

Antagoniser les anticoagulants

Claire GRANGE

Service de médecine interne-Médecine vasculaire

CHLS

Conflits d'intérêts

portola



Accidents médicamenteux

- ▶ **AINS: 13%**

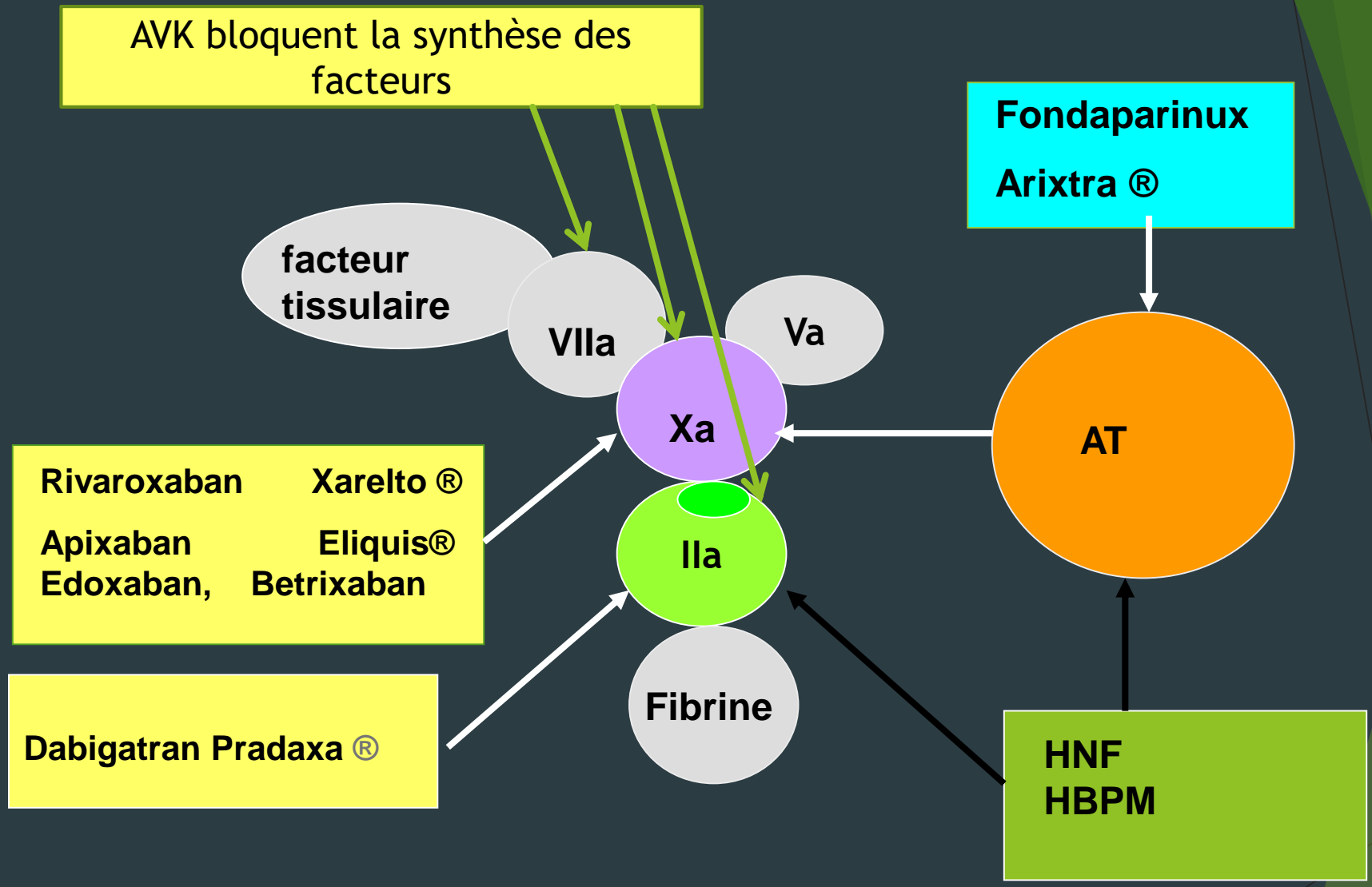
- ▶ Hémorragie digestive = 0,29% des hospitalisations
soit 12 000 hospitalisations/an (IC_{95%}: 5 400 à 23 000)

- ▶ **AVK: 13%**

- ▶ Accidents hémorragiques = 0,41% des hospitalisations
soit 17 000 hospitalisations/an (IC_{95%}: 9 200 à 29 700)

- ▶ **Psychotropes : 8%**

- ▶ 4 600 - 21 000 hospitalisations/an



AVK bloquent la synthèse des facteurs

facteur tissulaire

VIIa

Va

Xa

AT

IIa

Fibrine

Rivaroxaban Xarelto®

Apixaban Eliquis®
Edoxaban, Betrixaban

Dabigatran Pradaxa®

Fondaparinux
Arixtra®

HNF
HBPM

Importance du site de l'hémorragie

- ▶ Pas de différence de mortalité pour les hémorragie entre AVK et ADO
- ▶ Risque d'hémorragie intra crânienne divisé par 2 par ADO vs AVK
- ▶ Ce qui explique que la mortalité hémorragique est moindre par ADO que par AVK

Hypothèse de l'inhibition du facteur VII qui joue un rôle majeur dans les hémorragies intra crâniennes et qui n'est pas inhibé par les ADO

Mortalité sous anticoagulant

- ▶ L'hémorragie fatale est la principale complication du traitement anticoagulant
- ▶ Sous AVK 30 à 80% des hémorragies sévères sont intra crâniennes
- ▶ Risque d'hémorragie digestive un peu augmenté sous ADO hémorragie digestive menaçante identique sous Warfarine et Rivaroxaban
- ▶ Méta analyse
 - ▶ AVK 11,05 % des hémorragies graves sont fatales taux de 0,32% patients-année
 - ▶ ADO 7,57% des hémorragies graves sont fatales taux de 0,16% patients-année
- ▶ Mortalité moindre avant l'ère des antidote

Neutralisation d'HNF au PSE

- ▶ Surdosage purement biologique
 - ▶ Suspension du traitement, surveillance TCA /4H reprise dose moindre
- ▶ Arrêter l'héparine
- ▶ Vérifier l'activité anti-Xa HNF (et NON TCA!)
- ▶ 1000 U (soit 1mL) de sulfate de protamine neutralise 1000 U d'HNF.
- ▶ Calcul de dose selon la dose d'HNF reçue dans les 2 dernières heures
- ▶ Prescrire 75% de cette dose théorique sans dépasser 5mL en 10 min
- ▶ Contrôle anti-Xa 15-20 min après l'administration de SP
- ▶ Attention protamine très allergisant +++ : HypoTA, bradycardie
- ▶ Prudence avec HNF par voie sous cutanée

HBPM risque hémorragique et neutralisation

- ▶ HBPM traitement curatif : risque hémorragique grave 0 - 3%
- ▶ Le surdosage n'est qu'un des facteurs intervenant dans le risque d'un accident hémorragique sous héparine + âge, traumatisme, lésions pro-hémorragiques, gestes hémorragiques...
- ▶ Principe identique à celui des HNF mais la protamine neutralise uniquement les chaînes longues ayant une activité anti-Xa et anti-IIa.
- ▶ Activité anti Xa résiduelle

FONDAPARINUX

- ▶ Pentasaccharide synthétisé en 1983
- ▶ 1/2 vie : 17 heures
- ▶ une injection sous cutanée/jour
- ▶ pas de fixation cellulaire ou à d'autres protéines
- ▶ éliminé par le rein
- ▶ sans contrôle plaquettaire ni biologique
- ▶ pas d'antidote spécifique

Traitements AVK: état des lieux

les chiffres en particulier français

Les AVK ont été longtemps le seul traitement anticoagulant oral (indications chroniques) disponible

En France la fluindione (Préviscan®) est prescrite chez plus de 70% des patients, la warfarine (Coumadine®) chez moins de 10%

En France plus de 1 % de la population > **600 000** patients sont quotidiennement traités
(2/3 pour FA)

Fin des 90' / début des 2000: plusieurs enquêtes ont été conduites (en particulier par l'AFSSAPS permettant d'avoir des données françaises sur les effets secondaires des AVK qui sont la **1° cause d'accidents iatrogènes**

- hémorragies majeures : 2 à 5% patients –année (# 50% dans l'INR cible)
- Cause principale: interactions médicamenteuses
- **17 300 hospitalisations** (principalement pour hémorragies)
- **1 500 hémorragies intracrâniennes**
- **4 000 à 5 000 morts**

JL Imbs et al. Revue du Prat 2001

L'AFSSAPS a tenté de mettre en place des actions d'information/Correction et a conduit de nouvelles enquêtes comparatives à la fin 2003 qui ne montrent aucune amélioration

Pourcentage de temps de l'INR dans la zone cible 2.0 – 3.0

INR	<2.0	2.0 – 3.0	>3.0
ISAM France n=278	17 _{+/-22}	56 _{+/-26}	27 _{+/-27}
PG N=2536	14.7	54.4	30.9

FDR d'une hémorragie sous AVK

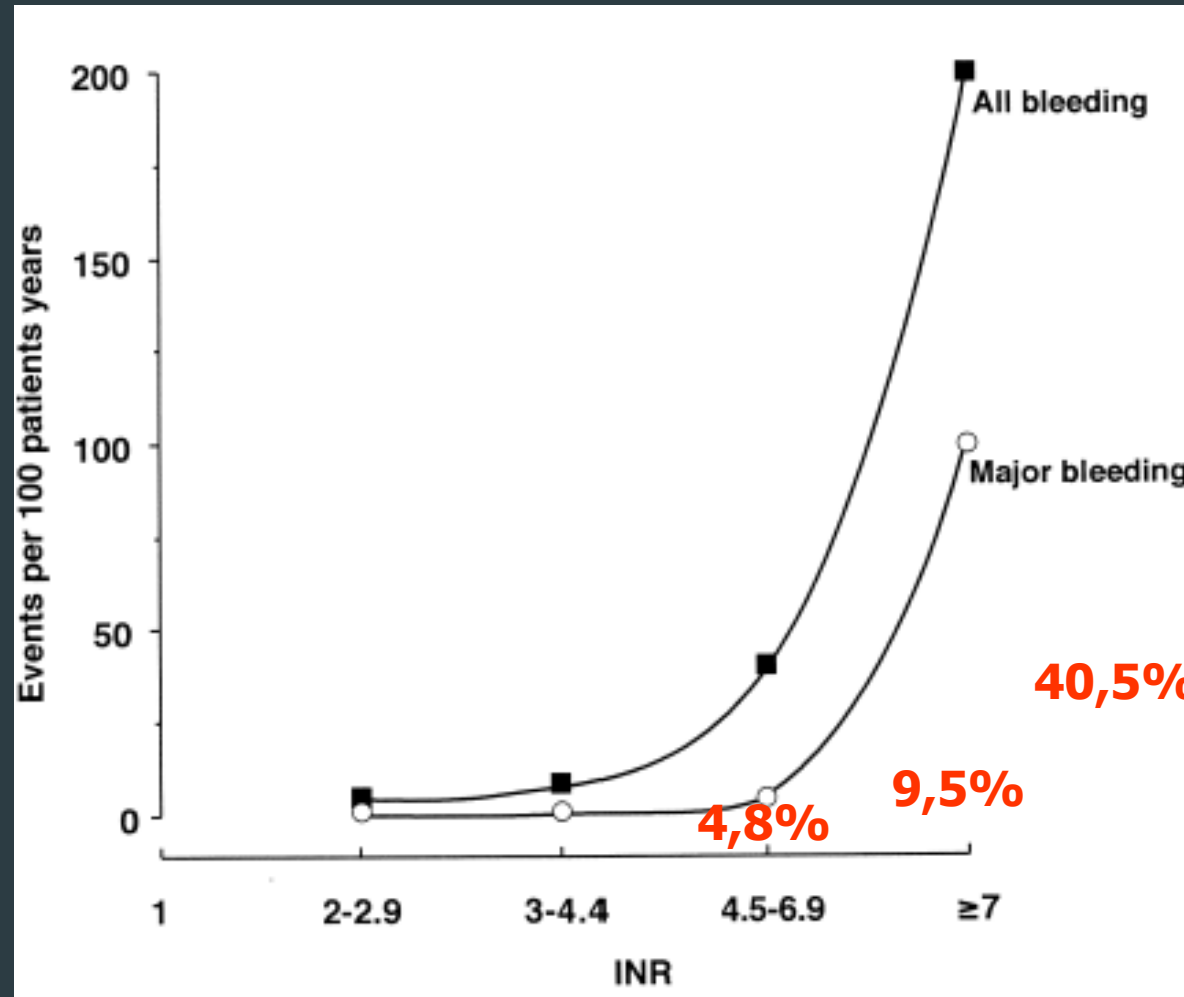
- ▶ Intensité de l'anticoagulation
- ▶ Durée du traitement
- ▶ Âge avancé
- ▶ Qualité du suivi et de la surveillance
- ▶ Interactions médicamenteuses

Intensité de l'anticoagulation et risque hémorragique (Palaretti et al., 1996, Etude ISCOAT)

Un INR > 4,5 multiplie le risque par 6

Le risque augmente de 80% pour chaque point d'INR

Mais 50% saignent avec un INR 2 - 3



Doublement du risque de décès pour chaque unité d'INR supplémentaire au-delà de 2,5

Facteurs de risque indépendants liés au patient

- ▶ ATCD de saignement
 - ▶ Hémorragies digestives (débatu)
 - ▶ Sous AVK: 50% de probabilité de resaigner dans les 20 mois
- ▶ Hypertension (++) non contrôlée)
- ▶ Insuffisance rénale
- ▶ Hépatopathie et alcoolisme
- ▶ Maladie cérébro-vasculaire ou AVC non embolique
- ▶ Cancer évolutif
- ▶ Pathologie intercurrente
- ▶ Facteurs génétiques (polymorphisme du CYP2C9)

En moyenne, chaque facteur est associé à un RR de 1,5 à 3

Âge

interactions médicamenteuses

- ▶ Hémorragies mineures: risque identique
- ▶ Hémorragies majeures (≥ 75 ans)
 - ▶ Incidence annuelle: 5,1% versus 1%
 - ▶ Incidence cumulée: 10,8% versus 2,8%
- ▶ La liste des médicaments susceptibles de potentialiser ou d'inhiber l'action des AVK est longue, non exhaustive et difficile à mémoriser.
- ▶ Règle : toute modification thérapeutique (introduction, arrêt, changement de posologie) doit faire contrôler l'INR

CAT SURDOSAGE AVK (1)

▶ **DEPEND DE :**

- ▶ **INR**
- ▶ **HEMORRAGIE ACTIVE ?**
- ▶ **TYPE DE SAIGNEMENT ?**
- ▶ **CHIRURGIE URGENTE PREVUE ?**
- ▶ **FACTEURS DE RISQUE ?**
- ▶ **NECESSITE DES AVK?**
- ▶ **DANGER D'UNE SUR CORRECTION ?**

SURDOSAGE ASYMPTOMATIQUE EN AVK

CIRCONSTANCES	CONDUITE A TENIR
INR supra-thérapeutique mais <5 , sans hémorragie	Ajuster la dose ou supprimer une prise et reprendre le traitement à une dose inférieure
INR=5-9, sans hémorragie <ul style="list-style-type: none">▪ Risque hémorragique faible▪ Risque hémorragique présent	supprimer 1 ou 2 prises et reprendre le traitement à une dose inférieure dès que l'INR le permet supprimer 1 prise et vitamine K 1mg
INR >9 , sans hémorragie	supprimer 1 prise et vitamine K 5mg
INR >20 , sans hémorragie	supprimer plusieurs doses et vit K10mg

MODALITES THERAPEUTIQUES: VITAMINE K1 (1)

- ▶ ABANDON FORTE DOSE
- ▶ DOSE FAIBLE : 1,5 à 5 mg ; 10 mg réservé à la correction

VITAMINE K1 (2)

META ANALYSE (DEZZE Arch. Int. Med.2006)

- ▶ INR initial sup à 4
- ▶ Efficacité à 24h sur l'INR

	Vitamine K orale	Vitamine K IV	Vitamine K sous cutanée	Placebo
% INR à 24h de 1,8 à 4	82%	75%	31%	20%

- ▶ À 24h Vitamine K IV = orale

Sous cutanée = Placebo

VITAMINE K (3)

- ▶ **VOIE IV PLUS RAPIDE QUE PER OS :**
 - ▶ 64 patients en surdosage
 - ▶ A 24H Efficacité IV = Per os
 - ▶ A 4H Correction plus rapide INR si Ttt IV

VITAMINE K (5)

▶ QUELLE VITAMINE K ?

Solution buvable et injectable

▶ 2 mg / 0.2 ml (nourrisson)

▶ 10 mg / 1 ml

▶ PER OS OU IV, JAMAIS SOUS CUTANE NI INTRA MUSCULAIRE

▶ EN PERFUSION LENTE POUR LA VOIE IV



La vitamine K n'est pas l'antidote

Accident Hémorragique sous AVK

1. HEMORRAGIE MINEURE: Gestes d'hémostase locale (si possible)
En fonction de l'INR AVK peut être suspendu \pm vit. K
2. HEMORRAGIE MAJEURE:

Correction de l'effet anticoagulant de l'AVK quelque soit l'INR:

- ▶ Suspendre AVK
- ▶ La vitamine K (5 à 10 mg) et les PPSB ont une place essentielle
- ▶ L'indication des PFC se limite aux situations où:
 - ▶ L'apport d'un volume liquidien est utile (choc hémorragique)
 - ▶ En cas d'absence de disponibilité de PPSB

PPSB versus PFC

- Etude de cohorte historique
- Comparaison de l'efficacité des PFC et PPSB à corriger l'INR
- 12 patients traités par AVK
- Hémorragie intracrânienne

▪ Groupe A: PPSB 50 µg/kg

+ Vitamine K 10 mg

INR: 4,86 (2,5-10) → 1,32 (1,09-1,49) INR<1,5: 6/6

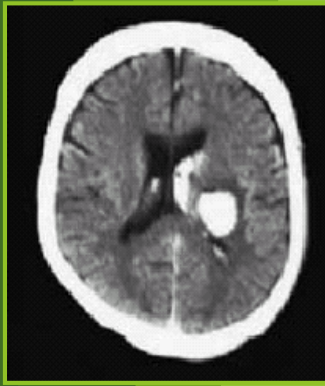
41 min (30-60)

▪ Groupe B: 4 PFC (800 ml)

INR: 5,32 (2,4-10) → 2,3 (1,3-2,3) INR<1,5: 1/6

115 min (60-180)

PPSB versus PFC: pronostic



- Etude rétrospective monocentrique
- Hémorragie intracrânienne confirmée en TDM
- Comparaison PPSB, PFC et vitK

	groupe I: PPSB ± PFC ± vitK	n=31
TDM	groupe II: PFC ± vitK	n=18
	groupe III: vitK	n=6

▪ Résultats:

- Croissance de l'hématome (>33% en 24h)

groupe I: 19%

groupe II: 33%

groupe III: 50%

p<0,01

- Normalisation de l'INR < 2h:

groupe I: 83,8%

groupe II: 38,8%

groupe III: 0%

p<0,01

Composition des CCP

Table 1 Content of active ingredients in prothrombin complex concentrates

	Factor IX	Factor II	Factor VII	Factor X	Antithrombin	Heparin
PCC a	1	1.3	0.7	1.5	0.015	0.05
PCC b	1	3.6	0.6	1.6	–	0.5
PCC c	1	0.9	0.5	0.9	–	0.35
PCC d	1	1	0.7	1	0.03	0.3
PCC e	1	1	0.3	0.75	–	0.15
PCC f	1	1.3	0.5	1.2	0.05	0.25

Dependent upon the manufacturing process, different prothrombin complex concentrates (PCC) contain different amounts of active ingredients and are available in different package sizes. As they are labelled according to factor IX (FIX) content a comparison is most easily achieved by setting this protein to one. The other components can then be expressed according to their content relative to FIX.

PCC a is explained in detail here for clarity: this PCC contains 500 IU FIX (= 1×500), 650 IU factor II (= 1.3×500), 350 IU factor VII (= 0.7×500), 750 IU factor X (= 1.5×500), 7.5 IU antithrombin (= 0.015×500), 25 IU heparin (= 0.05×500).

Composition des 2 PCC disponibles en France

Coagulation factors	IU/ mL
FX	40 [32-50]
FII	37 [29,6-46,25]
FVII	10* [8-12,5]
FIX	25 [20-31,25]

Kaskadil®

*25 UI/mL with a one stage clotting assay

Coagulation factors	IU / mL
FX	18-30
FII	11-38
FVII	9-24
FIX	25
PC	7-31
PS	7-32

Octaplex®

JOURNÉES EUROPÉENNES DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE

Dossier thématique

Mise au point

Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD)

CHU de Toulouse, hôpital Rangueil, laboratoire d'hématologie, TSA 50032, 31059
Toulouse, France

Tests usuels (TCA, TQ, TP, INR) modifiés à des degrés variables, variable selon le réactif utilisé

- ▶ Non adaptés à la surveillance, au dosage plasmatique.
- ▶ En présence d'AOD, difficile d'interpréter un bilan d'hémostase
- ▶ TQ ↗ dabigatran, ↗ ↗ rivaroxaban, faiblement ↗ apixaban
- ▶ TP (%) ↘ modérément sauf en cas de surdosage
- ▶ INR inadapté
- ▶ TCA un peu ↗ sous Dabigatran et Rivaroxaban, moins sous Apixaban, effet non linéaire selon les concentrations et plateau en surdosage
- ▶ Pas d'adaptation du traitement par le laboratoire
- ▶ En situation critique (saignement grave, chirurgie urgente) dosage spécifique utile et si possible cinétique

CCP et facteurs anti-hémophiliques

- ▶ CCP
 - ▶ 3 facteurs FII, FIX, FX
 - ▶ 4 facteurs FII, FVII, FIX, FX
- ▶ aCCP
 - ▶ 4 facteur avec facteur VII activé
- ▶ Facteur VII recombinant
- ▶ Facteur VIII activé FEIBA

- ▶ Petits effectifs d'études sur des volontaires sains normalisation des paramètres biologiques
- ▶ Etude randomisés avec edoxaban sur hémorragie post biopsie 110 patients
 - ▶ 50U/kg de aCCP arrêt complet de l'hémorragie post biopsie
- ▶ Efficacité du FEIBA sur les paramètre biologiques du Dabigatran

CCP

- ▶ Pas d'études cliniques mais observations cliniques en faveur de l'efficacité des CCP identique pour CCP et aCCP

Towards the development of specific antidotes: Idarucizumab for reversal of dabigatran effects

Eva-Luise Hobl; Bernd Jilma

Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Vienna Austria

Idarucizumab antidote du Dabigatran

- ▶ Ac monoclonal humanisé qui reconnaît le Dabigatran et inhibe son effet anticoagulant
- ▶ Affinité 350 supérieure au Dabigatran pour la thrombine qu'il soit libre ou lié à la thrombine
- ▶ Efficacité sur normalisation du temps de thrombine
- ▶ 51 patients
- ▶ 5 g idaruci
- ▶ Arrêt du saignement en 11h

- ▶ « Dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, Idarucizumab 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion, l'agent de réversion spécifique du dabigatran, est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa (dabigatran étexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :
- ▶ - pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ne pouvant pas être différée(s) de plus de 8 heures telle(s) que :
 - ▶ □ Neurochirurgie (incluant les hématomes intracérébraux, sous duraux aigus ou chroniques et extraduraux, chirurgie intraoculaire)
 - ▶ □ Chirurgie dans un contexte de sepsis
 - ▶ □ Chirurgie cardiaque
 - ▶ □ Chirurgie orthopédique à haut risque hémorragique
 - ▶ □ Chirurgie digestive à haut risque hémorragique (ex : rupture splénique, rupture hépatique)
 - ▶ □ Chirurgie vasculaire de localisation cervicale, thoracique, abdominale ou pelvienne
 - ▶ □ Polytraumatisme
- ▶ - en cas de saignements menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe tels que :
 - ▶ □ Choc hémorragique
 - ▶ □ Complication hémorragique de localisation neurologique au cours d'une navigation endovasculaire ou de geste interventionnel neuroradiologique
 - ▶ □ Hémorragie majeure non accessible à un geste hémostatique
 - ▶ □ Hémorragie intracrânienne et hémorragie intraspinale
 - ▶ □ Hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire »

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.

Andexanet alfa

- ▶ Développé par PORTOLA pour tous les xaban
- ▶ Facteur Xa recombinant humanisé, qui antagonise les inhibiteurs du facteur X
- ▶ Adexanet normalise la coagulation des volontaires sains sous apixaban et rivaroxaban et edoxaban en quelques minutes et pendant la durée de la perfusion sans effet toxique
- ▶ Evaluation sur le test de génération de thrombine
- ▶ Etude de phase 3 en cours

Proposition de prise en charge des hémorragies sévères sous anticoagulants (1)

- ▶ Mesure du TT (temps de thrombine) affecté par Gatrans
 - ▶ si normal pas de prise de traitement depuis plusieurs jours
- ▶ Mesure de aXa affecté par Xabans
 - ▶ Si $< 0,1$ pas de prise de traitement depuis plusieurs jours
- ▶ Méthode de dosage spécifique par HPLC rarement disponible en urgence, sensible aux concentrations faibles, permet de différencier les xabans entre eux
- ▶ Trousses d'hémostase anti lia et anti Xa spécifiques parfois disponibles en urgence, fiables aux concentrations usuelles (50-500ng/ml) moins sensible dans les faibles concentrations $< 30\text{ng/ml}$

Proposition de prise en charge des hémorragies sévères sous anticoagulants (2)

- ▶ Maintien des fonctions vitales
- ▶ Mesures régulières des pertes sanguines de lHb et des tests de la coagulation
- ▶ Compression mécanique des sites accessibles
- ▶ Intervention chirurgicale si nécessaire
- ▶ Hemodialyse (seulement si dabigatran)
- ▶ Agents hémostatiques PLUTÖT iv
 - ▶ CCP 50 U/kg
 - ▶ aCCP 50-100 U/kg
- ▶ Recombinant factor VIIa 120 U/kg

Et avant chirurgie ?

Anticoagulant	Cl creat	Faible risque *	Fort risque **
Dabigatran	>50	24 h	2 jours
	31-50	2 jours	4 jours
	≤ 30	4 jours	6 jours
Rivaroxaban	>30	24 h	2 jours
	≤ 30	2 jours	4 jours
Apixaban	>30	24 h	2 jours
	≤ 30	2 jours	4 jours

* dont KT cardiaque, biopsie mammaire, endoscopie diagnostique avec biopsie, orthopédie minime

**dont chirurgie cardiaque, neurochirurgie, chirurgie orthopédique majeure, chirurgie abdominale