

**UTILISATION DES C.C.P DANS LES HEMORRAGIES
SOUS AVK ET SOUS NACO :
RECOMMANDATIONS DE L'HAS**

**SYMPOSIUM CSL BEHRING
COPACAMU 2014
PROFESSEUR François BERTRAND
CHU DE NICE**

CHRONOLOGIE DES RECOMMANDATIONS DES AGENCES DE SANTE

- Avril 2008 : HAS : « Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier »
- Avril 2012 : AFSSAPS : « Point d'information sur les nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir »
- Juillet 2012 : ANSM : Les anticoagulants en France en 2012. Etat des lieux et surveillance. Rapport thématique.
- Juillet 2013 : HAS : Fibrillation auriculaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non anti vitamine K.
- Septembre 2013 : EMA : Lettre aux professionnels de santé relative aux nouveaux anticoagulants oraux.

LES AVK ET LES NACO

	AVK				NACO		
	Warfarine (Coumadine) 5mg	Acenocou- marol (Mini- sintrom) 1mg	Acenocou- marol (Sintrom) 4mg	Fluindione (Previscan) 20mg	Dabigatran (Pradaxa) 150mg	Rivaroxa- Ban (Xarelto) 20mg	Apixaban (Eliquis) 5mg
Posologie journalière	5mg	1mg	4mg	20mg	300mg	20mg	10mg
Demie vie	35-45 H	8-11H	8-11H	31H	11H	4.5H	12H
Mode d'action	AVK	AVK	AVK	AVK	Inhibiteur facteur IIa Thrombine	Anti Xa	Anti Xa

AVK ET NACO: PARTICULARITES

(Document ARS Bourgogne : Les nouveaux anticoagulants oraux, F. Laroge et coll.)

	NACO	AVK
Délai d'action	Court	Long
Efficacité	Comparable	Comparable
Risque hémorragique	Comparable	Comparable
Tests hémostase de routine	Non	Oui
Antidote	Non	Oui
Interactions médicamenteuses	Oui	Oui
Interactions alimentaires	Non	Oui



HEMORRAGIES SOUS AVK : RECOMMANDATIONS DE L'HAS (2008)

HEMORRAGIES SOUS NACO : NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Une mise au point plus que nécessaire car :

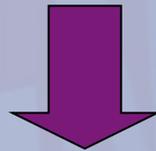
- Environ 600 000 patients en France sont chaque année traités par des AVK
- Surdosages asymptomatiques pour 15 à 30 % des contrôles d'INR \Rightarrow fréquence +++

Facteur de risque hémorragique quand $INR > 4$

- Survenue d'une hémorragie spontanée ou post traumatique associée ou non à un surdosage :
 - AVK au 1er rang des accidents iatrogènes : 13% des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux soit environ 17000 hospi/an (enquête de 1998 / centre de pharmacovigilance)

LES RECOMMANDATIONS PROPREMENT DITES PORTAIENT SUR :

- Surdosage asymptomatique
- Hémorragies et traumatismes
- Chirurgie et actes invasifs (programmés ou non)



SOUS AVK

**NOUS NE NOUS INTÉRESSERONT QU'AUX
HÉMORRAGIES**

HEMORRAGIES ET TRAUMATISMES

Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessite une prise en charge hospitalière

Critères de gravité :

Comment classer les hémorragies en fonction de leur gravité ?

Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'*au moins un* des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90mmHg ou diminution de 40mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65mmHg, ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- Nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
 - Hémorragie intracrânienne et intraspinale,
 - Hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
 - Hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde,
 - Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
 - Hémorragie digestive aiguë,
 - Hémarthrose

Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (objectif : INR < 1,5)

Arrêt des AVK et mesure
de l'INR en urgence

Si INR disponible :
administration de CCP* à dose
adaptée à l'INR, selon le RCP

Si INR non disponible :
administration de CCP* 25 U/kg
(soit 1ml/kg)

+ Vitamine K 10 mg (1 ampoule adulte ; privilégier la voie orale)

Contrôle de l'INR à 30min

Si INR > 1,5 : nouvelle dose de CCP selon le RCP

Contrôle INR à 6 - 8 h

Si INR disponible : administration de CCP à dose fonction de l'INR :

- INR entre 2 et 3,5 : 10 à 20 ui/kg
- INR > 3,5 : 30 ui/kg

- **Hémorragie « non grave » :**
 - Privilégier la prise en charge ambulatoire
 - Chercher et corriger un surdosage
 - Chercher la cause de l'hémorragie
- **Traumatismes non crânien :** même attitude suivant la nature du traumatisme et la gravité potentielle de l'hémorragie
- **Traumatisme crânien :**
 - Hospitaliser systématiquement pour surveiller au moins 24h
 - Scanner cérébral :
 - Immédiat en cas de symptômes neurologiques
 - Différé de 4 à 6 h dans les autres cas
- **Reprendre l'AVK dans un délai fonction du risque de récurrence hémorragique et de l'indication de l'AVK**

HEMORRAGIES SOUS NACO : ETAT DES LIEUX (1)

(Document Assurance Maladie du 27/11/2013)

- Une forte dynamique de prescription:
 - En moins d'un an, nouveaux traitements par anticoagulants oraux : NACO dans 50% des cas
 - Changements AVK pour NACO : 100 000 patients
 - Mais une tendance à lma stabilisation depuis printemps 2013

Des prescriptions dans des situations à risques hémorragiques majorées ou inappropriées:

- Patients sous NACO : 15% avec autre traitement antiagrégant, 21% avec traitement par Amiodarone
- 10% des patients sous NACO \geq ou = 80 ans, sans surveillance de la fonction rénale
- Indications non validées dans 5 à 10%.

HEMORRAGIE SOUS NACO : ETAT DES LIEUX (2)

- NECESSITE D'UNE SURVEILLANCE ACCRUE POUR CES NOUVEAUX MEDICAMENTS :
 - Meilleur suivi des recommandations sanitaires : pas d'arrêt des NACO sans avis médical (ANSM)
 - Actions de l'Assurance Maladie:
 - Visites dédiées NACO pour les généralistes (été 2013)
 - Visites dédiées NACO pour les cardiologues libéraux (décembre 2013)
 - Visites dédiées NACO pour les médecins hospitaliers (courant 2014)



QUELQUES PARTICULARITES DES NACO

- Pas de possibilité de vérifier l'anticoagulation par des tests de routine
 - Perturbent les tests d'hémostase mais pas de parallélisme avec l'action clinique
 - Elimination plus rapide mais fortement conditionnée par la fonction rénale
 - Absence d'antidote (Vitamine K inactive)
 - Risque hémorragique comparable aux AVK (bien qu'il y ait moins d'hémorragies intracérébrales)
-
- => **LES RECOMMANDATIONS DE L'HAS**

HEMORRAGIES SOUS NACO : RECOMMANDATIONS DE L'HAS (SEPTEMBRE 2013)

(FA non valvulaire: quelle place pour les anti coagulants oraux non anti vitamine K?)

- Pas d'antidote spécifique
- Heure de la dernière prise ? Si récente, charbon activé (30 à 50g) :
Apixaban et Rivaroxaban, normalisation hémostasie en 12 à 24h.
Dabigatran, 12 à 24h mais jusqu'à 48h si insuffisance rénale. Hémodialyse envisageable pour Dabigatran.
- Maintien de la diurèse
- Mesures d'hémostase locale, transfusions, culots plaquettaires, remplissage vasculaire si nécessaire.
- L'UTILISATION DES FACTEURS DE COAGULATION N'A PAS A
CE JOUR DEMONTRE D'INTERET (!!!)

ALORS, EST-CE BIEN TOUT?

- OFFICIELLEMENT, OUI, TOUT AU MOINS EN CE QUI CONCERNE LES RECOMMANDATIONS DE L'HAS;
- TOUTEFOIS, OFFICIEUSEMENT, IL EXISTE DES PROPOSITIONS DE SOCIÉTÉS SAVANTES

HEMORRAGIES SOUS NACO ET POSSIBILITES D'UTILISATION DES CONCENTRES DE COMPLEXES PROTHROMBINIQUES (CCP)

(G.Pernod et coll. Prise en charge des complications hémorragiques graves. Ann fr Anesth Réanim, 2013)

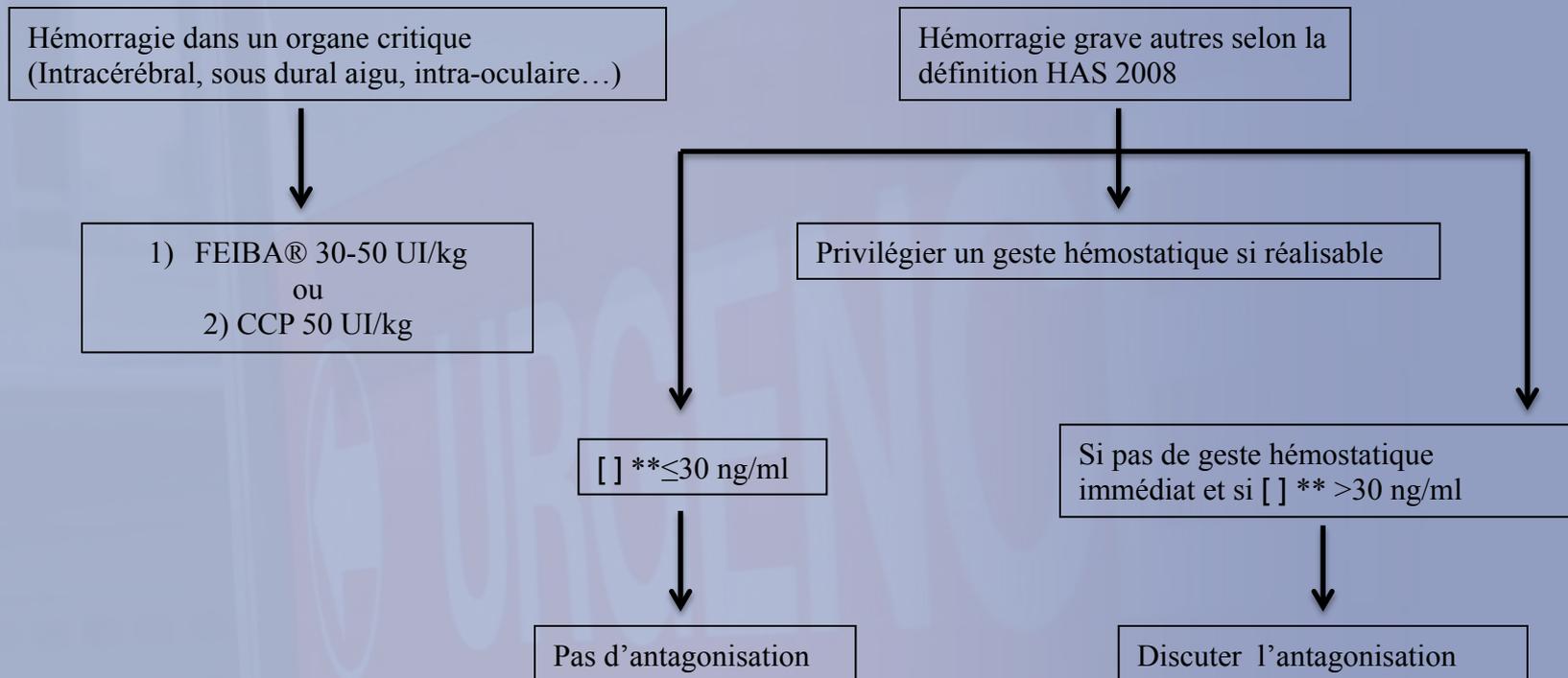
- Des tests d'hémostase simples permettent de mesurer en urgence la concentration plasmatique des NACO (fiable pour des valeurs entre 50 et 500 ng/ml) : la Cmax (2 à 4h après la prise) et la concentration résiduelle (avant la prise suivante)
- Si l'on ne dispose pas de la mesure du taux des médicaments, les tests d'hémostase usuels peuvent être utiles (TP, TCA) : si TP et TCA sont normaux, par extrapolation le taux résiduel du médicament est probablement < 30 ng/ml.
 - Pour le Dabigatran: bonne valeur prédictive négative du TP et TCA. TCA normal => valeur résiduelle basse.
 - Pour le Rivaroxaban: Temps de Quick (TQ) M/T < 1.2 => valeur résiduelle < 50 ng/ml

HEMORRAGIES SOUS NACO : POSSIBILITES D'UTILISATION DES CCP (2)

- La définition des hémorragies graves reste celle définie à l'occasion des hémorragies sous AVK.
- Toutefois, le problème est sensiblement différent pour les NACO en raison de leur demi-vie courte → 2 types d'hémorragies graves :
 - Hémorragie intra cérébrale ou d'un organe critique (œil), qui justifie une tentative de neutralisation immédiate par FEIBA (30 à 50 U/Kg) ou CCP (50 U/Kg), éventuellement renouvelable 8h plus tard
 - Les autre hémorragies, avec 3 situations possibles :
 - Concentration résiduelle du NACO < 30 ng/ml : l'hémorragie ne peut être imputée au seul médicament
 - Geste hémostatique réalisable : à faire quel que soit le taux résiduel du NACO
 - Concentration résiduelle > 30 ng/ml et aucun geste hémostatique possible : tentative de neutralisation justifiée, à renouveler si besoin + ou – EER si Dabigatran.

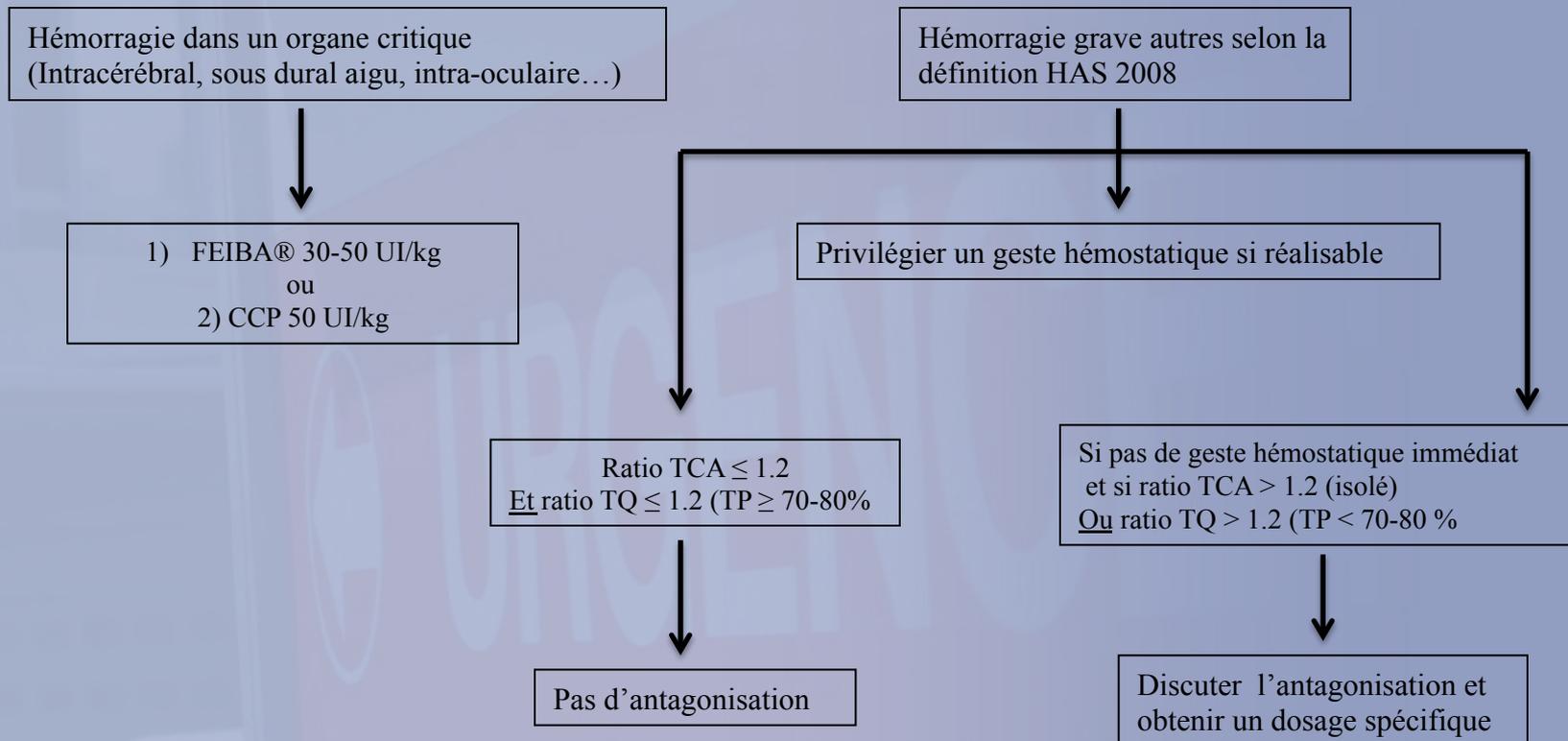
HEMORRAGIES SOUS NACO : POSSIBILITES D'UTILISATION DES CCP (3)

- L'établissement dispose d'un dosage spécifique du Dabigatran ou du Rivaroxaban



HEMORRAGIES SOUS NACO : POSSIBILITES D'UTILISATION DES CCP (4)

- L'établissement ne dispose pas d'un dosage spécifique des NACO → une solution dégradée :



HEMORRAGIES SOUS NACO: POSSIBILITES D'UTILISATION DES CCP (5): Les produits

- FEIBA (Baxter): CCP activé
 - KANOKAD (LFB):
 - OCTAPLEX (Octapharma):
 - CONFIDEX (CSL Behring):
- CCP à 4 facteurs non activé
- NOVOSEVEN (Novonordisk): Facteur VII a

EN CONCLUSION

- Pour les hémorragies sous AVK, des recommandations claires et désormais passées dans les mœurs émanant de l'HAS.
- Pour les hémorragies sous NACO:
 - des recommandations partielles émanant de l'HAS, insistant surtout sur la prévention
 - Des propositions sur l'utilisation des CCP émanant de société savante.
 - Développement dans un futur proche d'antidotes spécifiques par les laboratoires producteurs de NACO.