accident vasculaire cérébral ischémique vs hémorragique

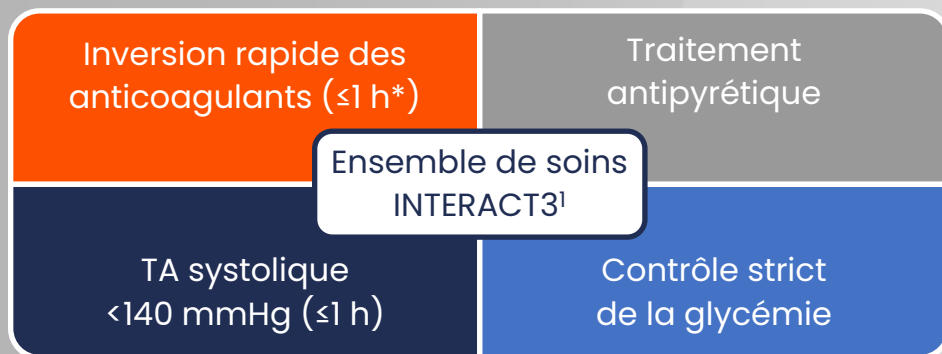
# Une réponse rapide et un traitement ciblé précoce sont cruciaux en cas de HIC avec prise de DOAC



- Les retards dans l'identification et la gestion de l'HIC sont associés à un mauvais pronostic<sup>4</sup>

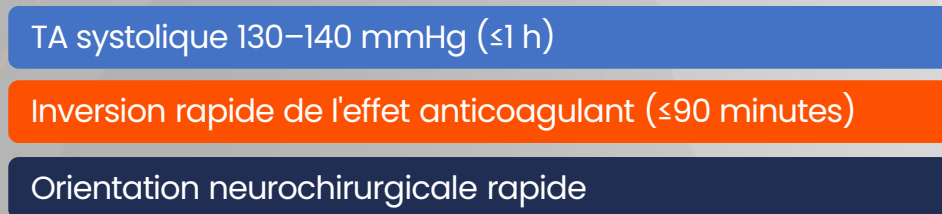
# Les ensembles de soins peuvent réduire la morbidité et la mortalité dans l'HIC de patients sous DOAC

Les ensembles de soins combinant des stratégies de traitement peuvent améliorer les résultats dans l'HIC<sup>1,2</sup>



Dans un ECR incluant **6 255 patients atteints d'HIC** dans 121 hôpitaux, l'utilisation de l'**ensemble de soins INTERACT3** vs soins habituels a entraîné une **réduction de 14 % des mauvais résultats fonctionnels** ( $p=0,015$ )<sup>1</sup>

## Ensemble de soins ABC-HIC<sup>2</sup>

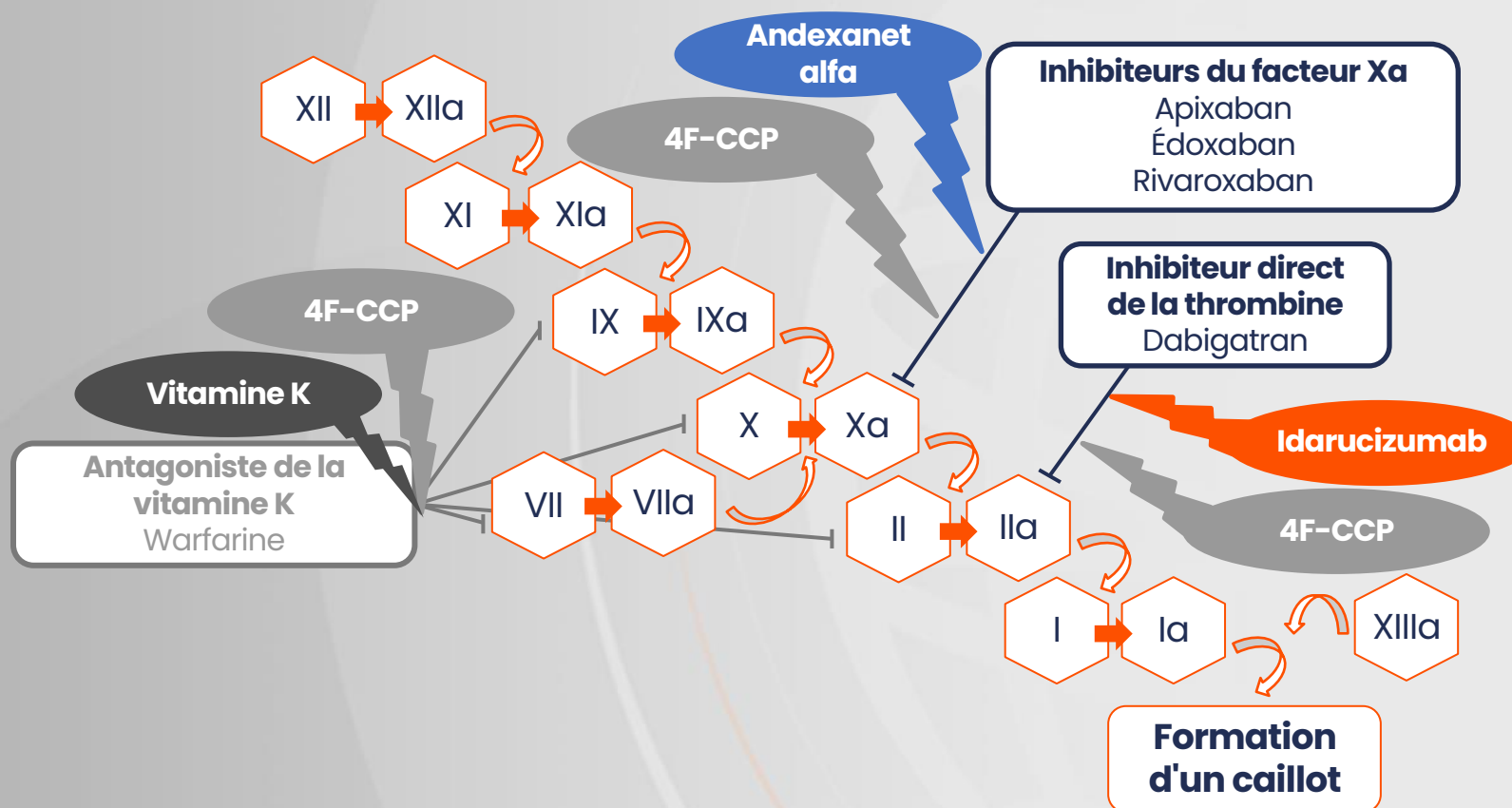


La mise en œuvre de l'**ABC-HIC** chez **les patients atteints d'HIC** a conduit à une **réduction de 38 % des niveaux de mortalité à 30 jours** vs avant la mise en œuvre ( $p=0,03$ )<sup>†2</sup>

\*RNI cible  $< 1,5$ . †266 patients du groupe admis à l'hôpital pendant la période de mise en œuvre de l'ABC-HIC ; 353 patients du groupe admis avant la mise en œuvre. DOAC, anticoagulant oral direct ; ECR, essai contrôlé randomisé ; h, heure ; HIC, hémorragie intracrânienne ; RNI, rapport normalisé international ; TA, tension artérielle. 1. Ma L, et al. *Lancet*. 2023;402:27–40 ; 2. Parry-Jones AR, et al. *Ann Neurol*. 2019;86:495–503.



# Des agents d'inversion ont été développés pour cibler les anticoagulants oraux



# Les agents d'inversion DOAC-HIC présentent des caractéristiques uniques

	CCP	Idarucizumab	Andexanet alfa
<b>DOAC ciblés<sup>1,2</sup></b>	Non spécifique	Dabigatran	Apixaban Rivaroxaban Édoxaban*
<b>Statut d'approbation<sup>1</sup> (lié au DOAC)</b>	Non approuvé pour l'inversion du DOAC	Approuvé	Approuvé*
<b>Indications</b>	Hémorragie potentiellement mortelle ou incontrôlée ( <i>si des agents d'inversion spécifiques ne sont pas disponibles</i> ) <sup>1,3</sup>	Hémorragie potentiellement mortelle ou incontrôlée ; chirurgie d'urgence ou interventions urgentes <sup>4</sup>	Hémorragie potentiellement mortelle ou incontrôlée <sup>5</sup>
<b>Mécanisme d'action</b>	Non spécifique ; augmente les niveaux de facteurs et « submerge » le DOAC <sup>1,2</sup>	Liaison rapide et spécifique au Dabigatran (<5 min) <sup>2,6</sup>	Liaison rapide et spécifique aux inhibiteurs du facteur Xa (2–5 min) <sup>2,7</sup>
<b>Demi-vie terminale<sup>2</sup></b>	Des facteurs de coagulation élevés persisteront probablement pendant au moins 24 heures	4–8 heures	5–7 heures
<b>Contre-indications</b>	Se référer au résumé local des caractéristiques du produit/informations de prescription		

\*Andexanet alfa n'est pas approuvé pour les patients traités par édoxaban en dehors du Japon.<sup>5,8,9</sup> DOAC, anticoagulant oral direct ; FDA, Food and Drug Administration des États-Unis ; h, heure ; HIC, hémorragie intracrânienne ; CCP, concentré de complexe prothrombique. 1. White K et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1 ; 2. Cuker A, et al. *Am J Hematol.* 2019;94:697–709 ; 3. Hoffman M, et al. *Int J Emerg Med.* 2018;11:55 ; 4. FDA. Idarucizumab PI. 2015. Disponible à l'adresse : [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/761025lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf) (consulté le 16 mai 2024) ; 5. FDA. Coagulation factor Xa (recombinant) PI. 2024. Disponible à l'adresse : [www.fda.gov/media/113279/download](http://www.fda.gov/media/113279/download) (consulté le 16 mai 2024) ; 6. Schiele F, et al. *Blood.* 2013;121:3554–62 ; 7. Heo YA. *Drugs Ther Perspect.* 2018;34:507–12 ; 8. Yajima T, et al. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2023;158:89–100 ; 9. EMA. Andexanet alfa SmPC. 2023. Disponibles à l'adresse : <https://bit.ly/3WFrRjH> (consulté le 16 mai 2024).

# Les données de méta-analyse soutiennent l'utilisation des CCP dans la gestion de l'HIC chez les patients sous DOAC

Méta-analyse d'études chez 967 adultes atteints d'HIC avec DOAC



23 études (21 rétrospectives, 2 prospectives)



4F-CCP

77 %

Taux d'inversion de l'anticoagulation

# L'Idarucizumab inverse efficacement l'anticoagulation du Dabigatran

## Essai RE-VERSE AD<sup>1</sup>

### Étude multicentrique, prospective et ouverte



- Patients sous Dabigatran présentant des hémorragies incontrôlées (N=301) ou dues à une intervention urgente (N=202)
- Chez ceux souffrant d'une **hémorragie incontrôlée, 33 % ont présenté un HIC DOAC**



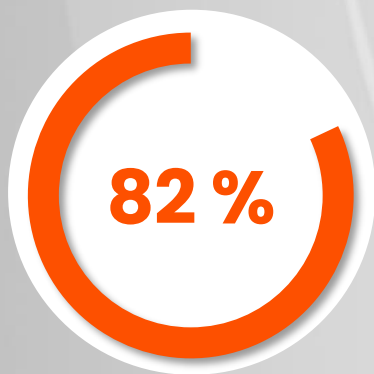
Idarucizumab 5 g IV



**100 %**

Médiane du pourcentage maximal d'inversion du Dabigatran dans les 4 h\*

## Données de méta-analyse chez 340 patients atteints d'HIC liée à la prise de DOAC<sup>2</sup>



**Taux d'inversion de l'anticoagulation**

\*Résultat pour les 461 patients inclus dans l'analyse d'efficacité primaire.

DOAC, anticoagulant oral direct ; h, heures ; HIC, hémorragie intracrânienne ; IV, intraveineuse.

1. Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:431-41 ; 2. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2240145.

# Andexanet alfa inverse efficacement l'anticoagulation des inhibiteurs du FXa

## Essai ANNEXA-4<sup>1</sup>

### Étude de cohorte multicentrique prospective de phase IIIb/IV



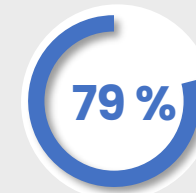
Patients présentant une hémorragie majeure aiguë dans les 18 heures suivant l'administration de l'inhibiteur du Fxa (N=349\*)



Andexanet alfa à faible ou forte dose



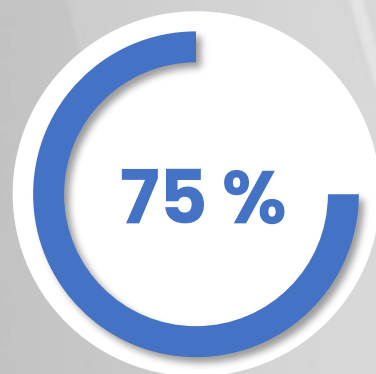
### Cohorte HIC (n = 246)



Taux d'inversion de l'anticoagulation

Les données de l'**essai ANNEXA-I** soutiennent ces résultats dans DOAC-HIC ; lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie après la randomisation de 450 patients, le DSMB a recommandé l'arrêt de l'étude pour une efficacité supérieure

### Données de méta-analyse chez 525 patients atteints d'HIC liée à la prise de DOAC<sup>3</sup>



Taux d'inversion de l'anticoagulation

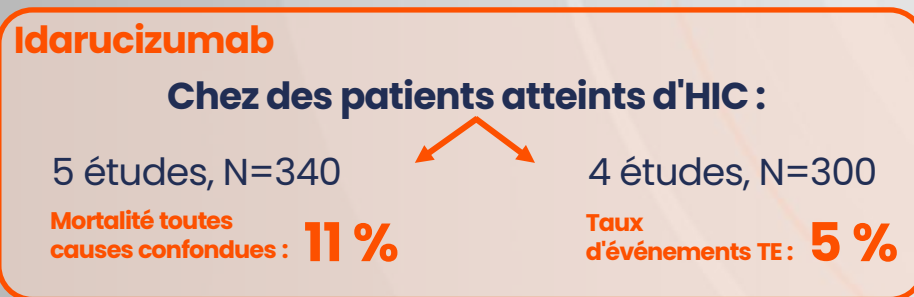
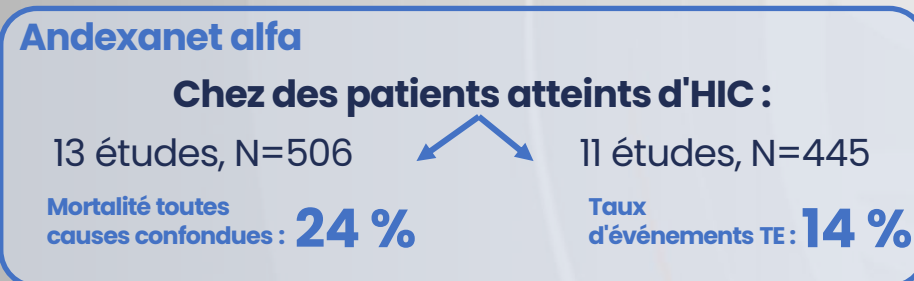
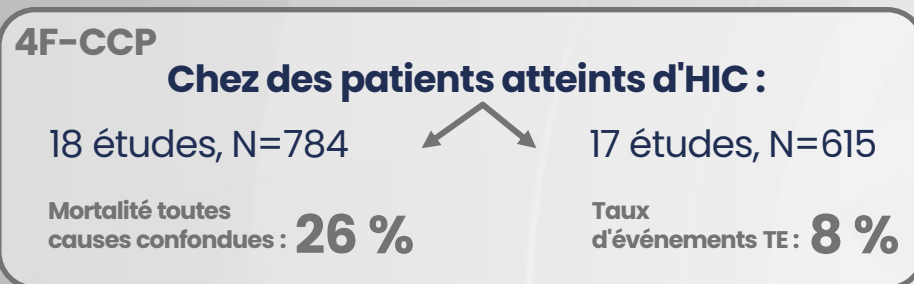
\*Population d'efficacité.

DOAC, anticoagulant oral direct ; DSMB, Data and Safety Monitoring Board (Comité de surveillance des données et de l'innocuité) ; FXa, facteur Xa ; HIC, hémorragie intracrânienne.

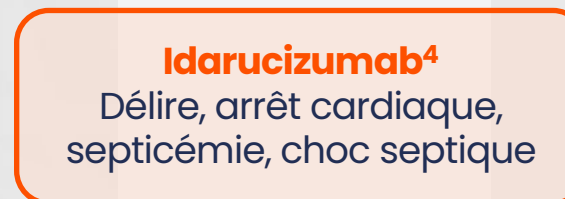
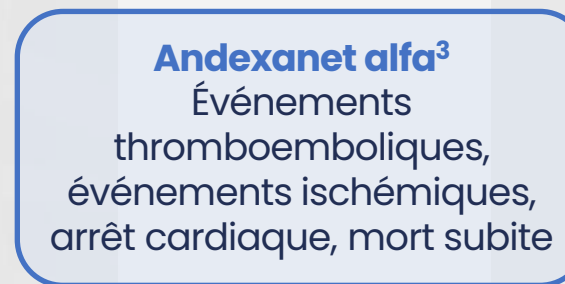
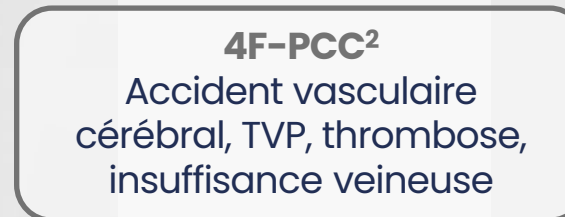
1. Milling TJ Jr, et al. *Circulation*. 2023;147:1026-38 ; 2. Connolly S. *Int J Stroke*. 2023;18(Suppl. 3):422. LBO004/#2806 ; 3. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145.

# Les événements indésirables doivent être pris en compte avec les agents inverseurs HIC DOAC

Données de méta-analyse :  
mortalité toutes causes confondues et événements TE<sup>1\*</sup>

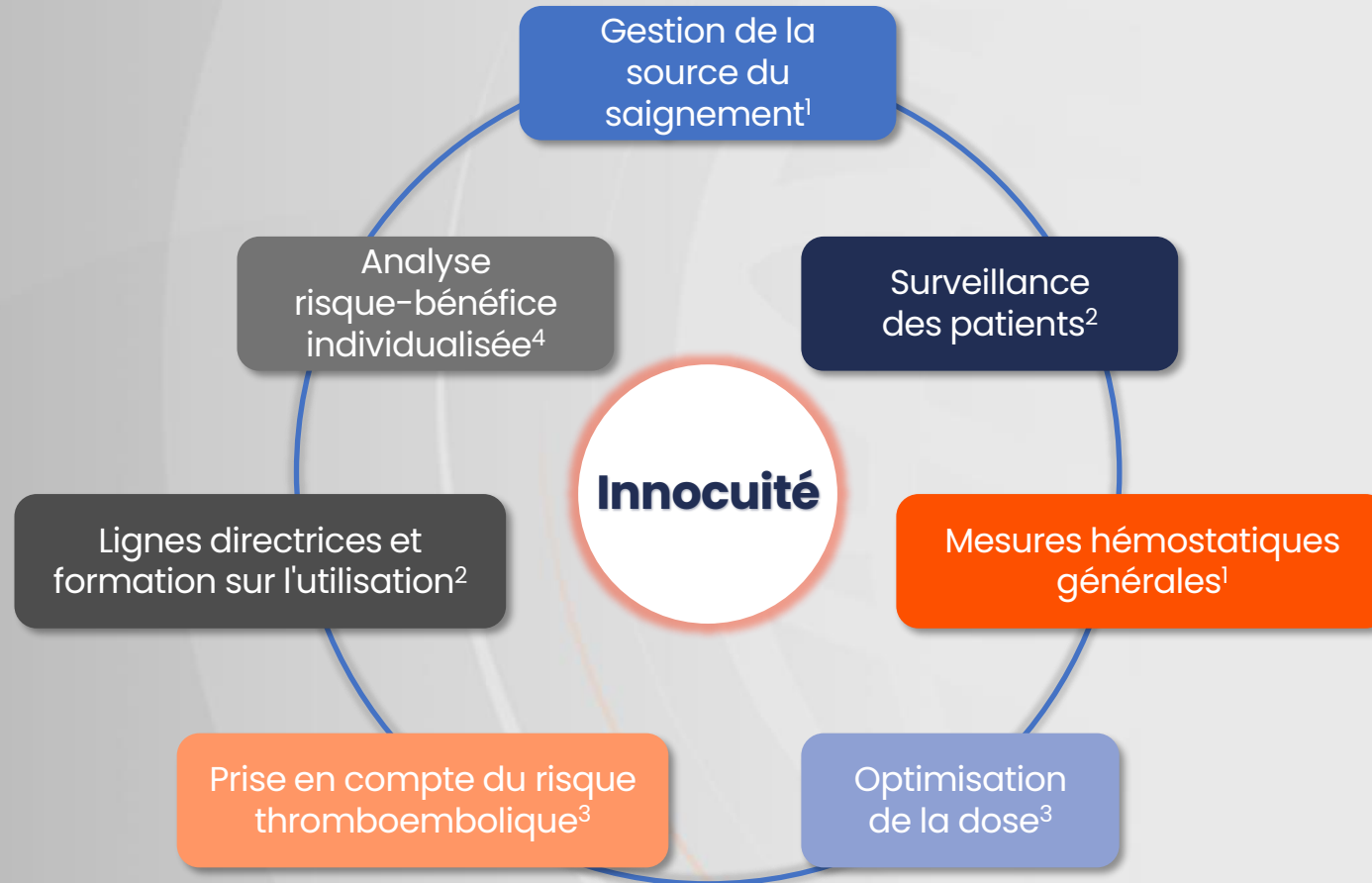


Les événements indésirables graves comprennent :



\*Données basées sur une méta-analyse, utilisant différents délais pour l'évaluation des résultats ; les comparaisons entre agents sont indirectes et peuvent être sujettes à des biais en raison des différences dans les conceptions des études et dans les populations. 4F-CCP, concentré de complexe prothrombique à quatre facteurs ; DOAC, anticoagulant oral direct ; TVP, thrombose veineuse profonde ; HIC, hémorragie intracrânienne ; pat, patients ; TE, thromboembolique. 1. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145 ; 2. FDA. Prothrombin complex concentrate (human) PI. 2023. Disponible à l'adresse : [www.fda.gov/media/85512/download](http://www.fda.gov/media/85512/download) (consulté le 7 avril 2024) ; 3 Heo YA. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34:507-12 ; 4. Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med*. 2017 ; 377 : 431-41.

# De multiples facteurs influencent l'utilisation sûre et efficace des agents d'inversion des DOAC



DOAC, anticoagulant oral direct.

1. White K et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1 ; 2. Cuker A, et al. *Am J Hematol.* 2019;94:697–709 ; 3. Greenberg SM, et al. *Stroke.* 2022;53:e282–361 ;

4. Milling TJ, Pollack CV. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1890–903.

# De multiples facteurs influencent l'utilisation sûre et efficace des agents d'inversion des DOAC

- Les patients présentant des saignements associés aux DOAC courent également un **risque accru** de développer des **événements thrombotiques ultérieurs**, ceux qui souffrent d'HIC ayant le plus de risques<sup>1</sup>
- L'inversion du traitement par DOAC expose les patients au **risque thrombotique de leur maladie sous-jacente**<sup>1-3</sup>

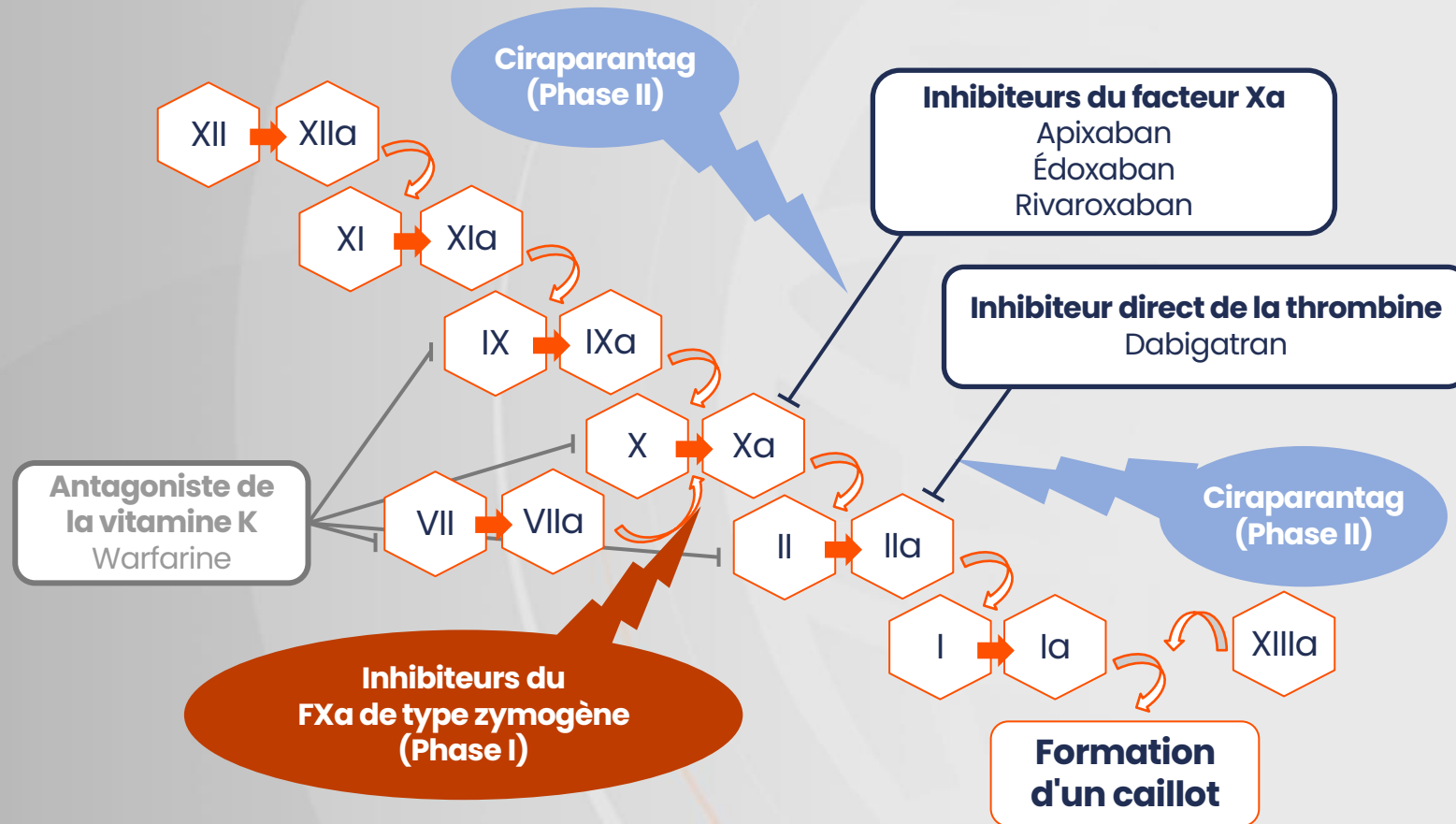


Il est nécessaire de mettre en œuvre des stratégies pour réduire le risque et identifier les patients ayant le plus grand risque de thromboembolie<sup>4</sup>

Prise en compte du risque thromboembolique<sup>3</sup>

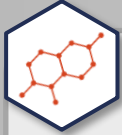


# Les agents d'inversion émergents sont en développement clinique<sup>1,2</sup>



# Des essais sont en cours avec les agents inverseurs DOAC actuels et de nouveaux agents inverseurs DOAC

## Agents actuellement utilisés



### 4F-CCP

- Évaluation dans DOAC-HIC (NCT06096051)
- Essai de phase III portant sur des doses faibles et élevées chez des patients présentant une hémorragie majeure aiguë sous traitement par DOAC (NCT04867837)

### Andexanet alfa

- ASTRO-DE : étude non interventionnelle de l'impact sur le volume d'HIC chez les patients prenant de l'apixaban ou du rivaroxaban (NCT05127941)
- Étude rétrospective et en situation réelle des résultats chez les patients hospitalisés (NCT05898412)

### Idarucizumab

- Aucun essai en cours identifié

## Agents émergents



### Ciraparantag

- Les données de phase I/II démontrent la restauration de la coagulation chez des volontaires sains traités par DOAC<sup>1,2</sup>
- Bien toléré chez des sujets âgés en bonne santé<sup>2</sup>
- Essai de phase II en cours chez des adultes en bonne santé (NCT04593784)

### Autres

- La plupart sont en début de développement clinique<sup>3</sup>
- Données nécessaires dans les contextes d'inversion DOAC

4F-CCP, concentré de complexe prothrombique à quatre facteurs ; DOAC, anticoagulant oral direct ; HIC, hémorragie intracrânienne.

Informations sur l'essai par identifiants NCT disponibles sur : [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (consulté le 7 mai 2024).

1. Ansell JE, *N Engl J Med.* 2014;371:2141-2 ; 2. Ansell J, et al. *Eur Heart J.* 2022;43:985-92 ; 3. van Es N, et al. *Eur Heart J.* 2023;44:1795-806.

**Gestion du DOAC-HIC :  
que disent les lignes directrices ?**

# Les lignes directrices sur le DOAC-HIC sont diverses et potentiellement obsolètes

## ASA/AHA 2022<sup>1</sup>

**Priorité aux États-Unis**  
Recommandations sur la prise en charge des patients atteints d'HIC spontanée

## APSC 2021<sup>2</sup>

**Priorité en Asie-Pacifique**  
Recommandations consensuelles sur la gestion des risques thrombotiques et hémorragiques chez les patients atteints de FA sous DOAC

## ACC 2020<sup>3</sup>

**Priorité aux États-Unis**  
Processus décisionnel consensuel d'experts sur la prise en charge des hémorragies chez les patients sous anticoagulants oraux

## ESO 2019<sup>4</sup>

**Priorité en Europe**  
Recommandations sur l'inversion des AVK et des DOAC chez les patients atteints d'HIC aiguë

**Des lignes directrices d'autres régions et d'autres organisations sont disponibles, mais sont potentiellement obsolètes ou ne se concentrent pas sur le DOAC-HIC :**

- Japanese Circulation Society (2020)<sup>5</sup>
- National Heart Foundation of Australia et Cardiac Society of Australia and New Zealand (2018)<sup>6</sup>
- Brazilian Society of Cardiology (2016)<sup>7</sup>

ACC, American College of Cardiology ; AHA, American Heart Association ; APSC, Asian Pacific Society of Cardiology ; ASA, American Stroke Association ; AVK, antagoniste de la vitamine K ; DOAC, anticoagulant oral direct ; ESO, European Stroke Association ; FA, fibrillation auriculaire ; HIC, hémorragie intracrânienne.

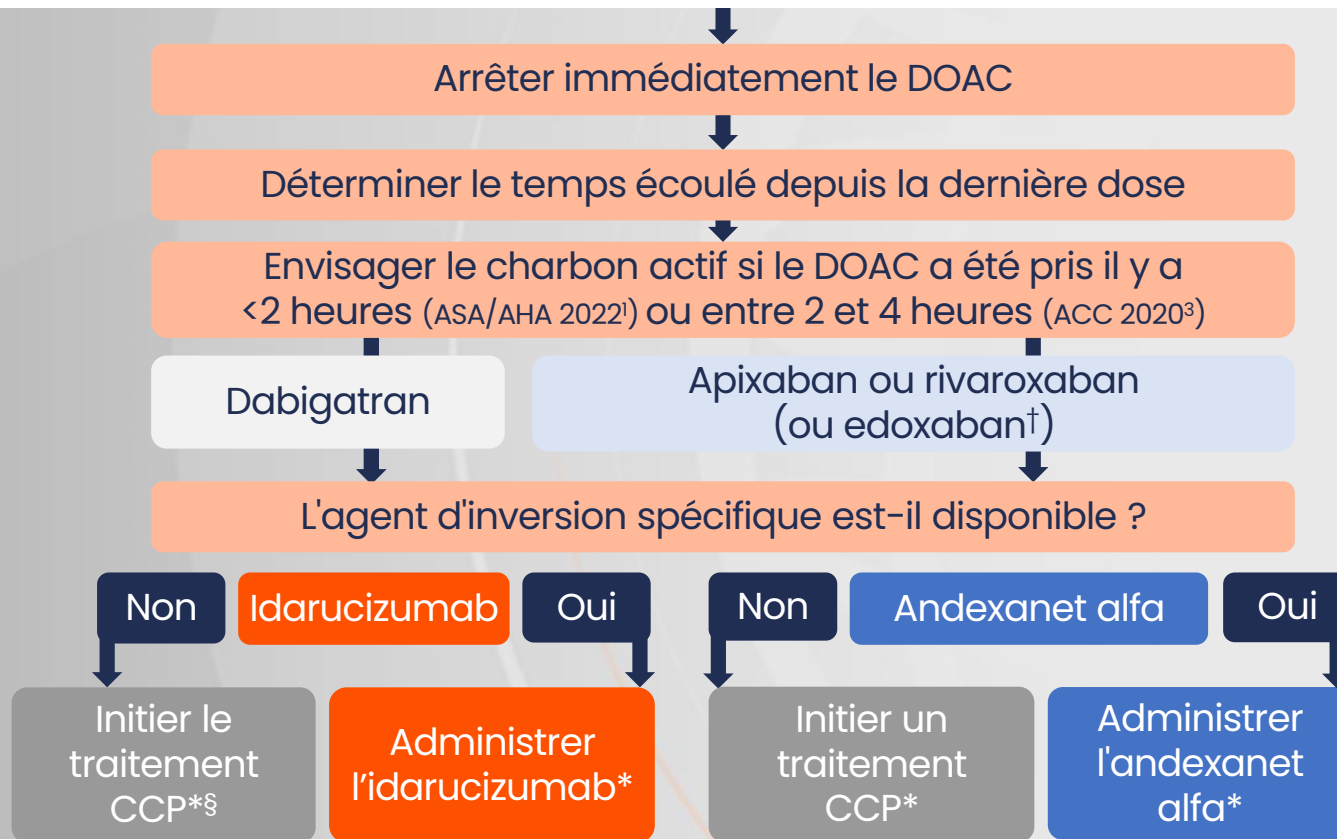
1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282–361 ; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23 ; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594–622 ;

4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306 ; 5. Nakamura M, et al. *Circ J*. 2020;84:831–65 ; 6. Brieger D, et al. *Heart Lung Circ* 2018;27:1209–66 ;

7. Magalhães LP, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:501–8.

# Des agents d'inversion spécifiques sont recommandés dans DOAC-HIC lorsqu'ils sont disponibles<sup>1-4</sup>

Un patient recevant un DOAC présente une HIC en liant avec la prise de DOAC



\*Les recommandations de traitement sont communes dans les lignes directrices de l'ASA/de l'AHA 2022<sup>1</sup>, de l'APSC 2021<sup>2</sup>, de l'ACC 2020<sup>3</sup> et de l'ESO 2019<sup>4</sup>

†Andexanet alfa n'est pas approuvé pour les patients traités par l'édoxaban en dehors du Japon.<sup>5,6,7</sup> §ASA/AHA 2022 : un traitement de remplacement rénal peut être envisagé pour réduire la concentration de Dabigatran.<sup>1</sup> ACC, American College of Cardiology ; AHA, American Heart Association ; APSC, Asian Pacific Society of Cardiology ; ASA, American Stroke Association ; DOAC, anticoagulant oral direct ; ESO, European Stroke Association ; h, heures ; HIC, hémorragie intracrânienne ; PCC, concentré de complexe prothrombique. 1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282–361 ; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23 ; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594–622 ; 4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306 ; 5. Yajima T, et al. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2023;158:89–100 ; 6. FDA. Coagulation factor Xa (recombinant) Pl. 2024. Disponible à l'adresse : [www.fda.gov/media/113279/download](http://www.fda.gov/media/113279/download) (consulté le 13 mai 2024) ; 7. EMA. Andexanet alfa SmPC. 2023. Disponibles à l'adresse : <https://bit.ly/3WFrRjH> (consulté le 13 mai 2024).

# Il existe des facteurs clés à prendre en compte lors de l'utilisation des lignes directrices sur l'inversion des anticoagulants dans le DOAC-HIC

1st

Les **lignes directrices actuelles** préconisent de manière uniforme l'utilisation en première intention de l'andexanet alfa ou de l'idarucizumab, lorsqu'ils sont disponibles<sup>1-4</sup>



Des **agents d'inversion spécifiques** doivent être utilisés rapidement chez les patients atteints de DOAC-HIC<sup>1</sup>



La **force des recommandations varie** en raison du manque d'inclusion d'essais récents dans certaines lignes directrices<sup>1-7</sup>



Ces dernières années, des **données sont devenues disponibles qui ne sont peut-être pas encore intégrées dans les lignes directrices**, par exemple les données des essais ANNEXA-1<sup>8</sup> et ANNEXA-4<sup>9</sup> pour l'andexanet alfa

DOAC, anticoagulant oral direct ; HIC, hémorragie intracrânienne.

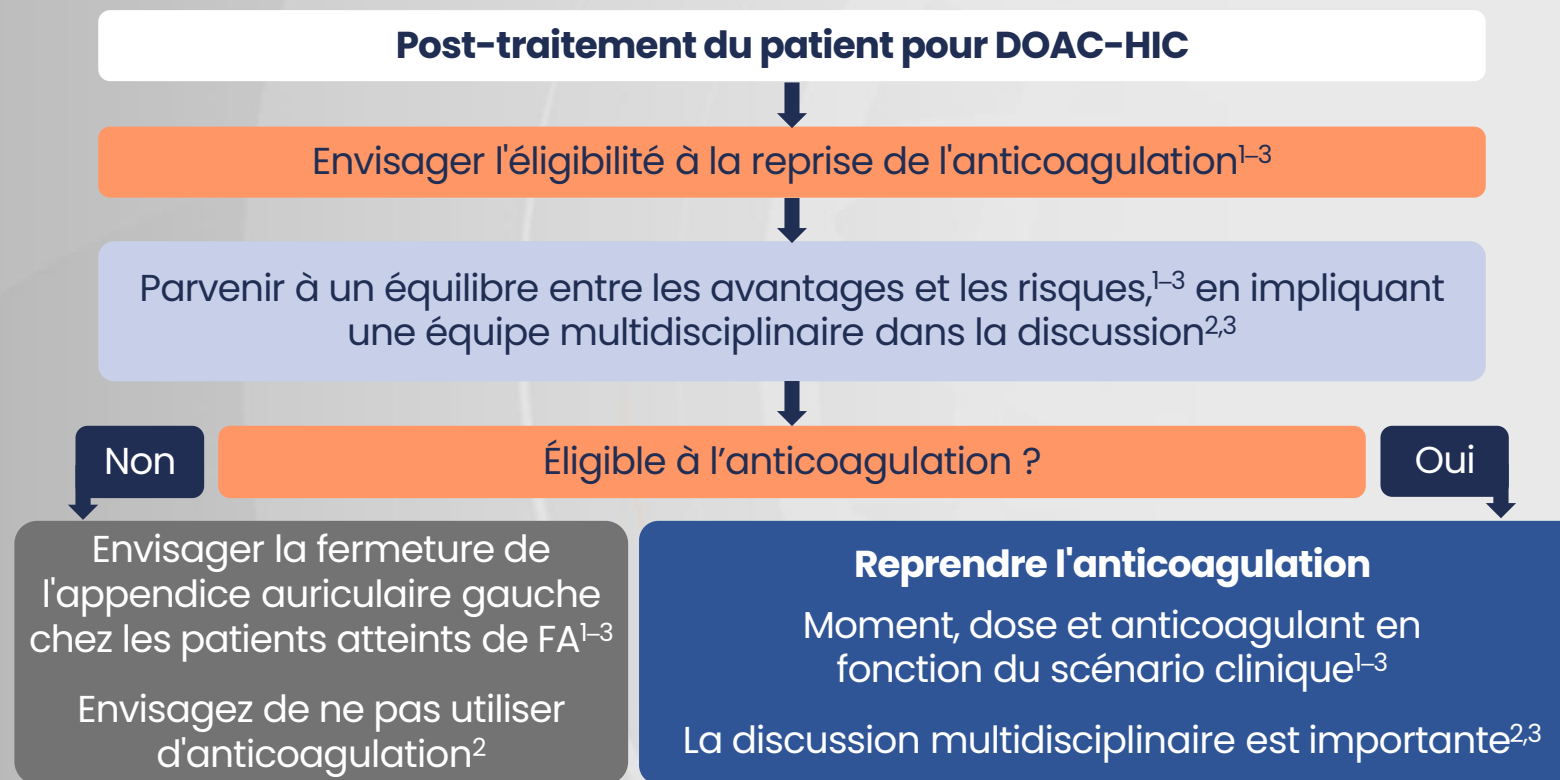
1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282-361 ; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23 ; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594-622 ;

4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294-306 ; 5. Nakamura M, et al. *Circ J*. 2020;84:831-65 ; 6. Brieger D, et al. *Heart Lung Circ* 2018;27:1209-66 ;

7. Magalhães LP, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:501-8 ; 8. Connolly S. *Int J Stroke*. 2023;18(Suppl. 3):422. LBO004/#2806 ; 9. Milling TJ Jr, et al. *Circulation*. 2023;147:1026-38.

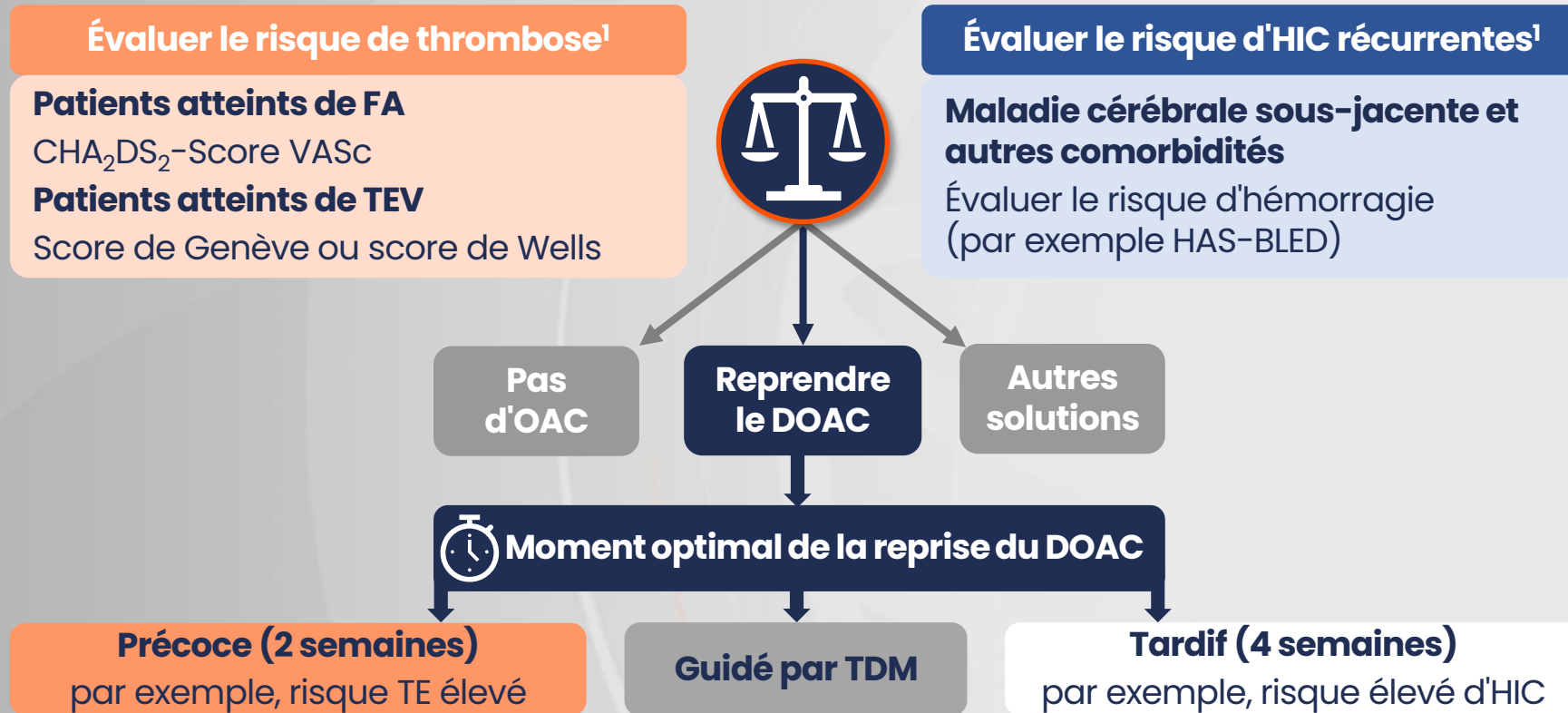
# Les lignes directrices varient pour la reprise de l'anticoagulation après DOAC-HIC, mais ont un certain nombre de principes communs

Sur la base des recommandations figurant dans les lignes directrices de l'ASA/l'AHA,<sup>1</sup> de l'APSC<sup>2</sup> et de l'ACC<sup>3</sup> :



Il n'y a aucune recommandation sur la reprise de l'anticoagulation dans les lignes directrices 2019 de l'ESO<sup>4</sup>

# La reprise de l'anticoagulation après DOAC-HIC nécessite une évaluation des risques



- Prendre en compte les facteurs de risque modifiables à chaque contact avec le patient<sup>1,2</sup>
- Planifiez un examen et un suivi plus réguliers pour les patients à haut risque<sup>1</sup>

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, insuffisance cardiaque congestive ou dysfonctionnement ventriculaire gauche, hypertension, âge ≥75 ans (doublé), diabète, accident vasculaire cérébral (doublé) -maladie vasculaire, âge 65-74, sexe ; CT, tomographie par densité ; DOAC, anticoagulant oral direct ; FA, fibrillation auriculaire ; HAS-BLED, hypertension, fonction rénale et hépatique anormale, accident vasculaire cérébral, hémorragie, ratios normalisés internationaux labiles, personnes âgées, drogues et alcool ; HIC, hémorragie intracrânienne ; OAC, anticoagulant oral ; TE, thromboembolie ; TEV, thromboembolie veineuse.

1. Li YG, Lip GYH. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20:32 ; 2. Lucà F, et al. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1061618.



# Étude de cas dans DOAC-HIC



- Un homme de 76 ans se présente aux urgences à 8 matin avec **une suspicion d'accident vasculaire cérébral ischémique**, ayant **développé des symptômes au cours des dernières 2,5 heures**. Il allait bien et n'avait pas de symptômes la veille au soir
- Il a des **antécédents de FA** et sa **tension artérielle à son arrivée est de 190/120 mmHg**



Sa femme a expliqué au secouriste qu'il prenait un **comprimé anticoagulant deux fois par jour ; elle ne sait pas lequel et il n'a pas pris sa dose du matin**



- Un examen TDM **a confirmé une HIC**
- **Apixaban identifié** comme anticoagulant (comprimé pris deux fois par jour)
- Le niveau d'**anti-facteur Xa** était **112 ng/mL**



- Début du traitement par **andexanet alfa** à faible dose
- La tension artérielle a baissé
- **Après 7 jours, renvoi** vers l'unité de rééducation neurologique pour la prise en charge des déficiences résiduelles
- **Décision** à prendre **sur la reprise ou non de l'anticoagulation**

# Résumé



Bien que les DOAC soient généralement associés à des taux d'hémorragie plus faibles et soient de plus en plus utilisés de préférence au traitement AVK, ils sont également associés à un risque d'HIC



Les agents d'inversion spécifiques sont efficaces, avec un profil d'innocuité acceptable, dans la prise en charge des HIC de patients sous DOAC



Les lignes directrices s'accordent sur l'utilisation d'agents d'inversion spécifiques, lorsqu'ils sont disponibles

# Actualisations des données

# Dernières preuves de l'efficacité de l'andexanet alfa dans DOAC-ICH

L'andexanet alfa a entraîné un meilleur contrôle de l'expansion de l'hématome que les soins habituels dans l'HIC sous AOD

Chez les patients ANNEXA-I, divers facteurs prédisent l'expansion de l'hématome

## ANNEXA-I<sup>1</sup>

## Sous-analyse ANNEXA-I<sup>2</sup>

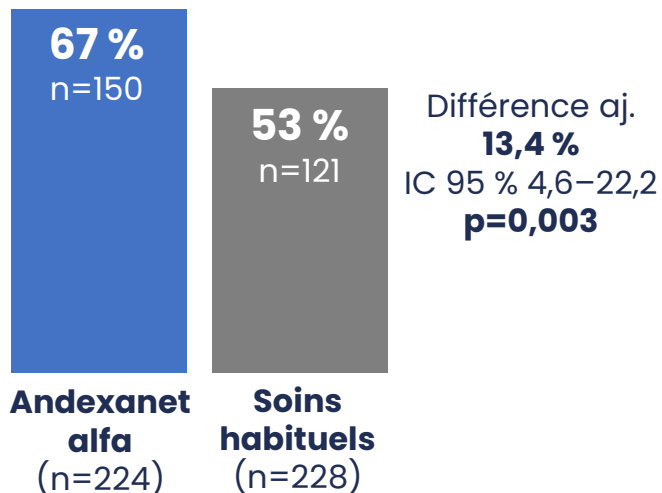


- Patients ayant pris des inhibiteurs du FXa 15 h avant une HIC aiguë
- Randomisé pour recevoir de l'andexanet alfa (n=263) ou des soins habituels (n=267 ; parmi lesquels 230 ont reçu un PCC)

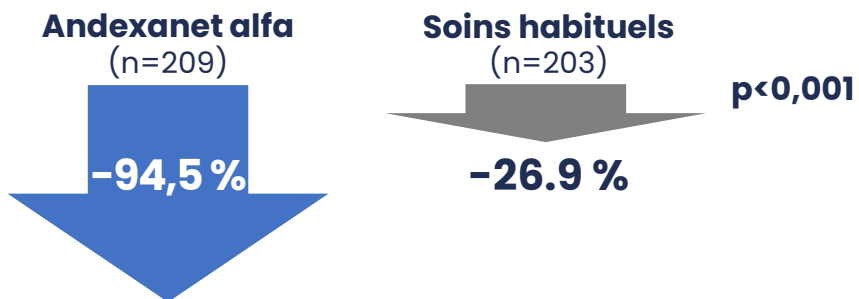


- Destiné à identifier les patients dans ANNEXA-I les plus à risque d'expansion de l'hématome et les plus susceptibles de bénéficier de l'andexanet alfa

### Efficacité hémostatique\*



### Modification de l'activité anti-FXa (BL au nadir 1-2 h)<sup>†</sup>



### TE et accident vasculaire cérébral ischémique

- **TE** : andexanet alfa, 10,3 % ; UC, 5,6 % (**p=0,048**)
- **AVC ischémique** : andexanet alfa, 6,5 % ; CU, 1,5 %<sup>‡</sup>

### Risque d'expansion de l'hématome à 12 h

Paramètre	OR (IC à 95 %)	P
Andexanet vs UC	0,45 (0,30-0,71)	<0,001
Début des symptômes au traitement, h	0,72 (0,62-0,83)	<0,001
Activité anti-FXa, par 100 ng/mL	1,19 (1,00-1,43)	0,056
Volume de l'hématome, mL	1,01 (1,00-1,02)	0,025

- Diminution globale du taux d'expansion de l'hématome avec andexanet alfa vs CU par 100 patients : **-13,7 %\*\***

\*Principal critère d'évaluation. L'efficacité hémostatique a été obtenue si tous les critères suivants étaient remplis : une modification du volume de l'hématome de 20 % ou moins (excellent) ou de 35 % ou moins (bon) dans les 12 heures après la ligne de base, une augmentation du score NIHSS de <7 points à 12 heures et aucun traitement adjuvant ni intervention chirurgicale pour décompresser l'hématome dans les 3 à 12 heures après la randomisation. †Critère d'évaluation secondaire. ‡Différence, 5,0 % ; IC à 95 % 1,5-8,8 ; \*\*IC à 95 % -22,2 à -5,2. La diminution avec andexanet pour 100 patients est estimée à partir de la différence de proportion, et les IC à 95 % sont des IC Wald. Aj., ajusté ; AOD, anticoagulant oral direct ; BL, ligne de base ; FXa, facteur Xa ; h, heure ; HIC, hémorragie intracérébrale ; IC, intervalle de confiance ; NIHSS, score diagnostique et de gravité des accidents vasculaires cérébraux ; OR, rapport des cotes ; PCC, concentré de complexe prothrombinique ; TE, événements thromboemboliques ; UC, soins habituels. 1. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2024 ; 390 : 1745-1755 ; 2. Shoamanesh A, et al. Présenté à la International Stroke Conference ; 7-9 février 2024 ; Phoenix, Arizona, États-Unis. Résumé. LB19.

# Dernières preuves de l'importance du contrôle précoce de la tension artérielle dans l'HIC

La réduction préhospitalière de la tension artérielle peut réduire le risque de mauvais résultats fonctionnels dans l'HIC

## INTERACT4 : étude PROBE multicentrique en ambulance<sup>1</sup>



- 2 404 patients en Chine avec suspicion d'AVC aigu (entraînant un déficit moteur) et une TAS  $\geq 150$  mmHg, **évalués en service ambulatoire  $\leq 2$  heures après l'apparition des symptômes**
- Randomisé 1:1 avec un traitement immédiat réduisant la TAS (**cible : 130–140 mmHg en 30 minutes**) ou prise en charge habituelle de la TA
- AVC hémorragique confirmé chez 1 041\* patients ; dont **1 029 (99 %) ont subi une HIC**

- De l'apparition des symptômes à la randomisation : médiane **61 minutes**
- De l'apparition des symptômes à l'arrivée à l'hôpital : médiane **75–80 minutes**

TAS moyenne :

- Lors de la randomisation : **178 mmHg** (les deux groupes)
- À l'arrivée à l'hôpital :
  - Intervention précoce, **159 mmHg** ; Soins habituels, **170 mmHg**
- À 24 heures : **140 mmHg** (les deux groupes)

**Réduction de la tension artérielle préhospitalière associée à un risque réduit de mauvais résultats fonctionnels<sup>†</sup> chez les patients ayant subi un AVC hémorragique (COR 0,75 ; IC à 95 % 0,60–0,92)<sup>‡</sup>**

**Pas de réduction du risque de mauvais résultats fonctionnels risque global (COR 1,00 ; CI à 95 % 0,87–1,15) et accru chez les patients atteints d'ischémie cérébrale (COR 1,30 ; CI à 95 % 1,06–1,60)<sup>‡</sup>**

L'initiation précoce d'un traitement hypotenseur peut réduire le risque de croissance d'un hématome en cas d'HIC

## Analyse groupée de quatre essais INTERACT<sup>2</sup>



- Effets de la diminution de la TA sur la réduction de la croissance de l'hématome en fonction du moment du traitement chez 2 921 patients atteints d'HIC
- Résultats : croissance de l'hématome à 24 heures ; absolue ( $\geq 6$  ml) et relative ( $\geq 33$  %)

- Interaction entre le délai de début du traitement hypotenseur et la croissance relative de l'hématome : **p=0,007\*\***
  - Effet significatif uniquement lorsque le score HIC était de 0 (p=0,007)
- **Un traitement plus précoce est associé à une probabilité plus faible de croissance d'hématome** (jusqu'à une limite de 2,5 heures)
- **Le traitement précoce est plus efficace dans les cas d'HIC aiguë légère**

\*Y compris 12 patients souffrant d'hémorragie sous-arachnoïdienne ; †Score modifié sur l'échelle Rankin à 90 jours ; ‡Cette analyse de sous-groupe ne faisait pas partie d'un plan statistique hiérarchique, donc il n'est pas possible de tirer d'inférences causales sur ces associations ; \*\*Interaction pour la croissance absolue de l'hématome, p=0,77. COR, rapport de cotes commun ; HIC, hémorragie intracérébrale ; IC, intervalle de confiance ; PROBE, mesure du critère systématique, centralisée, en aveugle de l'évaluateur ; TA, tension artérielle ; TAS, tension artérielle systolique.

1. Li G, et al. *N Engl J Med.* 2024 ; 390 : 1862–1872 ; 2. Wang X et al. Présenté à la European Stroke Organisation Conference ; 15–17 mai 2024 ; Bâle, Suisse. Résumé. 519.

# Dernières preuves de l'utilité de l'intervention chirurgicale en complément de la prise en charge médicale dans l'HIC

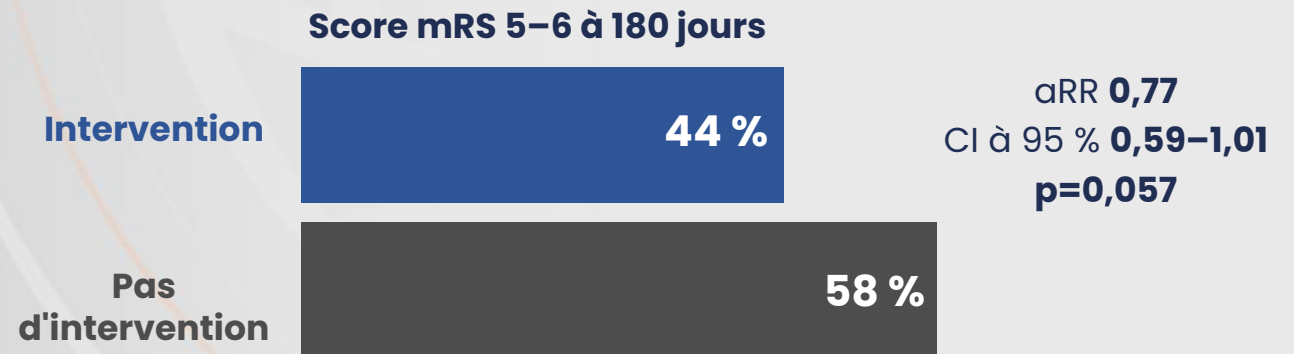
## L'évacuation de l'hématome peut entraîner de meilleurs résultats fonctionnels que la prise en charge médicale seule dans l'HIC<sup>1</sup>

- **ENRICH** : ECR multicentrique chez 300 patients atteints d'HIC aiguë
- Évaluation de l'ablation chirurgicale\* de l'hématome sous 24 h, plus prise en charge médicale guidée par les lignes directrices (GDMM) (n=150) vs GDMM seule (n=150)
- Critère d'évaluation principal : score moyen sur l'échelle de Rankin modifiée pondérée par l'utilité à 180 jours
- Seuil prédéfini pour la probabilité postérieure de supériorité  $\geq 0,975$



## La craniectomie décompressive pourrait être supérieure à la prise en charge médicale seule dans le cas d'une HIC profonde sévère<sup>2</sup>

- **SWITCH** : essai multicentrique, randomisé et ouvert chez 197 patients atteints d'HIC sévère
- Évaluation de l'amélioration des résultats après 6 mois avec craniectomie décompressive associée au meilleur traitement médical (BMT) (n=96) vs BMT seul (n=101)
- Critère d'évaluation principal : un score de 5-6 sur l'échelle de Rankin modifiée à 180 jours



\*Intervention minimalement invasive.

aRR, risque relatif ajusté ; BMT, meilleur traitement médical ; ECR, essai contrôlé randomisé ; GDMM, prise en charge médicale guidée par des lignes directrices ; h, heure ; HIC, hémorragie intracérébrale ; IC, intervalle de confiance ; mRS, échelle de Rankin modifiée.

1. Pradilla G, et al. *N Engl J Med.* 2024 ; 390 : 1 277-89 ; 2. Beck J, et al. *Lancet.* 2024;403:2395-404.

# La ligne directrice ESO-EANS sur l'HIC devrait être publiée en 2024

Les lignes directrices visent à inclure les données probantes les plus récentes, notamment celles provenant de :

Étude	Référence
<b>ANNEXA-I</b>	Connolly SJ, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024 ; 390 : 1745–55.
<b>ENRICH</b>	Pradilla G, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024 ; 390 : 1277–89.
<b>INTERACT-4</b>	Li G, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024 ; 390 : 1862–72.
<b>RICH-2</b>	Zhao W, et al. <i>Eur Stroke J.</i> 2024;9(Suppl. 1):648–705. Résumé. 4001.
<b>STOP-MSU</b>	Yassi N, et al. <i>Lancet Neurol.</i> 2024;23:577–87.
<b>SWITCH</b>	Beck J, et al. <i>Lancet.</i> 2024;403:2395–404.

Les lignes directrices couvriront :

