

Forum pour la Recherche Thrombo-Embolique aux Urgences



Le patient sous anticoagulant aux urgences

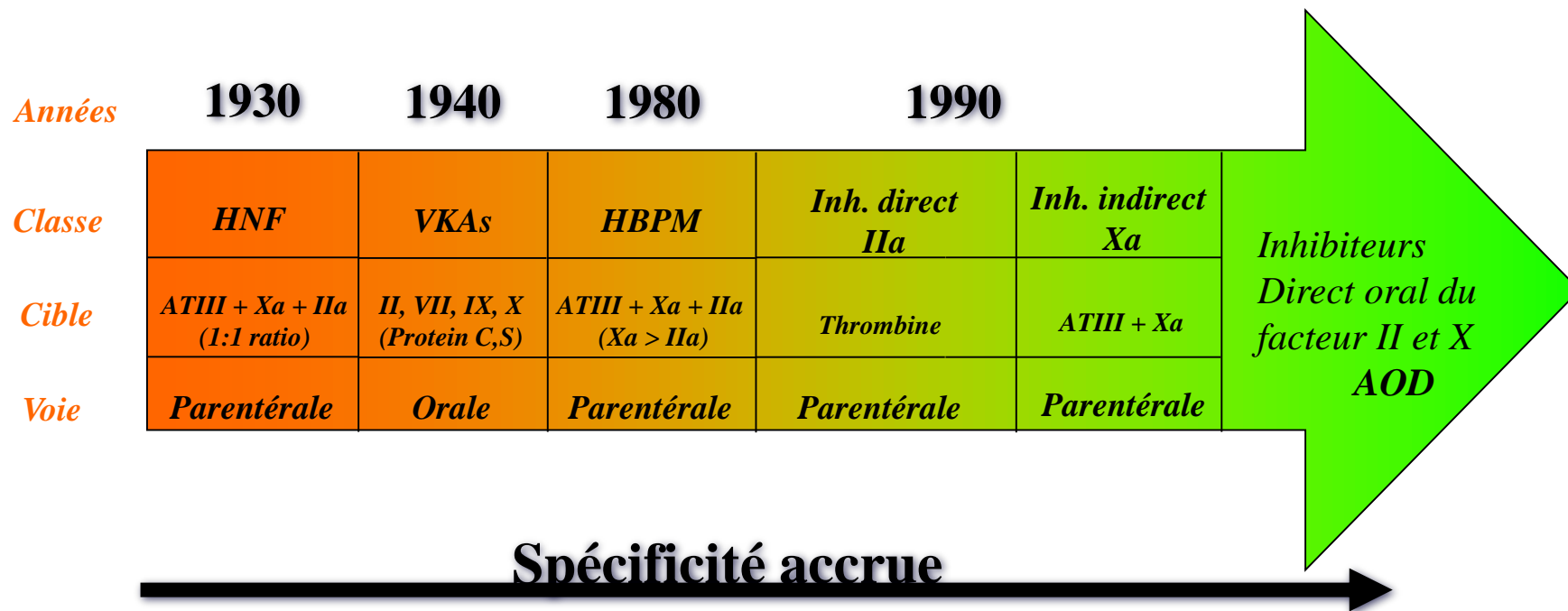
Andrea PENALOZA
Service des Urgences
Cliniques Universitaires Saint-Luc

Janvier 2021

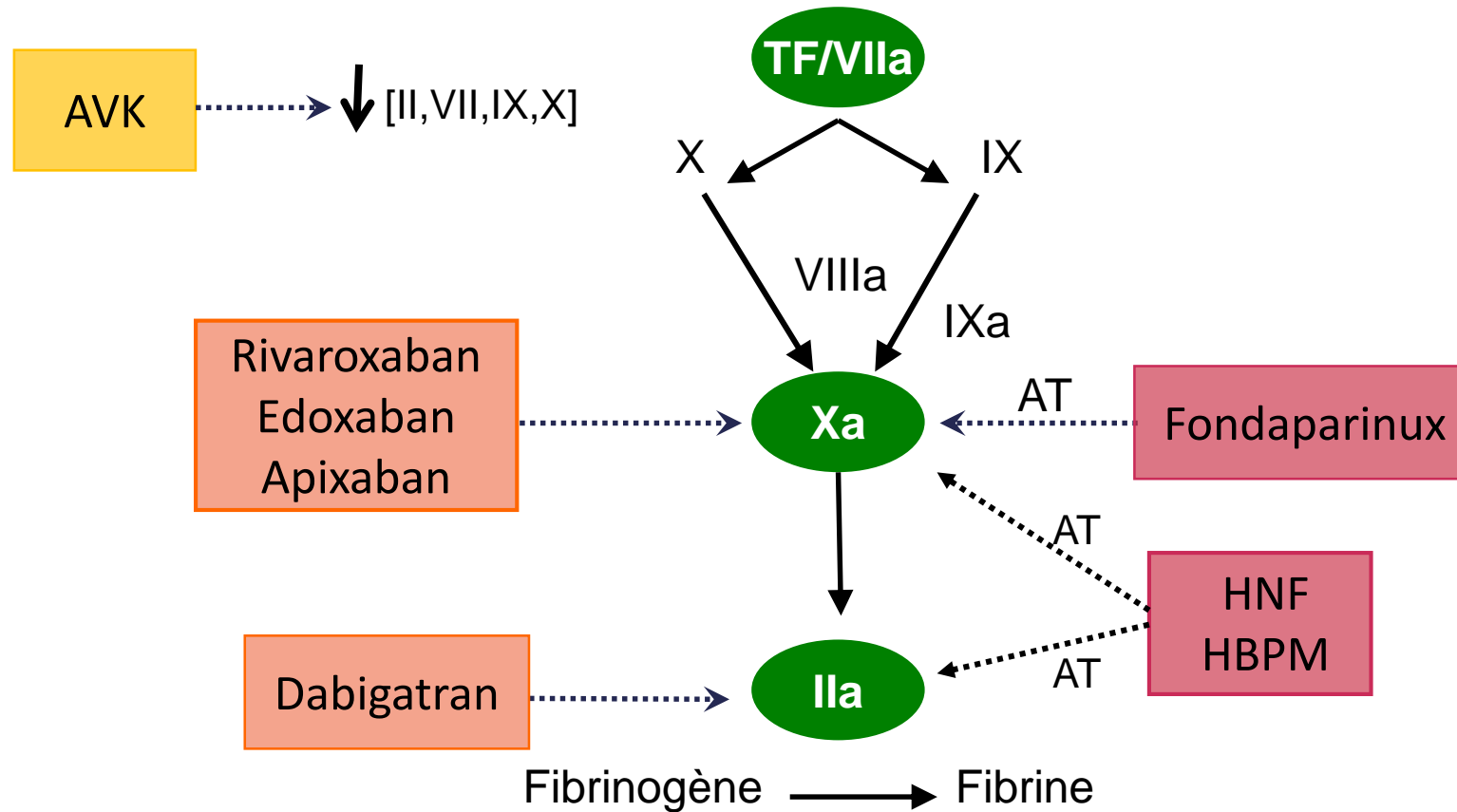


Les traitements anticoagulants

Traitement et prévention des maladies thromboemboliques veineuses et artérielles



Actions des anticoagulants

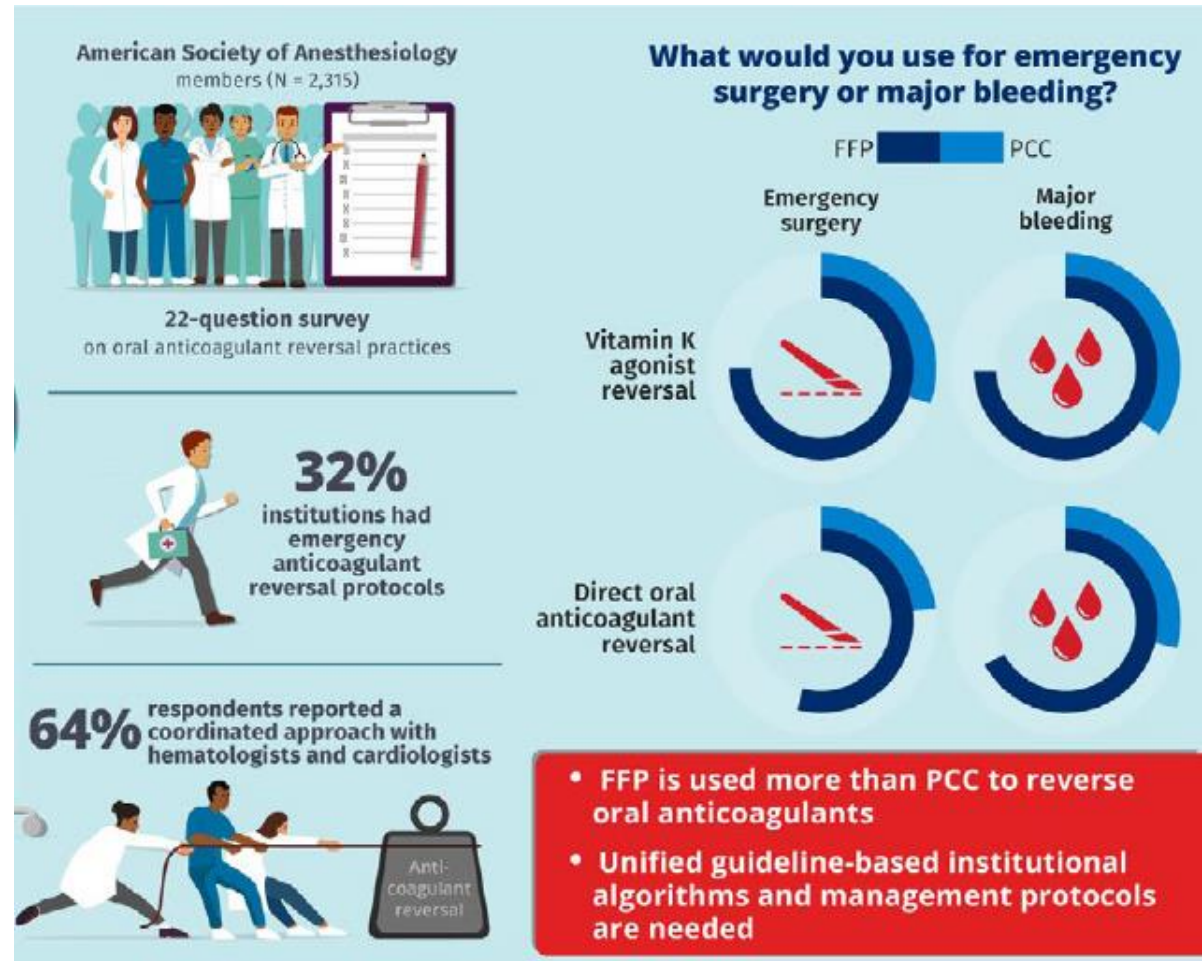


Problèmes potentiels à gérer aux urgences

- **Hémorragie (HH)**
 - Spontanée vs provoquée (trauma)
 - Grave vs non grave
- **Chirurgie** ou **procédure** invasive urgente
- **Surdosage asymptomatique**

Causes de mauvaise gestion

- Manque / inaccessibilité des produits
- Connaissance insuffisante
- Absence de procédure
- Manque de concertation multidisciplinaire



Patient sous anticoagulant

Anamnèse

Hémorragie?

Chirurgie? Urgente?

Surdosage?

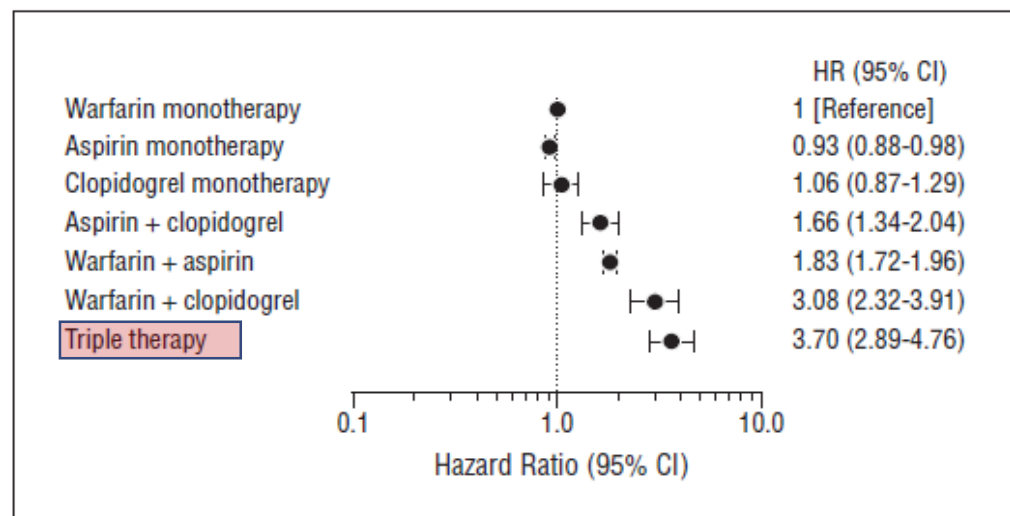
- Quel anticoagulant?
- Quelle dose?
- Heure de la dernière prise?
- Taux plasmatique estimé? Mesuré?
- Test de la coagulation (interprétation - Cf Pr Hermans)
- Fonction rénale et hépatique?
- Risque additionnel de saignement?

Patient sous anticoagulant

Anamnèse

- Quel anticoagulant?
- Quelle dose?
- Heure de la dernière prise?
- Taux plasmatique estimé? Mesuré?
- Test de la coagulation (interprétation - Cf Pr Hermans)
- Fonction rénale et hépatique?
- **Risque additionnel de saignement?**
 - 26% des HH sous anticoagulant ont combinaison anti thrombotique

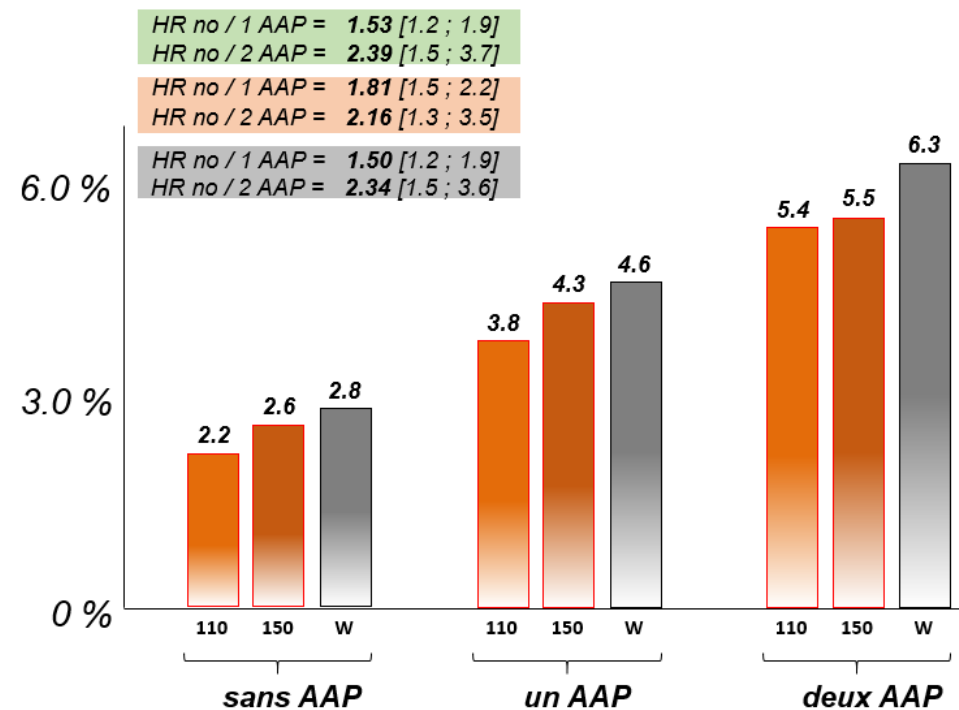
Association d'antithrombotiques



3,9 %

15,7 %

FA – étude RE-LY Antiplaquettaire + Dabigatran/ Warfarine



Hansen. Arch Intern Med 2010; 170 : 1433-1441 .

Dans et al. Circulation 2013;127:634-40.

Hémorragie sous anticoagulant

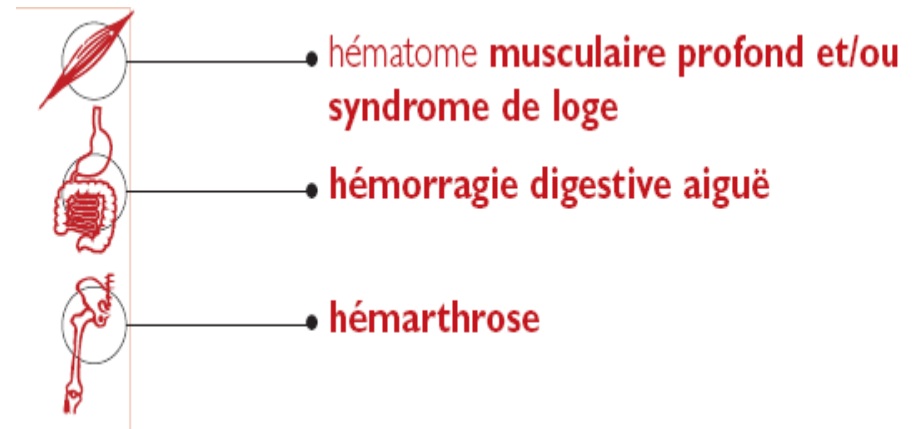
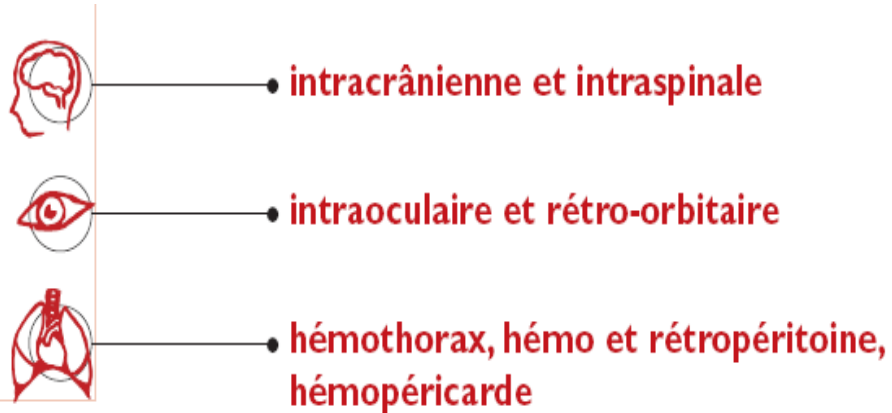
Arrêt de l'anticoagulant

Evaluation Clinique et Biologique

- Paramètres
- Instabilité hémodynamique?
- Origine de HH?
- Paramètres biologiques
(hémato., coag., test coag. spécifiques...)
- Stratification de hémorragie
- Evaluation risque TE (CHA2DS2-VASc) et HH (HAS-BLED)

Hémorragie grave

- **Localisation** => pronostic vital ou fonctionnel
- Instabilité **hémodynamique**
- Chute de 2g/dl Hb ou transfusion 2 UGR
- Absence de contrôle par moyens usuels/ Geste hémostatique hospitalier



Hémorragies non graves

- **Hémorragie non majeure cliniquement significative**
 - Toute hémorragie n'ayant pas les critères d'hémorragie majeure et nécessitant ou moins un des éléments suivant :
 - L'intervention d'un professionnel de santé
 - Une hospitalisation ou une majoration du niveau de soin
 - Une consultation pour évaluation
- **Hémorragie mineure :**
 - Toute hémorragie n'ayant pas les critères d'une hémorragie majeure ou cliniquement significative

Patient sous anticoagulant

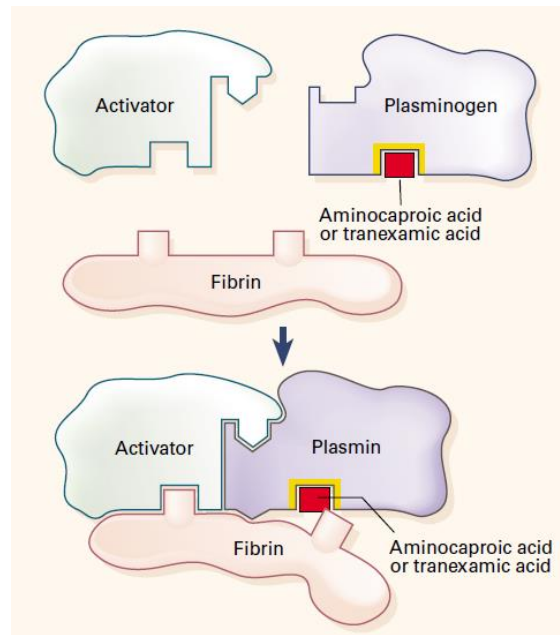
Contrôler HH

1ere ligne

- Compression
- Endoscopie
- Radiologie interventionnelle
- Chirurgie

- Remplissage
- Transfusion
- Exacyl® si saignement des muqueuses (épistaxis, métrorragies...)

Acide tranexamique (Exacyl[®])



- **Inhibiteur de la plasmine** (bloque sa fixation à la fibrine)
=> bloque la fibrinolyse
- Renforce le caillot
- PAS d'augmentation de formation de caillot

- ↘ pertes sang en trauma sévère
 - ↘ pertes sang en chirurgie
 - ↘ pertes sang en post chir si prévention par Rivaroxaban
 - ↘ fréquence et de l'importance des HH du post-partum
 - ↘ le saignement en cas HH grave spontanée
-
- Pas d'étude spécifique lors d'une HH sous AOD
 - Pas de place les reco en cas d'HH digestive

Mannucci PM N Engl J Med 1998

Crescenzi et al. Anesthesiology 2008

Henry et al. Cochrane systematic rev.2011

Faraoni et al. Ann Fr Anesth Réa 2014

Raval et al. AHA scientific statement.

Circulation 2017

Acide tranexamique (Exacyl[®])

Risque TE?	Toute chirurgie	Polytraumatisé	Hémorragie PP
	129 essais 10 488 patients	274 hôpitaux 20 211 patients	193 hôpitaux 20 060 patientes
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
DVT	0.86 (0.53 to 1.39)	0.98 (0.63 to 1.51)	0.43 (0.11–1.65)
EP	0.61 (0.25 to 1.47)	1.01 (0.73 to 1.41)	0.85 (0.44–1.61)
IDM	0.68 (0.42 to 1.09)	0.64 (0.42 to 0.97)	0.66 (0.11–3.97)
AVC	1.14 (0.65 to 2.00)	0.86 (0.61 to 1.23)	1.33 (0.46–3.82)

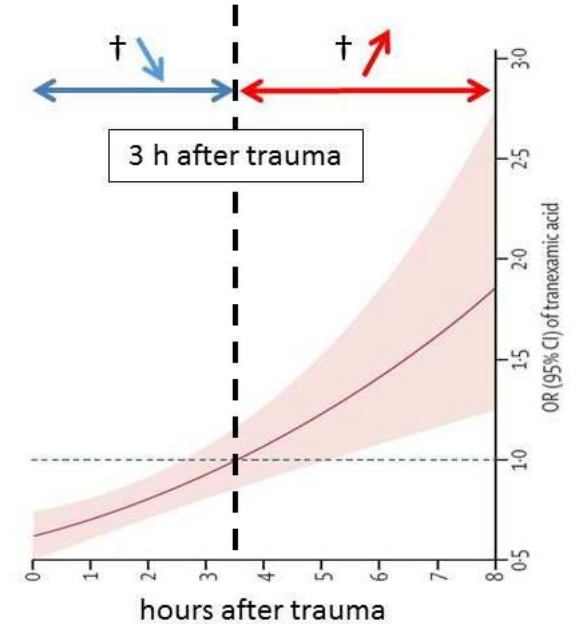
Aucune augmentation du risque thrombotique

Administration Acide tranexamique

- **Quand ?** Avant début chirurgie
Trauma et HH: immédiatement ET **< 3h**
Gayet-Ageron A Lancet 2018

- **Combien?** 1g chez adulte
pas de preuve pour doses plus élevées
Ker K Br J Surg 2013

- **Répétition?** Le plus souvent 1 seule dose
Trauma: 1g +1g en 8h
HHPP: 1g + 1g après 30 min si persistante HH



Sun Q J Arthroplasty 2017
CRASH-2 collaborators Lancet 2011
WOMAN Trial Lancet 2017

Hémorragie sous anticoagulant

Contrôler HH

Réversion

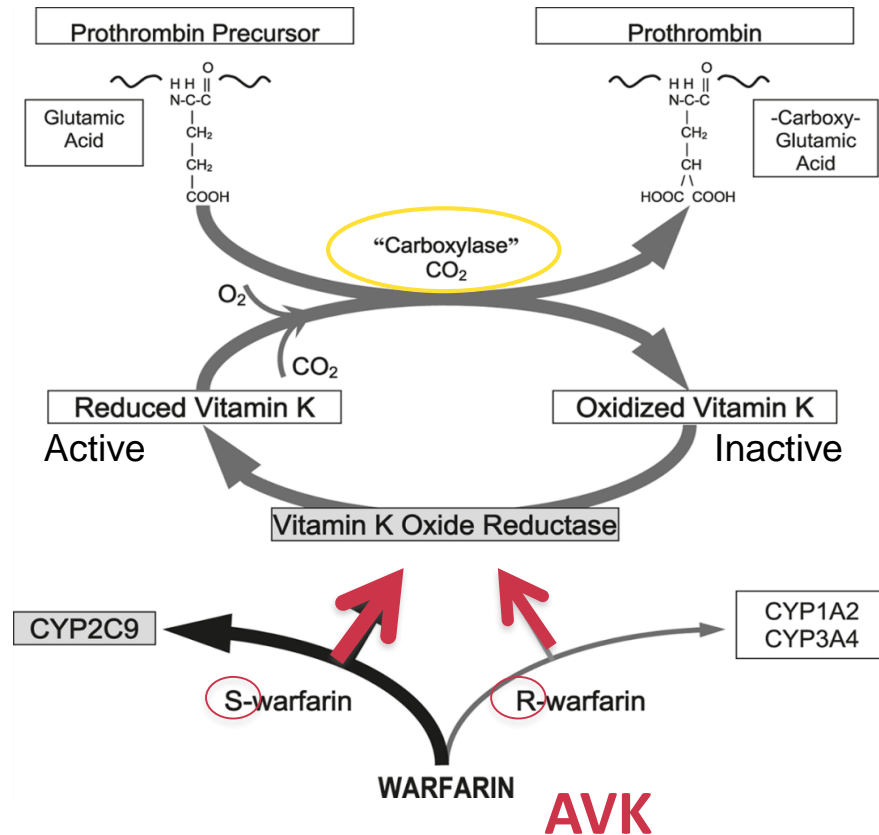
AVK

AOD

Antivitamine K

Facteurs II, VII, IX, X
Protéines C et S

Protéines fonctionnelles



- 5 -14 % HH graves / patient-année
- 1.2 % HHIC
- 0.8 % HH mortelles
- 1^{ère} cause hospitalisation < accident iatrogène

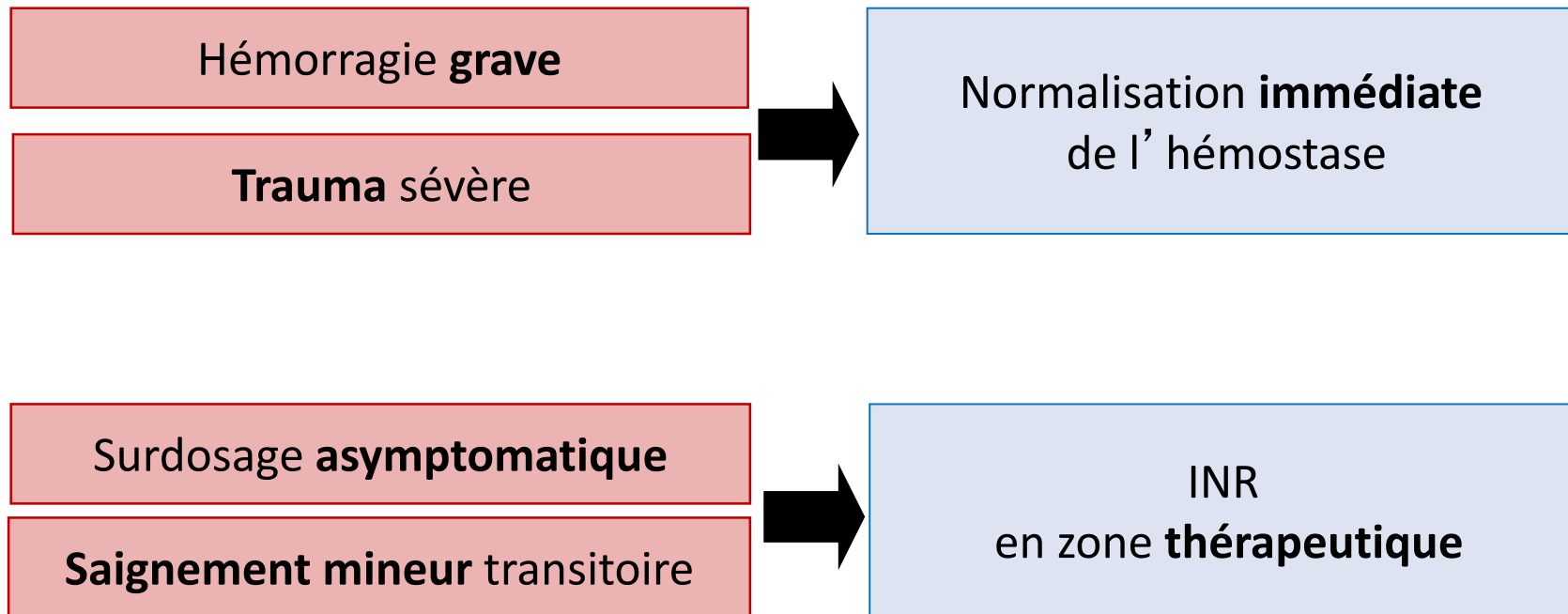
	RR
Sexe: F	0.57 (0.32-1.0)
Age: ≥ 70	2.1 (1.08-3.73)
INR actuel: ≥ 4.5	1.27 (0.18-8.63)
Début AC: ≤90j	11.85 (3.83-36.65)

Levine et al, chest 1992; 102:352s-63s
Pouyanne BMJ 2000 ; 320 : 1036
Linkins Ann Intern Med 2003;139:893-900

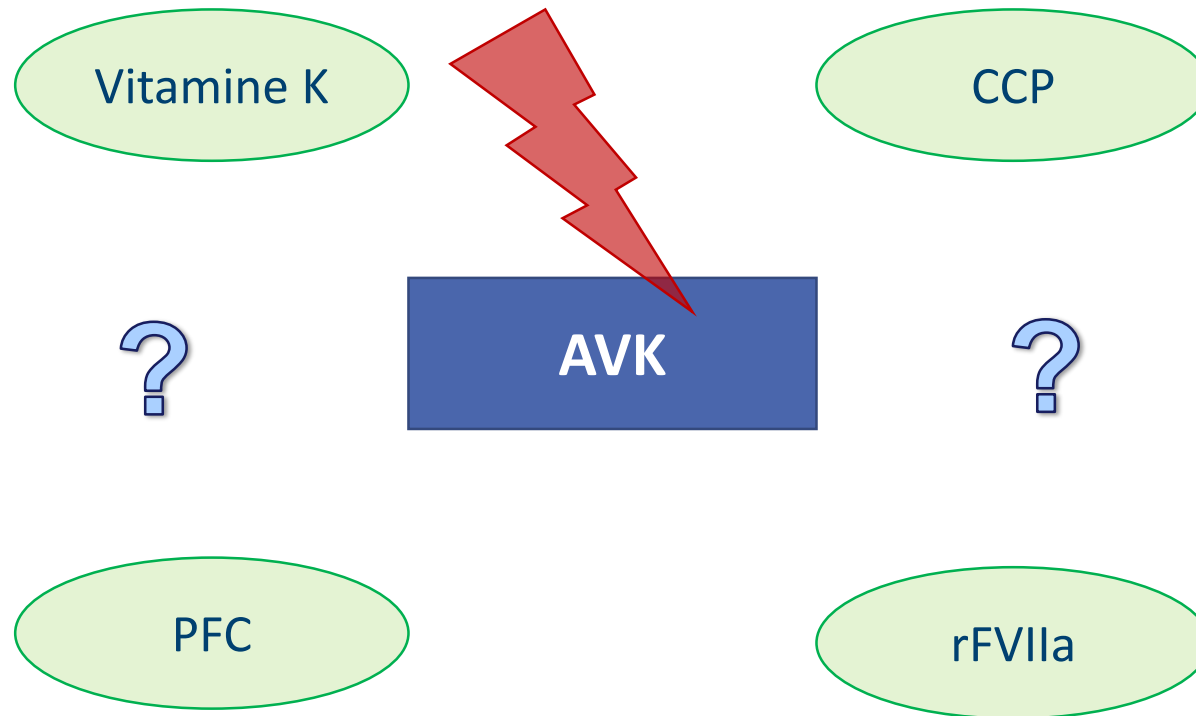
AVK

Molécule	Nom	Demi-vie (h)	Comprimés	Posologie moyenne quotidienne	Retour à la normale après arrêt
Acénocoumarol	MiniSintrom® Sintrom®	8-9	1mg 4mg	2-8 mg	1 à 2 j
Phenprocoumone	Marcoumar®	72-240	3mg	3-4 mg	7 à 10 j
Warfarine	Marevan® Coumadine®	35-45	5mg	4-10mg	3 à 5 j
Fluindione	Previscan®	31	20 mg	10-40mg	3 à 4 j

Objectifs de la réversion AVK



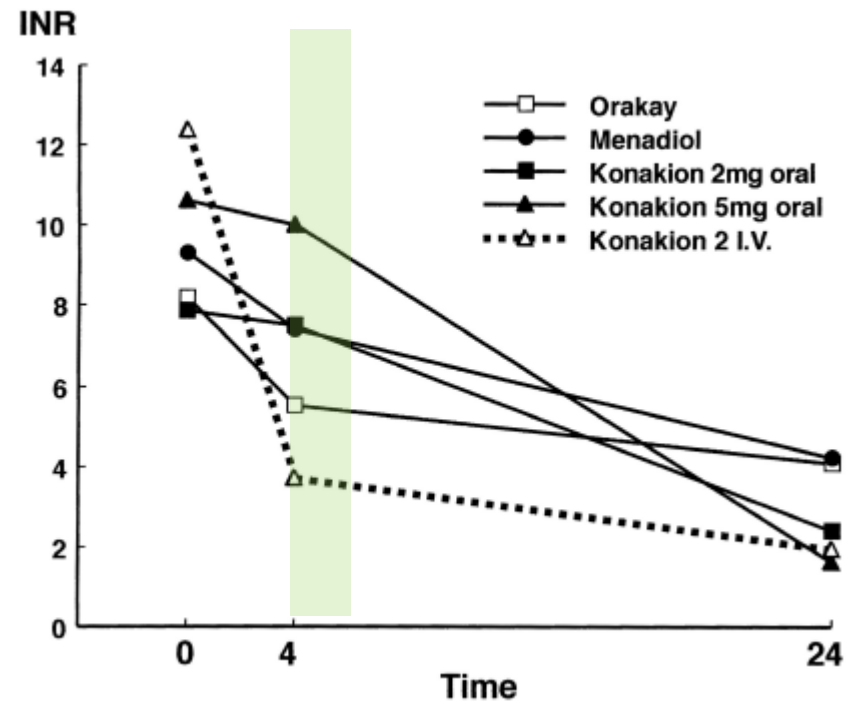
Moyens de réversion



Vitamine K

- Restaure synthèse facteurs K- dépendants (II, VII, IX, X)
- **IV** (lente) => diminution INR: **4-6h**
- PO: réversion plus lente => même % INR correct à 24h que IV
- SC et IM déconseillées

*Watson HG, et al .
Br J Haematol. 2001;115:145-9.*



Plasma frais congelé (PFC)

- Contient tous les facteurs de coagulation présents dans le sang
- Disponibilité ++
- Coût bas
- Temps de correction long jusqu'à 30h
- Risque de surcharge volémique
 - Dose adéquate : 15-30 ml/kg => 70kg: 1050-2100 ml
 - En pratique, dose 10-15ml/kg
- Nécessité compatibilité sanguine
- Temps de décongélation, temps d'administration long
- Risque d'allergie
- Risque infectieux

Concentré de complexe prothrombique (CCP)

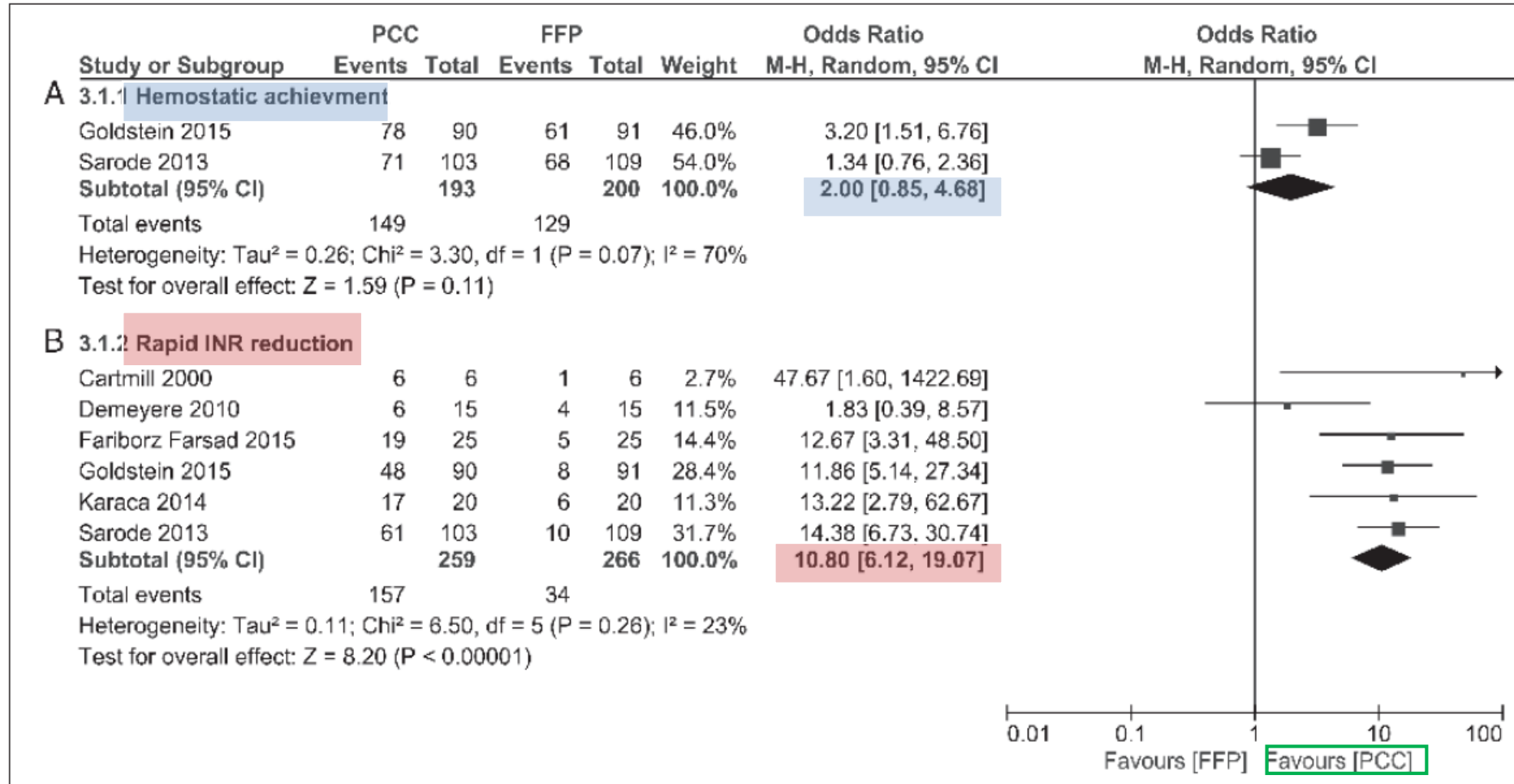
Contient des quantités variables de F II, VII, IX, X

Avantages

Préparation rapide, réversion rapide, petit volume, peu risque infection

Trade name	Dose								
	Factor II	Factor VII	Factor IX	Factor X	Protein C	Protein S	Protein Z	Antithrombin III	Heparin
3-factor products									
Bebulin ^a	100	<5	100	100	–	–	–	–	<0.15 ^b
Preconativ	83.3	–	100	83.3	–	–	–	–	–
Proplex-T	50	400	100	50	–	–	–	–	<1.5
Prothrombinex-HT	100	Low	100	100	–	–	–	5	40
Profilnine SD ^a	150	35	100	100	–	–	–	–	–
4-factor products									
Beriplex (Kcentra ^a)	106.9	55.1	100	141.4	120.7	86.2	124.1	2.1	1.7
Cofact	56–140	28–80	100	56–140	–	–	–	<0.6	–
Kaskadil	148	40	100	160	–	–	–	–	20
Octaplex	50–129	50–129	100	50–129	50–129	50–129	–	–	20–48

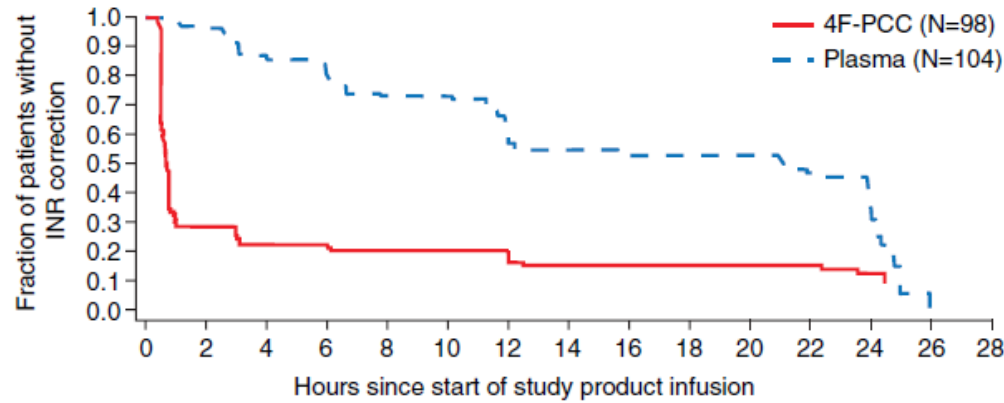
CCP vs PFC: efficacité



Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting With Major Bleeding

A Randomized, Plasma-Controlled, Phase IIIb Study

Sarode R, et al *Circulation*. 2013;128:1234–43.

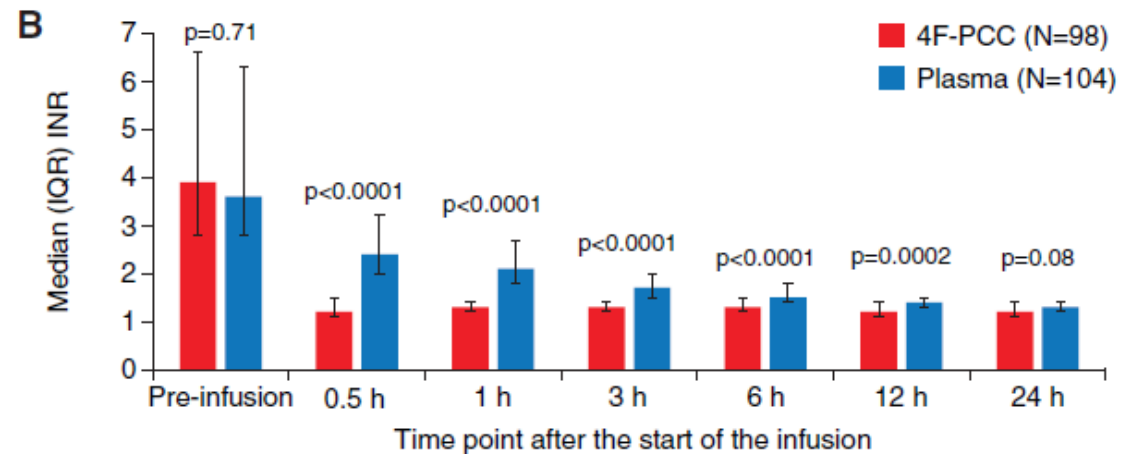


INR ≤ 1.3 en 1/2h

No. (%) of Patients [95% CI]

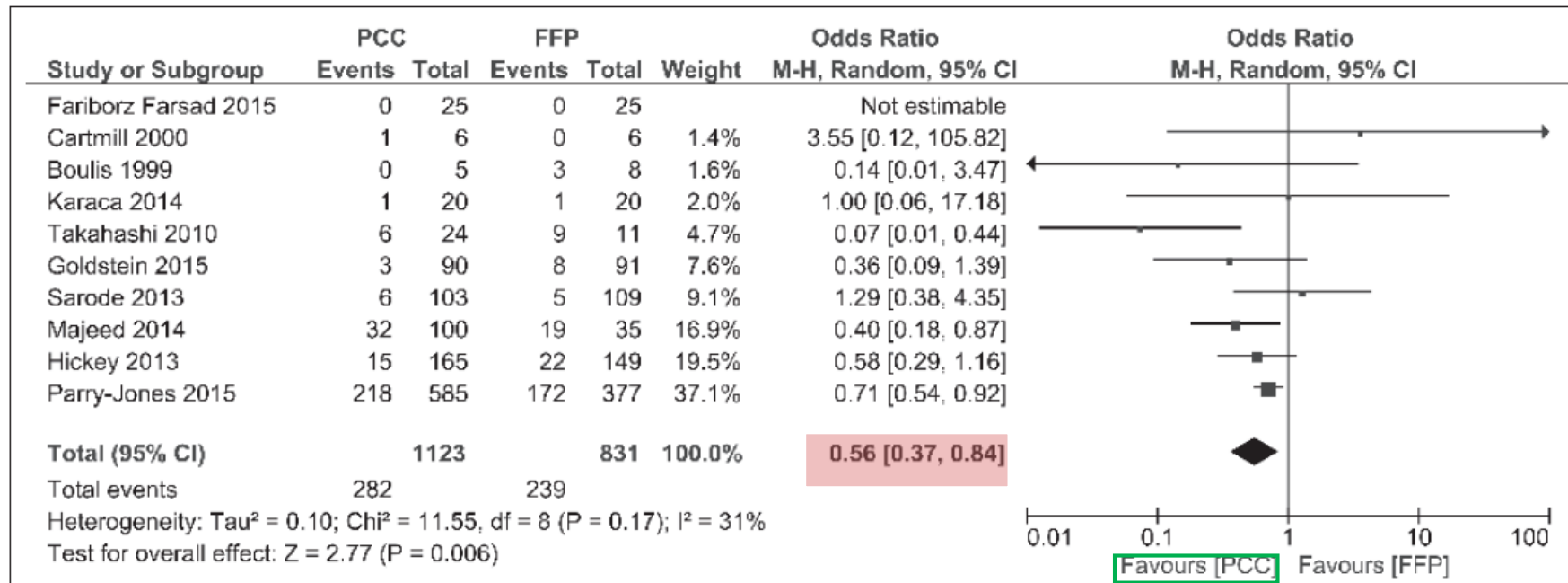
4F-PCC (n=98)	Plasma (n=104)
---------------	----------------

61 (62.2) [52.6 to 71.8]	10 (9.6) [3.9 to 15.3]
-----------------------------	---------------------------



CCP vs PFC: Mortalité*

* Toute cause confondue



CCP

Risque surcharge volémique plus faible :

OR 0.27 (0.13-0.58)

Risque thromboembolique identique :

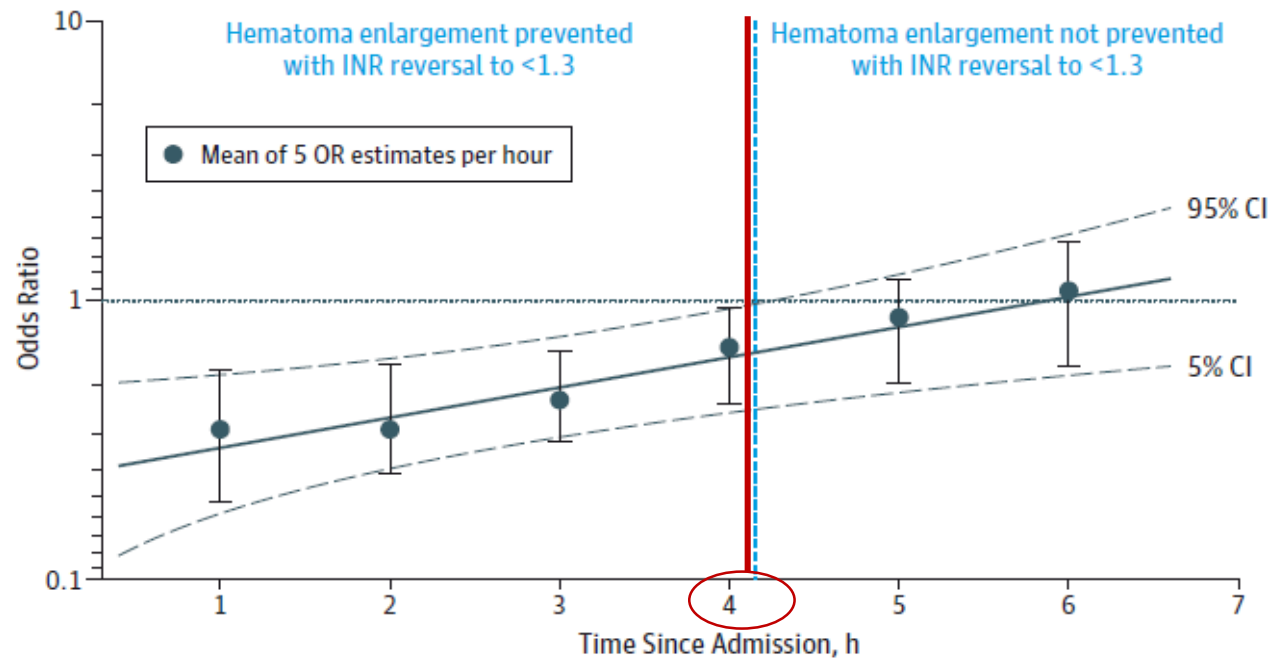
OR 0.91 (0.44-1.89)

Anticoagulant Reversal, Blood Pressure Levels, and Anticoagulant Resumption in Patients With Anticoagulation-Related Intracerebral Hemorrhage

Rétrospective, **HHIC** 1176 pts

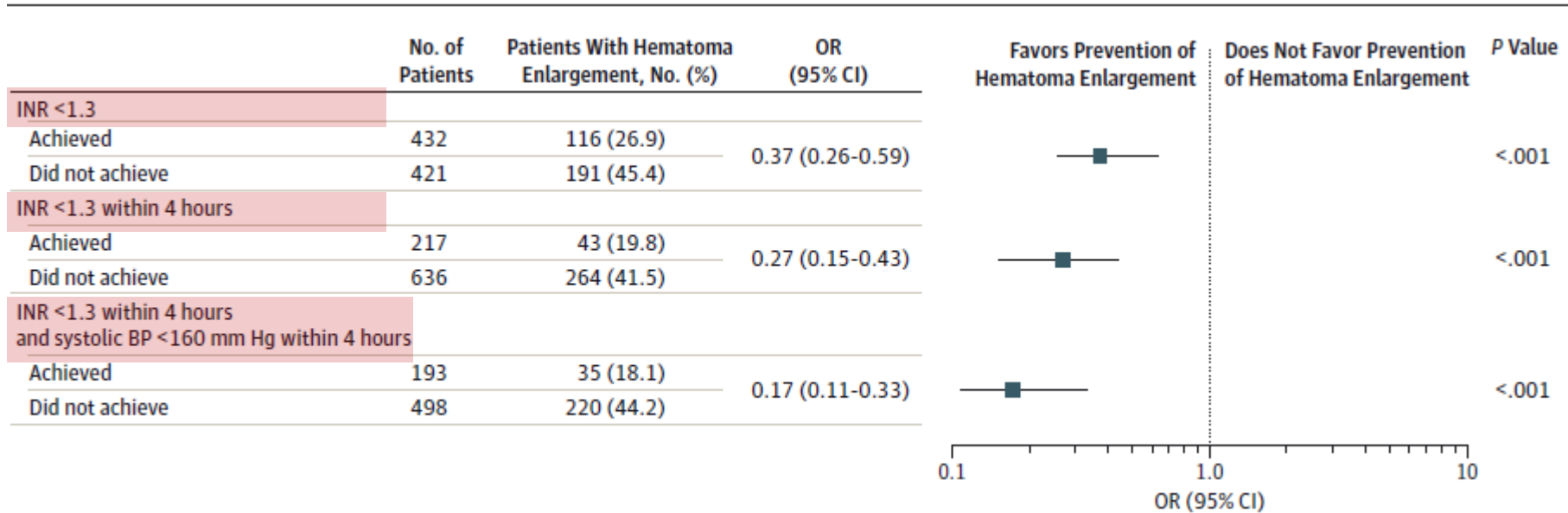
Kuramatsu JB, et al JAMA. 2015;313:824–36

Délai de réversion
INR < 1.3 dans 4h



Taux expansion HH **19.8%** vs **41.5%** ($p < .001$)

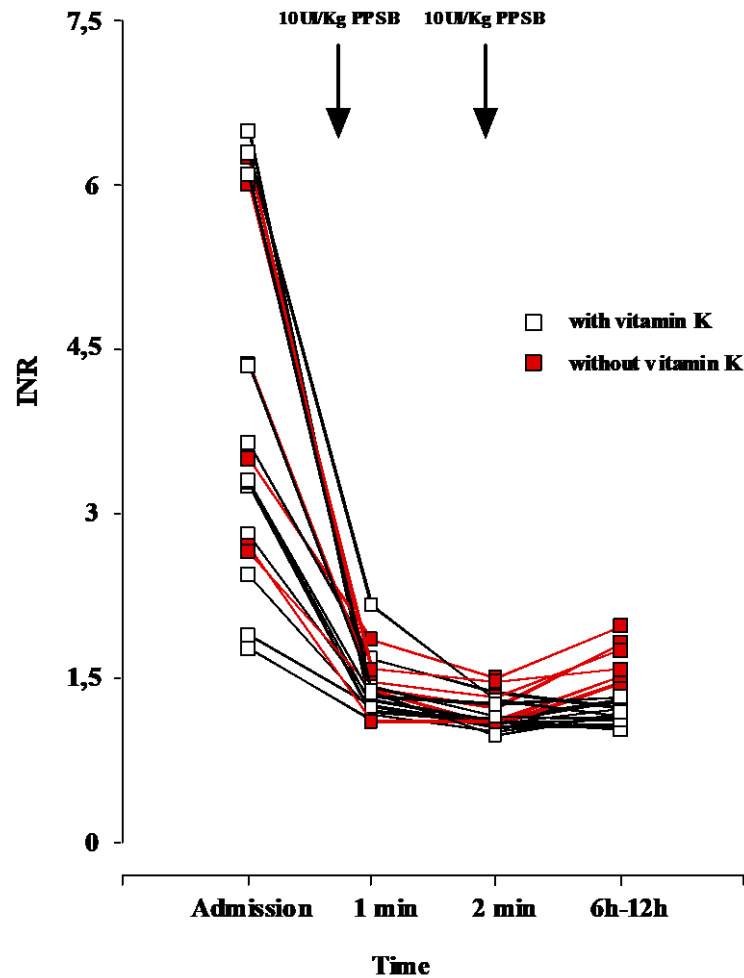
Délai et INR cible



Expansion de HH:

- INR cible = 1.3 pour HHIC
- Délai 4h => positionne CCP
- Contrôle TAS <160 mmHg

Relais CCP par Vit K



Ne pas oublier
- Vitamine K
- INR à H6

Vigué B et al Intens Care Med 2007

- Rebound patients who did not receive vitamin K within 4 h (57.1%)

Sin JH, et al J Crit Care. 2016 Dec;36:166-172

CCP selon poids et INR

A. Recommended dose of Cofact in ml to reach $INR \leq 2.1$.

Initial INR \ Body weight	7.5	5.9	4.8	4.2	3.6	3.3	3.0	2.8	2.6	2.5	2.3	2.2
50 kg	40	40	40	30	30	30	20	20	X	X	X	X
60 kg	50	50	40	40	30	30	30	20	X	X	X	X
70 kg	60	50	50	50	40	40	30	30	X	X	X	X
80 kg	60	60	60	50	50	40	40	30	X	X	X	X
90 kg	60	60	60	60	50	50	40	30	X	X	X	X
100 kg	60	60	60	60	60	50	40	40	X	X	X	X

B. Recommended dose of Cofact in ml to reach $INR \leq 1.5$.

Initial INR \ Body weight	7.5	5.9	4.8	4.2	3.6	3.3	3.0	2.8	2.6	2.5	2.3	2.2
50 kg	60	60	60	50	50	50	40	40	30	30	30	30
60 kg	80	70	70	60	60	60	50	50	40	40	40	30
70 kg	90	80	80	70	70	70	60	60	50	40	40	40
80 kg	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	50	40
90 kg	100	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	40
100 kg	100	100	100	100	100	90	90	80	70	70	60	50

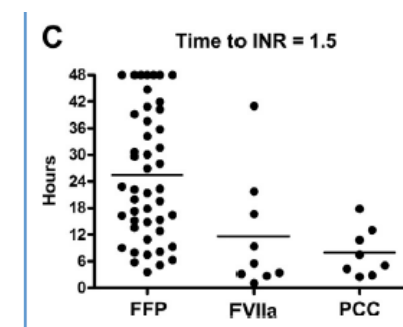
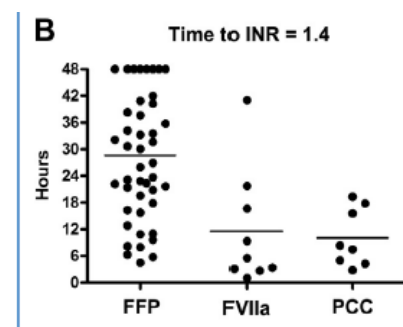
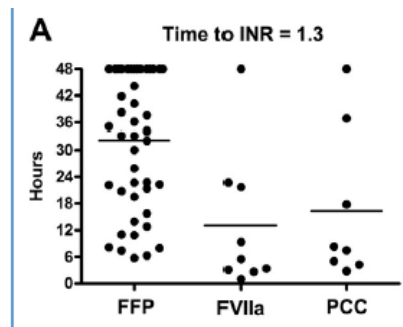
148 euros par flacon

Rapid Warfarin Reversal in the Setting of Intracranial Hemorrhage: A Comparison of Plasma, Recombinant Activated Factor VII, and Prothrombin Complex Concentrate

Woo CH, et al World Neurosurg. 2014;81:110–5.

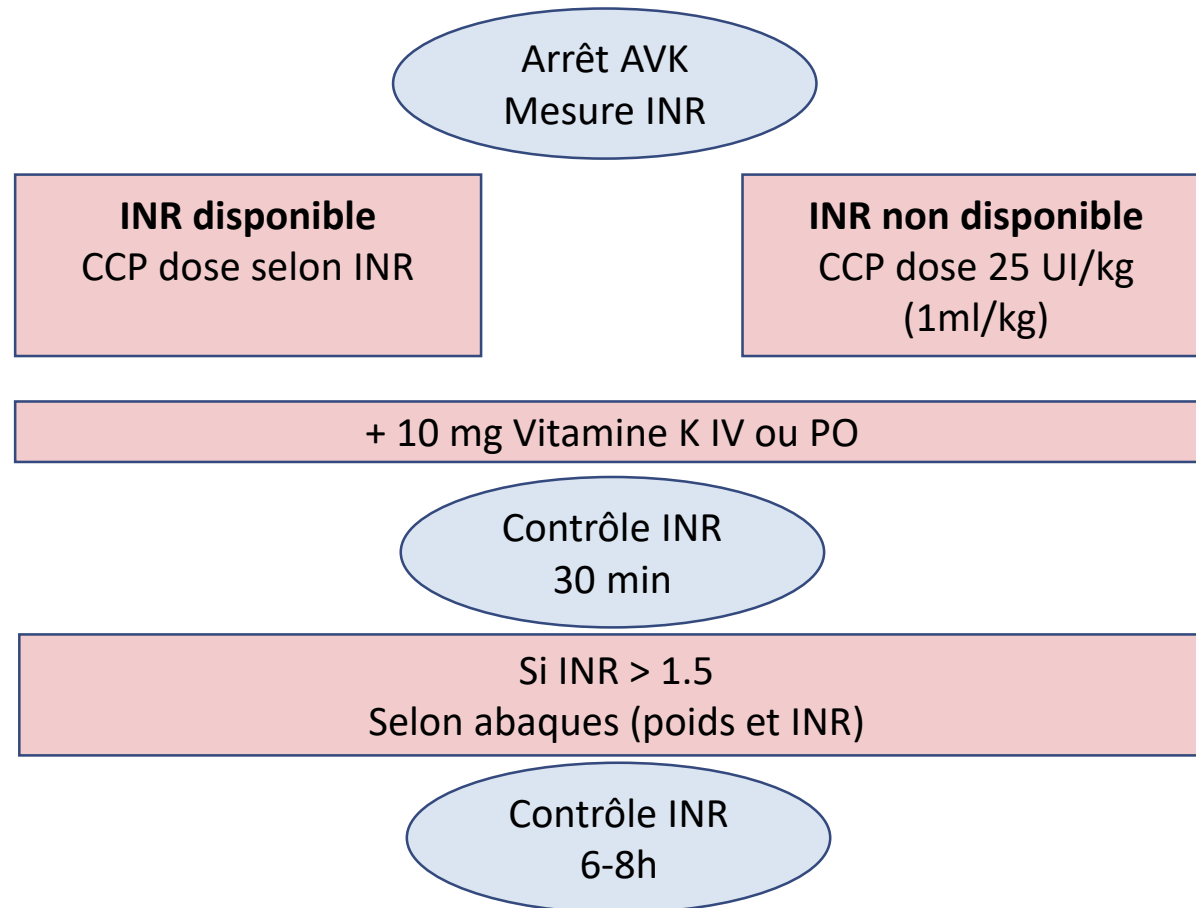
	FFP (n = 46)	FVIIa (n = 9)	PCC (n = 8)	P Value
Time to INR = 1.3, minutes	1933 ± 905	784 ± 926	980 ± 1021	<0.001*
Time to INR = 1.4, minutes	1718 ± 852	696 ± 785	603 ± 391	<0.001*
Time to INR = 1.5, minutes	1524 ± 878	696 ± 785	478 ± 328	<0.001*
Rebound (1.3 to ≥1.5)	0/31 (0%)	4/8 (50%)	0/7 (0%)	0.001†
Complications	1/46 (2%)	2/9 (22%)	0/8 (0%)	NS
Complication type	Rash (n = 1)	Pulmonary edema (n = 1); DIC (n = 1)	None	—
Cost*	\$784 ± \$483	\$11,787 ± \$2,740	\$3,209 ± \$829	

~500 euros EUR



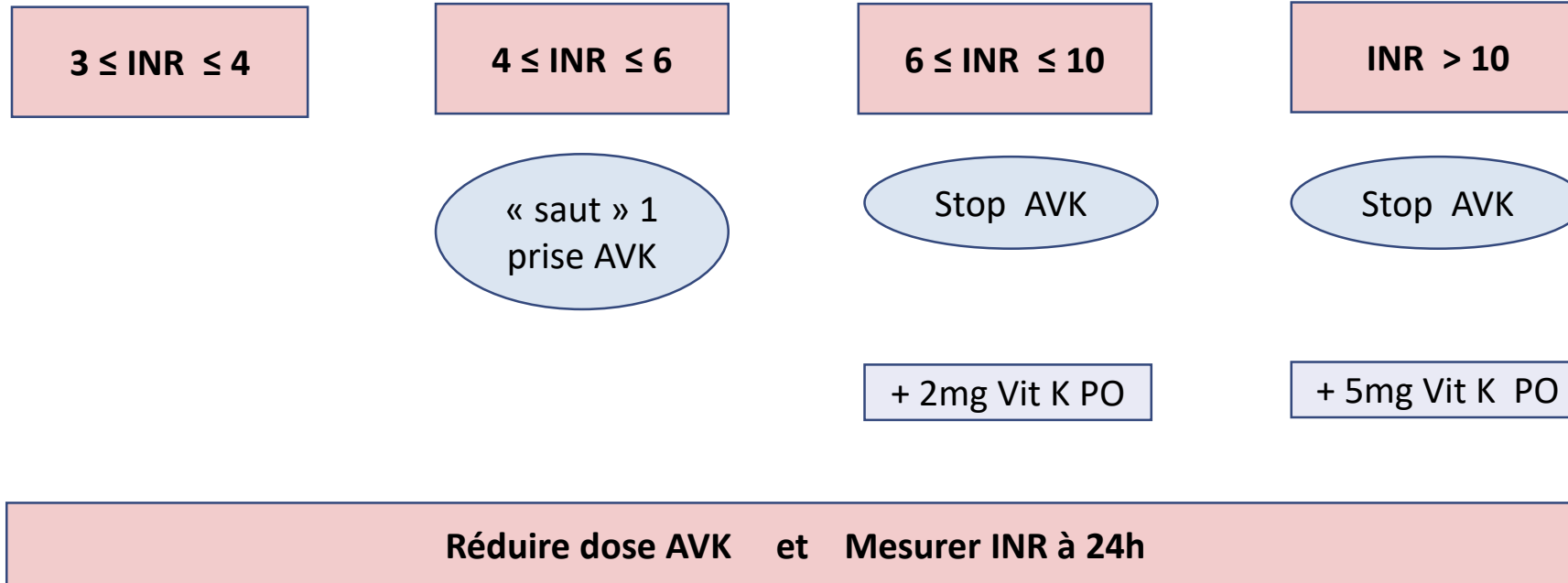
Hémorragie majeure

INR cible <1.5 et <1.3 dans les HHIC



Hémorragie mineure et Surdosage sans saignement

INR thérapeutique entre 2 -3



Hémorragie mineure et Surdosage sans saignement

INR thérapeutique ≥ 3

$4 \leq \text{INR} \leq 6$

$6 \leq \text{INR} \leq 10$

$\text{INR} > 10$

« saut » 1
prise AVK

Stop AVK

Pas de vit K
sans avis spécialisé

1-2 mg Vit K
+ avis spécialisé

Réduire dose AVK et Mesurer INR à 24h

Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study)

Tazarourte et al, Critical Care 2014,18:R81

- Cohorte prospective: 822 patients traité par AVK et HH majeures
- Recommandations: ≥ 20 UI/kg PCC et ≥ 5 mg Vitamine K < H+8 admission
- Non suivi des recommandations vs suivi

Mortalité 7 j	HR	P-valeur
Globale	2.2 [1.2-3.9]	0.011
HHIC	3,2 [1,5-6,8]	0.002

Stratégie thérapeutique conforme aux recommandations divise la mortalité par 3 pour HHIC

Hémorragie sous anticoagulant

Contrôler HH

Réversion

AVK

AOD

Anticoagulants oraux

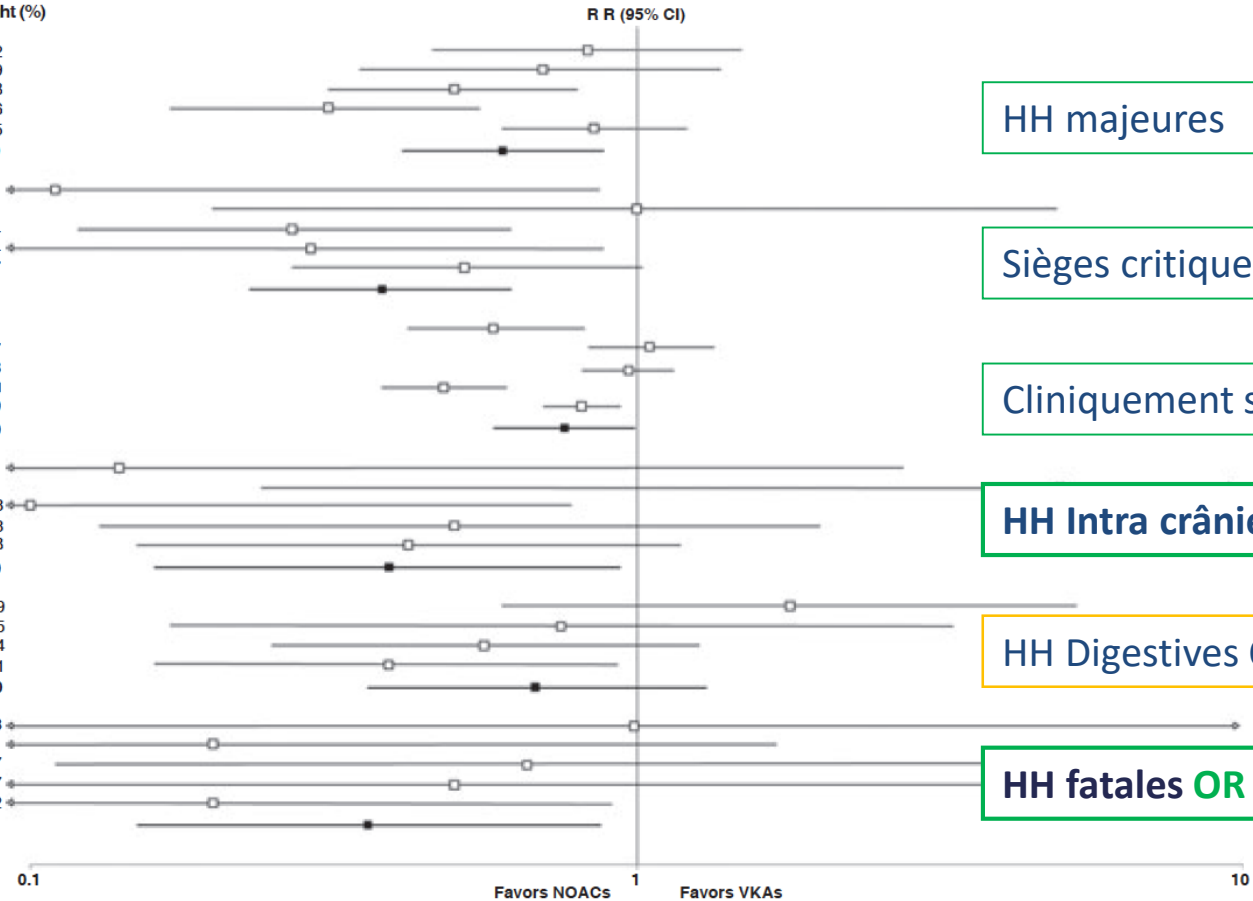
AOD		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Nom commercial		Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Cible		Ila	Xa	Xa	Xa
Dosage	Initial Entretien	HBPM ≥ 5j 150mg x2/j	15 mg x2/j pdt 3 sem. 20mg x1/j	10mg x2/j pdt 7 j 5mg x2/j	HBPM ≥ 5j 60 mg x1
Demi-vie (h)		14-17	7-11	9-14	9-11
Excrétion		80% Rénale	33% Rénale	25% Rénale	35-50 % Rénale
			66% Foie (½urines; ½ bile)	75% Intestin	
Métabolisme		UGT	CYP 3A4/A5/2J2	CYP 3A4/A5	CYP3A4
Transporteur		P-gp	P-gp/BCRP	P-gp/BCRP	P-gp
Antidote		Idarucizumab	Andexanet α	Andexanet α	Andexanet α

Sécurité

Meta-analyses dans la MVTE



Outcome Study	R R	Lower limit	Upper limit	Weight (%)
Major bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	0.83	0.46	1.49	18.2
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.70	0.35	1.38	15.9
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.50	0.31	0.80	21.8
Amplify (apixaban)	0.31	0.17	0.55	18.6
Hokusai (edoxaban)	0.85	0.60	1.21	25.5
Subtotal ($I^2 = 62\%$, $P = 0.03$)	0.60	0.41	0.88	100
Non-fatal bleeding at a critical site				
Re-Cover (dabigatran)	0.11	0.01	0.87	5.5
Einstein-DVT (rivaroxaban)	1.00	0.20	4.93	9.0
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.27	0.12	0.62	28.4
Amplify (apixaban)	0.29	0.09	0.87	17.4
Hokusai (edoxaban)	0.52	0.27	1.02	39.7
Subtotal ($I^2 = 13\%$, $P = 0.33$)	0.38	0.23	0.62	100
Clinically relevant non-major bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	0.58	0.42	0.82	17.1
Einstein-DVT (rivaroxaban)	1.05	0.83	1.34	19.7
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.97	0.81	1.15	21.3
Amplify (apixaban)	0.48	0.38	0.61	20.0
Hokusai (edoxaban)	0.81	0.70	0.94	21.9
Subtotal ($I^2 = 88\%$, $P < 0.001$)	0.76	0.58	0.99	100
Non-fatal intracranial bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	0.14	0.01	2.75	8.0
Einstein-DVT (rivaroxaban)	4.98	0.24	103.65	7.7
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.10	0.01	0.78	15.3
Amplify (apixaban)	0.50	0.13	2.01	28.3
Hokusai (edoxaban)	0.42	0.15	1.18	40.8
Subtotal ($I^2 = 20\%$, $P = 0.29$)	0.39	0.16	0.94	100
Major gastrointestinal bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	1.79	0.60	5.33	22.9
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.75	0.17	3.33	14.5
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.56	0.25	1.27	32.4
Amplify (apixaban)	0.39	0.16	0.93	30.1
Subtotal ($I^2 = 37\%$, $P = 0.19$)	0.68	0.36	1.30	100
Fatal bleeding				
Re-Cover (dabigatran)	0.99	0.06	15.88	10.3
Einstein-DVT (rivaroxaban)	0.20	0.02	1.70	17.1
Einstein-PE (rivaroxaban)	0.66	0.11	3.97	24.7
Amplify (apixaban)	0.50	0.05	5.54	13.7
Hokusai (edoxaban)	0.20	0.04	0.91	34.2
Subtotal ($I^2 = 0\%$, $P = 0.75$)	0.36	0.15	0.87	100



HH majeures **OR 0.60** [0.41-0.68]

Sièges critiques **OR 0.38** [0.23-0.62]

Cliniquement signif **OR 0.76** [0.58-0.99]

HH Intra crâniennes **OR 0.39** [0.16-0.94]

HH Digestives **OR 0.68** [0.36-1.30]

HH fatales **OR 0.36** [0.15-0.87]

Réduction non spécifique de la concentration AOD

- **Diminuer l'absorption: charbon de bois**

- Dabigatran et Anti-Xa
- Dans les 2-4 h post ingestion

- **Favoriser l'élimination: Dialyse**

- **Dabigatran : oui en théorie**

Animal : \searrow de 75-80% après une heure de dialyse

CC : - Elimination de 68% du Dabigatran après 4 h chez un patient IRC

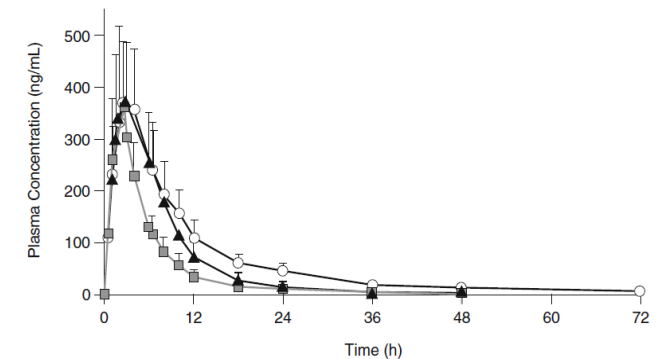
- Suppression de l'effet anticoagulant pour une chirurgie urgente

- **Rivaroxaban et apixaban : NON**

- Hémodiafiltration sur colonne de charbon ?

- **Edoxaban : ?**

Wang et al Am J Cardiovasc Drugs (2014) 14:147–154
Kaatz et al, Am. J. Hematol. 87:S141–S145, 2012.



Lange et al. ASH 2012 Abstr 120
Strangier et al. Clin Pharmacokinet 2010
Wanek et al. Ann Pharmacother 2012
Warkentin et al. Blood 2012

CCP: Concentrés de complexes prothrombiniques

- « 3 facteurs » : II, IX, X et faible qté de VII
 - Prothrombinex-HT®, Profilnine®, et BEBULIN®
 - « 4 facteurs » : II, VII, IX, X
 - Kanokad®, Beriplex®, Octaplex®, Proplex T® et Cofact®
 - II, IX, X et PC partiellement activés et VII activé
 - FEIBA®
-
- Données éparses essentiellement in vitro, ex vivo ou sur modèle animal
 - Résultats parfois partiellement contradictoires (variabilité des tests de référence)
 - Facteur activés ou non : effet starter ?
- Efficacité partielle ?

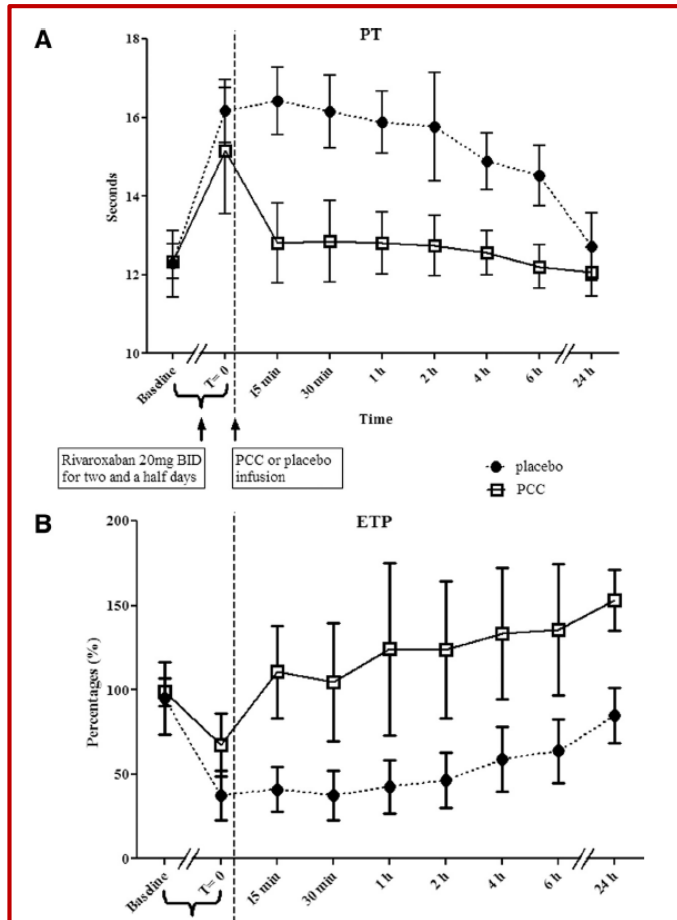
Vascular Medicine

Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate

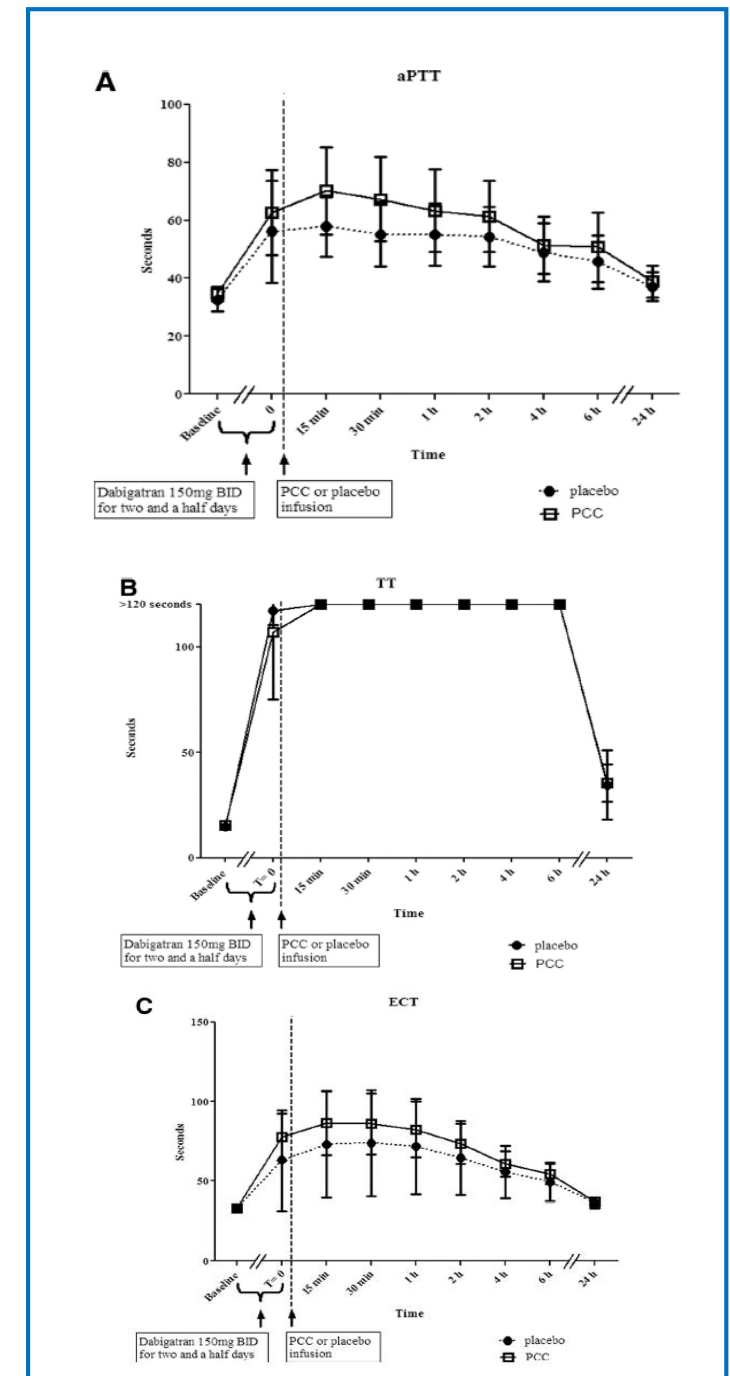
A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects

Elise S. Eerenberg, MD; Pieter W. Kamphuisen, MD; Meertien K. Sijpkens, BSc;
Joost C. Meijers, PhD; Harry R. Buller, MD; Marcel Levi, MD

Circulation. 2011;124:1573-1579.



- Etude randomisée, double-aveugle
- 12 H volontaires
- Rivaroxaban 20 mg x1
ou Dabigatran 150 mgx2
- CCP 50 IU/kg vs Sérum physio.



Management of direct factor Xa inhibitor–related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis

Siavash Piran,^{1,2} Rasha Khatib,³ Sam Schulman,^{1,2,4} Ammar Majeed,⁴ Anne Holbrook,⁵ Daniel M. Witt,⁶ Wojtek Wiercioch,² Holger J. Schünemann,^{2,7} and Robby Nieuwlaat²

- Pas étude comparative
- 10 séries de cas : total de 340 patients
- PCC pour gérer HH graves

	%
PEC effective < ISTH	69 (61-76)
PEC effective < Subjective	77 (63-92)
Décès	16
Evénements thromboemboliques	4

Registre GIHP-AOD

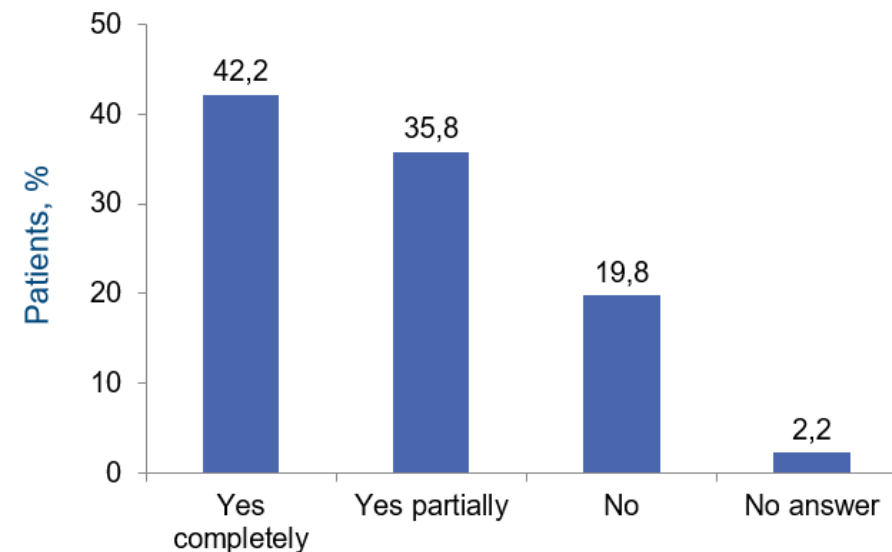


	All N=732
Spontaneous bleeding n (%)	580 (79.2%)
Site	
Gastrointestinal	212 (36.6%)
Intracranial	141 (24.3%)
Intramuscular/Skin	59 (10.2%)
Epistaxis	53 (9.1%)
Hematuria	40 (6.9%)
Hemoptysis	23 (4.0%)
Bleeding related to trauma	150 (20.5%)
Multiple trauma	42 (28.2%)
Head trauma	102 (68.5%)
Unknown	5 (3.4%)
Major bleeding (according to ISTH criteria)	538 (73.5%)

Traitement par PCC

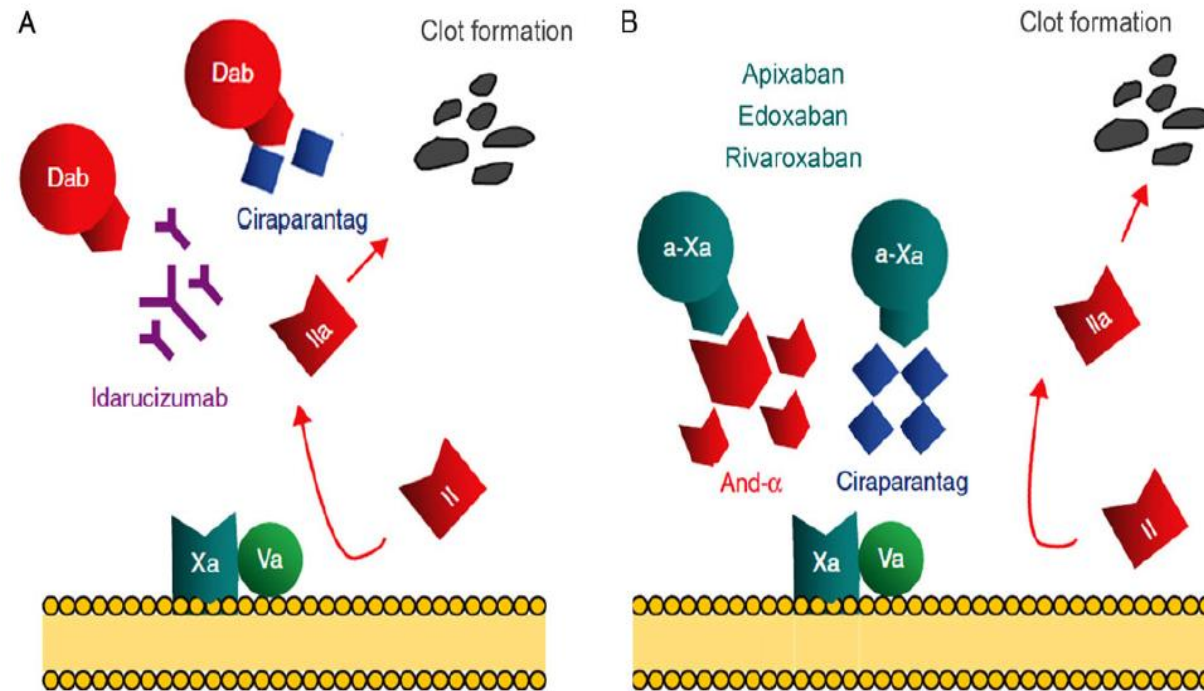
- 28% des HH
- 57 % des HHIC- cervicales

“Did the bleeding stop after administration of these clotting factors?”



Antidotes spécifiques

Praxbind



Andexanet

Ciraparantag

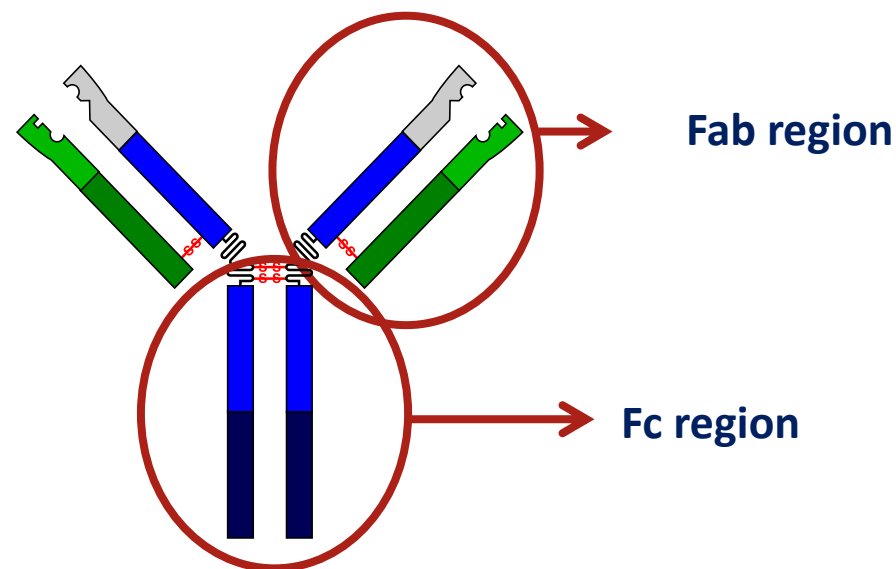
Praxbind® = antidote anti IIa



Idarucizumab
fragment Fab d'AC humanisé
dirigé contre le dabigatran

Se lie au Dabigatran
affinité ~ 350 x plus puissante que
celle du Dabigatran pour la thrombine

1 flacon = 2,5g
Dose = 2 bolus 2,5 g = 5 g
Prix = 2.687 euros/2 flacons



van Ryn J. AHA 2012; presentation 9928

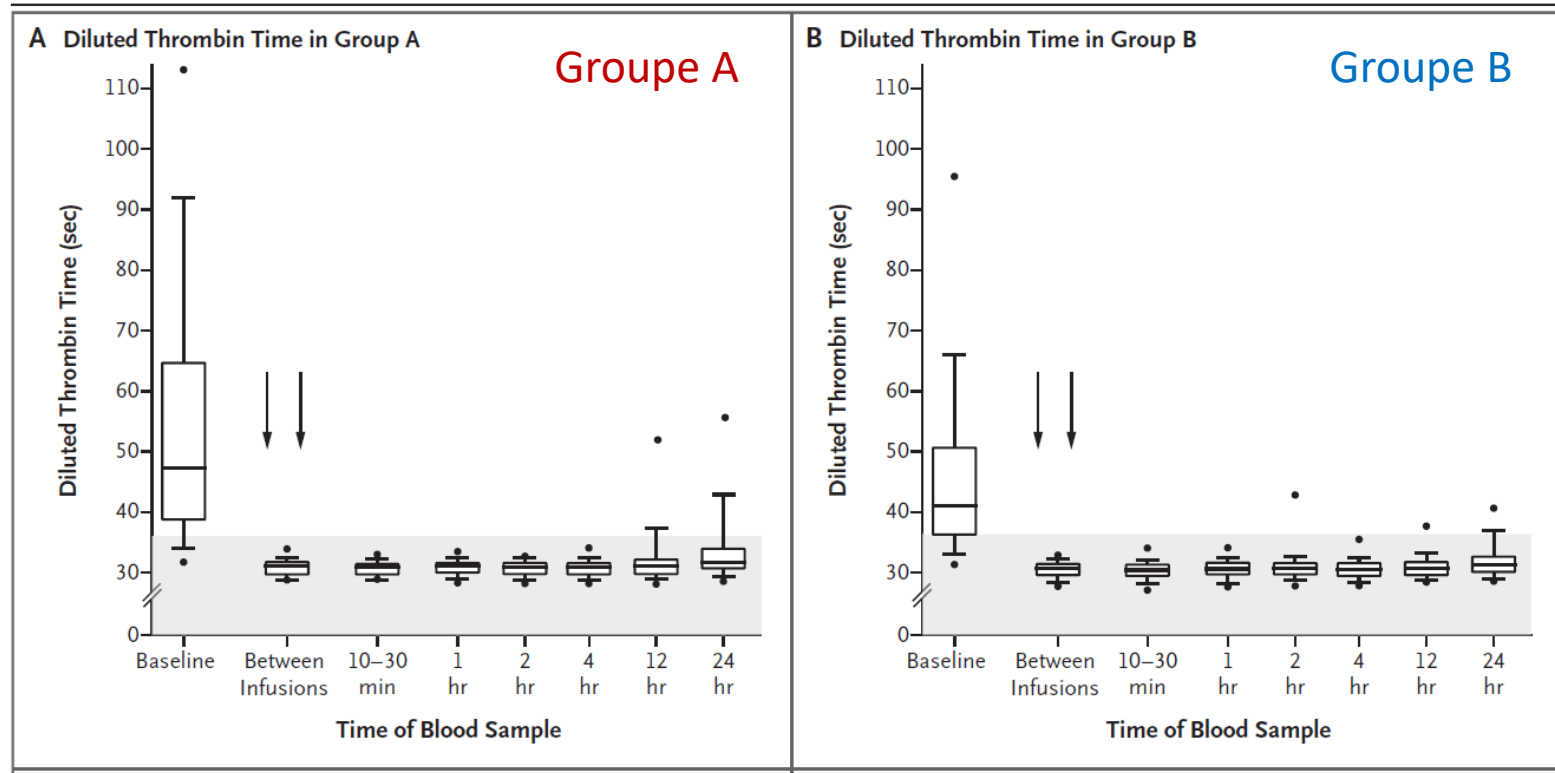
Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis

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

- Délai réversion: **2,5h**
- Délai procédure : **1,6h**
- Hémostase normale **100%** et **93.4%**
- J+90:
 - ETE **6.3%** et **7.4%**
 - Mortalité **18.8%** and **18.9%**

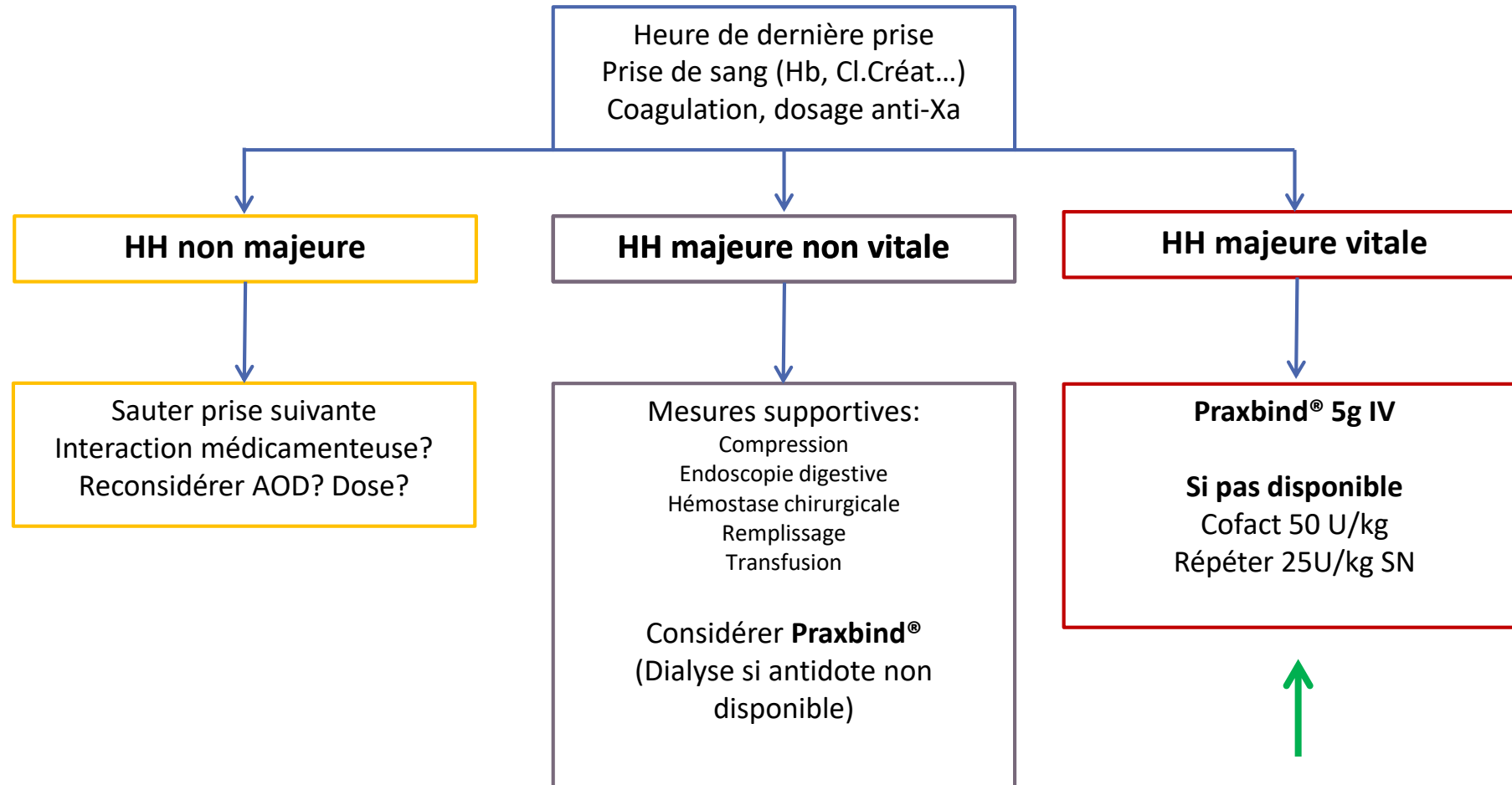
- Cohorte prospective
- 2x2,5g IV Idarucizumab
- HH graves (**Groupe A**) = 301 pts
- Procédures urgentes (**groupe B**)= 202 pts

Pollack et al. N Engl J Med 2017;377:431-41.



Gestion des hémorragies sous Anti IIa direct

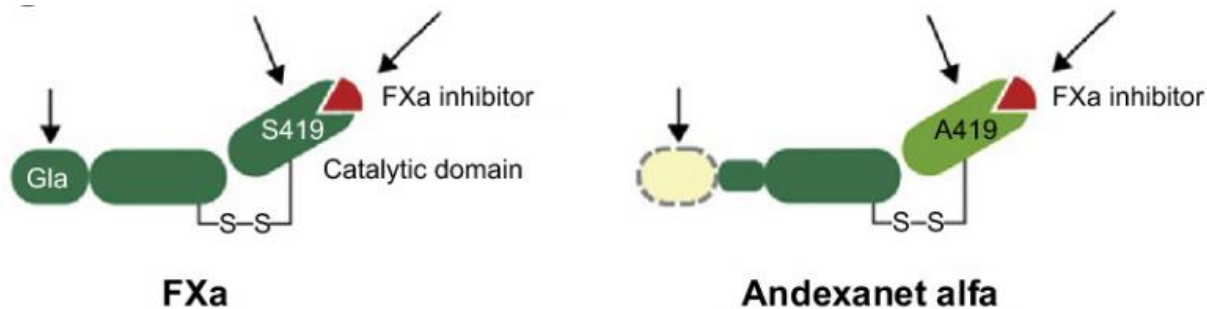
(Dabigatran®)



Andexanet alfa : antidote des anti- Xa

- Anticorps recombinant humain modifié du facteur Xa inactif (sans activité catalytique)
- Se lie avec une haute affinité au site actif des anti-Xa

- “Low dose”: Apixaban/ Rivaroxaban > 7h
 - Bolus 400 mg en 15 minutes
 - Perfusion continue 480 mg en 2h
 - **\$27 500**
- “High dose”: Enoxaparin/ Edoxaban/ Rivaroxaban < 7h
 - Bolus 800 mg en 30 minutes
 - Perfusion continue 960 mg en 2h
 - **\$49 500**



Pas de remboursement en B

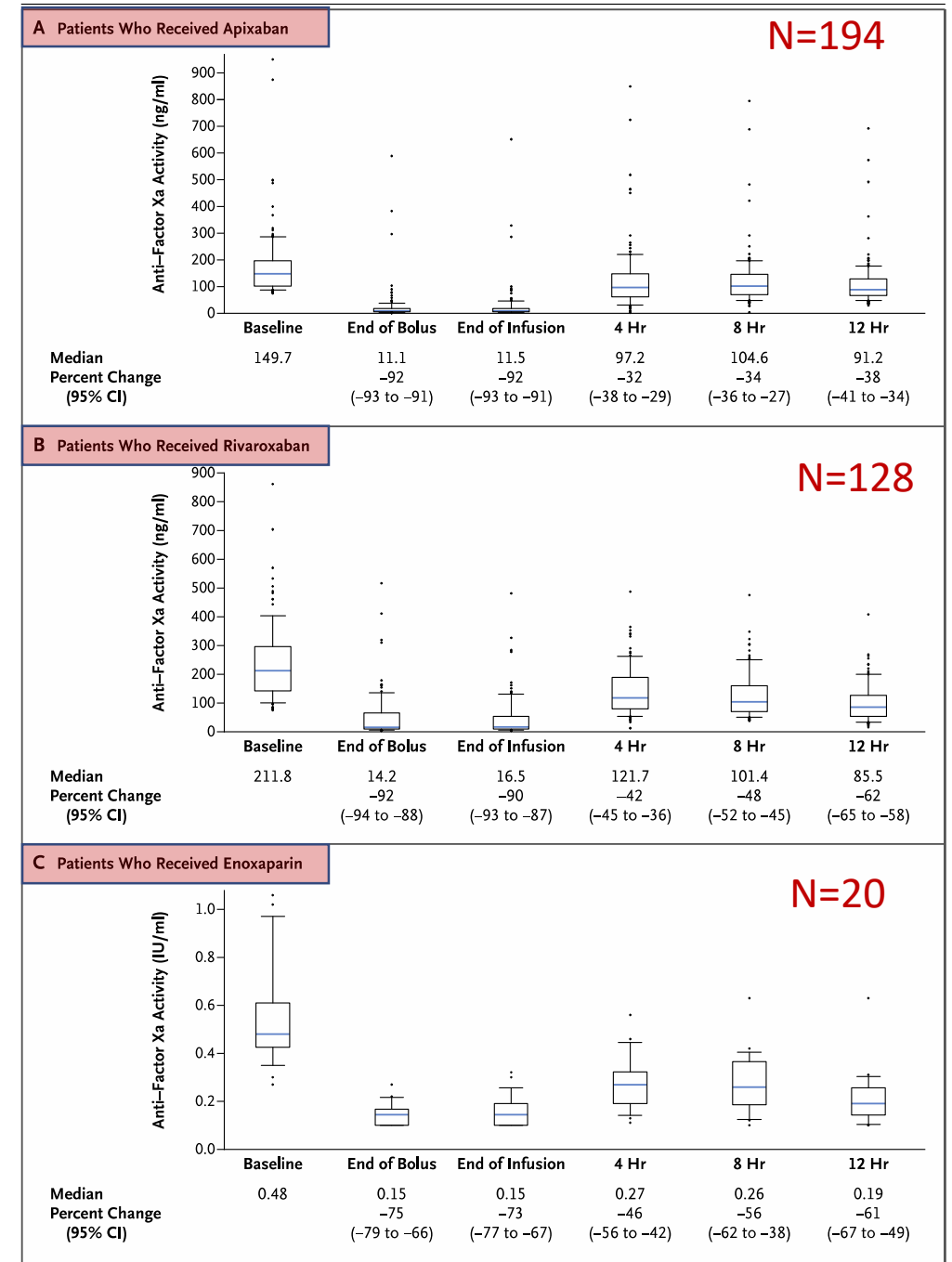
ORIGINAL ARTICLE

Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

S.J. Connolly, M. Crowther, J.W. Eikelboom, C.M. Gibson, J.T. Curnutte, J.H. Lawrence, P. Yue, M.D. Bronson, G. Lu, P.B. Conley, P. Verhamme, J. Schmidt, S. Middeldorp, A.T. Cohen, J. Beyer-Westendorf, P. Albaladejo, J. Lopez-Sendon, A.M. Demchuk, D.J. Pallin, M. Concha, S. Goodman, J. Leeds, S. Souza, D.M. Siegal, E. Zotova, B. Meeks, S. Ahmad, J. Nakamya, and T.J. Milling, Jr., for the ANNEXA-4 Investigators*

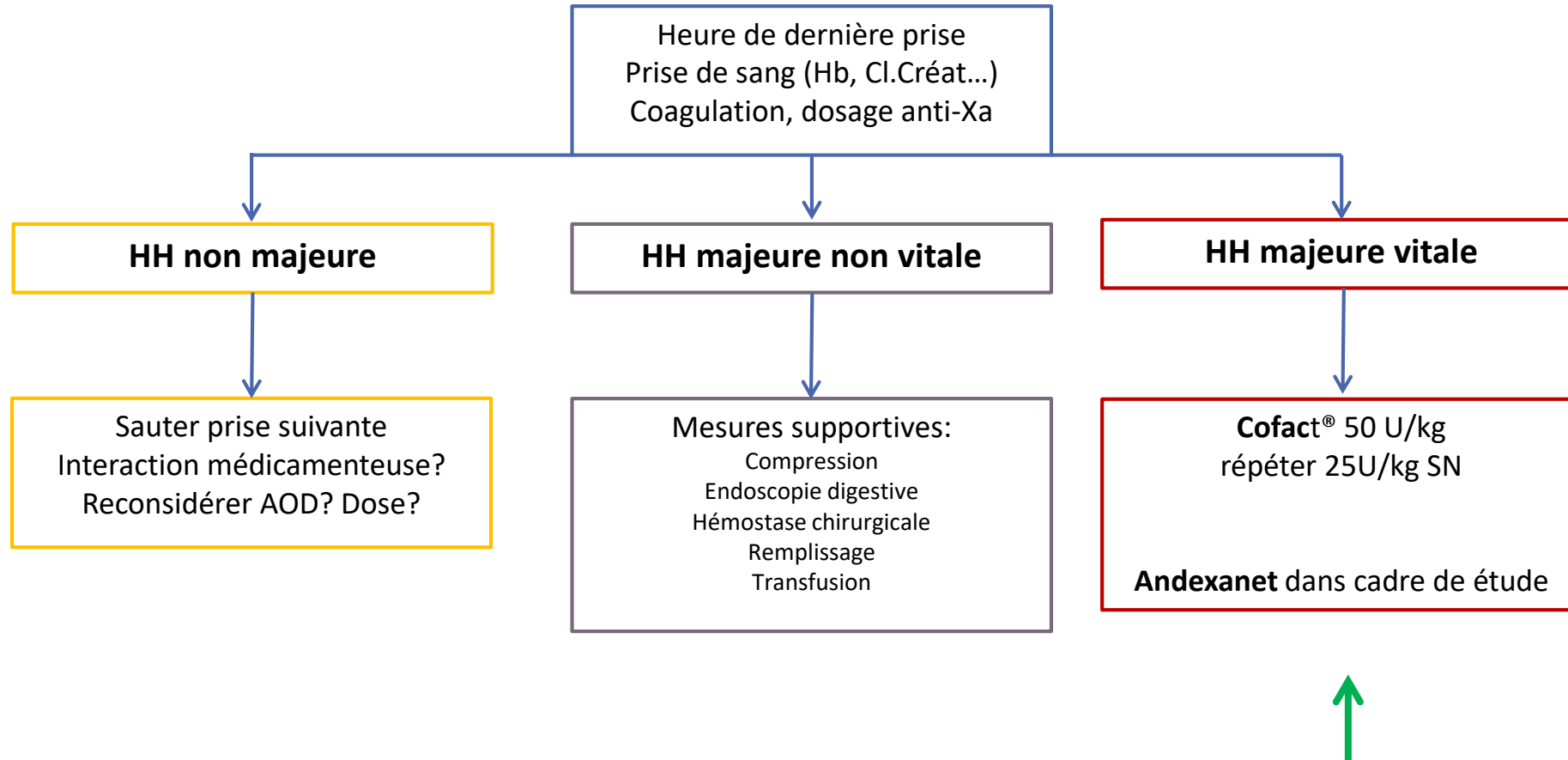
NEJM 2019; 380; 1326-1335

- Cohorte prospective
- 352 patients HH majeures
- Andexanet : 1 bolus puis 2h de perfusion
- Réduction activité anti Xa 92%
- Hémostase bonne- excellente 82%
- J + 30 days
 - ETE 10%
 - Mortalité 14%



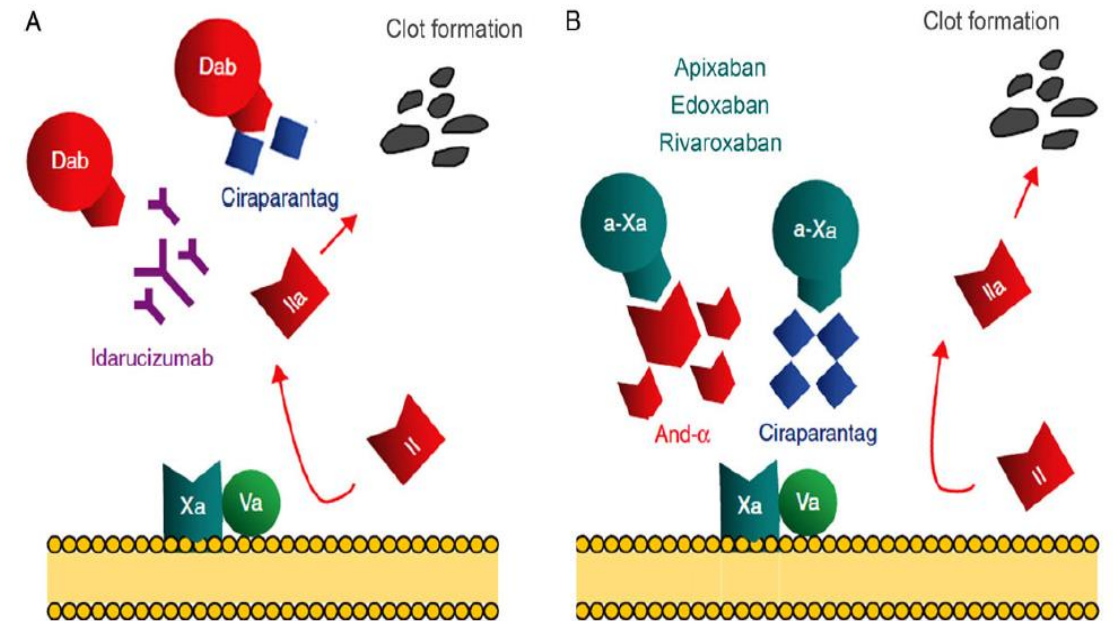
Gestion des hémorragies sous Anti Xa direct

(Xarelto[®], Eliquis[®], Lixiana[®])



Ciraparantag.... l'avenir?

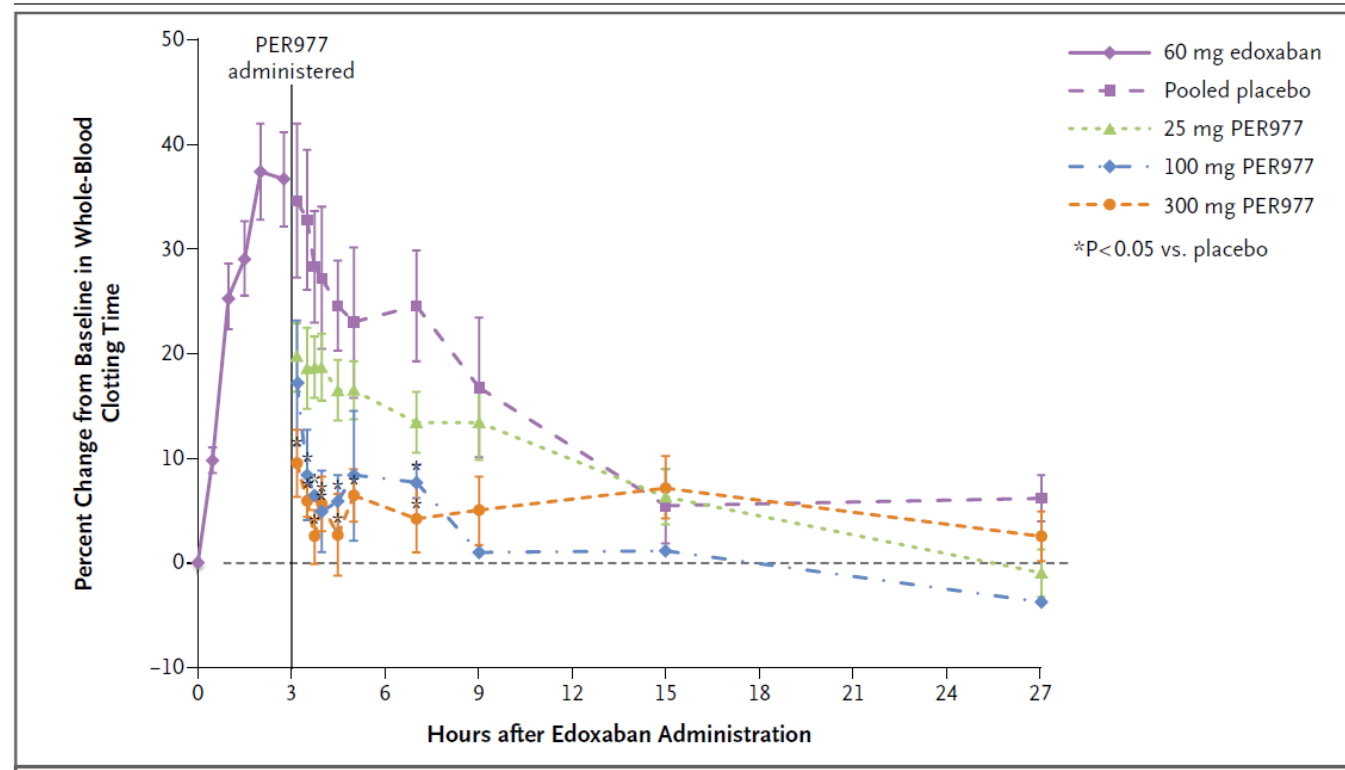
- Se lie et inhibe héparines et AOD
- Action rapide
- ½ vie courte
- Antidote universel?



Use of PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban



- Etudes randomisées double aveugle
- 80 volontaires humains
- Edoxaban (60 mg) / Enoxaparine 1,5 mg/kg
- Ciraparantag (100 - 300 mg) vs Placebo.
- Correction de coagulation en **10 to 30 min**
- Durée de effet entre 16-24h
- Pas d'évidence d'activité procoagulante
- Nécessité essais cliniques



Problème- Méthodologie



- Les études cliniques concernant Idarucizumab et Andexanet α sont des cohortes à 1 bras
- Pas de groupe contrôle, pas de randomisation
- Pas de comparaison de efficacité hémostatique
 - vs placebo
 - vs agent de réversion non spécifique (CCP)
- **Besoin d'études randomisées, double aveugle comparaison antidotes spécifiques vs agents non spécifiques**

ANNEXA-I



Etude en cours Phase 4

NCT03661528

- Essai clinique **randomisé, contrôlé**, multicentrique
 - Efficacité et sécurité de **Andexanet** versus traitement classique (PCC)
 - Patients avec HHIC sous anticoagulant direct oral
 - Délai 6h d'apparition des symptômes et 15 h de l'administration AOD
 - Inclusions: 900 patients
- Fin des inclusions en 2022- résultats en 2023?

Messages clefs

- Hémorragie et anticoagulant = iatrogénie fréquente et grave
- Risque plus faible avec les traitements « récents » / HNF – AVK
- Importance de l'anamnèse et clinique => **stratification de la gravité**
- Prise en charge à la fois **étiologique** et **symptomatique**
- Prise en charge qui se précise :
 - Acide tranexamique
 - CCP
 - Idarucizumab / (Andexanet α)
- Importance d'une **procédure locale** validée (multidisciplinaire)