



# **Gestion des accidents hémorragiques liés aux anticoagulants oraux**

Dr MOUNIER Bérenger  
Urgences Adultes CHU Saint-Etienne

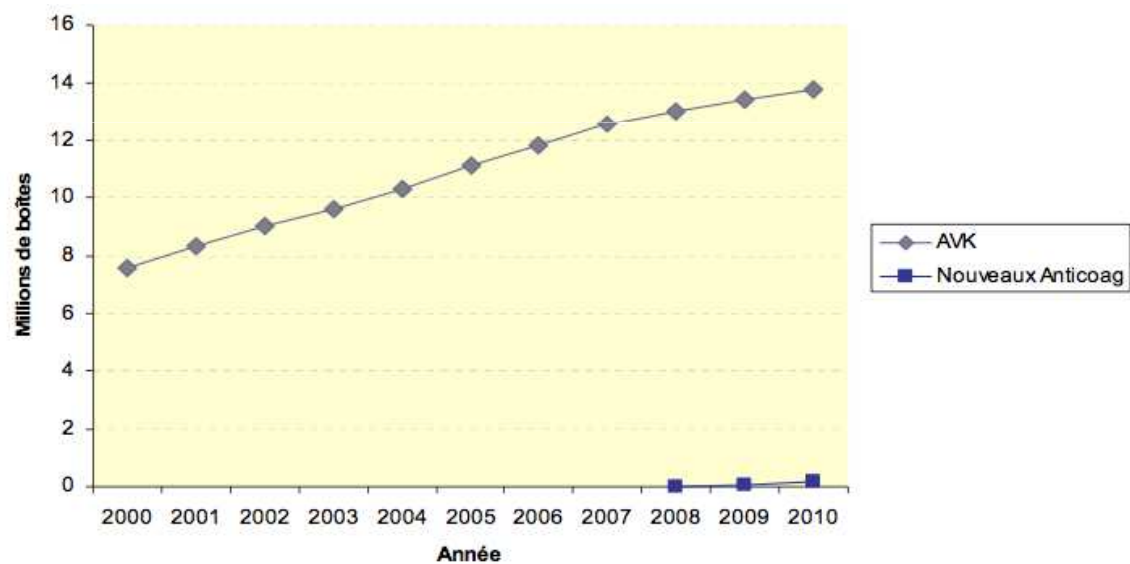
Journée de médecine d'urgence  
Mardi 15 avril 2014

## **Les anticoagulants oraux**

- Modifications des pratiques
- Faciles d'utilisation
- Délai d'action rapide
- Pas de surveillance biologique simple spécifique
- Bénéfice / risque établi
- Pas d'antidote spécifique disponible

# Les anticoagulants oraux

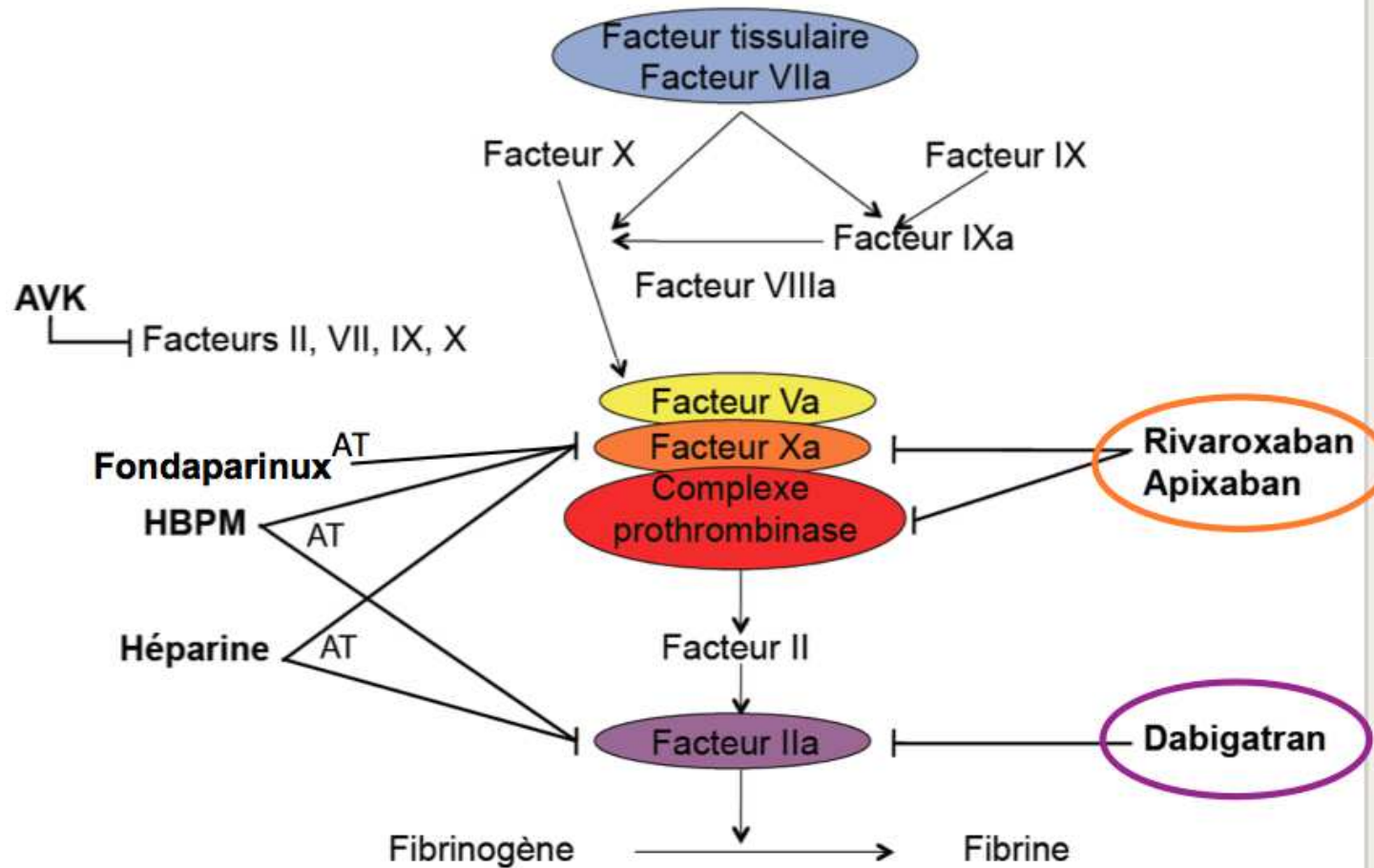
- Une prescription de plus en plus répandue



# Les anticoagulants oraux

- Molécules de synthèse chimique
- Petite taille
- Inhibition des facteurs cibles Xa et IIa libres et liés

# Mode d'action



# Les anticoagulants oraux disponibles

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>
Nom commercial	Pradaxa®	Xarelto®
Mécanisme d'action	Inhibition IIa	Inhibition Xa
Biodisponibilité	6 – 8 %	80 %
Tmax	2h	2 – 4h
Cmax	270 ng/mL	200 ng/mL
Demi-vie	14 – 17h	7 – 11h
Métabolisme	UGT	CY P450 / 3A4
Transport	P-gp	P-gp
Extraction rénale	80 %	66 %
Extraction biliaire/fécale	NON	30%

# Les anticoagulants oraux: Indications

Indication	Dabigatran			Rivaroxaban		
	Dosage	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg
Prévention de l'AVC chez les patients avec fibrillation auriculaire non valvulaire et plusieurs facteurs de risque	<b>Adaptation posologique en cas de risque hémorragique dans l'indication fibrillation auriculaire</b>					
Prévention des événements thrombotiques veineux post-chirurgicaux et prothèse totale de hanche	<b>Dabigatran</b>			<b>Rivaroxaban</b>		
	<b>Posologie habituelle :</b> → 150 mg <u>deux fois par jour</u>			<b>Posologie habituelle :</b> → 20 mg en <u>une seule prise par jour</u>		
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention de la récurrence de la TVP et d'embolie pulmonaire aiguë	<b>Situations à risque :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ - âge 75-80 ans</li> <li>- insuffisance rénale modérée (Clcr*: 30-50 mL/min)</li> <li>- gastrite, oesophagite ou reflux gastro-oesophagien</li> </ul> → 150 mg <u>deux fois par jour</u> ou 110 mg <u>deux fois par jour</u> en fonction des facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques			<b>Situations à risque :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ insuffisance rénale modérée à sévère (Clcr*: 15-49 mL/min)</li> </ul> → 15 mg en <u>une seule prise par jour</u>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ - âge &gt; 80 ans</li> <li>- risque hémorragique élevé</li> <li>- administration concomitante de vérapamil</li> </ul> → 110 mg <u>deux fois par jour</u>					

\*Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

# Variabilité pharmaco-cinétique inter-individuelle

- Fonction hépatique et rénale
- Age
- Sexe
- Poids
- Interférences médicamenteuses

**→ Coefficients de variations  $\geq 50\%$**



# Dabigatran et insuffisance rénale

- Demi-vie du Dabigatran chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée

Taux de filtration glomérulaire (ClCr) [mL/min]	Demi-vie moyenne (Coeff. de Variation CV% ; variation) [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥50- < 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

## Dabigatran et âge

- Augmentation  $> 25$  % de la  $C_{max}$  comparativement à des sujets jeunes.
- Concentration résiduelle  $> 31$  % chez les sujets  $\geq 75$  ans
- Taux résiduel  $< 22$  % environ chez les sujets  $< 65$  ans par rapport aux sujets de 65 à 75 ans

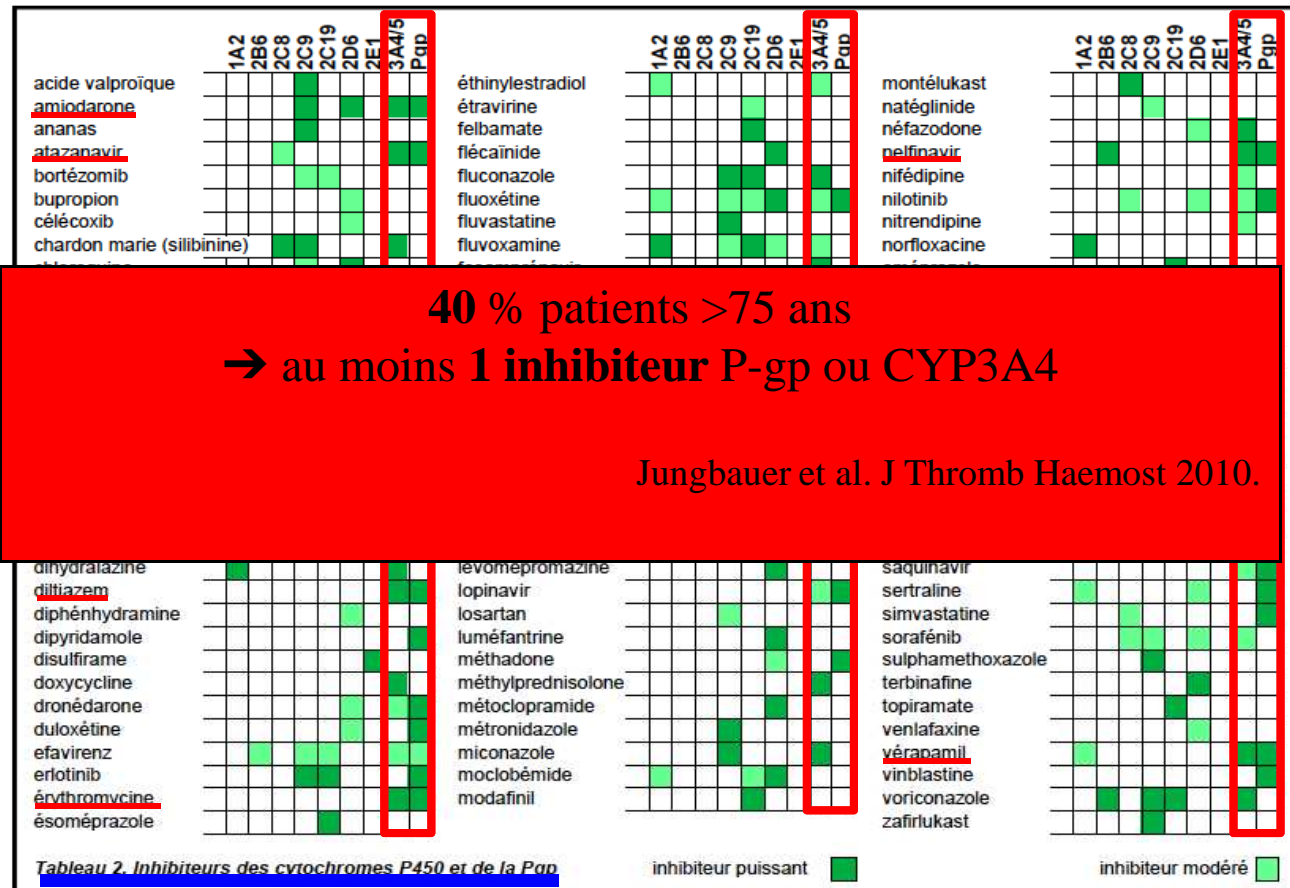


## European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa



- Il ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une fonction rénale fortement diminuée
- Chez tous les patients, il convient d'évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement
- La fonction rénale doit être réévaluée au cours du traitement si une aggravation est suspectée. Lorsque le Pradaxa est utilisé à long terme, la fonction rénale doit être évaluée au moins une fois par an si leur fonction rénale est légèrement à modérément diminuée ou s'ils ont plus de 75 ans

# Rivaroxaban : populations particulières



## Interactions médicamenteuses: En pratique

- Attention au VIH → anti-protéase
- Attention aux greffés → coclosporine, tacrolimus
- Attention aux staphylocoques → rifampicine
- Attention aux arythmies cardiaques → vérapamil...
- Attention aux épileptiques → carbamazépine...

# Evaluation biologique du risque hémorragique

- Evaluation de l'anticoagulation

→ Test : Standardisé

**NON DISPONIBLE**

Sensible

# Evaluation biologique du risque hémorragique

- Pas de suivi biologique de routine +++
- Mais perturbation de nombreux tests en fonction du délai entre prise du comprimé et prélèvement, du réactif utilisé, et variabilité inter-individuelle importante
- Interprétation délicate des tests sous anticoagulants oraux

# Evaluation biologique du risque hémorragique

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN
↑ Temps de Quick	+	++
↑ TCA	+	++
Temps de Thrombine	++	Non modifié
Anti Xa	Non modifié	++
Anti IIa	++	Non modifié



# Evaluation biologique du risque hémorragique

- Les anticoagulants oraux modifient les tests classiques
- Résultats  $\neq$  entre les laboratoires  $\rightarrow$  variation de la sensibilité des différents réactifs
- Mais ne permettent pas de différentier surdosage / taux thérapeutique

# Evaluation biologique du risque hémorragique

- Données de la littérature in vivo, in vitro, peu nombreuses, petits effectifs, le plus souvent chez des animaux
- Très peu d'études chez l'homme

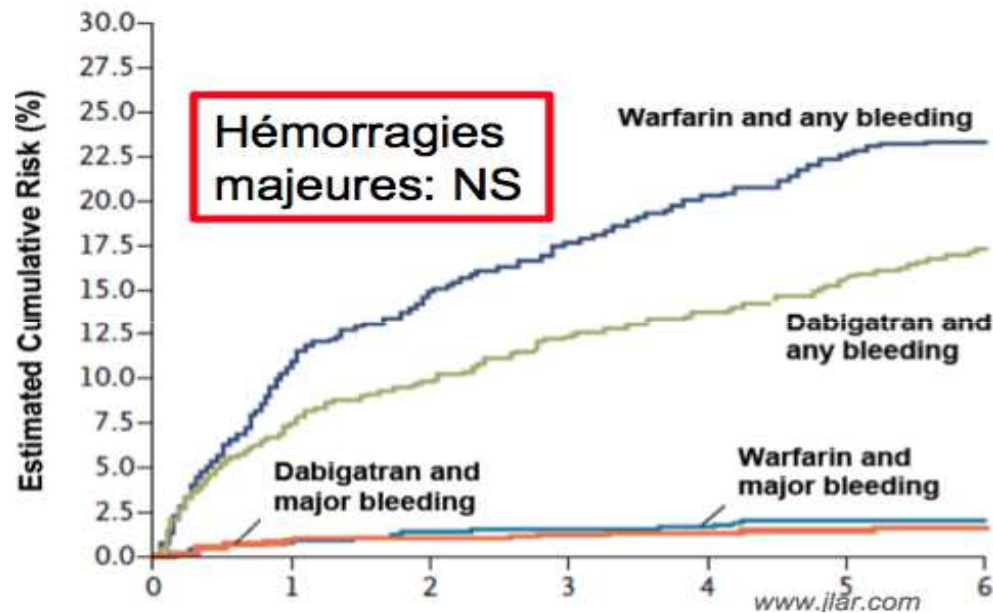
**Anticoagulant = risque hémorragique**

## Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation



- ↗ Dabigatran 110 mg x2/j
- 18 113 patients : ACFA → Dabigatran 150 mg x2/j
  - ↘ Warfarin
- Critère de jugement principal = AVC ou embolie systémique
- Critère de sécurité : accidents hémorragiques

# Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation



	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin
Hémorragie majeure %(n)	2,71 (322)	3,11 (375)	3,36 (397)
p (versus Warfarin)	0,003	0,31	

## Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation



↗ Rivaroxaban 20 mg/j

- 14264 patients : ACFA → Warfarin
- Critère de jugement principal = AVC ou embolie systémique
- Critère de sécurité : accidents hémorragiques

# Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation



**Table 3. Rates of Bleeding Events.\***

Variable	Rivaroxaban (N = 7111)		Warfarin (N = 7125)		Hazard Ratio (95% CI) <sup>†</sup>	P Value <sup>‡</sup>
	Events no. (%)	Event Rate no./100 patient-yr	Events no. (%)	Event Rate no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding§	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin $\geq 2$ g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding¶	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

# Accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux

- Aucun antidote spécifique n'est disponible
- Arrêt du traitement
- Traitement symptomatique adapté:
  - remplissage vasculaire
  - geste de réanimation
  - transfusion
  - gestes d'hémostase

# Le charbon activé?

- Intérêt du charbon activé??

## Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors

Scott Kaatz,<sup>1\*</sup> Peter A. Kouides,<sup>2</sup> David A. Garcia,<sup>3</sup> Alex C. Spyropolous,<sup>4</sup> Mark Crowther,<sup>5</sup>  
Jim D. Douketis,<sup>5</sup> Anthony K. C. Chan,<sup>6</sup> Andra James,<sup>7</sup> Stephan Moll,<sup>8</sup> Thomas L. Ortel,<sup>9</sup>  
Elizabeth M. Van Cott,<sup>10</sup> and Jack Ansell<sup>11</sup>

- Dabigatran
  - Donnée in vitro → 99,9% du médicament adsorbé
- Rivaroxaban
  - Pas de données



# Acide Tranexamique?

- L'acide tranexamique inhibe la fibrinolyse en inhibant la liaison de la plasmine de la fibrine.
- In Copyright © 2010 Elsevier Ltd All rights reserved.
- In **Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial**

# Concentrés de complexe prothrombique

Rivaroxaban 20 mg  
x 2/j PO 2,5 jours



Volontaire sain



n=6

PPSB  
50UI/kg

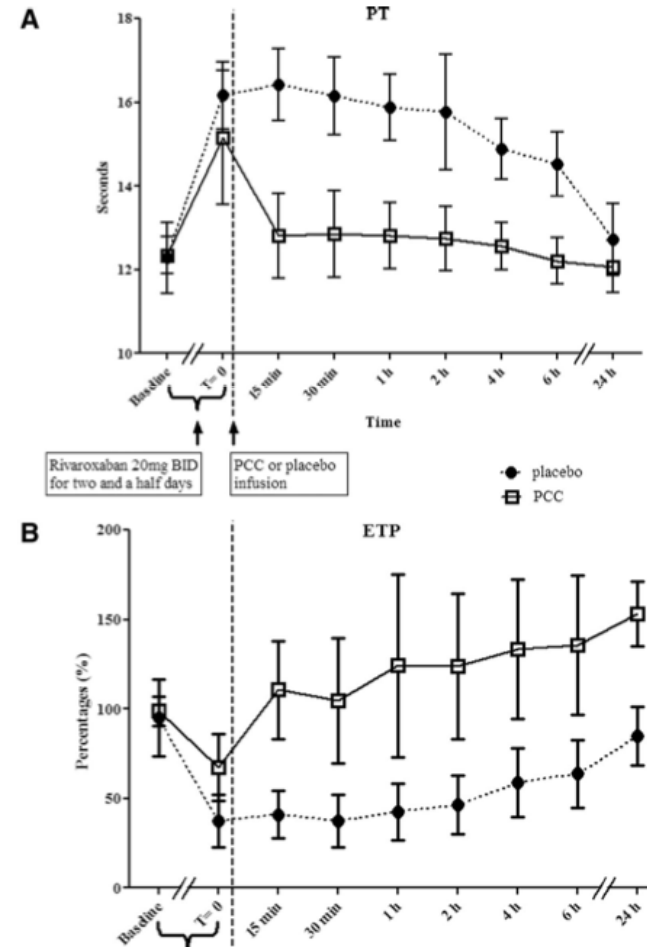


n=6

placebo



Temps de Quick  
Temps de thrombine



# Concentrés de complexe prothrombique

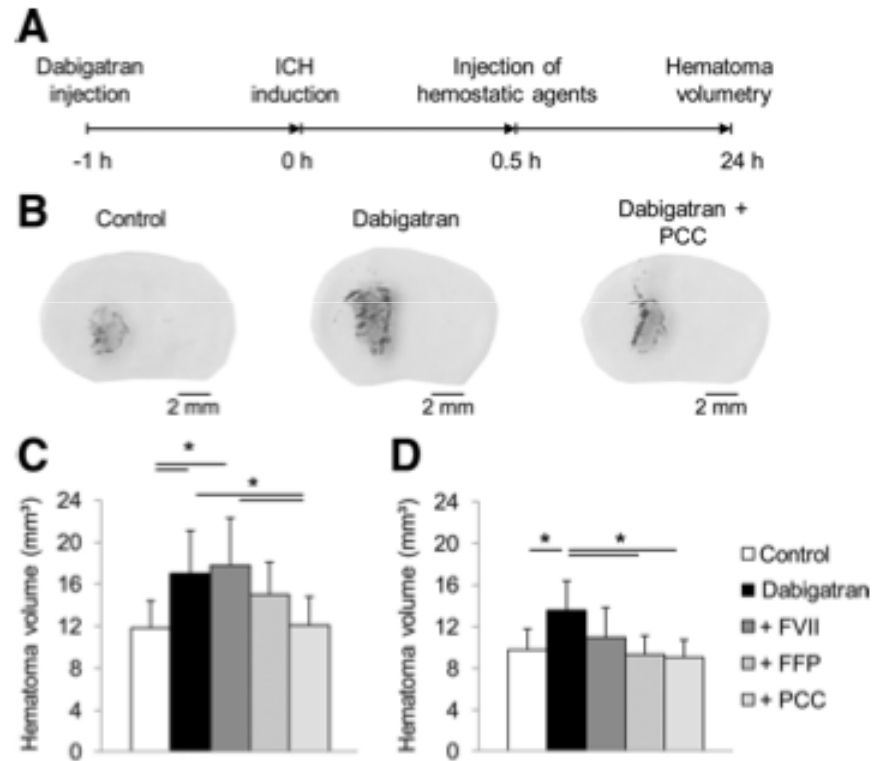


Dabigatran

4.5 ou 9.0 mg/kg

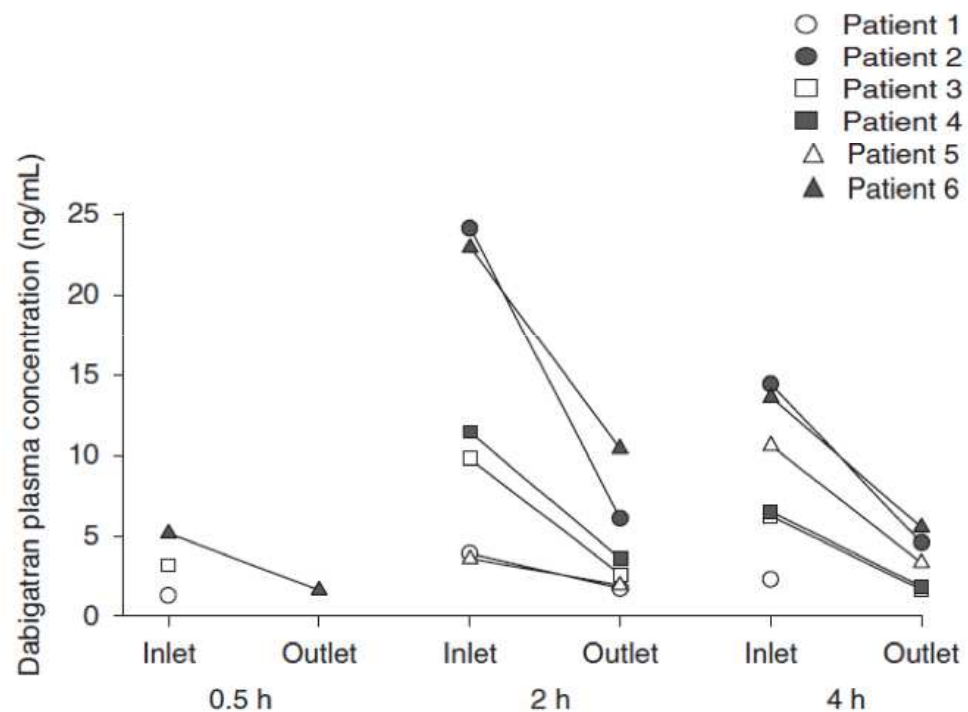
→HIC

PPSB    PFC    fVIIa  
100UI/kg



# Dialyse

n=6 IRC  
Hémodialyse  
↓  
50 mg de Dabigatran PO  
↓  
élimination 68% en 4h



**Fig. 4.** Plasma concentration of total dabigatran in the dialyser inlet and outlet lines after oral administration of dabigatran etexilate 50 mg to patients with end-stage renal disease.

# Accidents hémorragiques: Prise en charge Stéphanoise

