

# Accidents hémorragiques et Anticoagulants oraux. Quelle prise en charge?

---

P Sié, Lab Hématologie  
CHU Toulouse

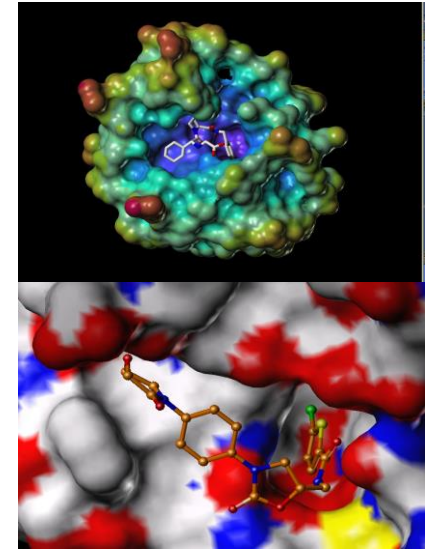
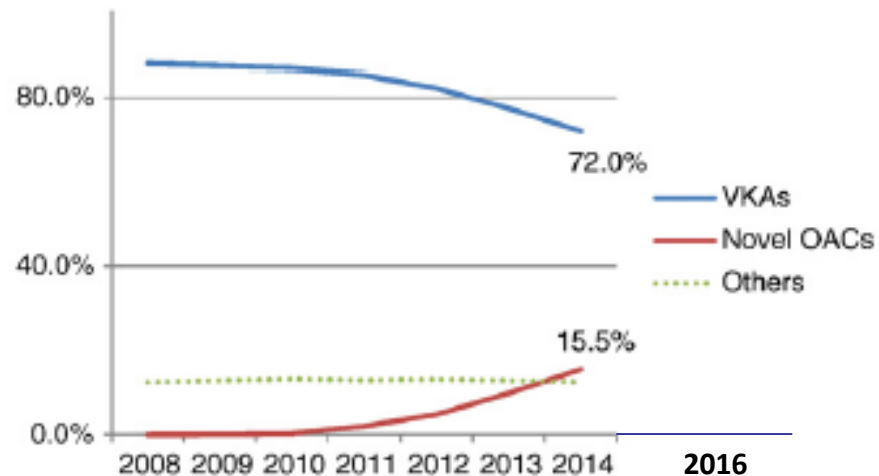


## Antivitamines K

## Anticoagulants oraux directs



### Évolution du marché mondial des anticoagulants oraux (IMS 2015)



Surveillance biologique simple (INR)

Antidotes disponibles (CCP, vit K)

Large expérience clinique

Recommandations publiées (HAS)

Pas de surveillance biologique simple

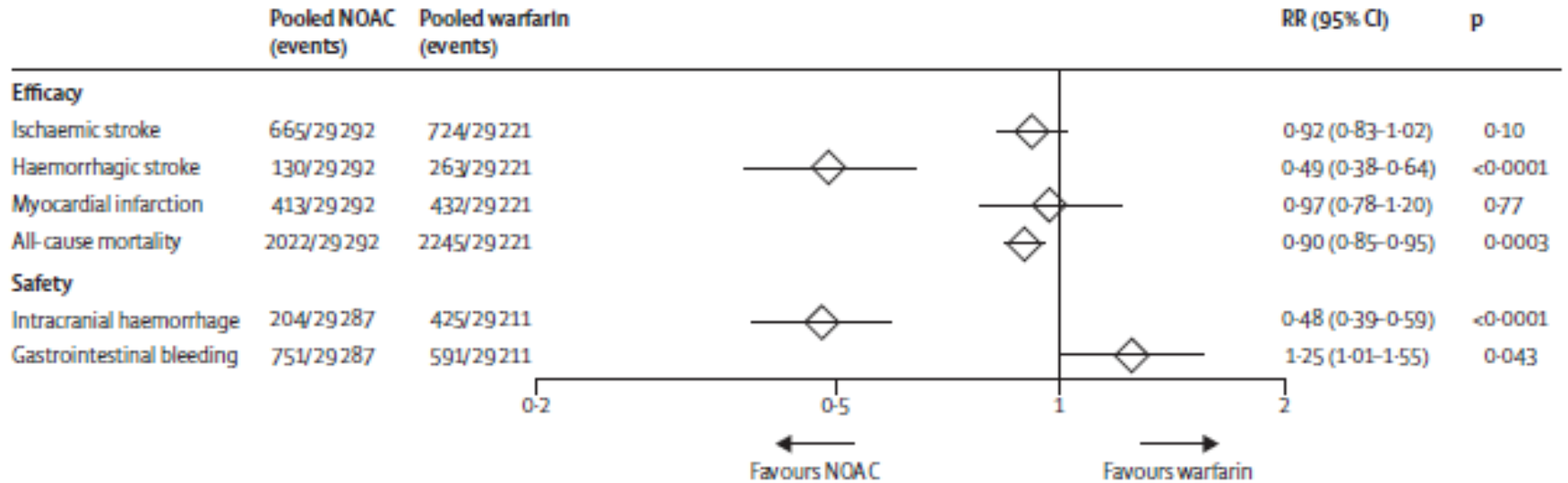
Antidotes validés non disponibles

Peu d'expérience clinique

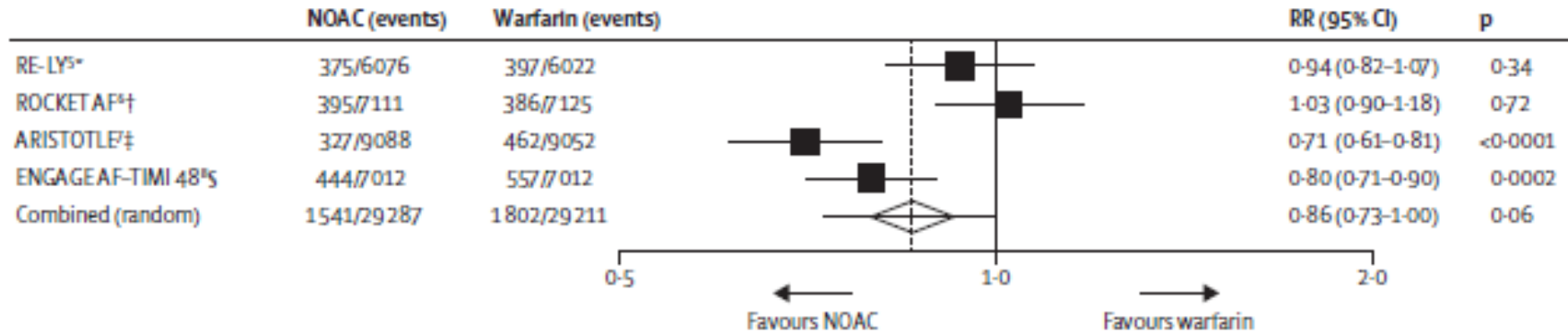
Pas de recommandations publiées

# Résultats des essais-pivots dans la FA

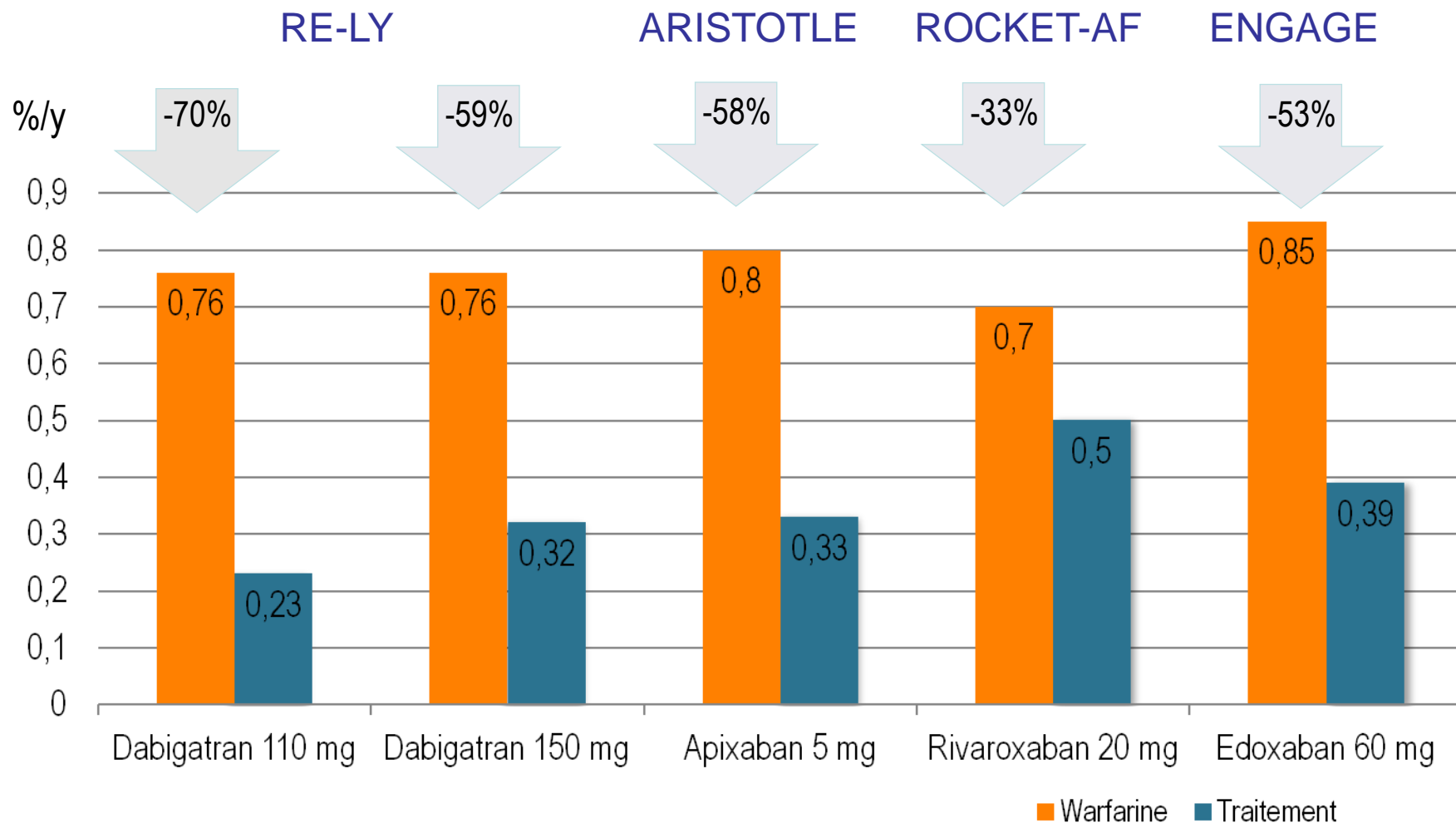
## Critères secondaires d'efficacité et de sécurité



## Saignements majeurs



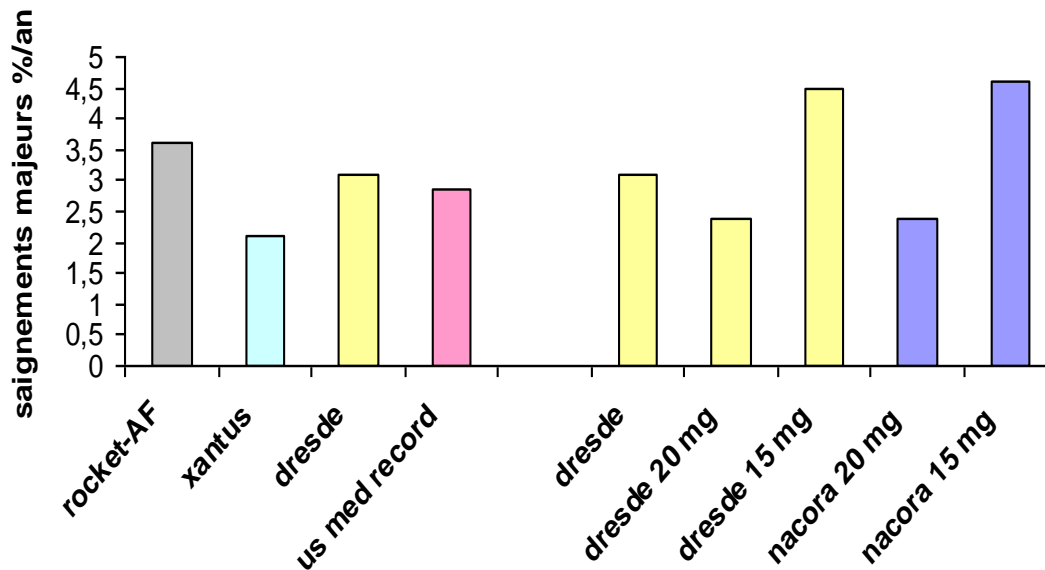
# AOD et risque de saignement intracrânien



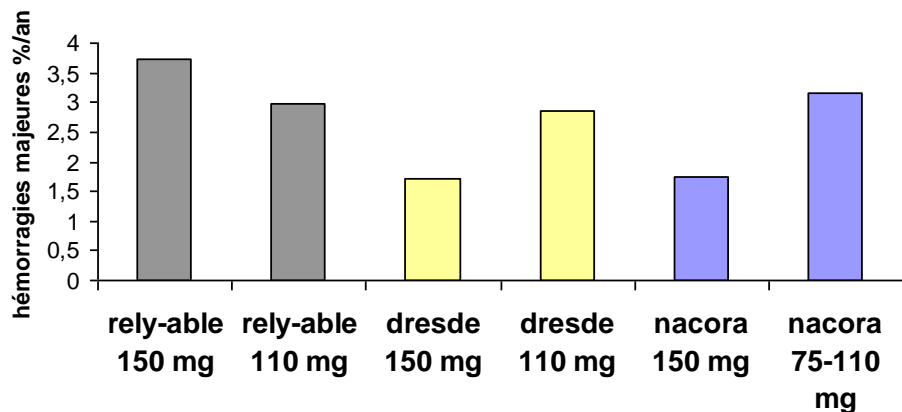
*Connolly S, et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51. Patel MR, et al. N Engl J Med 2011;365:883-91. Granger CB, et al. N Engl J Med 2011;365:981-92. Giugliano RP, et al. N Engl J Med 2013;369:2093-104.*

# Hémorragies majeures dans la « vraie vie »

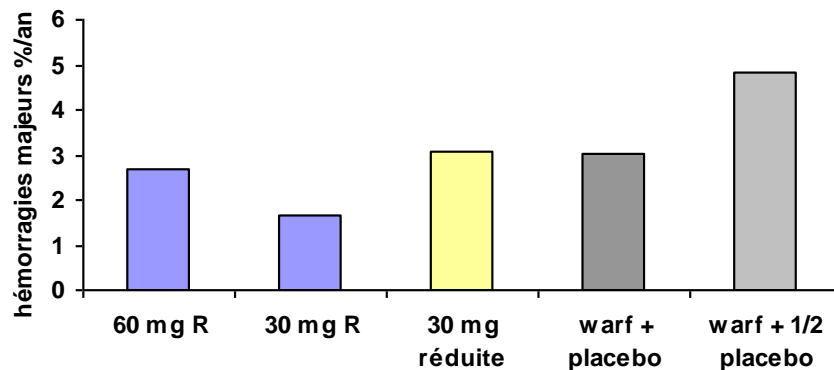
## RIVAROXABAN



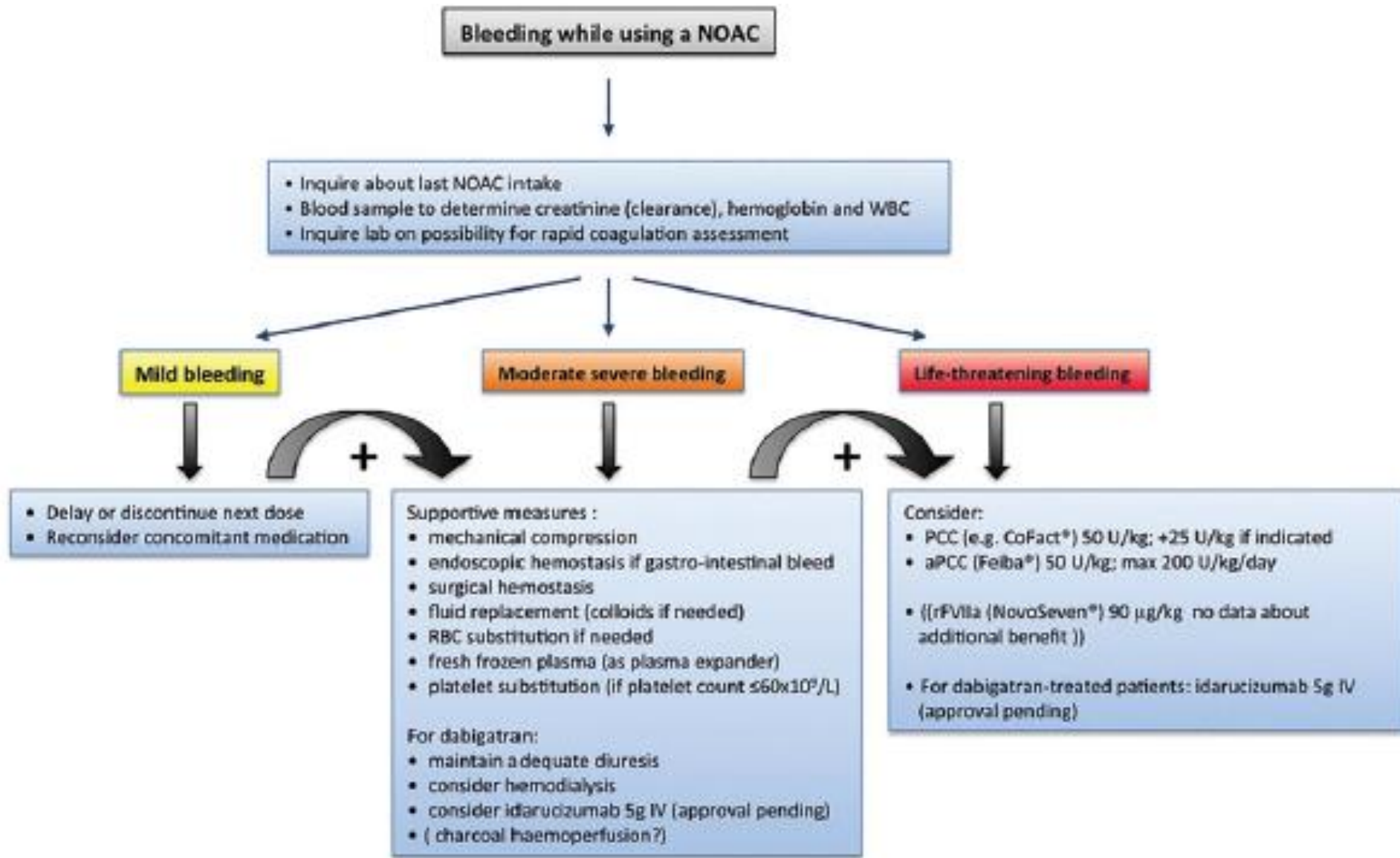
## DABIGATRAN



## EDOXYBAN (ENGAGE)



# Prise en charge des hémorragies: EHRA Practical Guide



# Hémorragie non grave cliniquement pertinente

---

Mr B, 72 ans, traité par Pradaxa®, 150 mg x2, pour une FA, consulte aux urgences (9 h) pour un saignement de nez peu abondant mais persistant (>30 min) en dépit de la compression.

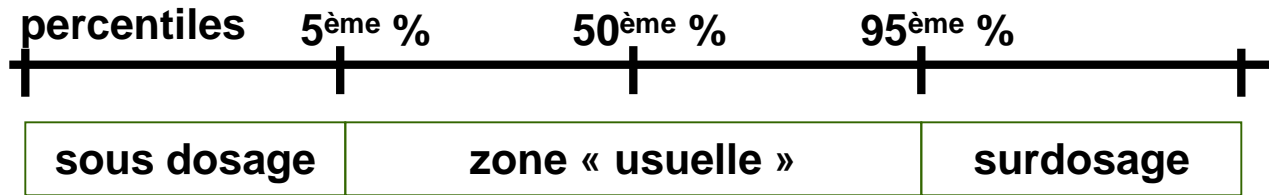
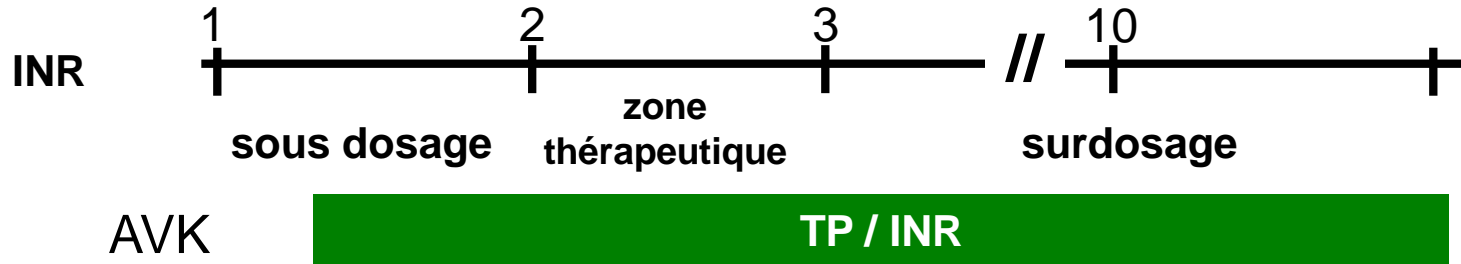
La prise du dernier comprimé remonte au matin 7h00

**En plus du tamponnement et méchage, que faites vous, ?**

- Vous demandez un TP/TCA et un INR et en cas d'anomalie, vous administrez un concentré de complexe prothrombinique.
- Vous contrôlez la fonction rénale
- Vous vérifiez l'absence d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
- Vous recherchez des saignements sur d'autres sites (ouverts ou occultes; ex: saignements digestifs), contrôle de l'hémogramme...
- Vous recherchez une cause locale ou générale (ex: thrombopénie)
- Vous sautez une prise et reprenez à dose réduite (110 mg x 2j)

Saignement isolé, épisode unique, hémogramme normal, ClCr: 59 ml/min, PA: 170/95 mm Hg, prise récente d'un AINS pour des douleurs lombaires. Reprise du traitement le soir même et arrêt des AINS, traitement HTA.

# Domaines de réponse des tests de coagulation usuels (TCA/TP-INR)





# Prise en charge d'une hémorragie grave

---

- Mesures non spécifiques
    - Réanimation conventionnelle (volémie, CGR, PFC,...etc.)
    - Identification de la source et tentative d'hémostase mécanique (embolisation, chirurgie,...etc.)
  - Mesures spécifiques immédiates
    - Charbon actif si prise récente (dabigatran)
    - Évaluation de la fonction rénale (+++)
    - Recueil des informations sur le traitement (nature, moment de la dernière prise, co-médications, indications).
    - si le patient ne peut indiquer la nature du médicament (AVK, anti-IIa ou anti-Xa), prendre contact avec le laboratoire d'hémostase, qui l'identifiera immédiatement,
    - et mesurera sa concentration plasmatique, si nécessaire.
-

# Résultats intermédiaires de l'observatoire GIHP-NACO

349 patients hospitalisés pour une hémorragie grave sous AOD (dabigatran 36 %, rivaroxaban 50 %, apixaban 4%). Juin 2013-Novembre 2014

## Type d'hémorragie

pronostic vital	190
spontanée	256
<b>GI</b>	92
<b>HIC</b>	64
<b>épistaxis, hématurie, musculaire</b>	65
<b>autres</b>	35
traumatique	82
<b>polytrauma</b>	20
<b>trauma crânien</b>	52

## Prise en charge et évolution

Transfusions	126 (36 %)
CCP	93 (27 %)
FEIBA	36 (10 %)
Hémostase mécanique	111 (32 %)
Intervention	79 (22 %)
décès	50 (14,4 %)

## Prise en charge des hémorragies majeures (autres que intracérébrales, oculaires..)



### Première ligne

- Réanimation active (transfusions PSL, maintien hémodynamique, maintien de la fonction rénale...)
- Traitement de la coagulopathie de choc et transfusion de plaquettes si traitement antiplaquettaire associé
- Hémostase mécanique (endoscopie, embolisation, compression, chirurgie, etc...) si possible.

### Seconde ligne (hémorragie persistante à pronostic vital ou fonctionnel)

- Si surdosage en dabigatran: envisager l'hémodialyse.
- Discuter l'administration de médicaments procoagulants CPP 25-50 U/kg ou FEIBA® 20-40 U/kg, éventuellement renouvelable, comme traitement complémentaire de la réanimation (rapports anecdotiques de succès et d'échecs)

## Saignements à pronostic vital ou fonctionnel (HIC, intra- oculaire,...).

- Lorsque la réalité ou la nature du traitement anticoagulant ne sont pas connus (patient non communiquant, en l'absence d'entourage), le laboratoire doit identifier en urgence le médicament, puis mesurer son taux plasmatique.
- La prise en charge est urgente et sans possibilité d'hémostase mécanique:

sans attendre le résultat de la mesure du taux,  
administration au diagnostic (imagerie)  
FEIBA® 40 U/kg, PCC 50 U/kg  
ou l'antidote approprié s'il est disponible

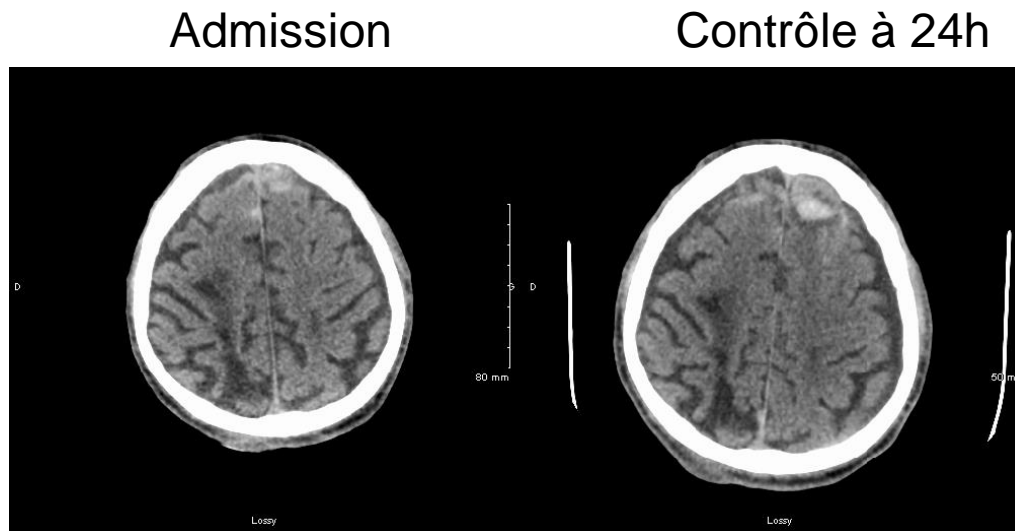


- L'administration d'un agent procoagulant, à la différence d'un antidote, ne modifie pas le taux circulant de l'AOD, mais peut corriger transitoirement l'effet anticoagulant (TP/TCA).
- En l'absence d'effet clinique, mesure à renouveler, sur une base individuelle (selon le pronostic, le taux de l'AOD... etc).

## Alain 62 ans, rivaroxaban 20 mg (FA)

---

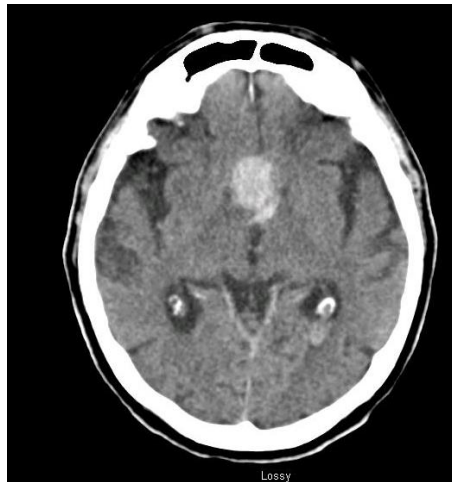
- Trauma crânien sans PC à 15 h
- Dernière prise de rivaroxaban le matin 7 h
- A l'admission TDM-SPC



- Glasgow 15, rivaroxaban: 97 ng/ml à 18h, Cockcroft: 100 ml/min
  - Arrêt des traitements, FEIBA 40 U/kg à 22h45
  - État neurologique stable. Sortie à 48h. Reprise du traitement à J+7.
-

## Michel, 79 ans, rivaroxaban 20 mg, FA

- Apparition progressive de céphalées intenses et chute de la vision
- Hospitalisé pour trouble du rythme en SI cardiologie (dernière prise 9h rivaroxaban, puis arrêt)
- TDM-SPC (J12h) : hémorragie sur macroadénome hypophysaire responsable d'une hémorragie intra-ventriculaire avec hydrocéphalie. CCP 50 U/kg à 14h et transfert en neurochirurgie (IRM).
- Glasgow 15, rivaroxaban: 115 ng/ml à 15 h, Cockroft: 65 ml/min
- FEIBA 40 U/kg à 22h



- rivaroxaban J+1 8h: 25 ng/ml. Chirurgie 11h30, sans complications
  - Évolution neurologique favorable. Sortie J21
-

# La réversion des anticoagulants oraux en 2016

---

Type	mode	cible	limite
Élimination forcée	hémodialyse	dabigatran	accès restreint
Traitement substitutif	CCP/vitK	AVK	disponibilité
Agents hémostatiques	CCP, FEIBA®	gatrans, xabans	disponibilité, pro-thrombotique ?
Antidotes	idarucizumab (Prazbind®) andexanet $\alpha$ ciraparantag	dabigatran xabans, heparines universel	AMM en essais cliniques

---

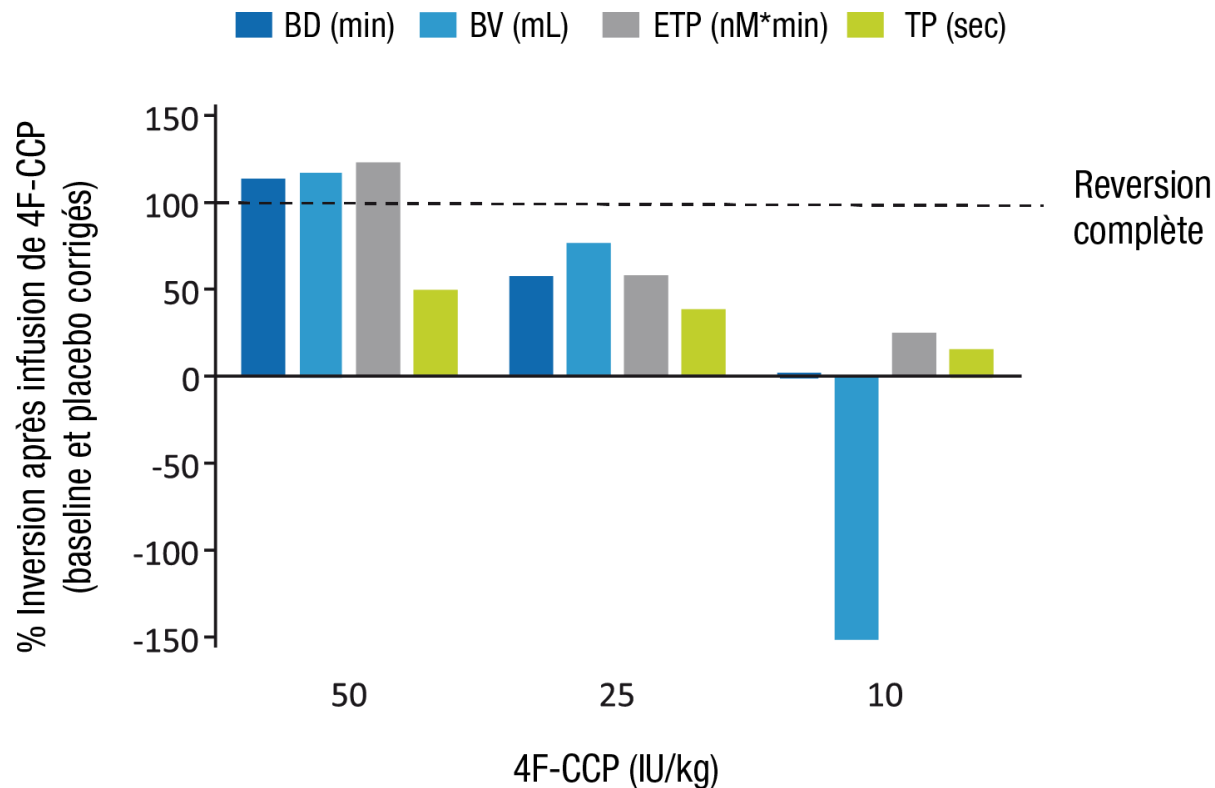
## Agents procoagulants non spécifiques (disponibles) effets sur le saignement viscéral expérimental

<b>souris</b>	<b>dabigatran</b>	<b>hématome cérébral</b>	<b>CCP rFVIIa</b>	<b>stabilisation pas d'effet</b>	<b>Zhou 2011</b>
<b>souris</b>	<b>rivaroxaban</b>	<b>hématome cérébral</b>	<b>CCP rVIIa</b>	<b>stabilisation stabilisation</b>	<b>Zhou 2013</b>
<b>lapin</b>	<b>dabigatran</b>	<b>incision du rein</b>	<b>CCP</b>	<b>arrêt (dose-effet)</b>	<b>Pragst 2014</b>
<b>lapin</b>	<b>rivaroxaban</b>	<b>laceration foie et rein</b>	<b>CCP rFVIIa</b>	<b>pas d'effet pas d'effet</b>	<b>Godier 2012</b>
<b>lapin</b>	<b>apixaban</b>	<b>laceration foie et rein</b>	<b>FEIBA® rFVIIa</b>	<b>pas d'effet pas d'effet</b>	<b>Godier 2013</b>
<b>lapin</b>	<b>edoxaban</b>	<b>incision rein</b>	<b>CCP</b>	<b>arrêt (dose-effet)</b>	<b>Herzog 2015</b>
<b>lapin</b>	<b>rivaroxaban</b>	<b>incision rein</b>	<b>CCP</b>	<b>arrêt (dose-effet)</b>	<b>Herzog 2015</b>
<b>lapin</b>	<b>dabigatran</b>	<b>incision rein</b>	<b>CCP</b>	<b>arrêt (dose-effet)</b>	<b>Herzog 2014</b>



# Effet du CCP sur le saignement après biopsie cutanée chez le volontaire sain recevant de l'edoxaban

- Etude en cross-over, en double aveugle, randomisée, contrôlée *versus* placebo chez des volontaires sains



BD : durée des saignements. BV : volume des saignements; ETP : endogène potentiel de thrombine.

## Traitement Hémorragies graves, Registre Dresde (rivaroxaban)

---

Age ans	AOD	Site	intervention	suites
83	15 mg + ASA	ss-dural	PCC 47 U/kg trépanation à 24 h	DCD sepsis J16
82	20 mg	HIC	PCC 18 U/kg	stabilisation DCD J7
64	20 mg + IR aigue	GI	PCC 21 U/kg + endoscopy	stabilisation
82	20 mg	hémothorax	PCC 39 U/kg	stabilisation
75	20 mg	per opératoire cholecystectomie	PCC 41 U/kg + CGR + PFC	stabilisation
77	15mg + clopidogrel	GI	PCC 20 U/kg + endoscopy	stabilisation

---

*Beyer-Westendorf, J et al. Blood. 2014;124:955-62.*

ORIGINAL ARTICLE

## Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,  
Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,  
Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D.,  
Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D.,  
Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., M.M.E.,  
Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

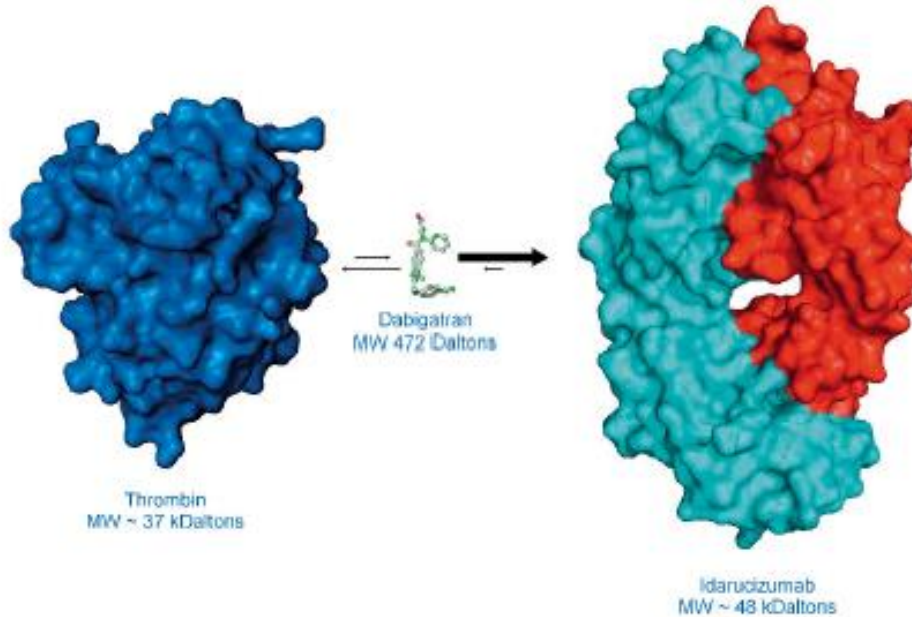
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity

Deborah M. Siegal, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Stuart J. Connolly, M.D.,  
Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D., Brian L. Wiens, Ph.D.,  
Vandana S. Mathur, M.D., Janice Castillo, B.S., Michele D. Bronson, Ph.D.,  
Janet M. Leeds, Ph.D., Florie A. Mar, Ph.D., Alex Gold, M.D.,  
and Mark A. Crowther, M.D.

# idarucizumab Fab humanisé recombinant anti-dabigatran.



- Administré en 2 bolus IV (2,5 g dans 50 ml) à 15 min d'intervalle
- Affinité pour le dabigatran 350 fois supérieure à celle de la thrombine
- Effet comparable sur l'activité anticoagulante de la forme native et du métabolite glycuronné.
- $T^{1/2}$  de dissociation du complexe: 64 h
- PK phase II
  - Demi-vie: 5-9 h
  - Volume de distribution: 6-7 L (espace vasculaire)

# Idarucizumab PRAXBIND®: REVERSE-AD (phase 3)

essai prospectif, ouvert, non randomisé, multicentre

## Patients

A) saignement majeur actif justifiant une antagonisation immédiate selon l'investigateur

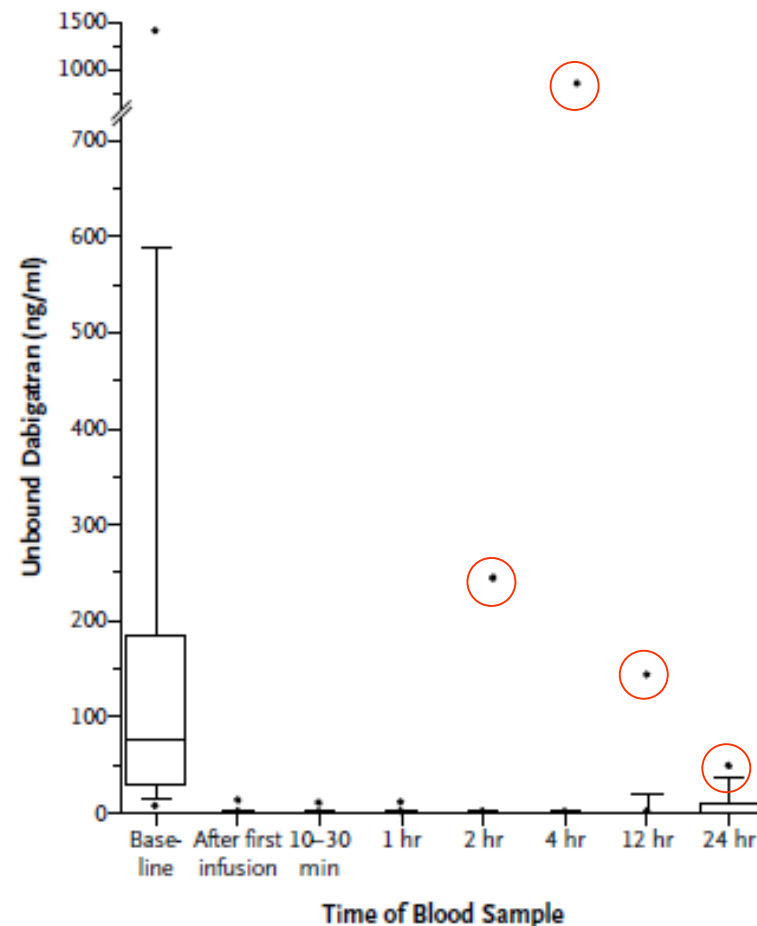
B) nécessité d'un acte invasif à risque hémorragique dans les 8h

Résultats intermédiaires chez 90 patients. Efficacité et tolérance difficilement évaluable

Mortalité d'environ 20 % mais hétérogénéité des comorbidités +++

Environ 25 % des patients avait un taux de dabigatran très faible à l'admission

Critère principal d'évaluation: cinétique du taux plasmatique résiduel de dabigatran (non lié au Fab).



# Idarucizumab, modèle expérimental d'HIC chez la souris

Anticoagulant (warfarine, dabigatran, rivaroxaban;....)



ICH induction  
Collagenase model



← 45 min →

PCC ou antidote  
Jugular vein



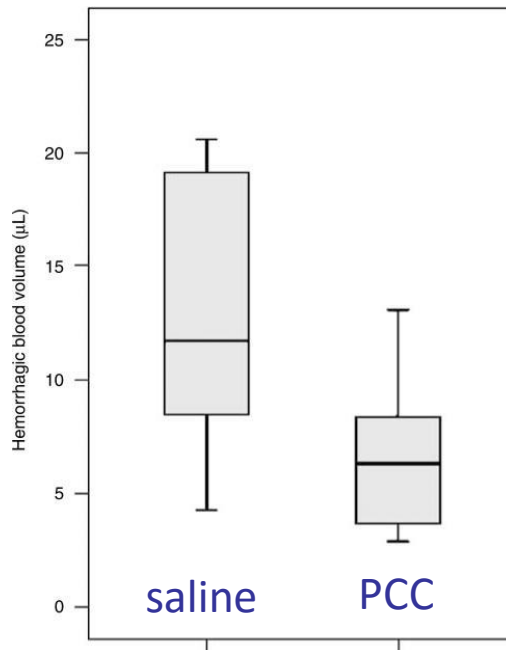
← 24 hours →

Outcome assessment



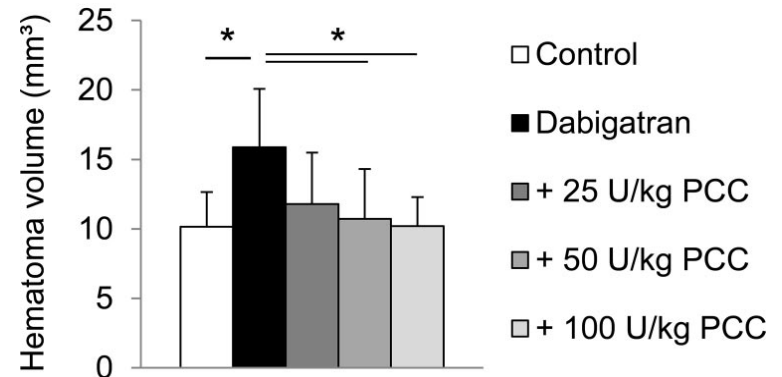
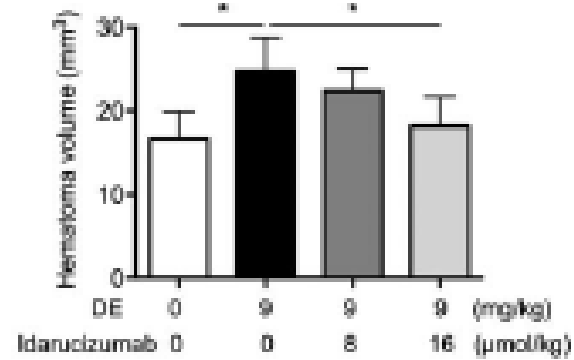
warfarine

INR  $3,5 \pm 0,9$



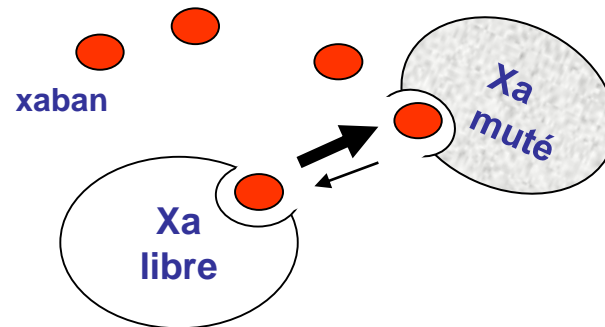
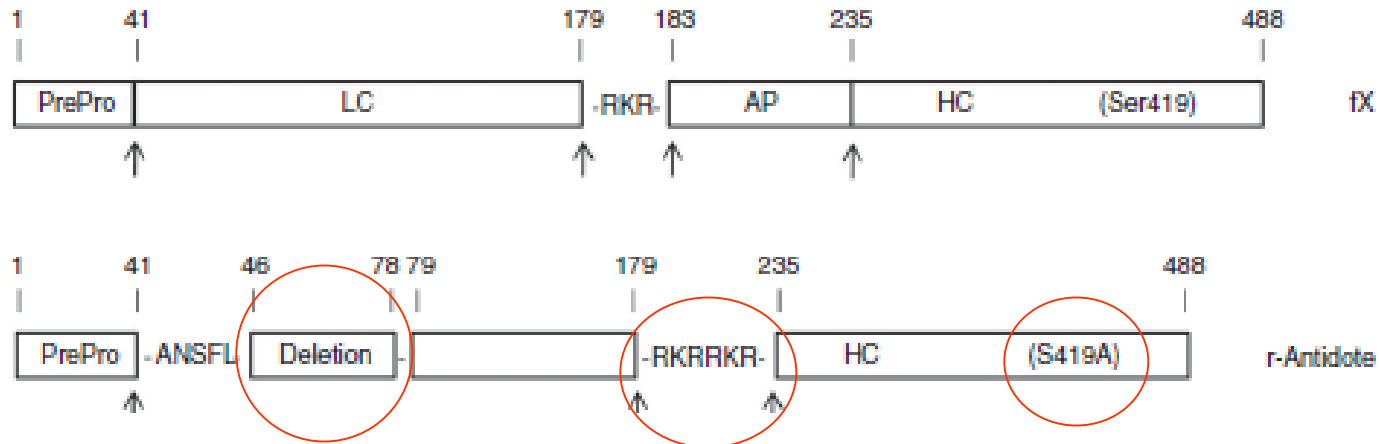
Effect on haematoma volume

Dabigatran 9mg/kg



# andexanet alpha (Annexa®).

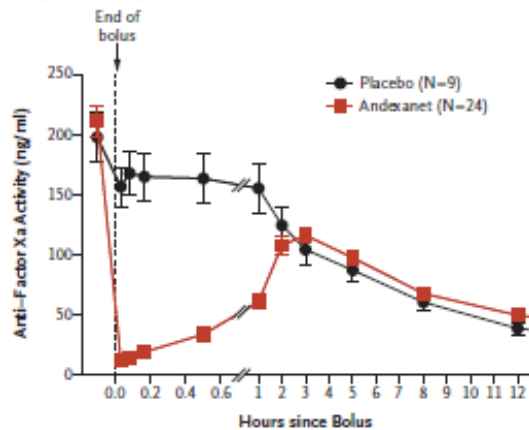
Facteur X recombinant muté, catalytiquement inactif, mais conservant une forte affinité pour les anti-Xa directs (xabans) et indirects (HBPM, fondaparinux)



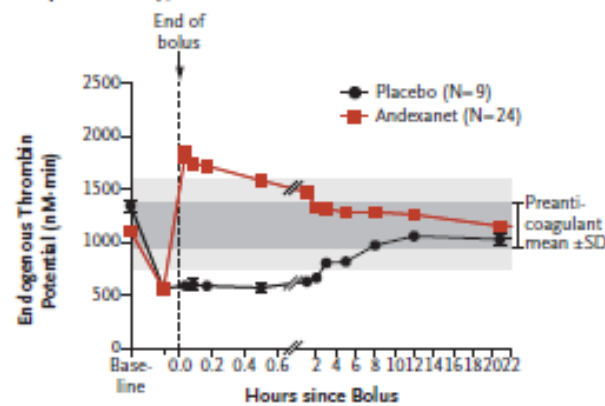
- Demi-vie: ~1 h
- Dose de charge (400 /800 mg) ± perfusion IV (480/960 mg/min 120 min)

# andexanet $\alpha$ chez l'homme (phase 1)

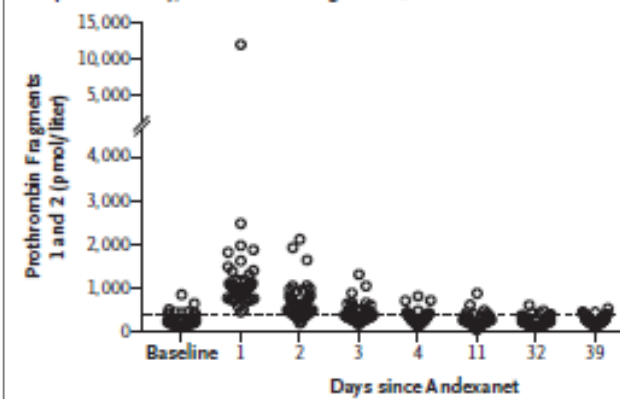
A Apixaban Study, Andexanet Bolus



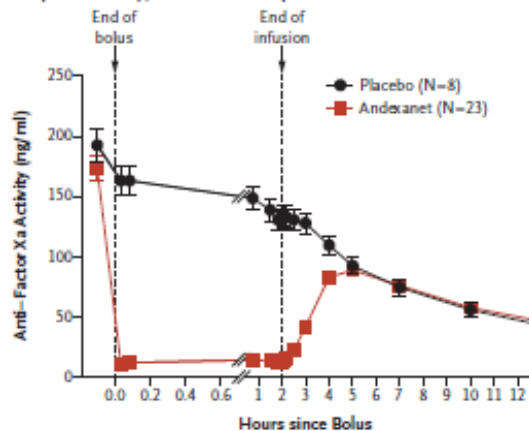
A Apixaban Study, Andexanet Bolus



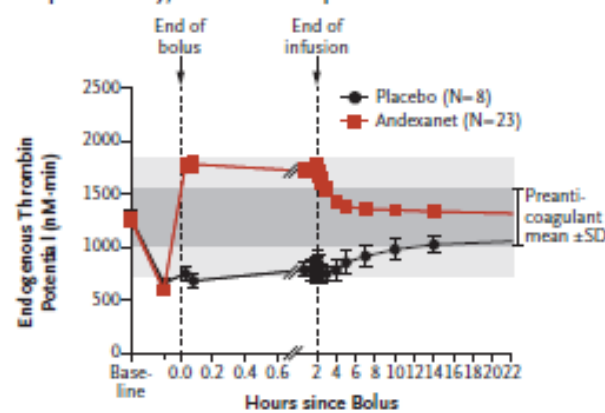
A Apixaban Study, Prothrombin Fragments 1 and 2



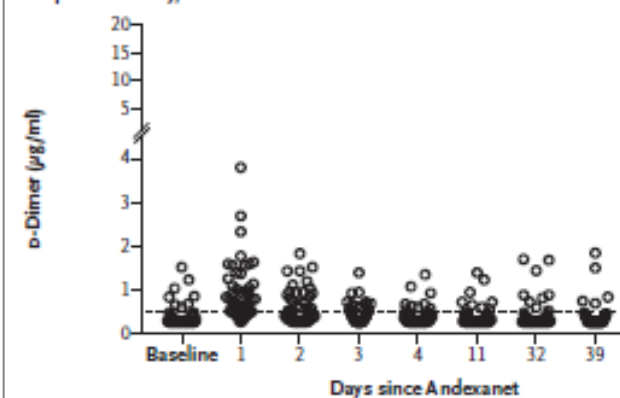
C Apixaban Study, Andexanet Bolus plus Infusion



C Apixaban Study, Andexanet Bolus plus Infusion



C Apixaban Study, D-Dimer



Siegal DM et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2413-24



# Limites actuelles des antidotes

---

- Critères d'essai pharmacodynamiques. La supériorité sur le traitement conventionnel est difficile à démontrer et repose sur un rationnel et des études précliniques (absence de groupe contrôle car pas de traitement de référence validé).
  - L'efficacité en cas de surdosage doit être démontrée.
  - Il est probable que la réversion devra être guidée par la connaissance du taux du médicament (disponibilité d'un dosage)
  - L'antidote devra être disponible rapidement dans les services susceptibles d'accueillir ces patients (urgences, blocs...)
  - La stratégie de réversion devra faire l'objet de protocoles validés (equ HAS 2008 pour les AVK)
  - Les protocoles, lorsqu'ils existeront, devront être suivis.
-

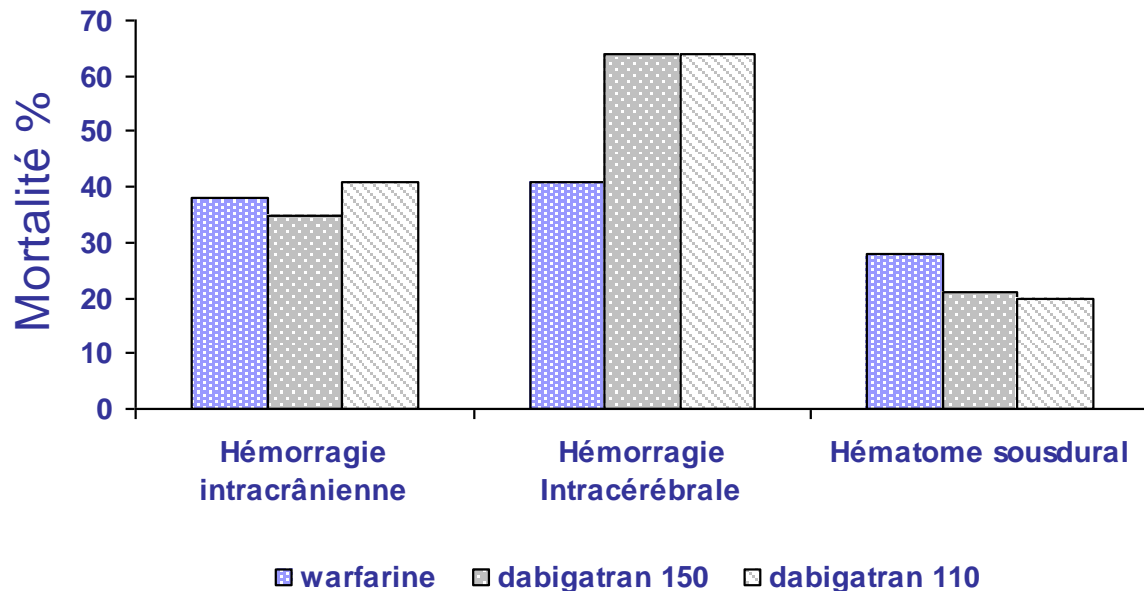
# quelle place pour les antidotes ?

---

## Indications de l'AMM française d'idarucizumab (Prazbind®)

- *Saignements menaçant le pronostic vital ou fonctionnel*
    - Situations très rares: dans le registre de Dresde (rivaroxaban) <10 % des saignements dits majeurs ont été traités par un agent procoagulant.
    - Disponibilité rapide hors des grands centres?
    - Application en temps dépassé (HIC)?
  - *Procédures urgentes ne pouvant être différées de plus de 8h*
    - Situation également rare. La plupart des actes invasifs non programmés peuvent être reportés au-delà de 8h.
-

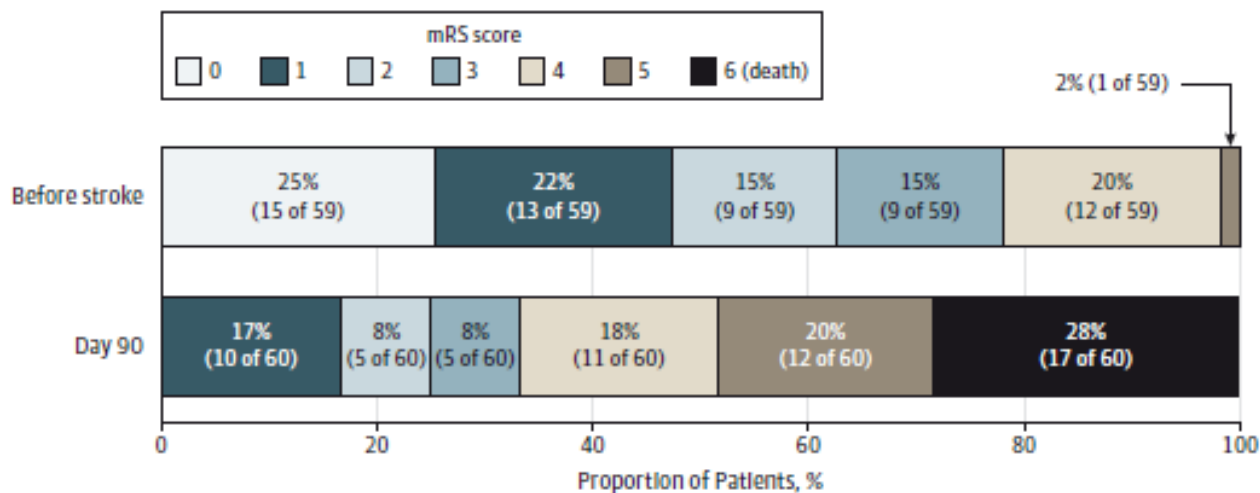
# Pronostic des hémorragies intracrâniennes sous AOD



*Essai RELY  
Dabigatran vs  
warfarine*

*Hart RG et al. Stroke  
2012;43:1511-17*

Figure. Functional Outcome in Patients With Intracerebral Hemorrhage Associated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use



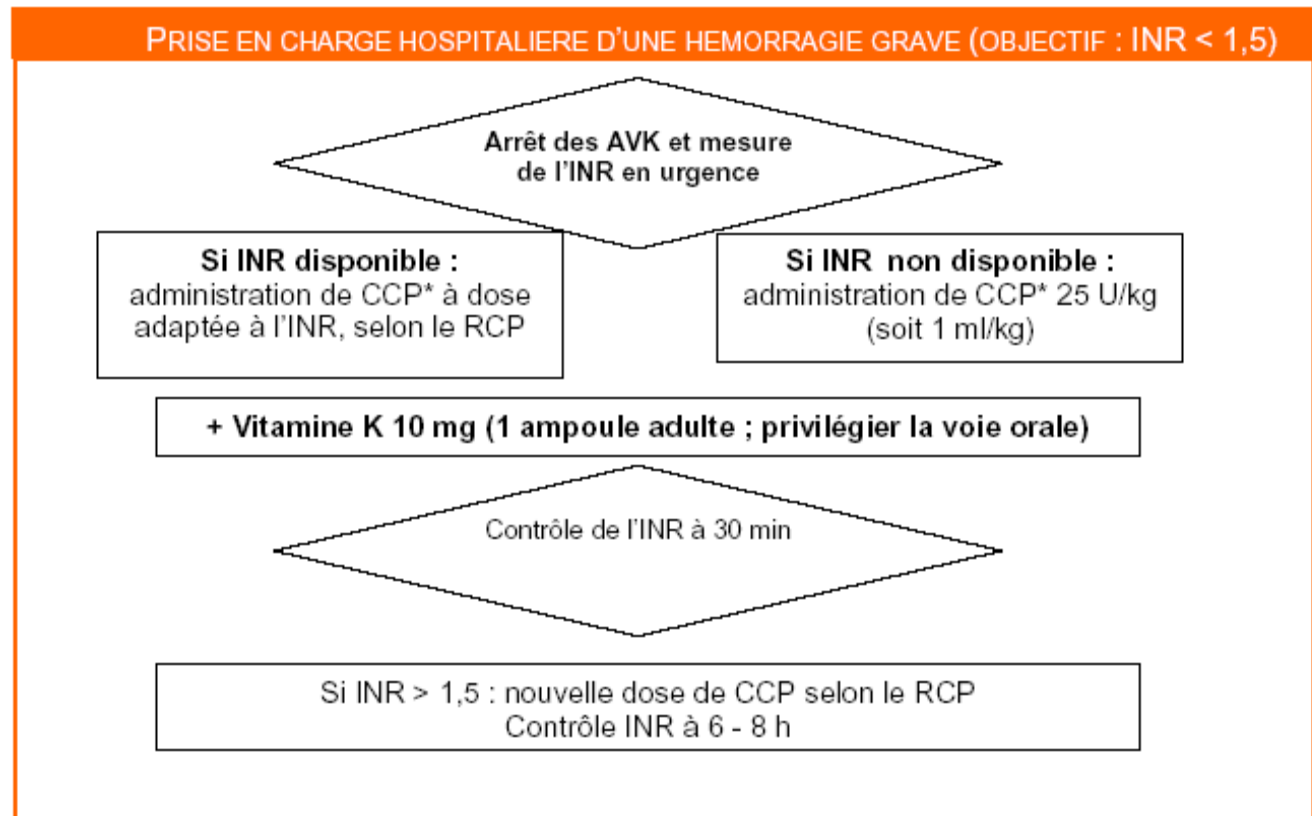
*Observatoire prospectif  
Purrucker JC et al. JAMA  
Neurol 2016;73:169-177*

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

### Critères de gravité

- Abondance du saignement, apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique.
- Localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel.
- Absence de contrôle par des moyens usuels.
- Nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.

### PRISE EN CHARGE HOSPITALIERE D'UNE HEMORRAGIE GRAVE (OBJECTIF : INR < 1,5)



\* CCP = concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB. **L'administration accélérée des CCP est possible en cas d'extrême urgence.**

Adhérence aux recommandations HAS 2008 pour l'antagonisation des  
AVK (hémorragies sous traitement)  
Étude EHAPK, multicentrique dans 44 SAU français

---

niveau	CPP (UI/kg)	Vit K (mg)	délagi (h)	n de patients
0	Pas de traitement ou >8 h			361
1	< 20	≥ 5	≤ 8	103
2	≥ 20	< 5	≤ 8	34
3	≥ 20	≥ 5	≤ 8	90
4	≥ 20	≥ 5	≤ 4	217

---

OR mortalité à 7 jours: non adhésion (niveaux 0-2) vs adhésion (niveaux 3-4)  
au traitement

population globale : 2,15 (1,33-3,88), p <0,001

hémorragies intracérébrales : 3,15 (1,53-6,79), p 0.002

# CONCLUSIONS

---

## Antivitamines K

Surveillance biologique simple (INR)

Antidotes disponibles (CCP, vit K)

Large expérience clinique

Recommandations publiées (HAS)

## AODs 2016

Dosage du médicament disponible

antidotes en cours de validation

expérience clinique croissante

Pas de recommandations de ht grade

- *Le laboratoire peut identifier et mesurer le taux de l'AOD.*
- *Les antidotes arrivent mais leur disponibilité devra être assurée. Les CCP, activés ou non, semblent efficaces et il est raisonnable de les utiliser pour les hémorragies à pronostic vital ou fonctionnel, ou en seconde ligne pour les hémorragies graves.*
- *L'expérience clinique s'accumule (observatoires post-AMM).*
- *Les propositions des sociétés savantes ne sont pas des recommandations, mais sont cohérentes entre elles. Les protocoles de service doivent être établis dans chaque établissement.*