Lettre #5
BOARD URGENCES THROMBOSES HÉMORRAGIES

Pr Yann-Erick Claessens, Dr Delphine Douillet, Pr Olivier Hugli, Pr Fréderic Lapostolle,
Dr Thomas Moumneh, Pr Farès Moustafa, Pr Andrea Penaloza, Dr Mélanie Roussel,
Pr Pierre-Marie Roy, Pr Jeannot Schmidt.

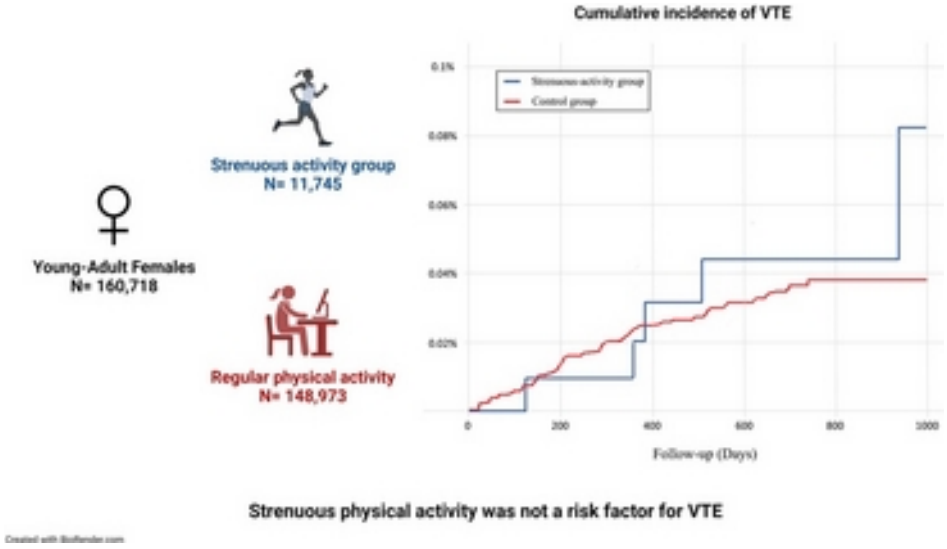
Décembre 2023

Recherche

▪ Faut-il faire du sport un peu, beaucoup, passionnément ou pas du tout ?

Shapiro M, Hamulyák EN, Leader A, et al. Venous Thromboembolism among Physically Active Young-Adult Females, Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (2023), doi: https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102236.

L'activité physique modérée est un facteur protecteur des accidents cardiovasculaires y compris thromboemboliques. Cependant, quelques études suggéraient une courbe en U, l'activité physique intense pouvant augmenter le risque d'accidents thrombotiques particulièrement chez les femmes jeunes. Cette étude de très grande ampleur ne le confirme pas. Donc pas de soucis pour courir et éliminer les excès des fêtes de fin d'année !



▪ Quel traitement anticoagulant pour les obèses ?

Zhang H, Xie H, Wang X, Zhu Z, Duan F. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in the treatment of patients with morbid obesity or high body weight with venous thromboembolism: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2023 Sep 8;102(36):e35015. doi: 10.1097/MD.0000000000035015.

Le surpoids et encore plus l'obésité sont des facteurs de risque de MTEV et peuvent aussi en compliquer la prise en charge. L'absence de monitoring des anticoagulants oraux directs (AOD) a longtemps été considérée comme un élément devant faire préférer un AVK. Cette méta-analyse regroupant 13 études et près de 15 000 patients ayant un poids > 120 kg et/ou un IMC > 40Kg/m^2 suggère le contraire. Les risques de récidive thromboembolique et de complications hémorragiques sont plus faibles avec les AOD qu'avec les AVK (odds ratio = 0,72, IC à 95% : 0,57-0,91 et 0.74, IC à 95% : 0.58-0.95, respectivement). Les mêmes résultats sont obtenus dans le sous-groupe des patients avec cancer alors que chez les patients non cancéreux, la diminution du risque hémorragique n'est pas significative. A noter que ces résultats s'appliquent essentiellement au rivaroxaban et à l'apixaban et les données restent limitées dans les obésités majeures.

▪ Acide tranexamique en cas d'hémorragie intracrânienne chez les patients traités par AOD ?

Polymeris AA, Karwacki GM, Siepen BM et al. Tranexamic Acid for Intracerebral Hemorrhage in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (TICH-NOAC): A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. Stroke. 2023 Sep;54(9):2223-2234. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.042866.

L'acide tranexamique pourrait limiter l'expansion des hémorragies intracrâniennes (HIC) et son administration est suggérée dans plusieurs recommandations d'experts lors de la prise en charge d'une HIC sous AOD. Cette pratique ne repose cependant pas sur des preuves solides. L'étude NOAC-ICH a comparé en double aveugle l'administration d'acide tranexamique (1g sur 10 min puis 1g toutes les 8 heures) à un placebo chez les patients ayant une HIC sous AOD avec un début des symptômes datant de moins de 8 heures. L'étude a été interrompue prématurément après l'inclusion de 63 patients sur les 109 prévus. L'expansion de l'HIC à H24 (≥ 33% ou 6mL : critère de jugement principal) n'a pas été significativement moins fréquente avec l'acide tranexamique que le placebo (odds ratio : 0,63 [IC à 95%, 0,22-1,82]; P=0.40). De même, les complications thrombotiques et les décès ne différaient pas entre les deux groupes. Nous restons donc sur notre faim avec cette étude dont les résultats ne démontrent pas mais n'excluent pas un intérêt de l'acide tranexamique en particulier chez les patients dont le début des symptômes datent de moins de 6 heures.

▪ Reprise de l'anticoagulation par AOD en cas d'AVC et de fibrillation atriale : précoce ou retardée ?

Fischer U, Koga M, Strbian D et al.; ELAN Investigators. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2023 Jun 29;388(26):2411-2421. doi: 10.1056/NEJMoa2303048.

La survenue récente d'un accident vasculaire cérébral (AVC) est un facteur de risque important d'hémorragie intracrânienne (HIC) lors d'une anticoagulation. Ceci conduit à ne pas reprendre un traitement par AVK avant 3-4 semaines chez les patients en fibrillation atriale mais quid des AOD avec lesquels le risque d'HIC est nettement moindre qu'avec les AVK ? Dans cette étude randomisée ouverte internationale, les

investigateurs ont comparé une reprise précoce (<48h pour un AVC mineur ou modéré et à J6-J7 pour un AVC majeur) à une reprise tardive (J3-4 pour un AVC mineur, J6-7 pour un AVC modéré et J12-14 pour un AVC majeur) chez 2013 patients. A J30, le taux d'HIC était de 0,2% dans les deux groupes et le taux d'accident thrombo-embolique de 1,4% en cas de reprise précoce contre 2,5% en cas de reprise tardive (odds ratio : 0,57 [IC à 95% : 0,29 -1,07]). Sans démontrer formellement l'intérêt d'une reprise précoce des AOD, cette étude plaide clairement dans ce sens.

▪ Hyperactivité cérébrale et mort imminente ?

Xu G, Mihaylova T, Li D, Tian F, et al. Surge of neurophysiological coupling and connectivity of gamma oscillations in the dying human brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 May 9;120(19):e2216268120. doi: 10.1073/pnas.2216268120.

Un patient ayant fait un arrêt cardiaque lors d'une EP grave m'a rapporté avoir eu une impression très étrange d'hyperconscience et de lucidité avec détachement de son corps et sensation d'aspiration dans un tunnel lumineux. Ces expériences de mort imminente « Near-death experiences » sont rapportés par 10 à 20% des patients ayant récupéré d'un arrêt cardiaque récupéré et elles surviennent alors même que physiquement les personnes sont en état de mort apparente. Pour investiguer ce phénomène, des chercheurs ont enregistré l'activité cérébrale et cardiaque de 4 personnes en coma profond suite à une hémorragie cérébrale ou un arrêt cardiaque sans espoir de récupération et pour lesquelles une décision d'arrêt des soins de support avait été prise. Chez deux personnes, ils ont eu la surprise d'enregistrer une hyperactivité cérébrale en particulier dans la zone postérieure dite chaude, sensée correspondre à la zone de conscience, quelques minutes avant le décès. Aucune activité physique n'a été constatée pendant cette période (gasp, mouvements convulsifs…). Cette expérience montre la possibilité d'activité cérébrale pendant le processus de mort et une possible dissociation transitoire entre la « conscience » et la mort physique.

▪ Qu'est-ce qui saigne le plus ?

Glise Sandblad K, Schulman S, et al. Association of type of oral anticoagulation with risk of bleeding in 45,114 patients with venous thromboembolism during initial and extended treatment-A nationwide register-based study. J Intern Med. 2023 Dec;294(6):743-760. doi: 10.1111/joim.13712.

Le risque d'hémorragie est inhérent aux traitements anticoagulants actuels mais diffère-t-il en fonction du traitement choisi lors d'un accident veineux thromboembolique et de la période (6 premiers mois ou traitement au long cours) ? Dans cette étude à l'échelle nationale, le risque d'hémorragie grave était le plus important avec les AVK et le moins important avec l'apixaban pendant les 6 premiers mois. Pour le traitement au long cours, le risque hémorragique était identique pour le rivaroxaban et l'apixaban et plus important avec les AVK. Cette étude confirme des travaux antérieurs et peut aider au choix du traitement initial en particulier chez les patients à risque hémorragique.

FOCUS : Les inhibiteurs du facteur XI

▪ Les antithrombotiques idéaux ?

Prakash S, Mares AC, Porres-Aguilar M, Mukherjee D, Barnes GD. Factor XI/XIa inhibitors for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolism: A narrative review. Vasc Med. 2023 Nov 10:1358863X231206778.

Poenou G, Heestermans M, Lafaie L, et al. Inhibition of Factor XI: A New Era in the Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients? Int J Mol Sci. 2023 Sep 22;24(19):14433. doi: 10.3390/ijms241914433.

Les personnes ayant un déficit en facteur XI (Hémophilie C) font moins souvent que les autres des accidents thrombotiques veineux ou artériels sans avoir un surrisque hémorragique important. En effet, le facteur XI est un élément secondaire de l'hémostase mais qui aurait un rôle important dans la thrombose en favorisant l'extension intraluminale du thrombus. L'inhibition du facteur XI est ainsi apparue comme une piste très intéressante, pouvant potentiellement limiter le risque thrombotique à l'instar des anticoagulants (en particulier les HBPM et les anticoagulants oraux directs anti-Xa ou anti-IIa) sans avoir leur limitation majeure que constitue le risque hémorragique. Plusieurs types de traitement inhibiteurs spécifiques du FXI ou FXI activé sont en cours de développement, dont des nucléotides antisens et des anticorps monoclonaux en injection sous cutanée de longue durée d'action (une injection par semaine ou par mois) ou des petites molécules peptidiques de durée d'action courte mais utilisables par voie orale comme le milvexian ou l'asundexian. Ces molécules ont fait l'objet de plusieurs études de grande ampleur en particulier des études de phase II en prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique et dans la fibrillation atriale. Les premiers résultats semblent confirmer leur activité antithrombotique associé à un moindre risque hémorragique que les autres anticoagulants. De nombreuses autres études sont en cours ou prévues. Ces deux revues font le point sur ces traitements prometteurs.

▪ Nul n'est parfait ?

Sharma M, Molina CA, Toyoda K, et al. Safety and efficacy of factor XIa inhibition with milvexian for secondary stroke prevention (AXIOMATIC-SSP): a phase 2, international, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. Lancet Neurol. 2024 Jan;23(1):46-59. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00403-9.

Le milvexian est un inhibiteur du facteur XI activé disponible par voie orale qui a eu des résultats très prometteurs en prévention des accidents thrombotiques chez les patients ayant une prothèse de genou en comparaison à l'enoxaparine (DOI: 10.1056/NEJMoa2113194). Dans cette étude internationale multicentrique chez des patients ayant fait un AVC ou un AIT à haut risque depuis moins de 48 heures (n=2366), les auteurs ont évalué l'intérêt potentiel d'associer du milvexian à un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine 100mg/j + clopidogrel pendant 21 jours puis aspirine seule). Ils ont comparé 5 doses de milvexian allant de 25mgx1/j à 200mgx2/j à

un placebo. Les résultats sont un peu décevants sans effet positif sur le taux de récidive d'AVC incluant les AVC infracliniques à l'IRM à J90 (environ 17%) mais sans effet négatif sur le taux d'hémorragies majeures (1-2%). Histoire à suivre, ce résultat négatif dans la maladie cérébrale athéromateuse ne doit pas conduire à jeter le bébé avec l'eau du bain (cf. mises au point ci-dessus).