

# Tout savoir sur les complications hémorragiques sous Antithrombotiques

Dr Moustafa. F

Praticien hospitalier

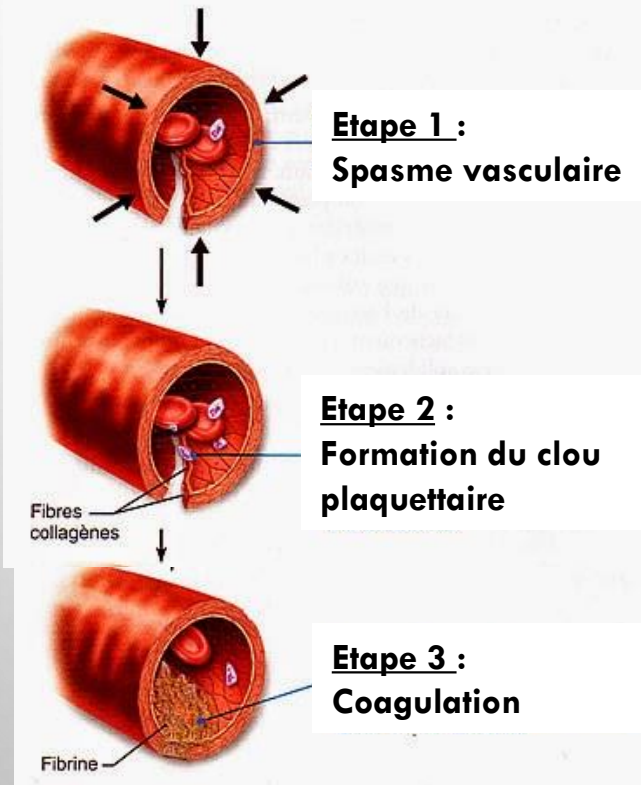
Pôle SAMU-SMUR-Urgences



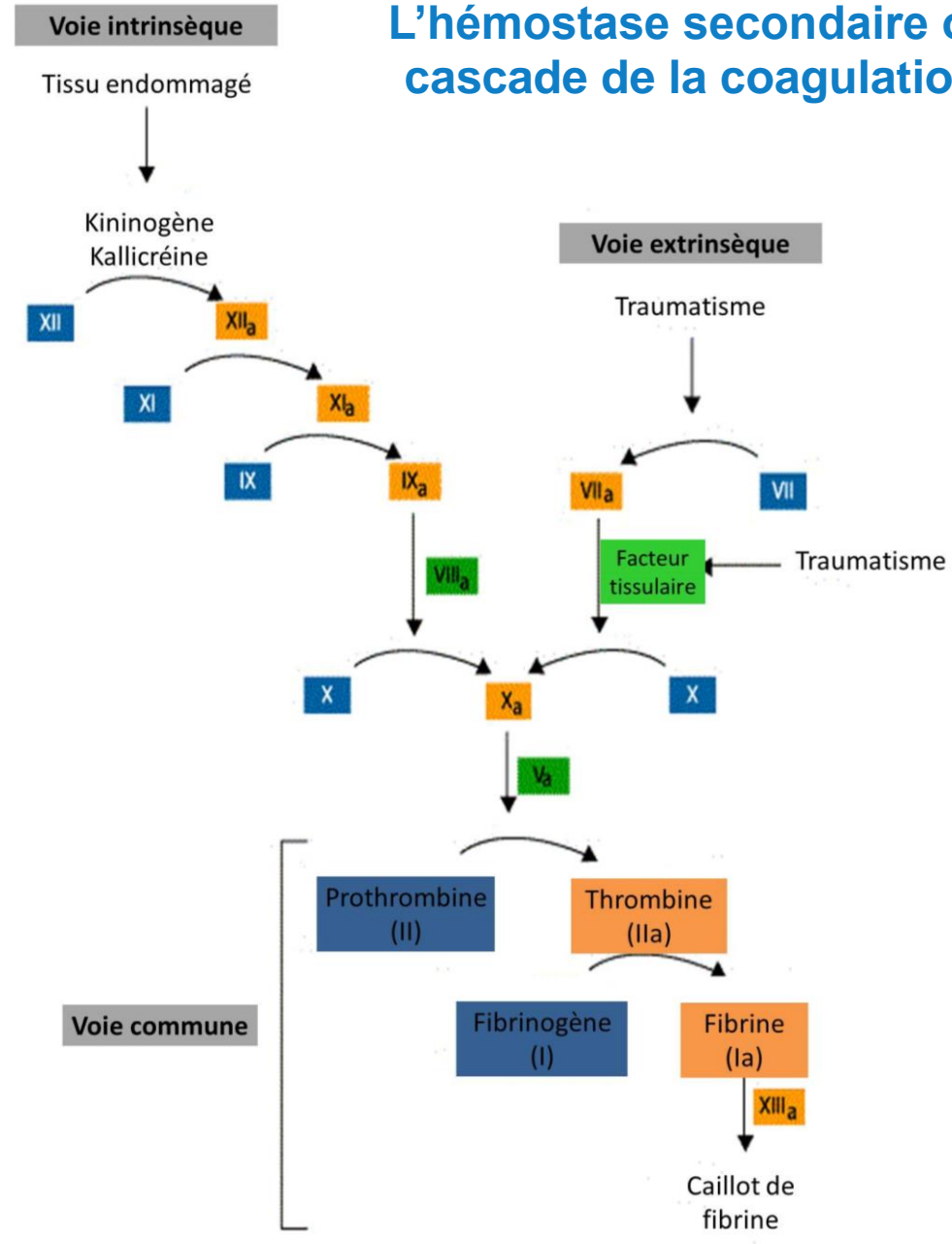
The background features a light gray gradient with several realistic water droplets of various sizes scattered in the corners. The droplets have highlights and shadows, giving them a three-dimensional appearance. The text is centered in the middle of the page.

# QUELQUES RAPPELS

## L'hémostase primaire ou agrégation plaquettaire



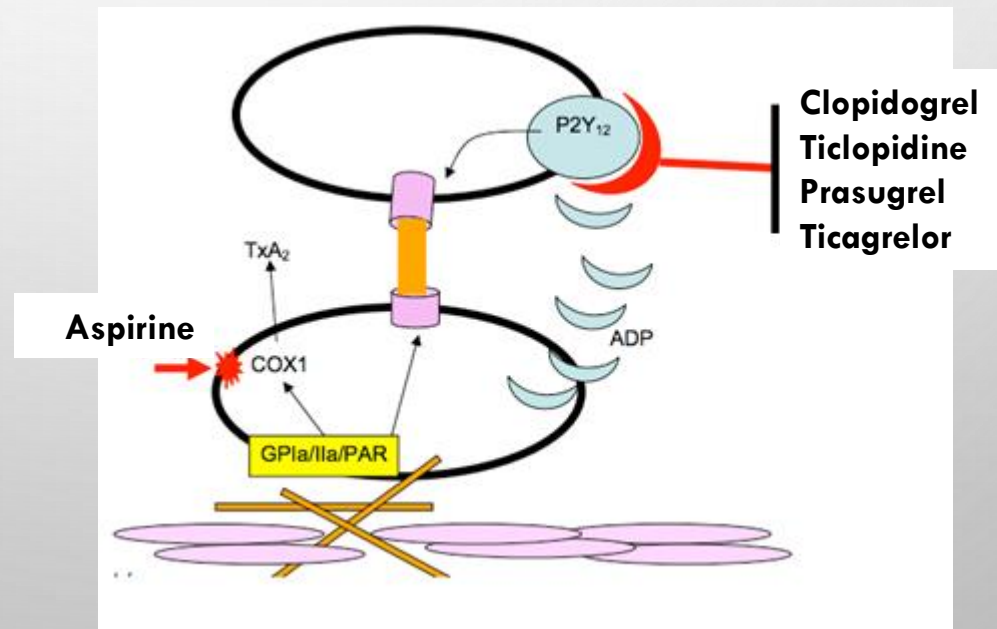
## L'hémostase secondaire ou cascade de la coagulation



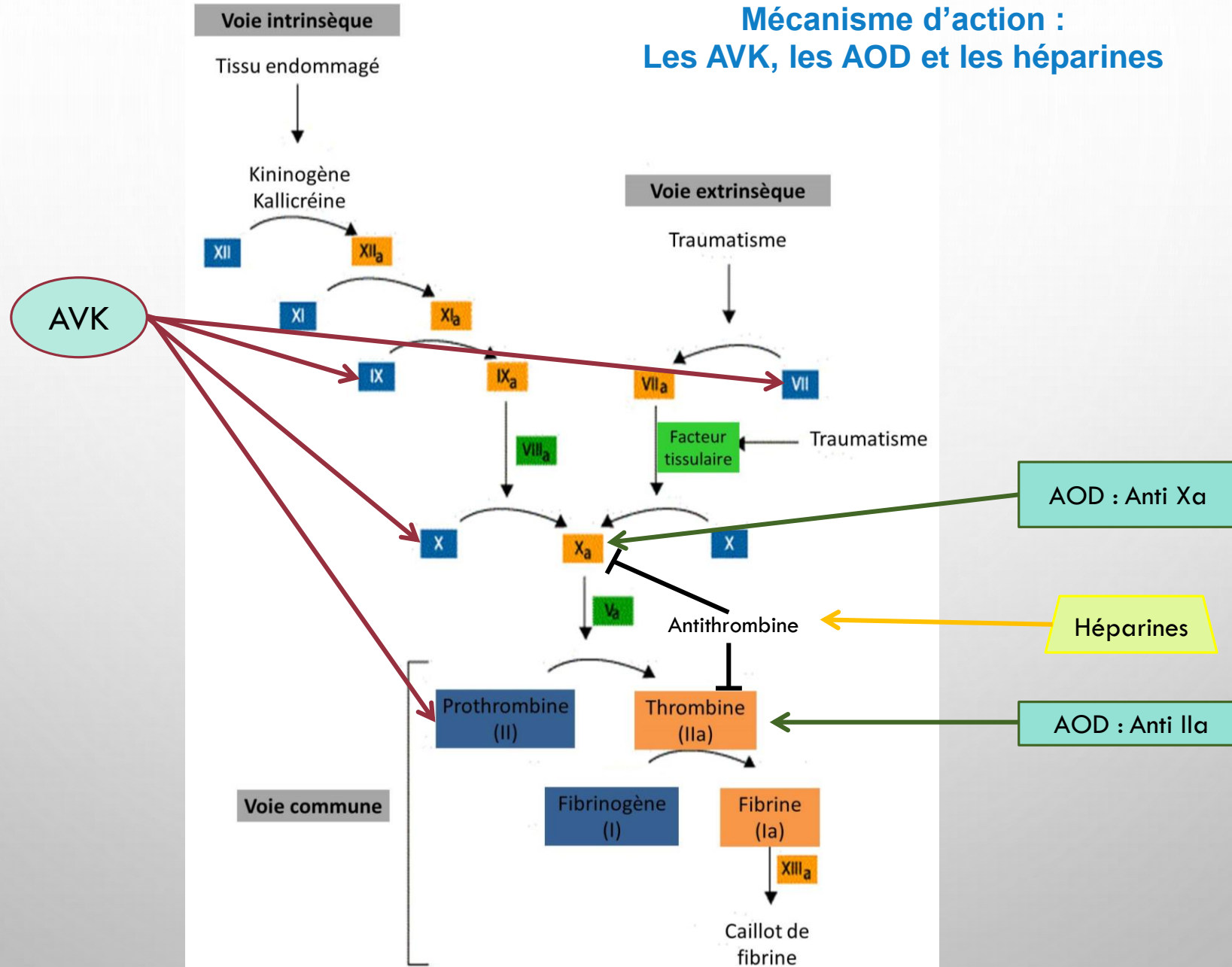
# Les antithrombotiques

- **AntiAgrégant plaquettaire (AAP) :**
  - Prévention des récurrences d'accidents ischémiques
- **Anti-Vitamine K (AVK) :**
  - Traitement et prévention des Maladies Veineuses ThromboEmboliques (MVTE)
  - Fibrillation atriale (FA)
  - Prothèse valvulaire mécanique
- **Héparines :**
  - Prévention et traitement des MVTE
- **Anticoagulant Oral Direct (AOD) :**
  - MVTE
  - FA
- **Associations possibles**

**Mécanisme d'action :  
Les AAP**



## Mécanisme d'action : Les AVK, les AOD et les héparines



ET DANS LA VRAIE VIE...





Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/thromres](http://www.elsevier.com/locate/thromres)



Regular Article

## Emergency admissions for major haemorrhage associated with antithrombotics: A cohort study<sup>☆</sup>

Jacques Bouget<sup>a,\*</sup>, Emmanuel Oger<sup>b,c</sup>, Nathalie Nicolas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> University of Rennes-1, Rennes University Hospital, Emergency Department, Rennes, France

<sup>b</sup> University of Rennes-1, Rennes University hospital, Department of Clinical Pharmacology, Rennes, France

<sup>c</sup> INSERM, CIC-1414, Pharmacoepidemiology team (CTAD-PEPI), Rennes, France



**Table 5**

Characteristics of patients according to therapeutic groups.

Characteristics n (%)	OA N = 429	AP N = 420	PA N = 64	p-value
<b>Type of haemorrhage</b>				<.0001
Gastrointestinal bleeding	140 (32.6)	176 (41.9)	26 (40.6)	
Intracranial haemorrhage	134 (31.2)	164 (39.0)	16 (25.0)	
External haemorrhage	88 (20.7)	54 (12.8)	12 (18.7)	
Muscular hematoma	57 (13.3)	17 (4.0)	12 (18.7)	
Internal haemorrhage	7 (1.6)	9 (2.1)	1 (1.6)	
<b>Indication</b>				
Atrial fibrillation	304 (70.9)	55 (13.1)	12 (18.7)	
Stroke	48 (11.2)	106 (25.2)	12 (18.7)	
Myocardial infarction	45 (10.5)	108 (25.7)	11 (17.2)	
Venous thromboembolism	71 (16.5)	21 (5)	21 (32.8)	
Peripheral arterial disease	20 (4.6)	49 (11.7)	10 (15.6)	
Mechanical heart valve	36 (8.4)	10 (2.4)	0	
Others	8 (1.9)	97 (23.1)	20 (31.2)	
<b>Duration of antithrombotic</b>				<.0001
< 1 year	48 (11.2)	36 (8.6)	33 (51.6)	
1 > years >5	76 (17.7)	73 (17.4)	9 (14.1)	
> 5 years	100 (23.3)	108 (25.7)	5 (7.8)	
Unknown	202 (47.1)	202 (48.1)	18 (28.1)	
<b>Clinical characteristic</b>				
Female, n (%)	207 (48.2)	194 (46.2)	30 (46.9)	0.796
Age, years	79.7 ± 10.3	80.8 ± 9.5	78.8 ± 12.8	0.279
GCS - median [min-max]	15 [3-15]	15 [3-15]	14 [3 - 15]	0.347
Mean arterial pressure (mmHg)	85 ± 22	87 ± 21	77 ± 20	0.001
Haemoglobin level, g/dL	10.2 ± 2.9	10.3 ± 3.0	9.2 ± 2.3	0.028
Reversal therapy	215 (50.1)	-	-	
Blood transfusion	202 (47.1)	197 (46.9)	36 (56.2)	
Number of units (mean)	2.3	2.0	1.5	
Hospitalization	337 (78.5)	337 (80.2)	58 (90.1)	
Mean length of stay (day)	8.5 ± 11.4	8.8 ± 17.9	9.1 ± 11.2	0.733
<b>Outcomes at 1 month</b>				0.345
Lost of follow-up	7 (1.6)	3 (0.7)	0 (0)	
dead	87 (20.3)	77 (18.3)	15 (23.4)	
alive	335 (78.0)	340 (80.9)	49 (76.5)	

OA = oral anticoagulant; AP = antiplatelet; PA = parenteral anticoagulant. GCS: Glasgow coma scale, in patients with intracranial haemorrhage.

The RATED registry (Registry of patient with Antithrombotic agents admitted to an Emergency Department, NCT02706080)

From January 2014 to December 2015



436 patients with major bleeding related to antithrombotic agent were admitted to our emergency department

	VKA (n=204)	Antiplatelet (n=167)	DOACs (n=29)	Parenteral (n=36)
<b>Bleeding site</b>				
Gastrointestinal	77 (37.7)	83 (49.7)	15 (51.7)	16 (44.4)
Intracranial	24 (11.8)	31 (18.6)	1 (3.4)	3 (8.3)
Muscular hematoma	29 (14.2)	2 (1.2) ‡	2 (6.9)	3 (8.3)
Hematuria	12 (5.9)	8 (4.8)	2 (6.9)	3 (8.3)
Epistaxis	14 (6.9)	4 (2.4)	1 (3.4)	0
External bleeding <sup>1</sup>	4 (2.0)	2 (1.2)	0	0
Others	44 (21.6)	37 (22.2)	8 (27.6)	11 (30.6)

	VKA (n=204)	Antiplatelet (n=167)	DOACs (n=29)	Parenteral (n=36)
<b>Bleeding Management</b>				
PCC	112 (54.9)	3 (1.8)	5 (17.2) ‡	2 (5.6)
Other procoagulant	1 (0.5)	3 (1.8)	6 (20.7) *	0
Vitamin K	147 (72.1)	1 (0.6)	1 (3.4)	2 (5.6)
Vitamin K and PCC	107 (52.5)	1 (0.6)	1 (3.4)	2 (5.6)
Protamine sulfate	2 (1.0)	1 (0.6)	0	0
Surgery	16 (7.8)	11 (6.6)	1 (3.4)	4 (11.1)
Endoscopy	33 (16.2)	39 (23.4)	9 (31.0)	6 (16.7)
Embolization	3 (1.5)	2 (1.2)	0	2 (5.6)
Fresh frozen plasma	14 (6.9)	12 (7.2)	1 (3.4)	2 (5.6)
Number of units	1.5 ± 0.8	1.8 ± 1.5	1.0±0.0	2.0 ± 0.0
Blood transfusion	89 (43.6)	64 (38.3)	8 (27.6)	15 (41.7)
Number of units	2.5 ± 1.2	2.3 ± 1.6	2.6 ± 1.2	2.3 ± 1.5
Platelet transfusion	1 (0.5)	9 (5.4)	0	0
<b>Antithrombotic</b>				
Stopped definitively	11/167 (6.6)	15/119 (12.6)	3/23 (13.0)	1/26 (3.8)
Stopped temporarily	87/167 (52.1)	50/119 (42.0)	12/23 (52.2)	9/26 (34.6)
Maintained	19/167 (11.4)	41/119 (34.5) ‡	2/23 (8.7)	6/26 (23.1)
Changed dose	50/167 (29.9)	13/119 (10.9) ‡	6/23 (26.1)	10/26 (38.5)

The image features a light gray background with a subtle gradient. In the top-left and bottom-right corners, there are several realistic water droplets of various sizes, rendered with soft shadows and highlights to give them a three-dimensional appearance. The text "PRISE EN CHARGE..." is centered in the middle of the page.

**PRISE EN CHARGE...**

# Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents

Mike Makris,<sup>1,2</sup> Joost J. Van Veen,<sup>2</sup> Campbell R. Tait,<sup>3</sup> Andrew D. Mumford<sup>4</sup> and Mike Laffan<sup>5</sup> on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Science, University of Sheffield, Sheffield, <sup>2</sup>Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Sheffield Teaching Hospitals NHS Trust, Sheffield, <sup>3</sup>Department of Haematology, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, <sup>4</sup>Bristol Heart Institute, Bristol Royal Infirmary, University of Bristol, Bristol, and <sup>5</sup>Imperial College Academic Health Sciences Centre, Hammersmith Hospital, London, UK

Table I. General non-pharmacological measures.

---

Stop the antithrombotic drug

Document the timing and amount of the last drug dose and presence of pre-existing renal or hepatic impairment

Estimate the half-life and length of functional defect induced by the drug

Assess the source of bleeding

Request full blood count, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen concentration, creatinine concentration

If available, request a specific laboratory test to measure the antithrombotic effect of the drug

Correct haemodynamic compromise with intravenous fluids and red cell transfusion

Apply mechanical pressure, if possible

Use endoscopic, radiological or surgical measures

---

Table II. Pharmacological and blood component pro-haemostatic therapies.

---

Tranexamic acid

Desmopressin

Fresh frozen plasma

Cryoprecipitate

Platelet transfusion

Fibrinogen concentrate

Prothrombin complex concentrate

Activated prothrombin complex concentrate

Recombinant factor VIIa

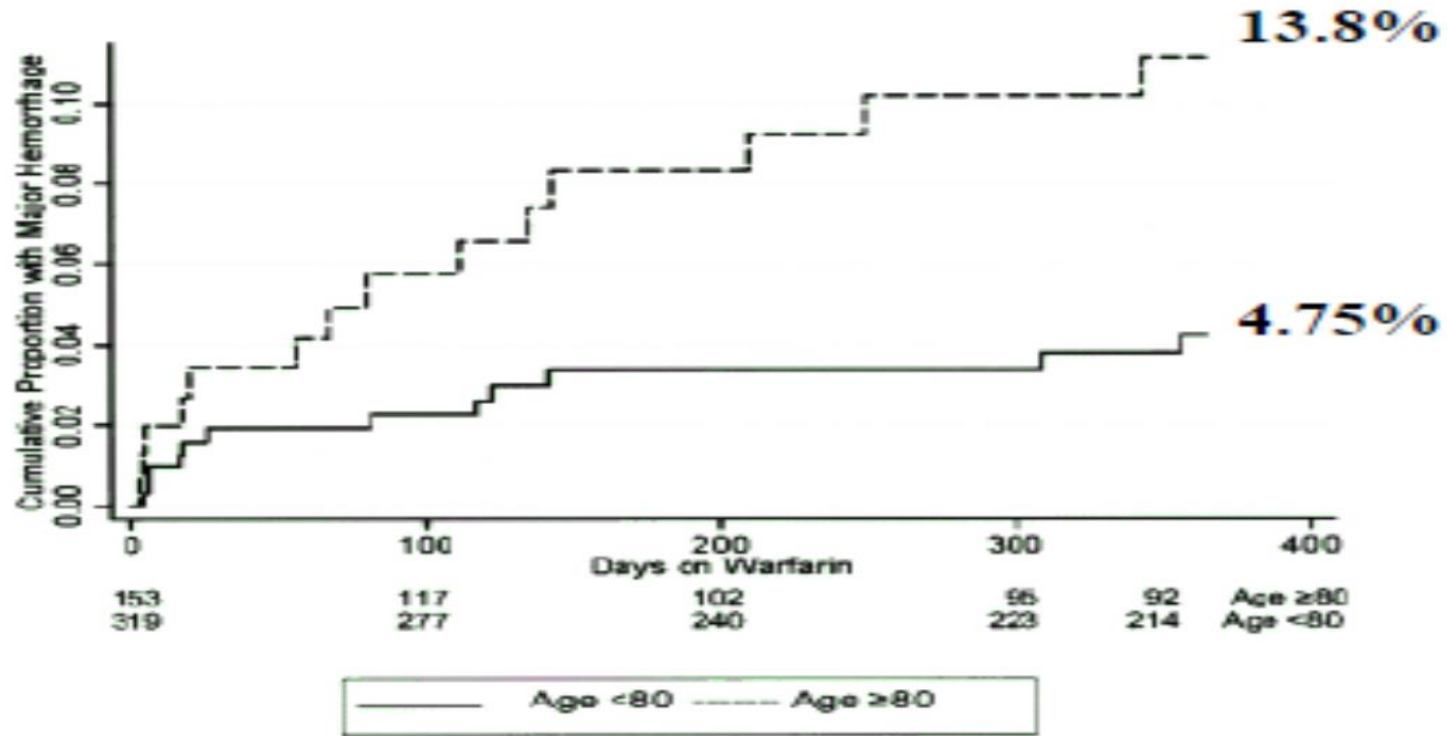
---

## SOUS AVK



- 17 000 HOSPITALISATIONS/AN
- INCIDENCE DES HÉMORRAGIES GRAVES
  - ⇒ 7 %
- INCIDENCE DES HÉMORRAGIES CÉRÉBRALES
  - ⇒ 1 – 2.5%
- FACTEURS DE RISQUE DE SAIGNEMENT
  - ⇒ SURDOSAGE
  - ⇒ DÉBUT DU TRAITEMENT < 3 MOIS
  - ⇒ ÂGE

## Augmentation des hémorragies graves avec l'âge



*Hylek et al, Circulation 2007*

# FACTEURS DE RISQUE

PALARETI ISCOAT LANCET 1996

	Relative risk (95% CI)
Sex (women vs men)	1.21 (0.86-1.70)
Age ( $\geq 70$ vs $< 70$ years)	1.69 (1.21-2.37, $p < 0.001$ )
Target INR ( $\leq 2.8$ vs $> 2.8$ )	0.83 (0.56-1.22)
Indication (arterial disease vs others)	1.72 (1.17-2.54, $p < 0.001$ )
Actual INR ( $\geq 4.5$ vs $< 4.5$ )	5.96 (3.68-9.67, $p < 0.0001$ )
Coumarin type (acenocoumarol vs warfarin)	1.20 (0.85-1.69)
Timing of events ( $\leq 90$ vs $> 90$ days)	2.5 (1.4-3.3, $p < 0.001$ )

- PATIENTS SOUS AVK NE CESSE D'AUGMENTER, TOUCHANT DE 1 À 2 % DE LA POPULATION DES PAYS INDUSTRIALISÉS
- LE RISQUE DE DÉCÈS PAR HIC APRÈS TC D'UN PATIENT SOUS AVK ÉTAIT DE 30 % VS 19 % CHEZ UN PATIENT SANS AVK (P = 0.006)

*MCMILLIAN WD ET AL. J TRAUMA 2009*

- LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE D'UNE HÉMORRAGIE GRAVE (HIC OU AUTRE) EST ESSENTIEL POUR DÉCLENCHER UNE STRATÉGIE DE RÉVERSION DE LA COAGULATION

- DÉLAI DE CORRECTION ET LA PROFONDEUR DE L'ANTICOAGULATION SONT LES 2 PRINCIPAUX FACTEURS PRONOSTICS
- L'IMPORTANCE DE LA RAPIDITÉ DE LA NORMALISATION DE LA COAGULATION
- L'IMPORTANCE DU DÉLAI DE TRAITEMENT DANS LE DEVENIR DES HIC
- LES PREMIÈRES HEURES, AUGMENTATION DE TAILLE DES HÉMATOMES INTRAPARENCHYMATEUX DE 30 À 50 %,

*BROTT T ET AL. STROKE 1997*

**Réduire le délai  
d'antagonisation**

- AUGMENTATION CORRÉLÉE À LA MORTALITÉ PUISQUE LE VOLUME DE L'HÉMATOME EST LE PLUS PUISSANT FACTEUR PRONOSTIC DE MORTALITÉ À 30 JOURS

*BROTT T ET AL. STROKE 1997*

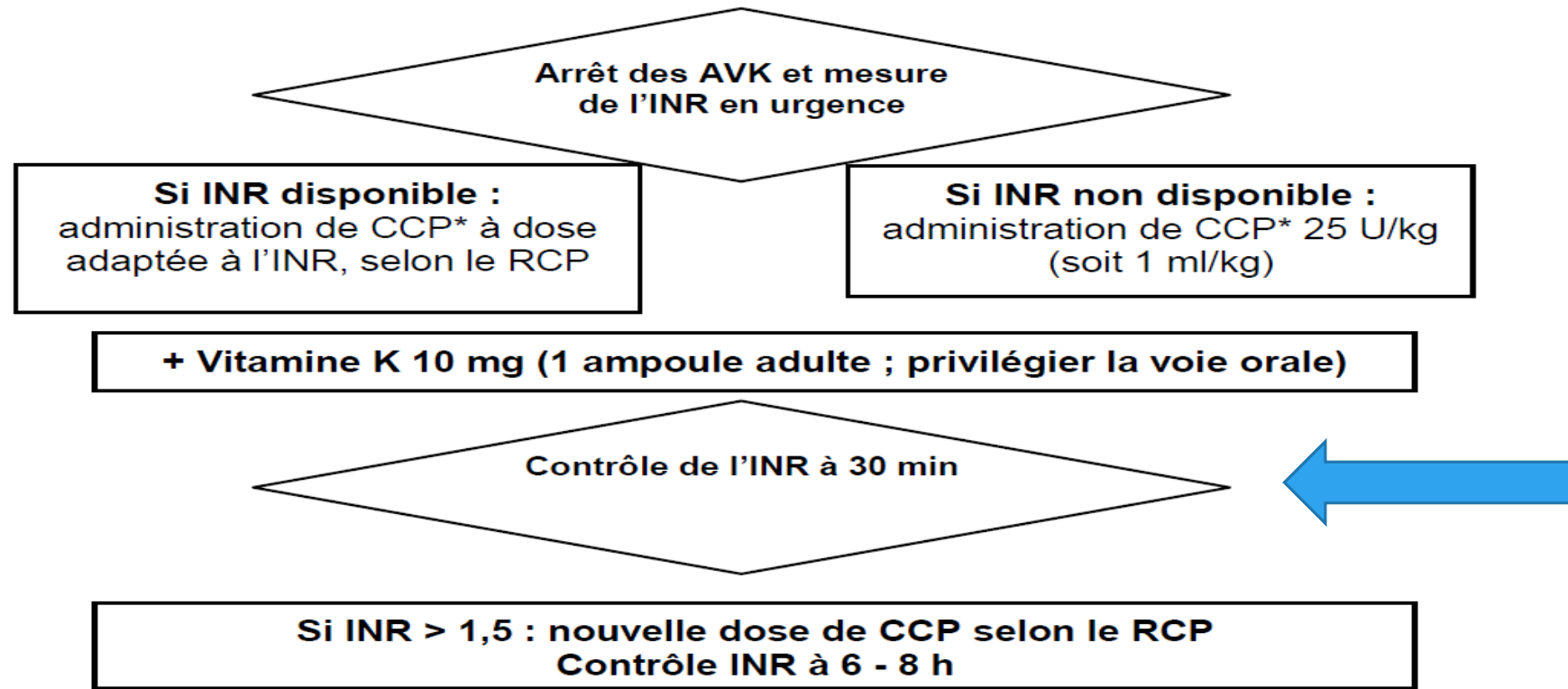
# LA REVERSION

- PRODUITS DOIVENT ÊTRE DISPONIBLES SUR LE LIEU D'ARRIVÉE DES PATIENTS
- ACCORD AVEC LA PHARMACIE POUR AVOIR UN LOT DE TRAITEMENT D'AVANCE
- PREMIER INR À L'ARRIVÉE DU PATIENT N'A PAS BESOIN D'ÊTRE CONNU
- APRÈS CERTITUDE DIAGNOSTIQUE, LE TRAITEMENT PEUT ÊTRE DÉMARRÉ SANS ATTENDRE

### ■ 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 hospitalière d'une hémorragie 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.**

# SOUS ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE



# PRISE EN CHARGE

- ARRÊT DE L'ANTI-AGREGANT
- PAS D'ANTIDOTE
- TRANSFUSION DE CONCENTRÉS PLAQUETTAIRES PERMET *IN VITRO* DE RÉCUPÉRER UNE ADHÉSION PLAQUETTAIRE FONCTIONNELLE

*NAIDECH AM ET AL. STROKE 2009*

- L'EFFICACITÉ CLINIQUE, EN TERME DE MORTALITÉ, DE CETTE TECHNIQUE DE RÉVERSION N'A JAMAIS ÉTÉ DÉMONTRÉE

*MCMILLIAN WD ET AL. J TRAUMA 2009*

- **LA DESMOPRESSINE (MINIRIN®)** POURRAIT AVOIR UN INTÉRÊT
- EN INTRAVEINEUX LENT SUR 15 À 30 MINUTES, À LA DOSE DE 0,3 À 0,4 MG/KG
- RÉDUITE À 0,2 MG/KG CHEZ LE SUJET ÂGÉ ET CHEZ LES PATIENTS QUI PRÉSENTENT DES PROBLÈMES CARDIOVASCULAIRES
- AUGMENTANT LES TAUX DE FACTEUR WILLEBRAND ET DE FACTEUR VIII COAGULANT (LES TAUX INITIAUX SONT MULTIPLIÉS PAR 4)
- EFFET VASODILATATEUR SYSTÉMIQUE AVEC UNE CHUTE TRANSITOIRE DE LA TENSION ARTÉRIELLE ET UNE TACHYCARDIE RÉACTIONNELLE
- **MAIS** PAS D'ÉTUDES QUI VALIDENT L'INTÉRÊT EN TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE OU CURATIF. 2 « CASES REPORT » AVEC UNE EFFICACITÉ PARTIELLE SUR L'ADHÉSION PLAQUETTAIRE

# 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

June 15, 2010

## ACIDE TRANEXAMIQUE (EXACIL®)

- ACTION ANTIFIBRINOLYTIQUE
- REVERSION PARTIELLE DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE (CHIRURGIE CARDIAQUE)
- EFFICACITE DANS POLYTRAUMATOLOGIE (ETUDE CRASH-2)
- QUELQUES ETUDES PONCTUELLES: DIMINUTION SAIGNEMENT POST-OPERATOIRE
- PAS DE DONNEES DANS TRAUMA CRANIEN

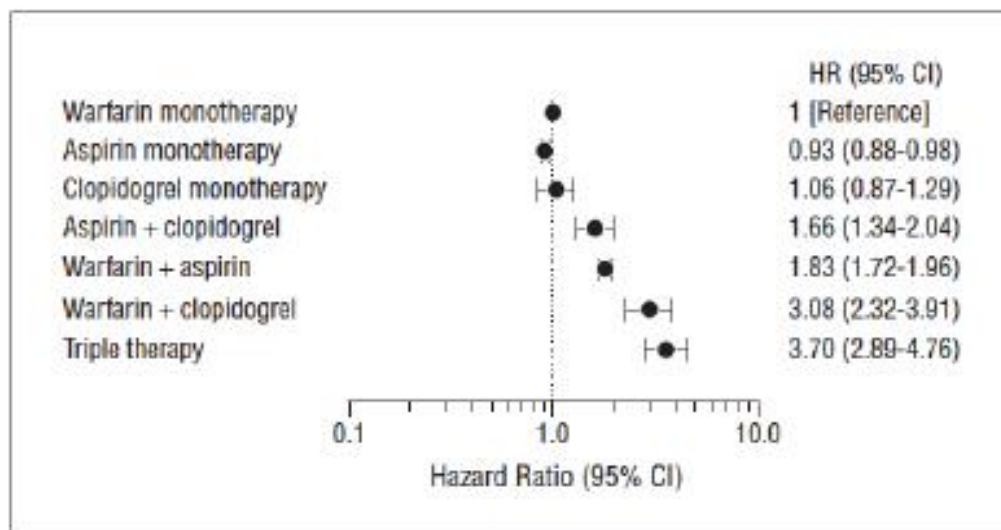


# Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation

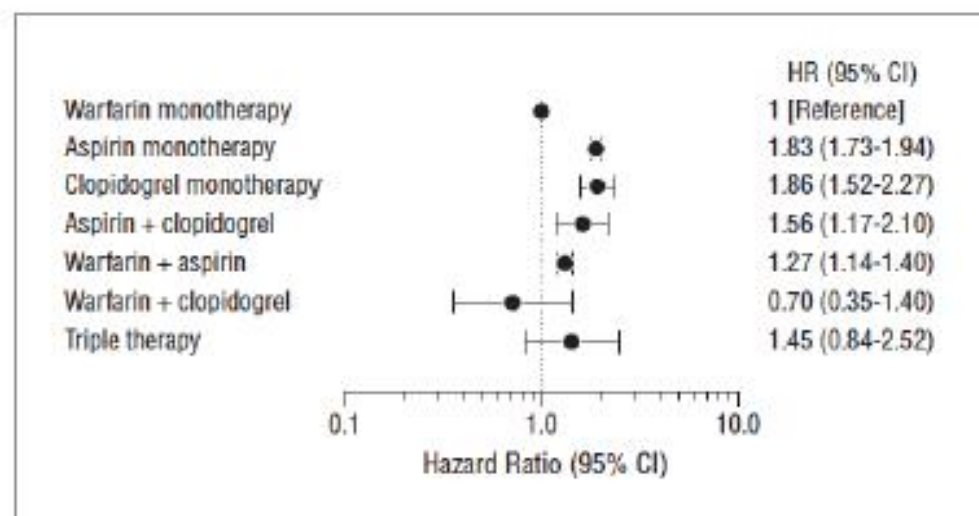
Morten L. Hansen, MD, PhD; Rikke Sørensen, MD; Mette T. Clausen, MSc Pharm;  
 Marie Louise Fog-Petersen, MSc Pharm; Jakob Raunso, MD; Niels Gadsbøll, MD, DMSc; Gunnar H. Gislason, MD, PhD;  
 Fredrik Folke, MD; Søren S. Andersen, MD; Tina K. Schramm, MD; Steen Z. Abildstrøm, MD, PhD;  
 Henrik E. Poulsen, MD, DMSc; Lars Køber, MD, DMSc; Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc

Arch Intern Med. 2010;170(16):1433-1441

- Suivi prospectif = 82000 patients en FA
- Accident hémorragique = 11%



**Figure 3.** Hazard ratios (HRs) for the risk of nonfatal (n=12 191) and fatal (n=1381) bleeding associated with the use of warfarin, aspirin, clopidogrel, and combinations of these drugs. CI indicates confidence interval.

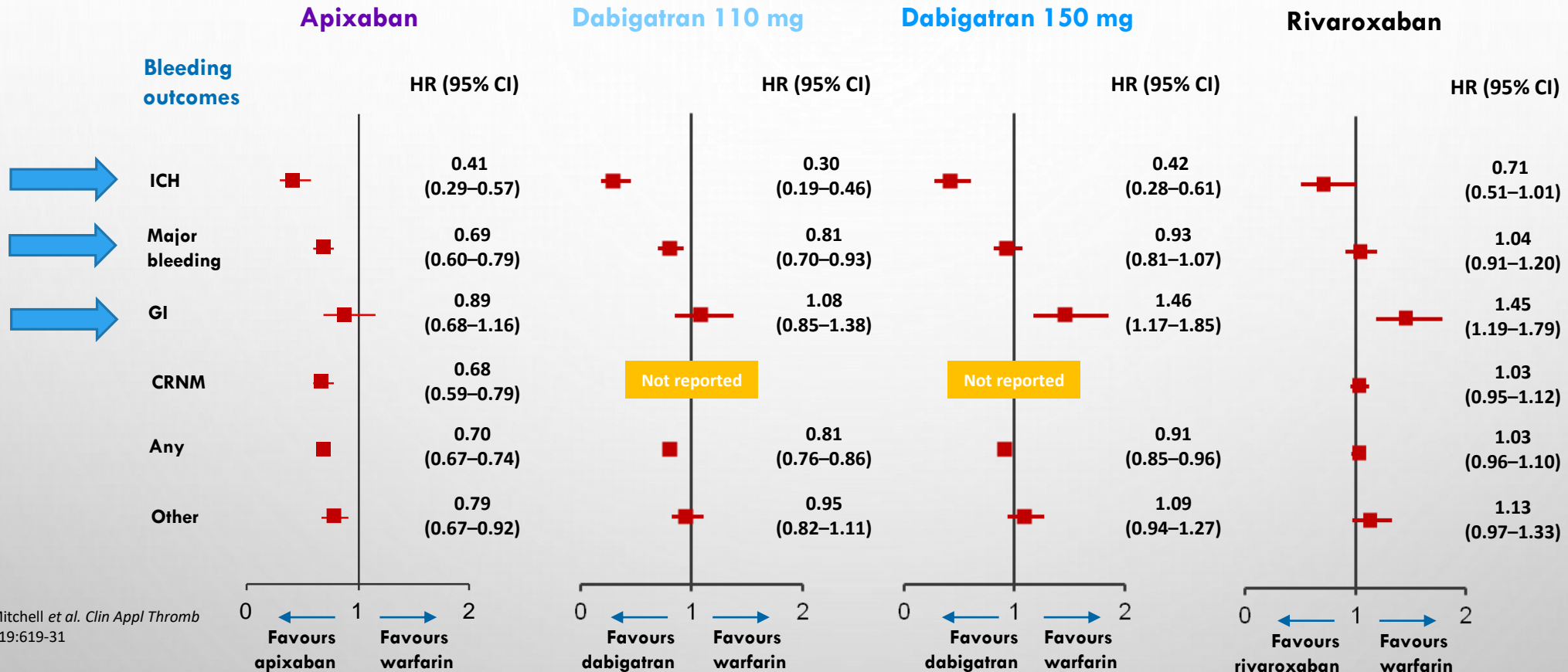


**Figure 4.** Hazard ratios (HRs) for the risk of nonfatal (n=9785) and fatal (n=3537) ischemic stroke associated with the use of warfarin, aspirin, clopidogrel, and combinations of these drugs. CI indicates confidence interval.

# SOUS NACO

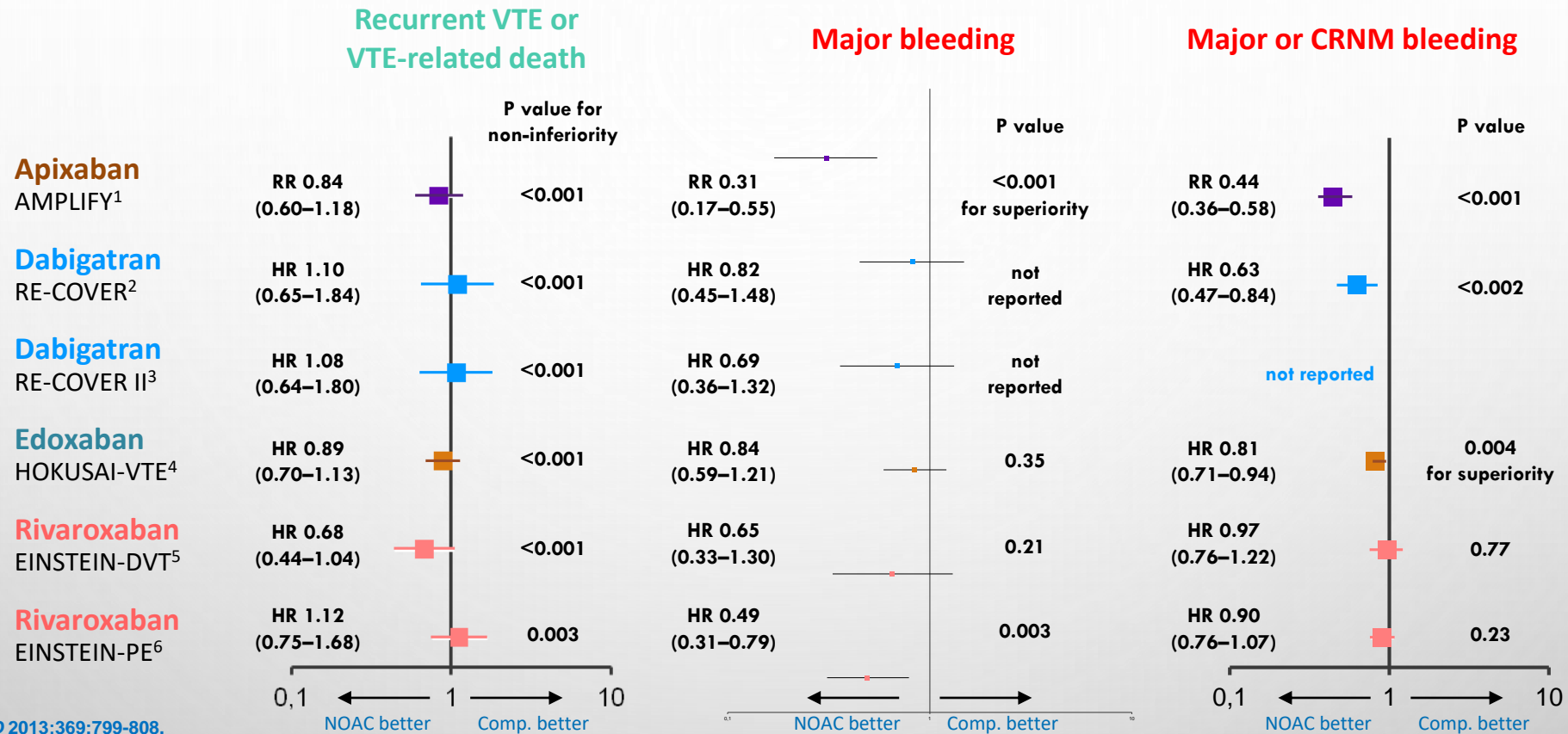


# NOAC TRIALS FOR AF TREATMENT : SUMMARY OF OUTCOMES



Head-to-head studies do not exist, and direct comparisons between agents may not be made

# NOAC TRIALS FOR ACUTE VTE TREATMENT: SUMMARY OF OUTCOMES



1. AGNELLI ET AL. *N ENGL J MED* 2013;369:799-808.
2. SCHULMAN ET AL. *N ENGL J MED* 2009;361:2342-52;
3. SCHULMAN ET AL. *CIRCULATION* 2014;129:764-72;
4. BÜLLER ET AL. *N ENGL J MED* 2013;369:1406-15;
5. BAUERSACHS ET AL. *N ENGL J MED* 2010;363:2499-2510.
6. BÜLLER ET AL. *N ENGL J MED*. 2012;366:1287-97.

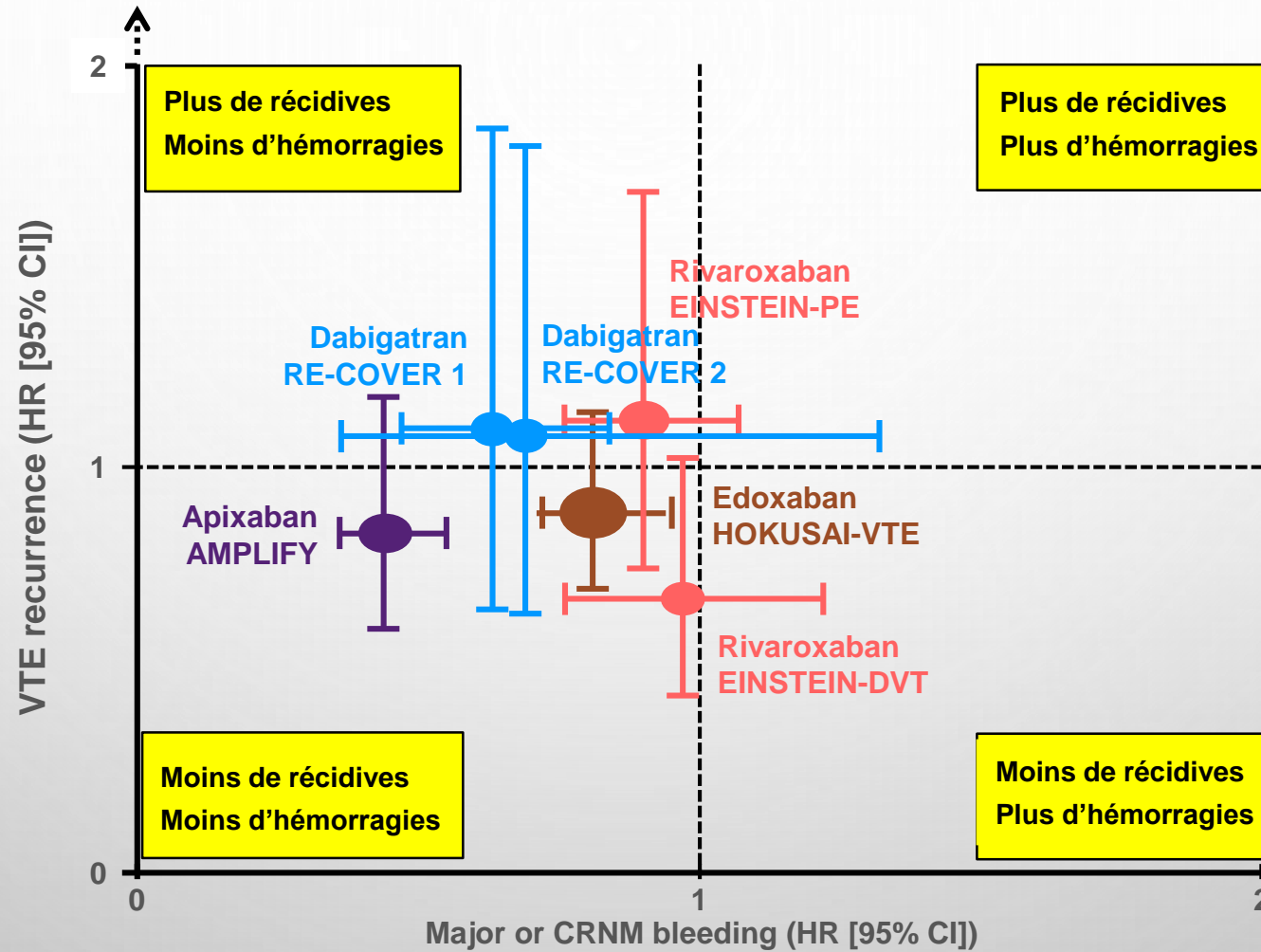
Head-to-head studies do not exist, therefore comparisons between agents cannot be made

RR, relative risk; HR, hazard ratio; CRNM, clinically relevant non-major; comp, comparator

N > 15 000

# Traitement initial de la MTEV par AOD

## Approche Bénéfice / Risque



Not head-to-head comparisons: these comparisons have not been made in a head-to-head study

**Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K**

*Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés)*



Rapport du 23 juin 2014

- OBJET D'UNE SURVEILLANCE RENFORCÉE
- RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE 'EN VIE RÉELLE'
- RISQUE HÉMORRAGIQUE GLOBALEMENT SIMILAIRE AUX AVK
- PAS DE TEST DE COAGULATION EN ROUTINE
- ~~PAS ANTIDOTE DISPONIBLE~~

**Table 4** Specific antidotes for novel oral anticoagulants in development

Name	Type of drug	Target	Evidence
Aripazine (PER977)	Synthetic small molecule	Oral factor Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) Direct thrombin inhibitors (dabigatran) Unfractionated Heparin LMWH	Not FDA approved. 80 healthy volunteers on edoxaban had improved whole-blood clotting time after aripazine [424]. Animal studies demonstrate reversal of bleeding following exposure to rivaroxaban, apixaban, edoxaban or dabigatran [425–427]
Andexanet (PRT064445)	Recombinant modified factor Xa protein	Oral factor Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) LMWH Pentasaccharides	Not FDA approved. Ex vivo, animal studies and phase 2 healthy volunteer studies demonstrate that andexanet reverses inhibition of factor Xa, corrects clotting times, restores hemostasis and reduces blood loss [174, 428–433]
Idarucizumab or Praxbind®	Humanized antibody fragment against dabigatran	Dabigatran	FDA approved October 2015. Phase I safety studies and interim analysis of RE-VERSE AD study published [170, 171, 173, 434] Idarucizumab immediately and safely reversed dabigatran and normal hemostasis was achieved in 90 % of patients who underwent procedures following reversal

Article spécial

**Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013<sup>☆</sup>**

*Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013*

G. Pernod <sup>a,b</sup>, P. Albaladejo <sup>b,c,\*</sup>, A. Godier <sup>d</sup>, C.M. Samama <sup>d</sup>, S. Susen <sup>e</sup>, Y. Gruel <sup>f</sup>, N. Blais <sup>g</sup>, P. Fontana <sup>h</sup>, A. Cohen <sup>i</sup>, J.V. Llau <sup>j</sup>, N. Rosencher <sup>k</sup>, J.F. Schved <sup>l</sup>, E. de Maistre <sup>m</sup>, M.M. Samama <sup>n</sup>, P. Mismetti <sup>o</sup>, P. Sié <sup>p</sup>

- très peu de données permettant de donner des recommandations
- propositions faites reposent souvent sur des extrapolations de données de la littérature
- l'ANSM, conseille pour la prise en charge des hémorragies graves, d'interrompre la prise du médicament, de transférer le patient vers un centre « spécialisé », et de retarder au maximum la chirurgie non programmée

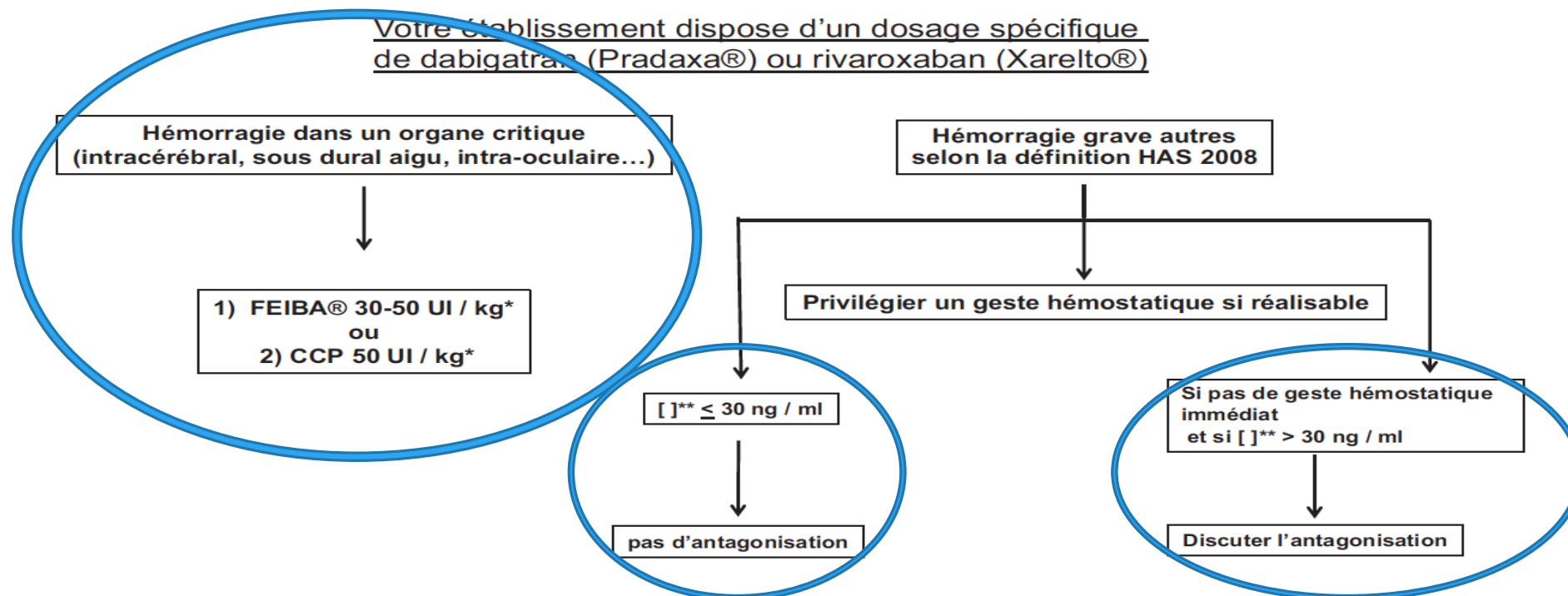


# Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013<sup>☆</sup>

*Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013*

G. Pernod<sup>a,b</sup>, P. Albaladejo<sup>b,c,\*</sup>, A. Godier<sup>d</sup>, C.M. Samama<sup>d</sup>, S. Susen<sup>e</sup>, Y. Gruel<sup>f</sup>, N. Blais<sup>g</sup>,

## Hémorragie et Dabigatran (Pradaxa®) ou Rivaroxaban (Xarelto®)



\* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients  
\*\* [ ] signifie concentration  
\*\*\* CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg  
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

**Fig. 4.** Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par rivaroxaban selon un schéma « curatif », sur la base de la détermination TP/TCA.

# Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Pér opératoire (GIHP) - mars 2013<sup>☆</sup>

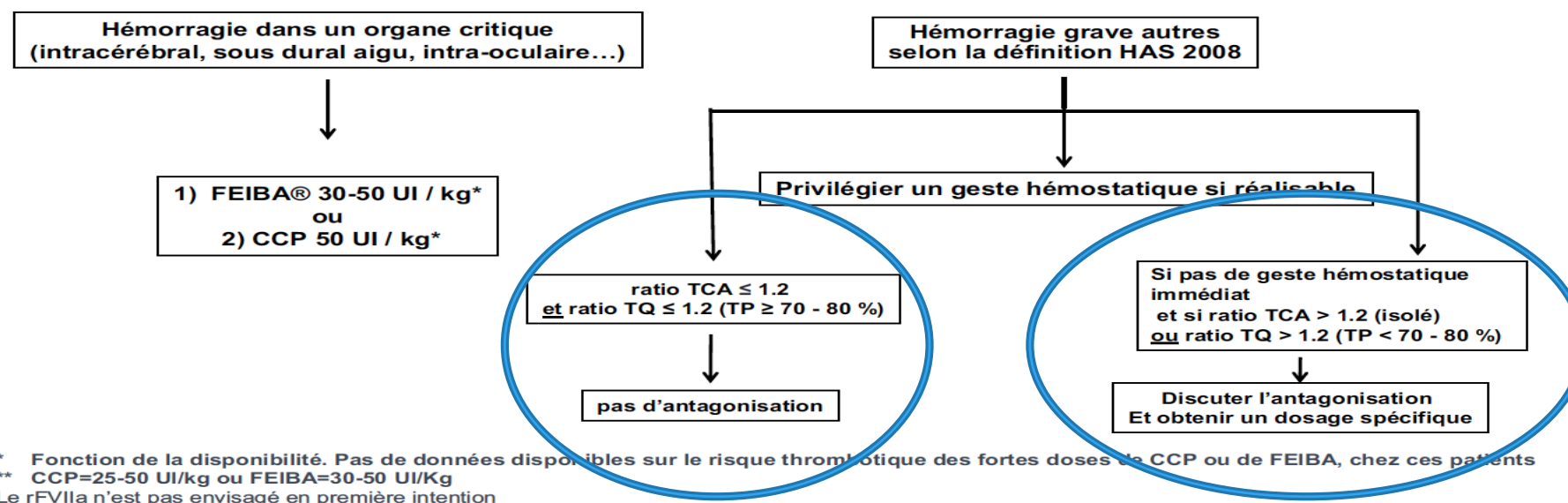
*Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013*

G. Pernod<sup>a,b</sup>, P. Albaladejo<sup>b,c,\*</sup>, A. Godier<sup>d</sup>, C.M. Şamama<sup>d</sup>, S. Şusen<sup>e</sup>, Y. Gruel<sup>f</sup>, N. Blais<sup>g</sup>,

## Hémorragie et Dabigatran (Pradaxa®) ou Rivaroxaban (Xarelto®)

Votre établissement ne dispose pas d'un dosage spécifique de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®)

**Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique**



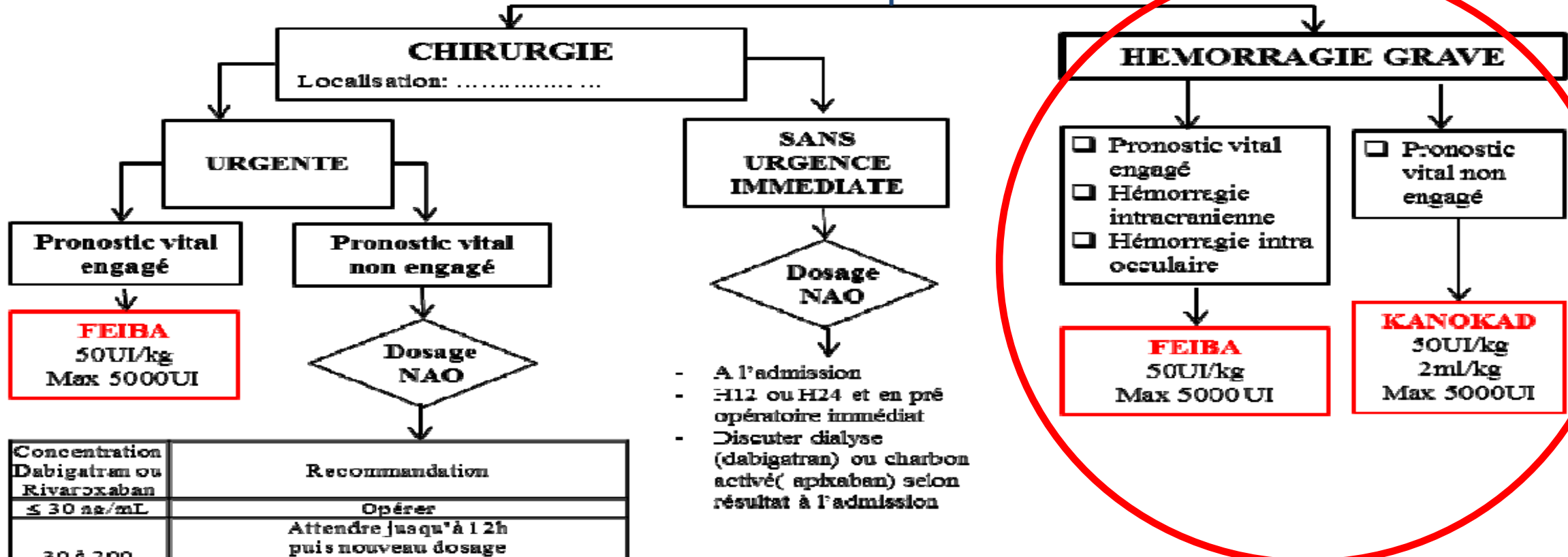
**Fig. 6.** Prise en charge d'une hémorragie grave chez un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban selon un schéma « curatif », sur la base de la détermination de la concentration de médicament.



**TRAITEMENT PAR NAO EN COURS**

- Dabigatran PRADAXA
- Apixaban ELIQUIS
- Rivaroxaban XARELTO

Indication: .....  
Posologie: .....



- A l'admission
- H12 ou H24 et en pré opératoire immédiat
- Discuter dialyse (dabigatran) ou charbon activé( apixaban) selon résultat à l'admission

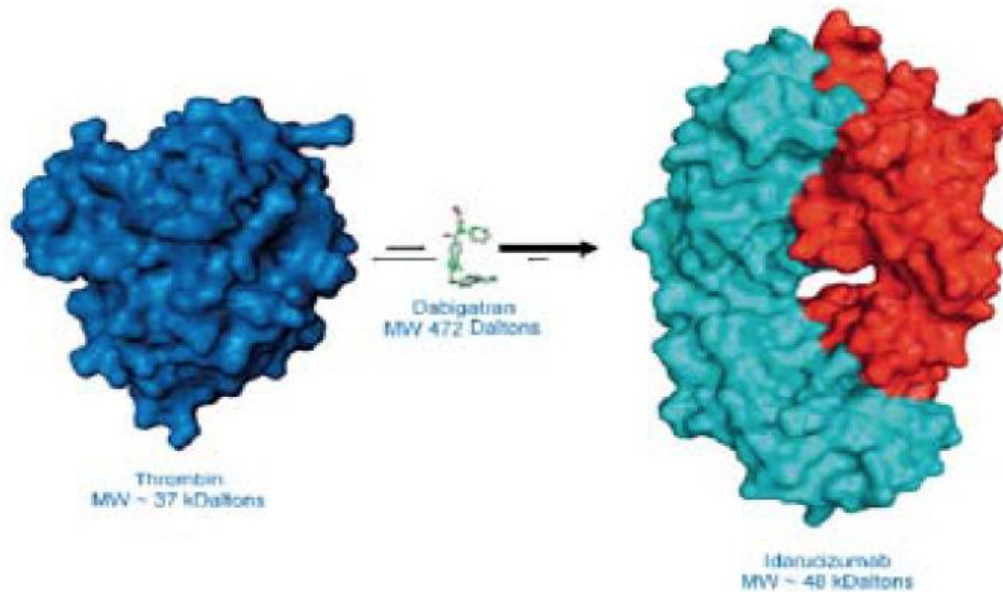
Concentration Dabigatran ou Rivaroxaban	Recommandation
≤ 30 ng/mL	Opérer
30 à 200 ng/mL	Attendre jusqu'à 12h puis nouveau dosage Ou, si urgence: Opérer et si saignement anormal : <b>ANTAGONISER*</b>
200 ng à 400 ng/mL	Attendre jusqu'à 12h à 24h puis nouveau dosage Ou si urgence: Retarder au max l'intervention. Opérer et si saignement anormal : <b>ANTAGONISER*</b>
> 400 ng/mL	Surdosage – Risque hémorragique majeur Discuter dialyse pour dabigatran

**SI ANTAGONISATION RETENUE**

Neurochirurgie: FEIBA 50UI/kg (max 5000UI)  
Autres chirurgies: KANOKAD 50UI/kg (max 5000UI)

# IDARUCIZUMAB (Praxbind®)

- Fragment Fab humanisé → affinité +++ pour dabigatran
  - **Affinité 350X** supérieure dabi-Idaru que dabi-Ila
  - **Antidote spécifique de l'activité anticoagulante du dabigatran**



**Praxbind®**  
idarucizumab  
INJECTION 5g

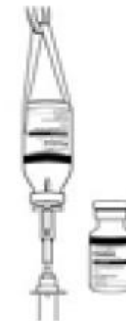


Figure 1 Recommended dose of PRAXBIND provided as two vials.

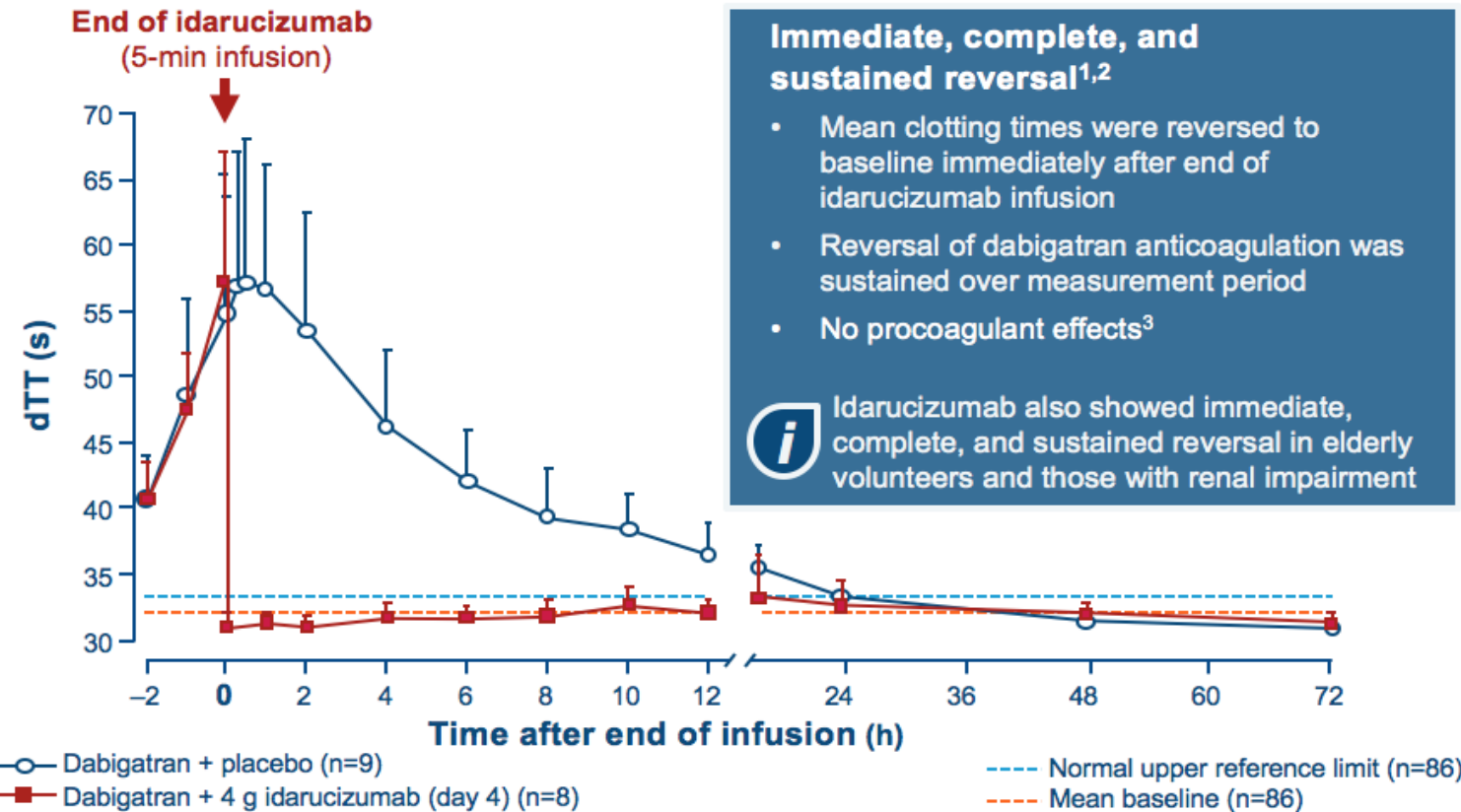
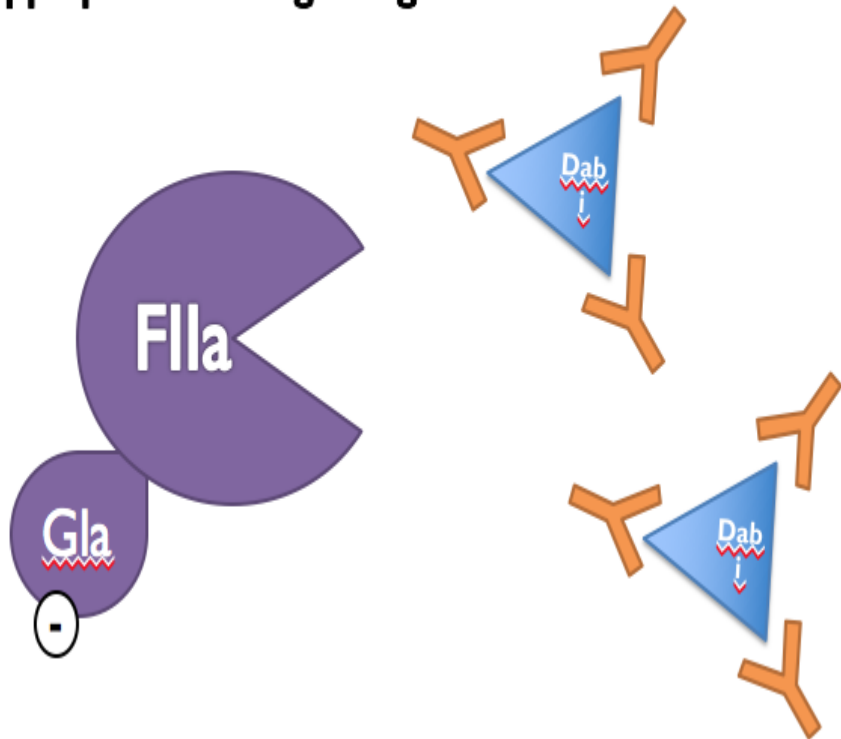
Figure 2 Two consecutive infusions by hanging vials.

Figure 3 Inject both vials consecutively via syringe.

# ➤ IDARUCIZUMAB (PRAXBIND<sup>®</sup>)

Fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) dirigé contre le dabigatran

Développé par Boehringer-Ingelheim



**Idarucizumab is currently in development and is not approved for use in the EU**

1. Glund S et al. Lancet 2015; 2. Glund S et al. Thromb Haemost 2015; 3. Glund S et al. abstr. 344; presented at ASH 2014

- 1 seule injection (5 g en 2 x 2,5 g)
- Dabigatran peut être de nouveau introduit 24h après la perfusion d'idarucizumab

ORIGINAL ARTICLE

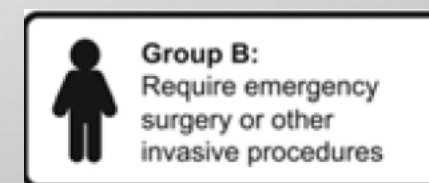
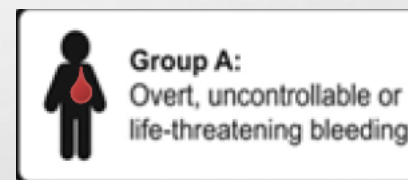
# Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis

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.,  
Enno 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.



- Multicentrique, prospective, ouverte
- Injection de 5 g (2 x2,5g) idarucizumab ^ maximum 15 min d'intervalle
- 503 patients : 301 dans le group A et 202 dans le groupe B
- Hémorragie incontrôlable (group A) et chirurgie urgente (group B)
- Critère de jugement principal: pourcentage maximum de réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran durant les 4h post administration (temps de thrombine ou temps de coagulation par ecarine)

## *Etude RE-VERSE AD Phase III, multicentrique*



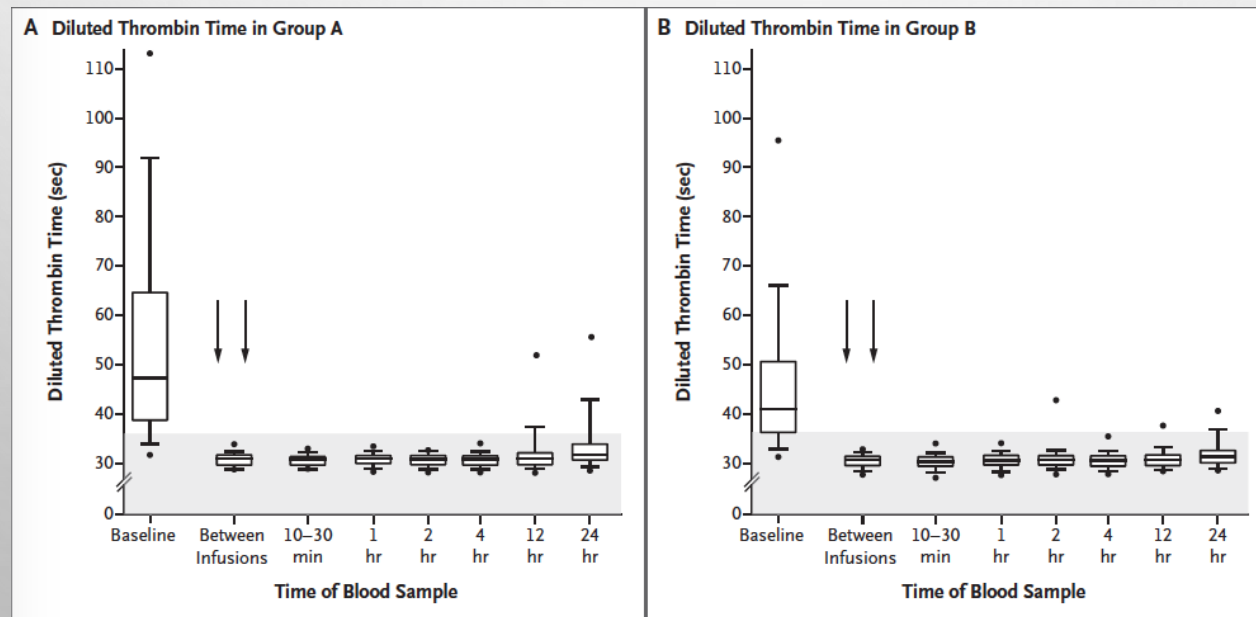
ORIGINAL ARTICLE

# 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.,  
enno 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.



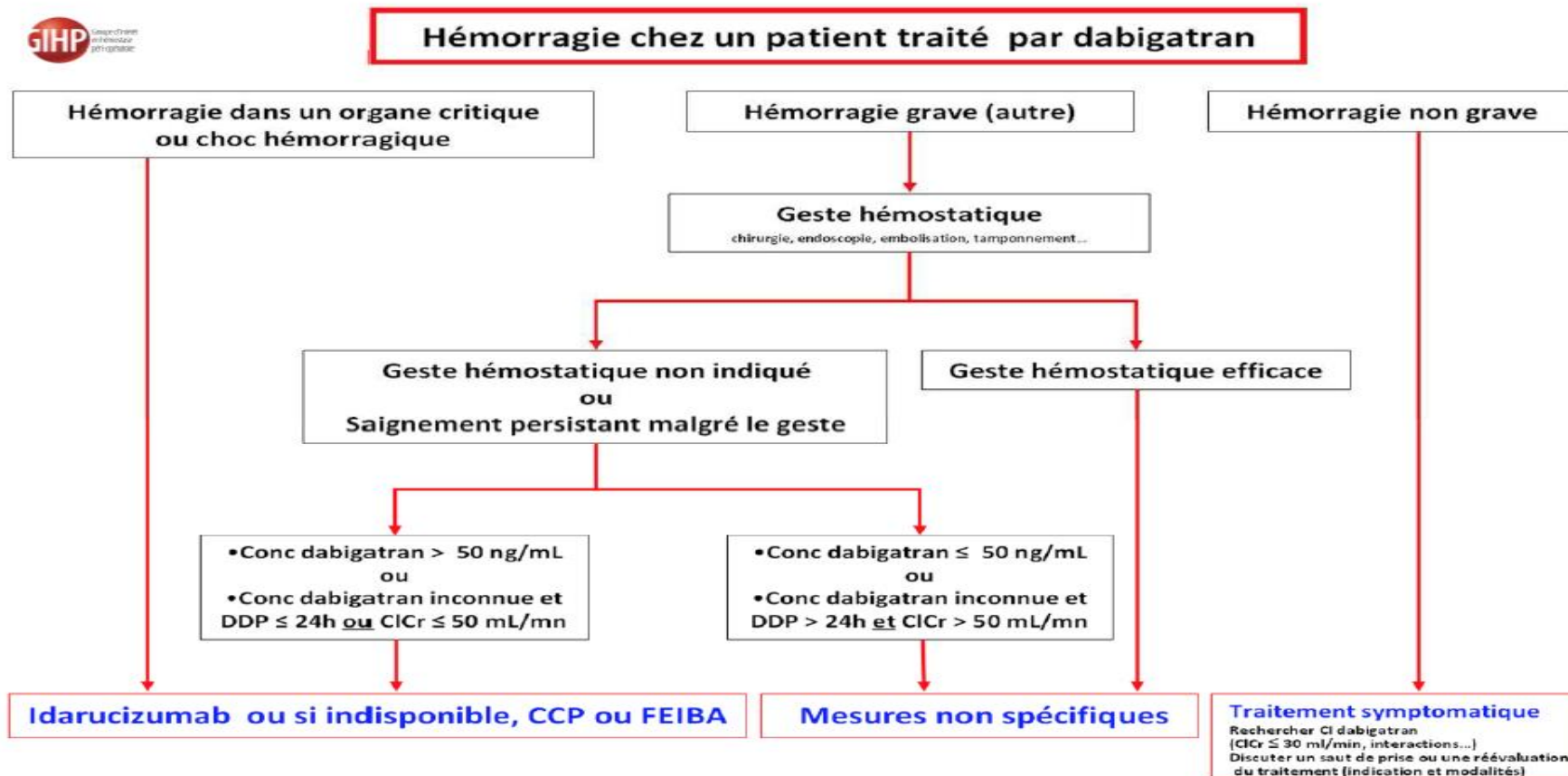
- Pourcentage maximum de reversion était de 100%
- Group A: 137 patients (45.5%) avec hémorragie digestive and 98 (32.6%) hémorragie intracrânienne; la médiane d'arrêt de saignement était de 2.5 h
- Group B: temps median de début de la chirurgie était de 1.6 heures



Réactualisation des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périoopératoire (GIHP) - septembre 2016

Pierre Albaladejo, Gilles Pernod, Anne Godier, Emmanuel de Maistre, Nadia Rosencher, Jean Louis Mas, Pierre Fontana, Charles Marc Samama, Annick Steib, Sylvie Schlumberger, Emmanuel Marret, Stéphanie Rouillet, Sophie Susen, Samia Madi-Jebara, Philippe Nguyen, Jean François Schved, Fanny Bonhomme, Pierre Sié.

**Figure 1 : Prise en charge des hémorragies chez les patients traités par dabigatran**



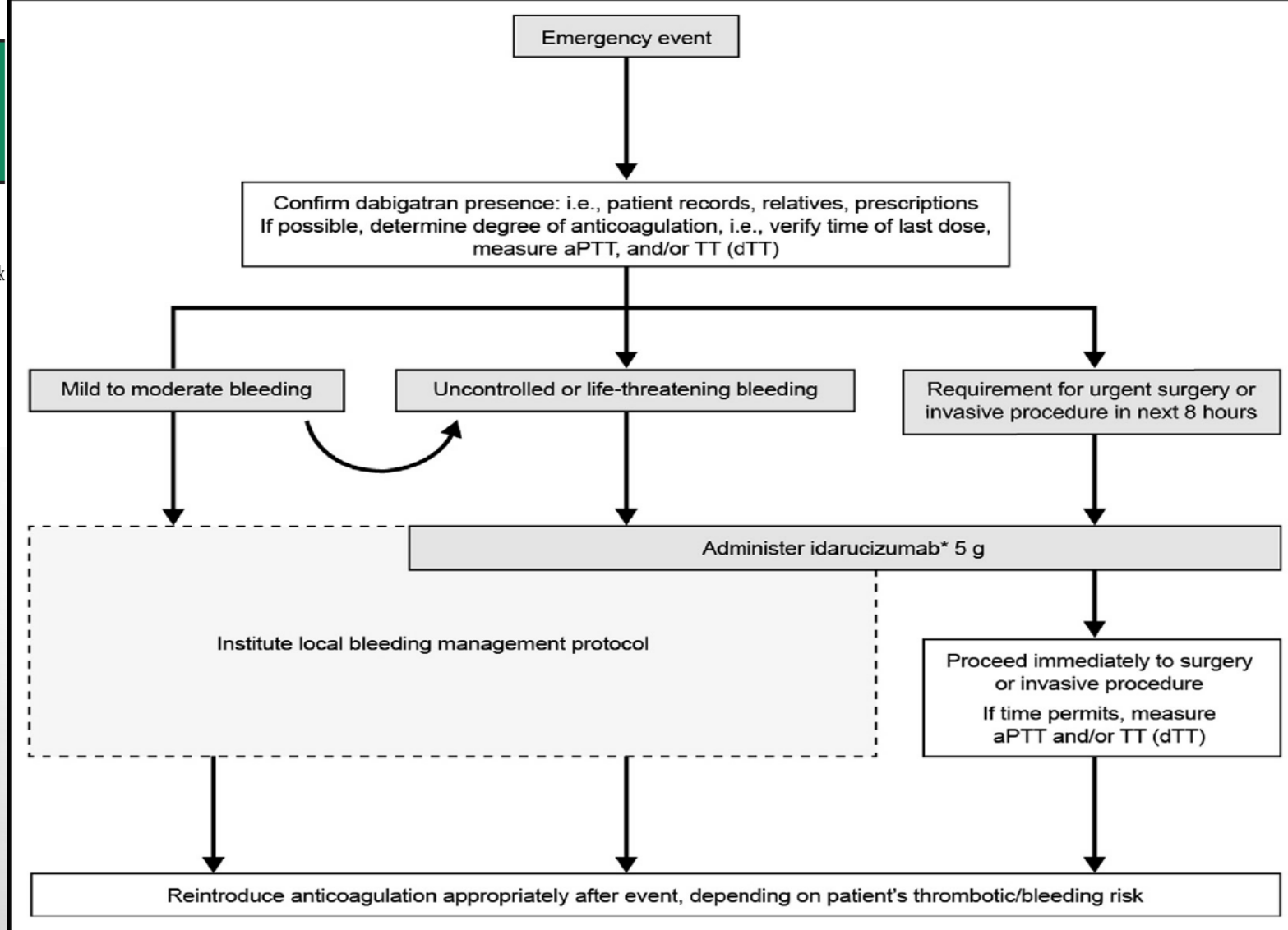
(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; CrCl: Clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique)



## Idarucizumab and Factor Xa Reversal Agents: Role in Hospital Guidelines and Protocols

Menno V. Huisman, MD, PhD,<sup>a</sup> John Fanikos, RPh, MBA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine—Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Netherlands; <sup>b</sup>Department of Pharmacy Services, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.



**Figure** Suggested algorithm for the management of dabigatran-treated patients who experience a bleeding episode or who require urgent surgery/invasive procedures. \*Administer two 50-mL vials of idarucizumab (each containing 2.5 g) intravenously. In rare cases when dabigatran-related anticoagulation persists after a course of idarucizumab, and bleeding continues in the patient, a second 5 g dose of idarucizumab may be considered. aPTT = activated partial thromboplastin time; dTT = diluted thrombin time; TT = thrombin time. Reproduced with permission from: Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation*. 2015;132:2412-2422.<sup>26</sup>

MERCI DE VOTRE ATTENTION

