

Faculté de médecine et médecine dentaire

Suivi des urgences hémorragiques liées aux anciens et nouveaux anticoagulants

Utilisation de l'idarucizumab et du PCC

Auteur : WADIH Vincent
Promoteur(s) : HERMANS Cédric
Président du jury : HANTSON Philippe
Lecteur(s) : VERSCHUREN Franck & PEETERS André
Année académique 2018-2019
Master [180] en Médecine à finalité spécialisée

Table des matières

Abstract (fr)	2
Abstract (eng)	3
Introduction.....	4
Les différents anticoagulants oraux	4
Les hémorragies	6
Les AVK et leurs spécificités	7
Le Cofact® (Concentré de complexes prothrombiniques, ou PCC)-.....	10
Les AOD et leurs spécificités	11
Le Praxbind® (Idarucizumab).....	13
Etude Clinique	15
Résultats.....	16
Risque de décès selon type d'hémorragie et d'anticoagulation	17
Evolution selon antidotes à l'anticoagulation.....	19
Evolution selon type d'hémorragie et d'antidote	20
Type de complication selon raison d'administration de l'antidote	21
Evolution selon les doses de PCC	22
Facteurs de risques influençant l'évolution	24
Discussion et perspective.....	26
Comparatif entre anciens et nouveaux anticoagulants oraux	26
Facteurs influençant l'évolution d'une hémorragie grave.....	30
Comparatif entre Cofact® et Praxbind®	33
Facteurs confondants.....	36
Conclusion	38
Perspective d'avenir	38
Annexes	39
Bibliographie.....	44

Abstract

Contexte

L'utilisation des anticoagulants oraux (AVK et AOD) est indissociable des complications hémorragiques et nécessite donc une réversibilité rapide.

Pour cela existent les PCC, largement utilisés depuis plusieurs années chez les patients sous traitement par AVK, mais également chez ceux sous AOD. Cependant, un antidote spécifique au dabigatran a été récemment validé, l'idarucizumab.

Le but de notre étude est de comparer l'évolution post injection d'idarucizumab (Praxbind®) versus PCC (Cofact®) au cours de ces dernières années dans les Cliniques Universitaires St Luc, et de définir les facteurs de risques spécifiques d'une évolution post-hémorragique péjorative.

Résultats

Parmi 279 patients différents traités par PCC, 158 (dont 131 traités par AVK et 27 par AOD) l'ont reçu pour raison hémorragique ou surdosage.

Pour l'idarucizumab, avec 17 patients en tout, 11 l'ont eu pour les mêmes raisons.

Evolution à 1 mois : 9,09% décès pour raison thrombo-hémorragique avec Praxbind® ; 14,80% si AOD ayant reçu du Cofact® ; 16,03% si AVK ayant reçu du Cofact®.

Environ 20% pour les trois toutes causes confondues.

Praxbind® et Cofact® présentent un taux d'anémie similaire d'environ 15%, mais le Cofact® est responsable de nombreux autres effets secondaires comme des insuffisances rénales, des rhabdomyolyses, etc...

La durée d'hospitalisation est plus longue avec le Praxbind® : 9,67j vs 6,5j pour AOD + PCC, et 5,17j pour AVK + PCC, cela indépendamment de la dose administrée.

En deuxième lieu, l'anticoagulant le plus sûr en termes de risque hémorragique mais aussi de survie est le Rivaroxaban, tandis que le plus difficile à surveiller et donc le plus à risque est l'Acénocoumarol. Le risque relatif acénocoumarol/rivaroxaban donne : $RR_{\text{hémorragique}} = 8,88$; et $RR_{\text{décès}} = 7,52$.

Concernant les nécessités de réversion, les surdosages sans saignement visible sont le plus à risque de décès avec $RR=1,33$, suivi des hémorragies dont les plus à risque sont les intracrâniennes avec $RR=0,88$, puis les gastro-intestinales avec $RR=0,69$, les traumatismes $RR=0,52$ et enfin les saignements autres $RR=0,15$.

De plus, un $INR > 5$ (45,3% des décès), un $APTT > 60\text{sec}$ (moyenne = 63,42) ou un $PT > 45\text{sec}$ (moyenne = 45,38) à l'admission sont aussi de mauvais pronostic.

Enfin, au niveau des comorbidités, l'insuffisance hépatique est associée au plus grand nombre de décès post-hémorragique, avec un risque relatif de 2,51.

Conclusion

En définitive, les AOD sont plus sûrs que les AVK au niveau du risque hémorragique, mais présentent une évolution post-hémorragique similaire. Une insuffisance hépatique, un $INR > 5$, un $APTT > 60\text{s}$ ou un $PT > 45\text{s}$ sont facteurs de mauvais pronostics

La seconde conclusion de cette étude est que, même s'ils présentent des résultats similaires dans la survie, l'idarucizumab présente bien moins d'effets secondaires que le PCC, mais résulte en une hospitalisation plus longue.

Notons que les PCC demeurent le principal antidote pour les patients sous anticoagulants oraux, surtout pour les patients sous AVK, tandis que le recours au idarucizumab concerne un nombre limité de patients traités par Pradaxa. Ces données devront être réévaluées après introduction des antidotes anti-Xa et une plus large adoption des AOD.

Abstract

Background

Oral anticoagulation in the form of VKA's and DOAC's is intrinsic to hemorrhage complications and calls for fast reversibility factors.

PCC's exist to this end and have been widely used for many years for patients under VKA traitement, but also for those taking DOAC's. However, idarucizumab, a specific antidote to dabigatran was recently approved.

The main goals of our study are to compare the post-injection evolution of idarucizumab (Praxbind®) versus PCC's (Cofact®) using data from the past few years collected in St Luc University Clinics, as well as to identify risk factors specific to pejorative evolution.

Results

Out of 297 patients treated with PCC's, 158 (of which 131 were recipients of VKA's and 27 of DOAC's) received it because of hemorrhage or overdose. Out of 17 recipients of idarucizumab, 11 were administered the antidote for the same reasons.

Evolution one month post injection shows 9,09% death rate for recipients of Praxbind, 14,80% for patients under DOAC treatment who received Cofact, and 16,03% for patients with VKA treatment who received Cofact for thrombo-hemorrhagic reasons, with an overall 20% death rate for all three cases all causes combined.

Praxbind® and Cofact® present a similar rate of anemia around 15%, but Cofact® causes many more side effects such as kidney failure, rhabdomyolysis, etc.

Still, it should be noted that Praxbind involves a longer hospital stay: 9,74d instead of 6,5d for DOAC's + PCC's, and 5,17d for VKA's + PCC's, regardless of the administered dosis.

Rivaroxaban was found to be the safest anticoagulant both in terms of hemorrhagic risk and chances of survival. Acénocoumarol was found to be the hardest to monitor, and thus the riskier anticoagulant. Relative risk for acénocoumarol/rivaroxaban compares as follows: $RR_{\text{hemorrhage}} = 8,88$; and $RR_{\text{death}} = 7,52$. Overdoses with no visible bleeding are more at risk of death with $RR=1,33$, followed by hemorrhages, of which intracranial hemorrhages present the most risk with $RR=0,88$, followed by gastrointestinal bleeding with $RR=0,69$, bleedings caused by trauma with $RR=0,52$ and finally other bleedings with $RR=0,15$. Moreover, the following values upon arrival are indicators of a poor prognosis: $INR>5$ (45,3% death rate), $APTT>60$ (average = 63,42) or $PT>45$ (average = 45,38).

Finally, as to comorbidities, liver failure causes most deaths with a relative risk of 2,51.

Conclusion

DOAC's seem safer than VKA's regarding hemorrhage risk, but present a similar post-bleeding evolution. Liver diseases, INR above 5, $APTT>60$ and $PT>45$ are decisive factors of adverse post-hemorrhage evolution.

Secondly, the present study demonstrates that although idarucizumab and PCC's offer similar survival results, idarucizumab presents significantly fewer side effects than PCC's, but involves a longer hospitalization.

It should be noted that PCC's remain the main antidote for patients under oral anticoagulation, especially for patients under VKA's, whereas the use of idarucizumab involves a limited number of patients treated by Pradaxa. These data should be reassessed after the introduction of anti-Xa antidots and increased use of DOAC's.

Introduction aux anticoagulants

Les anticoagulants sont des médicaments utilisés depuis bientôt 70 ans, de plus en plus présents en pratique quotidienne par leur incontournable utilisation pour le traitement et la prévention des événements thrombo-emboliques.

Cependant, il existe un problème non négligeable lié à leur usage : le risque hémorragique, inhérent à leur propriété pharmacologique, mais aussi majoré par la population visée.

Celle-ci est en effet de plus en plus large, principalement constituée de patients âgés et fragiles, polyopathologiques, en insuffisance hépatique ou rénale, et polymédiqués, ce qui constitue la liste des principaux facteurs de risques hémorragiques sous anticoagulants.

A cause de cela, ces médicaments sont les plus forts pourvoyeurs d'iatrogénie médicamenteuses, en particulier les AVK avec 33% d'hospitalisation pour effets indésirables graves¹.

La prévention et la prise en charge de ce risque constitue alors un enjeu majeur de santé publique.

Les différents anticoagulants oraux

Antivitamines K (AVK)² (voie orale)

C'est une substance anticoagulante active par voie buccale, antagoniste de la vitamine K. Elle empêche la formation, dans le foie, d'enzymes nécessaires à la coagulation sanguine et dont la synthèse dépend de la vitamine K. Ces enzymes sont les facteurs II (prothrombine), VII (proconvertisine), IX (facteur antihémophilique B), X (prothrombinase, ou facteur Stuart-Power) : elles deviennent des protéines inefficaces, les PIVKA (en angl. *Protein induced by vitamin K antagonists*). Les antivitamines K, utilisés en clinique, agissent lentement et de manière prolongée ; leur action est nulle sur les plaquettes et les facteurs plasmatiques de la phase de contact.

Nouveaux anticoagulants ou Anticoagulants Oraux Directs (NACO ou AOD, NOAC ou DOAC en anglais) (voie orale)³

Inhibiteurs de la thrombine

La bivalirudine et le dabigatran inhibent directement la thrombine ; le dabigatran éxilate est une prodrogue qui est métabolisée au niveau hépatique en son métabolite actif, le dabigatran, un AOD.

Inhibiteurs du facteur Xa

L'apixaban, le fondaparinux, le rivaroxaban et l'édoxaban sont des inhibiteurs synthétiques spécifiques du facteur Xa. L'apixaban, le rivaroxaban et l'édoxaban sont administrés par voie orale.

Tableau comparatif entre AVK et AOD⁴

Anticoagulant	Elimination (demi-vie)	Clearance	Monitoring spécifique	Fréquence d'hémorragies sévères rapportée	Stratégie de réversion
AVK	- Warfarine 36h - Acénocoumarol 8-11h - Phenprocoumon 160h	Surtout hépatique	INR	1,8-6,2% /an	Vitamine K PCCs FFP rFVIIa
Inhibiteur FXa oral direct	- Rivaroxaban 5-9h - Apixaban 11,7-13,5h selon fonction rénale - Edoxaban 9-10h	- Rivaroxaban : 1/3 rénale, 2/3 restants métabolisés par le foie et éliminé de manière égale par les reins et les intestins - Apixaban : 27% rénale - Edoxaban 35% rénale	Dosage chromogène anti-Facteur Xa	- Rivaroxaban 3,6% /an - Apixaban 1,4-2,13% /an - Edoxaban 1,61-2,75% /an	- Andexanet alpha - Charbon actif si ingestion récente - PCCs, FFP ou rFVIIa mais faible évidence
Inhibiteur oral direct de la thrombine (Dabigatran)	14-17h selon fonction rénale	80% rénale	Temps d'écarine ou temps de thrombine dilué	2,7-3,1% /an	- Idarucizumab - Charbon actif si ingestion récente - Hémodyalise si idarucizumab inefficace/non disponible, ou patient avec insuffisance rénale - PCCs, FFP ou rFVIIa mais faible évidence
Notons qu'un dosage de la concentration circulante de chaque anticoagulant est possible					

Les hémorragies ⁵

Il s'agit du principal risque lié à la prise d'anticoagulants. Son risque, qui est toujours présent, augmente de façon linéaire dès un INR supérieur à 3 pour les AVK, donc en zone thérapeutique. Une hémorragie peut être interne ou externe, et entraîner de nombreux signes cliniques

Facteurs de risque (Score HAS-BLED) :

• Hypertension	1 point
• Fonction rénale	1
ou hépatique Anormale	1
• Antécédent d'accident vasculaire cérébral (Stroke)	1
• Antécédent de saignement majeur, ou prédisposition (Bleeding)	1
• INR instable (Labile)	1
• >65ans (Elderly)	1
• Consommation fréquente de Drogue ou d'alcool (> 8 verres par semaine), ou médicament à risque de saignement (agents antiagrégants, AINS)	1

Le score HAS-BLED est un score entre 0 et 9 basé sur 7 paramètres, valant entre 0 et 2 points chacun. Une étude comparant les scores HEMORR2HAGES, ATRIA et HAS-BLED montre une plus haute performance du dernier par rapport aux deux autres⁶

Signes visibles de saignement :

- Gingivorragie
- Epistaxis
- Hémorragie conjonctivale
- Hématurie
- Apparition d'hématome, ou hématomes fréquents
- Présence de sang rouge dans les selles ou selles noires
- Crachats sanglants
- Règles anormalement abondantes
- Saignement d'une plaie qui ne s'arrête pas

Signes pouvant évoquer un saignement interne :

- Fatigue inhabituelle
- Tachypnée ou essoufflement
- Pâleur inhabituelle
- Céphalées persistantes

Les AVK et leurs spécificités

INDICATIONS	Recommandations INR - durée de traitement
Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes <u>Fibrillations auriculaires (FA)</u> selon les conditions suivantes : <u>Age</u> < 65 ans avec facteurs de risque * 65 à 75 ans > 75 ans ** * antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral. En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée. ** après évaluation soigneuse du rapport bénéfice /risque <u>valvulopathies mitrales</u> (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme. <u>prothèses valvulaires</u> * prothèses mécaniques en position <u>mitrale</u> * prothèses mécaniques en position <u>aortique</u> - avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA....) ou de 1ère génération - sans autre facteur de risque ou de 2ème génération * prothèses mécaniques en position <u>tricuspidale</u> * prothèses <u>biologiques</u>	cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois
Infarctus du myocarde : Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.	cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie
Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrences, en relais de l'héparine. * <i>Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i>	cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*
Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche.	cible 2,5 ; INR 2 à 3 durée en fonction du risque thrombo-embolique
Prévention des thromboses sur cathéter (à faible doses).	L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.

AGENCE FRANÇAISE de SÉCURITÉ SANITAIRE des PRODUITS de SANTÉ. SCHÉMA COMMUN ANTIVITAMINES K (AVK) :
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbebcb448.pdf

Facteurs de risques hémorragiques spécifiques⁷

1. Liés au patient
 - Lésion hémorragiques sous-jacentes
 - Antécédents d'hémorragies, d'AVC
 - Age du patient : facteur de risque classique mais controversé
 - Risque non lié à l'âge chronologique mais le plus souvent aux pathologies associées, à l'altération avec l'âge des fonctions rénales ou hépatiques, aux interactions médicamenteuses, au suivi du traitement (problèmes d'observance liés à des troubles mnésiques), aux chutes possibles liées à l'instabilité à la marche, à la dénutrition, aux erreurs diététiques
 - Il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfices / risques pour chaque patient
 - Etat psychiatrique ou facteurs sociaux, rendant aléatoire l'autoprise ou l'autosurveillance
 - Sexe : accidents hémorragiques plus fréquents chez les femmes âgées
 - Après ponction artérielle fémorale (CI à un acte de cardiologie interventionnelle si INR>1,5)
 - HTA (facteur de risque hémorragique classique mais son rôle en tant que facteur de risque indépendant est discuté)
2. Liés aux modes de traitement et de surveillance
 - Intensité du traitement : 3x plus élevé environ pour INR entre 3 et 4,5 que pour INR entre 2 et 3 ; surdosage biologique si INR > 5
 - Suivi du traitement : importance du respect des zones thérapeutiques d'INR en fonction de la pathologie
 - Stabilité du traitement : risque accru en cas d'instabilité de l'INR (les produits à longue demi-vie permettent une stabilité plus grande) ; nécessité d'un contrôle plus fréquent de l'INR
3. Facteurs modifiant la sensibilité aux AVK
 - Tout déséquilibre du rapport vitamine K/AVK lié à
 - Troubles digestifs modifiant la vitesse de transit ou l'absorption du médicament
 - Au régime alimentaire
 - Aliments riches en vitamine K₁ et pris en grande quantité (choux, choucroute, épinards et tous les légumes à feuilles vertes, carottes, crudités, abats, céréales)¹
 - Modification du métabolisme des AVK (absorption d'alcool ou certaines pathologies telles hyperthyroïdie, cancer, états inflammatoires)
 - Interactions médicamenteuses
 - Potentialisation
 - Contre-indication à raison du risque hémorragique
 - Aspirine à forte dose (inhibition de l'agrégation plaquettaire et déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques)
 - AINS (notamment phényl-butazone ; rofécoxib à 25mg/j. S'accompagne d'une élévation d'environ 8% de l'INR par l'inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale)
 - Antifongiques (miconazole), hémorragies imprévisibles pouvant être graves par augmentation de la forme circulante libre et inhibition du métabolisme des AVK

¹ Ne justifie pas de suivre un régime particulier, équilibre alimentaire doit être respecté.

Si l'anticoagulation est mal équilibrée, faire une enquête alimentaire détaillée pour préciser les écarts, notamment une consommation excessive d'aliments ayant une teneur particulièrement élevée en vitamines K.

- Tétracyclines et dérivés (action sur la flore intestinale)
- Millepertuis (voie orale) : diminution des concentrations plasmatiques avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation entraînant un risque thrombotique
- Précautions d'emploi (ou contre-indications relatives)
 - Antiagrégants plaquettaires (aspirine à faible dose, ticlopidine, clopidogrel), nombreux antibiotiques (notamment les cyclines), antituberculeux (isoniazide) ou autres anti-infectieux (nitronidazole), antiarythmiques (amiodarone, propafénone), certains hypolipémiants (fibrates, statines), antiulcéreux (cimétidine, oméprazole), allopurinol, certains antidépresseurs, corticoïdes, hormones thyroïdiennes, antioestrogènes (tamoxifène)
- Inhibition
 - Hypolipémiant (cholestyramine), barbituriques (phénobarbital), antifongiques (griséofulvine), certains antituberculeux (rifampicine), topiques antiulcéreux (sucralfate), etc...
- Risque de surdosage progressif notamment en cas de résistance aux AVK primaire ou secondaire (cette dernière pouvant être liée à la non-observance du traitement, à une erreur de laboratoire, à l'influence de somnifères, de certains aliments).

Un suivi important⁸

A cause de leur pharmacocinétique variable, les AVK nécessitent un suivi de leur INR et une adhérence particulière qui diminue les événements secondaires spécifiques et non spécifiques aux AOC.⁹

En effet, les recommandations de bonne pratique belge concernant le traitement anticoagulant oral en médecine générale¹⁰ recommandent de mesurer, en traitement d'entretien, l'INR au moins toutes les 4 semaines (GRADE 2C).

Les patients doivent alors avoir une éducation suffisante vis-à-vis de ce traitement pour comprendre l'intérêt des contrôles récurrents, et il est du rôle des médecins généralistes de fréquemment surveiller et modifier les doses du traitement en cas d'INR non satisfaisant.

Afin de simplifier ce suivi, de nouveaux moyens de contrôle existent. Nommés POC (Point Of Care) devices ou encore coagulomètres, comme le CoaguChek®, ce sont des appareils portables remboursés dans une grande partie de l'Europe qui montre une très bonne corrélation avec les tests INR réalisés en laboratoire, ayant une différence inférieure à 0,5 pour 85% des résultats.¹¹

L'utilisation de ce type d'appareil requiert cependant une formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi, ainsi qu'une formation pratique à l'autopiquête.

Il est cependant à noter que ces appareils ne sont pour l'instant pas encore remboursés en Belgique.

Cependant, malgré toutes les difficultés que l'on peut rencontrer lors de la prise d'AVK, leur effet anticoagulant peut être annulé par deux types d'antidote¹² :

- La vitamine K1 dont le délai d'action est d'environ 6 heures,

- Des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants, soit de façon spécifique avec du PPSB (équivalent du Cofact®) (facteurs II, VII, IX, X) dont le délai d'action est immédiat, soit de façon non spécifique sous la forme de plasma frais congelé.

Le Cofact® (Concentré de complexes prothrombiniques, ou PCC)¹³⁻¹⁴

Mis sur le marché depuis 1997, le Cofact® est un concentré plasmatique de 4 facteurs de coagulation normalement inhibés par les AVK : les facteurs II, VII, IX et X, ainsi que des protéines C (Prot C_a clive et inactive les facteurs V_a et VIII_a) et S.

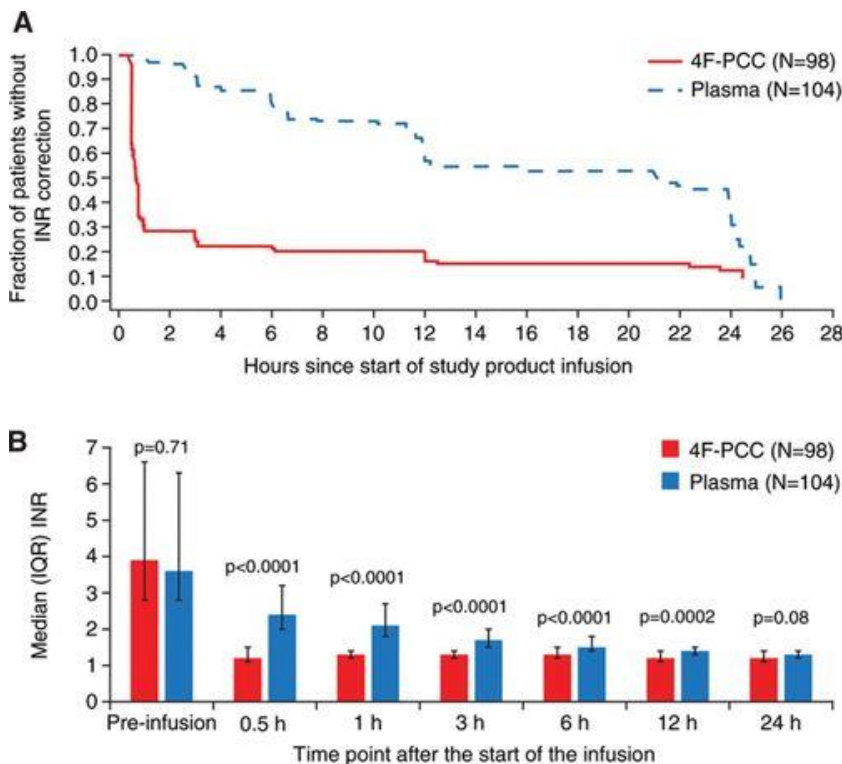
Il peut être utilisé dans les cas de déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, tels que ceux dus à un traitement par antagonistes de la vitamine K, ou en cas de surdosage des antagonistes de la vitamine K, lorsqu'une correction rapide s'avère nécessaire.

La dose dépendra de l'INR avant traitement, de l'INR cible et du poids corporel.

Les posologies sont calculées sur la base des concentrations de facteur IX du Cofact, en raison de sa demi-vie relativement courte et de son faible rendement après perfusion comparativement aux autres facteurs de coagulation présents dans le concentré de complexe prothrombique.

Une Unité internationale (UI) de l'activité d'un facteur de coagulation est équivalente à la quantité présente dans un ml de plasma humain normal.

La correction d'une insuffisance de l'hémostase due à un antagoniste de la vitamine K persiste pendant une durée approximative de 6 à 8 heures. Toutefois, les effets de la vitamine K, en cas d'administration simultanée, sont habituellement obtenus en 4 à 6 heures. C'est la raison pour laquelle il n'est habituellement pas requis de répéter le traitement par complexe prothrombique humain en cas d'administration de vitamine K.



Le Cofact® est efficace entre 0,5 et 3h post-injection, avec un INR significativement plus bas comparativement à du plasma jusque 12h.

Sarode R., Milling Truman J., Refaai Majed A., et al. Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting With Major Bleeding. *Circulation*. 2013;128(11):1234-1243. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283

Les AOD et leurs spécificités¹⁵⁻¹⁶

Depuis 2009 existe une nouvelle classe d'anticoagulants oraux, les anticoagulants oraux directs (AOD, DOAC en anglais, anciennement NOAC), censés être une alternative aux AVK et HBPM.

Ils offrent plusieurs avantages théoriques¹⁷ :

- Dose fixe grâce à une biodisponibilité stable et une très large fenêtre thérapeutique
- Pas de nécessité d'un monitoring régulier, puisque la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de ces nouvelles molécules ont été présentées comme largement prévisibles, rendant le suivi inutile chez une grande majorité des patients.
- Pas d'interaction alimentaire
- Réduction drastique des interactions médicamenteuses
- Profil efficacité-sécurité équivalent ou supérieur aux AVK dans les principales indications.

Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte notamment :

- du risque hémorragique ;
- de l'âge et du poids ;
- de la fonction rénale ;
- de la qualité prévisible de l'observance ;
- de la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK ;
- de la préférence du patient après une information adaptée.

La FA constitue l'indication majeure des AOD, surtout avec un $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC} > 1$.

Ils ne peuvent être administrés que dans la fibrillation auriculaire non valvulaire, ce qui exclut les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique ou d'une sténose mitrale modérée à serrée. Les patients de ces deux derniers groupes doivent être anticoagulés par AVK.

Les indications actuellement autorisées d'un de ces anticoagulants oraux direct, le Pradaxa®, sont les suivantes :¹⁸⁻¹⁹

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire et présentant au moins un facteur de risque d'AVC tels que : antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire ; âge ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA $\geq$ II) ; diabète ; hypertension artérielle.
- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte.²

Si la prescription d'un AOD est envisagée, il convient de prendre en considération son élimination rénale. Le dabigatran est l'AOD qui est le plus éliminé par voie rénale et le seul qui est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 ml/min).

² Pradaxa® est non remboursé dans cette indication

Chaque année au moins, et si besoin en cas d'événement intercurrent :

- Évaluer la fonction rénale et la fonction hépatique ;
- Doser l'hémoglobine.
- Tous les 6 mois : chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 mL/mn, évaluer la fonction rénale.
- Tous les 3 mois : si la clairance de la créatinine était au départ < 30 mL/mn, évaluer la fonction rénale.

Gestion des AOD, et détection d'un surdosage³

Dabigatran

Temps de céphaline avec activateur

Les récentes recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) suggèrent l'utilisation du temps de céphaline activé (TCA, ou APTT pour activated partial prothrombin time) pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation sous dabigatran. Il s'agit avant tout d'un test d'appréciation globale de la coagulation, de sensibilité limitée. De plus, il n'existe pas de relation linéaire entre le résultat du TCA et la concentration plasmatique. Les réactifs du TCA actuellement disponibles sur le marché montrent des sensibilités différentes au dabigatran : chaque laboratoire doit donc être conscient de la sensibilité aux AOD du réactif qu'il utilise.

Temps de thrombine et temps de thrombine dilué

Le temps de thrombine présente plusieurs avantages par rapport au TCA : il n'est pas influencé par les déficits en facteurs (excepté en fibrinogène) ni par la présence d'un anticoagulant lupique ni par l'élévation du FVIII dans les contextes inflammatoires. Cependant, il reste sensible aux variables analytiques, ce qui rend difficile sa standardisation.

En cas de TT normal, un effet anticoagulant cliniquement relevant du dabigatran peut être exclu.

Temps d'écarine

Le temps d'écarine (ECT) permet une mesure de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine. Cependant, aucun kit n'est actuellement encore standardisé ou validé pour le dabigatran. Dès lors, ce test n'est pas recommandé dans les situations d'urgence pour lesquelles un suivi est nécessaire.

Temps de prothrombine et INR

Le TP (ou PT en anglais) n'est pas un test fiable pour les patients traités par dabigatran, celui-ci pouvant engendrer de fausses élévations de l'INR. Il n'est dès lors pas recommandé de suivre les patients sous dabigatran par l'INR ou le TP.

Rivaroxaban et apixaban

Temps de céphaline avec activateur et temps de thrombine

Le TCA est moins influencé que le TP par les agents anti-Xa. Le rivaroxaban et l'apixaban n'influencent pas le TT.

Temps de prothrombine

Les différents réactifs de temps de prothrombine présentent une sensibilité différente au rivaroxaban et à l'apixaban. En ce qui concerne le rivaroxaban, l'ISTH recommande l'utilisation du TP pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation, mais rappelle que le TP ne permet pas la quantification des concentrations plasmatiques de rivaroxaban. De plus, celui-ci présente parfois une faible sensibilité suivant le réactif, suggérant une grande variabilité inter-réactifs.

³ <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-416/Pourquoi-quand-et-comment-doser-les-nouveaux-anticoagulants-oraux#tab2>

En ce qui concerne l'apixaban, le TP peut être tout à fait normal pour des gammes de concentrations thérapeutiques et ne peut renseigner que sur une prise éventuelle du traitement mais absolument pas sur la concentration plasmatique.

Contrairement aux AVK, il existe une variabilité de concentration non négligeable avec toutes les classes d'AOD²⁰⁻²¹⁻²². Cette variabilité explique pourquoi une concentration circulante donnée ne peut être corrélée à un taux d'événements thrombotiques ou hémorragiques et démontre, de fait, l'absence d'intérêt des dosages des AOD pour monitorer ces traitements.

Le point faible des AOD

Il y aura toujours des risques hémorragiques, peu importe le type d'anticoagulation. Cependant, d'après toutes les données récoltées, les AOD sont associés à un risque relatif moindre que les AVK en termes de complications hémorragiques majeures et de temps d'hospitalisation.

Pourtant, plus de dix ans après leur mise sur le marché, les AOD restent globalement moins prescrits, cela étant partiellement lié à l'absence d'antidote spécifique, nécessaire lors d'interventions chirurgicales ou de situations d'urgences comme un accident de voiture, un traumatisme majeur, des saignement gastro-intestinaux, une hémorragie intracrânienne, ou même une overdose intentionnelle.

Le Cofact[®] était alors la meilleure alternative, mais devait être utilisé avec soin car augmentant le risque thromboembolique²³

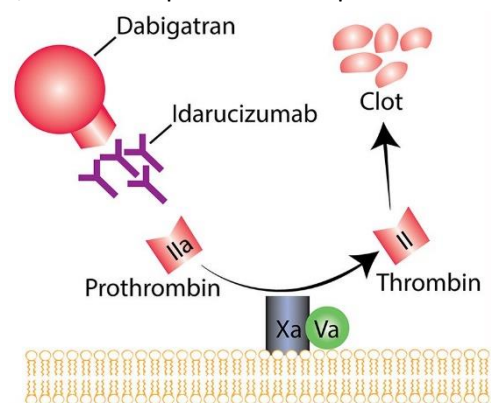
Le Praxbind[®] (Idarucizumab)²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹

Depuis Novembre 2015 existe un agent de neutralisation spécifique au dabigatran: l'idarucizumab, commercialisé sous le nom de Praxbind[®]. Son administration est indiquée uniquement si une réversion rapide des effets anticoagulants du dabigatran est requise, en cas :

- de saignement incontrôlé ou menaçant le pronostic vital, accompagné d'un allongement des temps de coagulation ;
- d'urgence chirurgicale ou de procédures urgentes.

Il semble être l'antidote parfait : sans effet procoagulant, prévisible, d'action immédiate, ciblant spécifiquement le dabigatran, d'une demi vie allant de 4,5 à 9h, sans effets prothrombotique et sans interaction, et donc simple à utiliser.

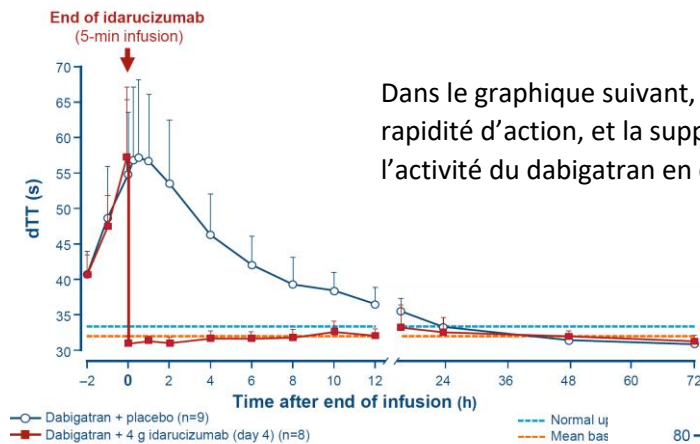
C'est un anticorps monoclonal humanisé Fab ayant une spécificité 300x supérieure pour le dabigatran par rapport à la thrombine, dont une seule dose de 5g en IV suffit.



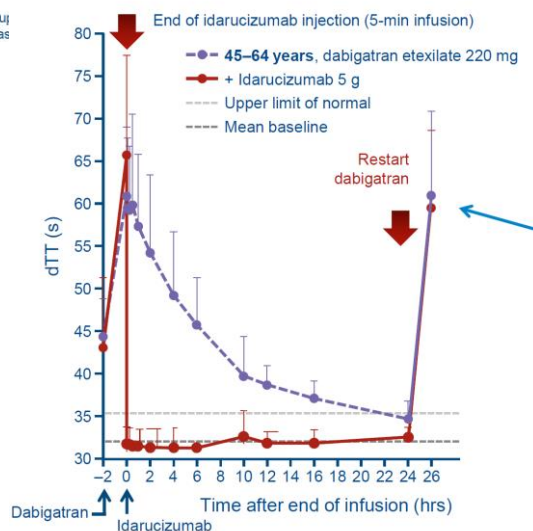
Salim R. Rezaie

L'administration d'une deuxième dose de 5g de Praxbind® peut être envisagée si le saignement persiste, ou si une seconde intervention chirurgicale est nécessaire.

Le critère d'évaluation principal est le pourcentage maximum de réversibilité de l'effet anticoagulant du dabigatran dans les 4 heures suivant l'administration d'idarucizumab, évalué par le temps de thrombine diluée (TTd) ou le temps d'écarine (ECT).



Après 24h, le traitement par NOAC peut être repris, l'anticoagulation retrouvant son niveau de base



Keersmaeckers A., CVA behandeling ; Health and medicine Feb 19 2017 ; VNWV 2016

Etude clinique

But

Le but principal de notre étude est de réaliser une revue de tous les patients qui ont reçu un antidote à leur anticoagulation, qu'il s'agisse de PCC ou d'idarucizumab, suite à un événement hémorragique. Pour les patients traités par PCC, deux sous classes sont identifiées : ceux traités soit par AVK (acénocoumarol, warfarine et phénprocoumon), soit par AOD (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) ; tandis que l'idarucizumab est à réserver aux patients traités par dabigatran etexilate.

Dans chacun de ces trois groupes, nous comparerons alors les patients ayant survécu sans complication, avec complications, ou décédés dans l'année suivant l'injection.

Nous reverrons alors l'expérience des patients traités par idarucizumab et PCC au cours des dernières années : nombre de patients, raison, indication, issue.

Le but secondaire est de déterminer les risques hémorragiques selon la prise d'un AVK ou d'un DOAC, et de définir les facteurs de mauvaise évolution.

Matériel et Méthode

Cette étude rétrospective se base sur une banque de données fournie par la pharmacie des Cliniques Universitaires Saint-Luc, reprenant les patients ayant reçu du Cofact ou du Praxbind, du 16/05/2014 au 20/06/2018.

Design de l'étude et population :

Pour chaque patient ont été collectés : l'âge et le sexe ; les antécédents et comorbidités affectant l'hémostase ; la date d'admission et de sortie ; l'INR, APTT et PT à l'arrivée ; le TT à l'arrivée et après traitement par Praxbind® ; la raison de l'injection de l'antidote à l'anticoagulation ; l'anticoagulant pris et la cause de cette prise ; l'évolution, et les complications thrombo-hémorragiques qui ont suivi ; et enfin la date de décès s'il y a lieu.

Dans les hémorragies, il est important de distinguer 2 familles:

- les hémorragies spontanées ;
- les hémorragies post-traumatiques.

Les 2 familles ont été observées pour vérifier l'efficacité et l'évolution des patients selon l'antidote administré, mais seules les hémorragies spontanées furent retenues dans le risque hémorragique lié à chaque anticoagulant.

Dans les hémorragies post-traumatiques, les fractures ayant nécessité une chirurgie orthopédique ont été incluses, simplement parce qu'une fracture sur chute était souvent accompagnée d'un saignement ou d'un hématome.

Dans les complications ou antécédents hémorragiques spontanés ont été retenu : AVC hémorragique, gingivorragie, épistaxis, hématurie, apparition d'hématome, hémorragie digestive haute, présence de sang rouge dans les selles, rectorragie, méléna, crachats sanglants, saignement d'une plaie qui ne s'arrête pas, hémarthrose, saignement d'hémorroïde.

Ont aussi été relevés les réversions d'anticoagulation pour cause de surdosage ou d'INR supra physiologiques.

Dans les complications ou antécédents thrombotiques ont été retenu : AVC ischémique, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde ou superficielle, ischémies à répétitions des membres inférieurs, thrombophilie.

Pour les patients traités par PCC, 2 patients ont dû être traités à 2 dates différentes pour 2 raisons différentes de la première fois ; ils ont donc été considérés comme de nouveaux patients lors de l'évolution post-injection d'antidote.

Pour les décès n'ont pas été comptés ceux liés à un cancer en phase terminale (2 patients).

Résultats

Au cours de la période de l'étude, un total de 279 patients différents a été traité par PCC et 17 par idarucizumab. Nous en avons relevé 158 ayant reçu le PCC (dont 131 traités par AVK et 27 par AOD) et 11 l'idarucizumab pour raison hémorragique ou à risque d'hémorragie, soit 131 patients traités par AVK et 38 par AOD en 4 ans, dans une population avec une moyenne d'âge de 80,4ans [95% IC 62,08-98,73] et un sexe ratio de 59,76% d'hommes pour 40,24% de femmes.⁴

Sur ces 131 patients traités par AVK, les indications d'utilisation de PCC furent : 71 hémorragies spontanées (34 gastro-intestinales, 12 intracrâniennes, et 25 autres), 19 surdosages, et 41 traumatismes sévères.

Sur les 38 patients traités par AOD, les indications de PCC ou d'idarucizumab furent : 22 hémorragies spontanées (10 gastro-intestinales, 6 intracrâniennes et 6 autres), 2 surdosages, et 14 traumatismes.

Tableau 1

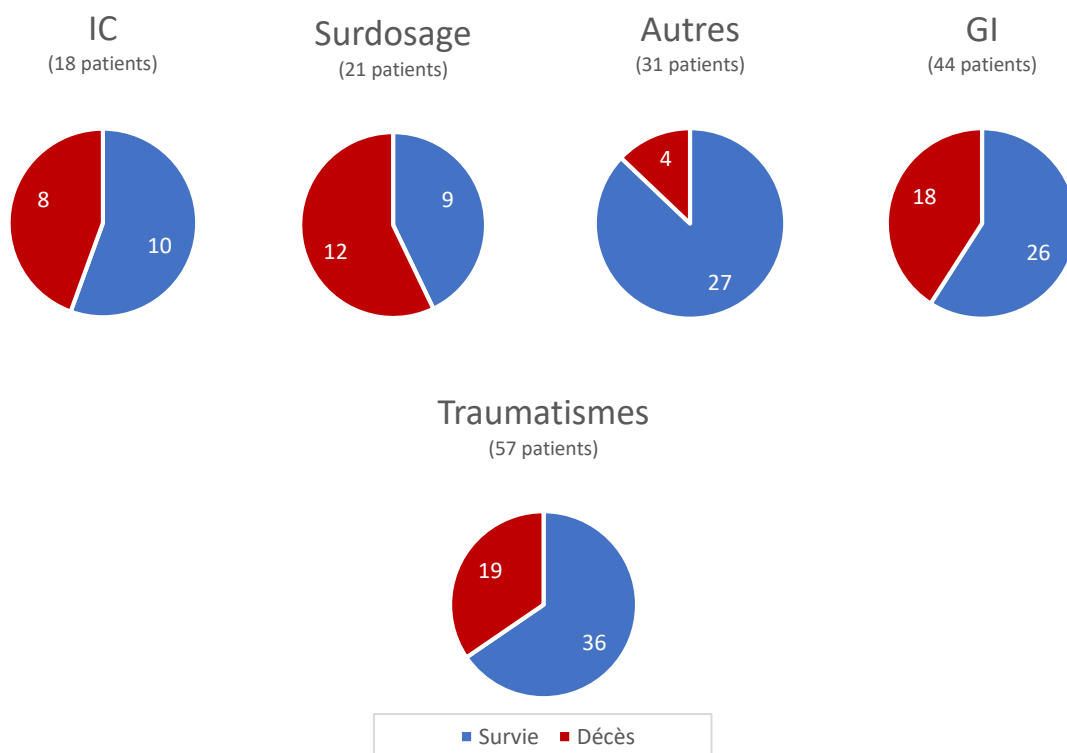
Caractéristiques	AVK + PCC	AOD + PCC	AOD + Idarucizumab
Total	131	27	11
Décès	46	11	4
Age	80,87	80,05	82,92
Ratio d'hommes vs femmes	80 (61,07%) vs 51 (38,93%)	19 (70,37%) vs 8 (23,63%)	2 (18,18%) vs 9 (81,82%)
Comorbidités	18 hémorragies 14 ischémies 25 insuffisances rénales 5 hépatites 11 cancers 10 traumatismes 17 diabètes	5 hémorragies 7 ischémies 4 insuffisances rénales 1 cardiopathie 1 cancer 2 traumatismes 4 diabètes	3 hémorragies 2 ischémies 2 insuffisances rénales 1 traumatisme 2 diabètes
Raison de l'injection d'un antidote	71 hémorragies spontanées 41 traumatismes 19 surdosages	17 hémorragies spontanées 8 traumatismes 2 surdosages	5 hémorragies spontanées 6 traumatismes
Type d'hémorragie spontanée	34 gastro-intestinales 12 intracrânienne 25 autre	7 gastro-intestinale 5 intracrânienne 5 autre	3 gastro-intestinale 1 intracrânienne 1 autre

⁴ Pour plus de détails, voir Annexe : tableaux détaillés par anticoagulant

Risque de décès selon type d'hémorragie et d'anticoagulation

Nous avons d'abord cherché à savoir quel été la raison d'injection d'un antidote à l'anticoagulation la plus à risque de décès, et l'anticoagulant lié à celle-ci.

Graphique 1 *Risque de décès selon type d'hémorragie*



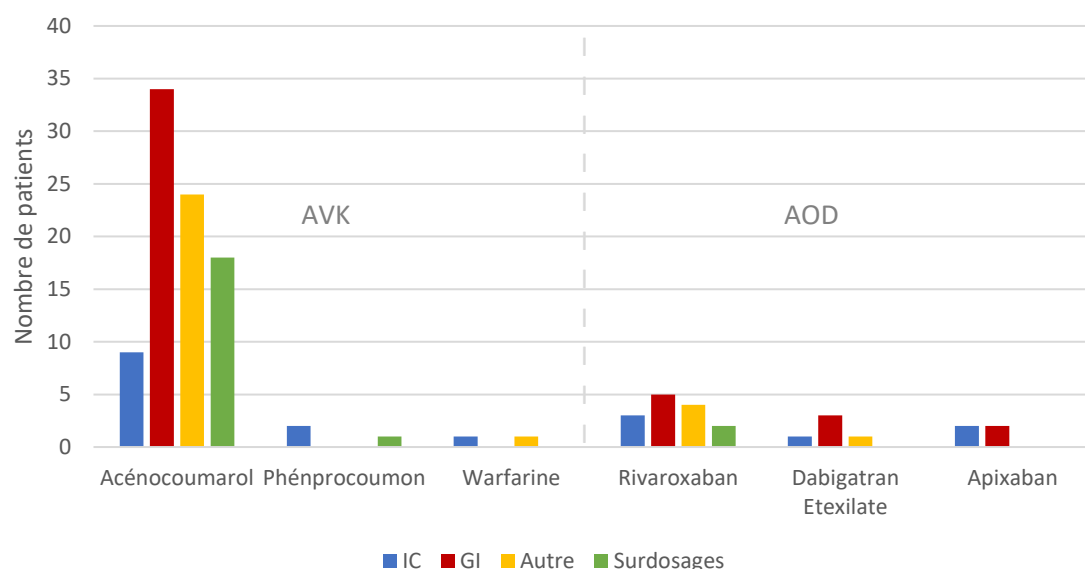
IC : Intra-crânienne ; GI : Gastro-intestinale ;

Autres : hématome spontanés musculaires/pariétaux, épistaxis, hémarthrose, saignement d'hémorroïde, macrohématurie, intrapéricardique, hémopéritoïnes, hémoptysies

Ont été relevées 18 hémorragies intracrâniennes, 21 surdosages, 31 autres (comprenant les hématomes spontanés musculaires/pariétaux, les épistaxis, les hémarthroses, les saignements d'hémorroïde, les macrohématuries, les saignement intrapéricardiques, les hémopéritoïnes, les hémoptysies), 44 hémorragies gastrointestinales, et 57 hémorragies post-traumatique.

En comparant le nombre de décès par rapport au nombre de survivants, nous remarquons que les surdosages, c'est-à-dire une augmentation de l'anticoagulation sans signe de saignement objectif, ont le risque relatif de décès le plus élevé ($RR = 1,33$), puis viennent les saignements intracrâniens ($RR = 0,8$), les hémorragies gastro-intestinales ($RR = 0,69$), les traumatismes ($RR = 0,52$), et enfin les saignements autres ($0,15$).

Graphique 2 Complications hémorragiques, par anticoagulant

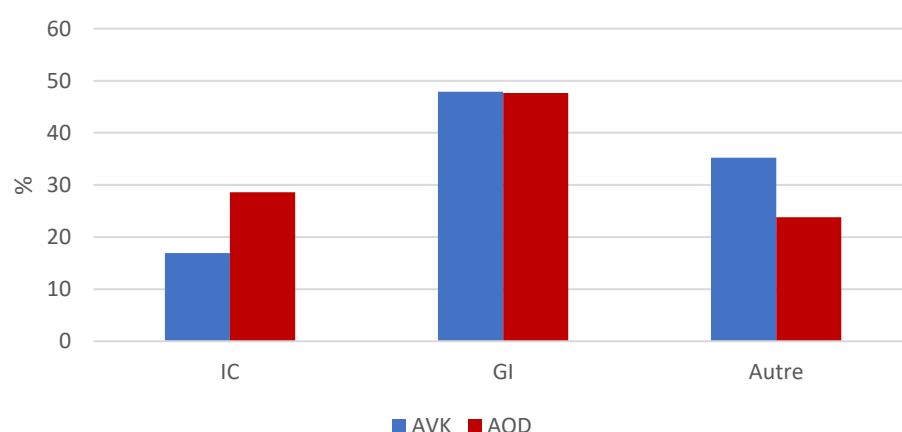


Les hémorragies survenues chez les patients sous AVK sont : 12 saignements intracrâniens, 34 gastro-intestinaux, 25 autres, et 19 surdosages.

Les hémorragies survenues chez les patients sous AOD sont: 6 saignement intracrânien, 10 gastro-intestinaux, 5 autres, et 2 surdosages.

Dans notre étude, le plus gros effectif de patients est constitué de patients sous Sintrom, représentant 73% de toutes les hémorragies, avec en détail : 50% des hémorragies intracrâniennes, 77% des hémorragies gastro-intestinales, 80% des autres types d'hémorragie, et 86% des surdosages des patients ayant reçu un des deux antidotes.

Graphique 3 Type d'hémorragie, par anticoagulant



Même s'il y a plus de patients sous AVK, les hémorragies ont autant de chance d'être gastro-intestinale qu'il s'agisse d'un AOD ou d'un AVK, avec environ 47,7% d'occurrence.

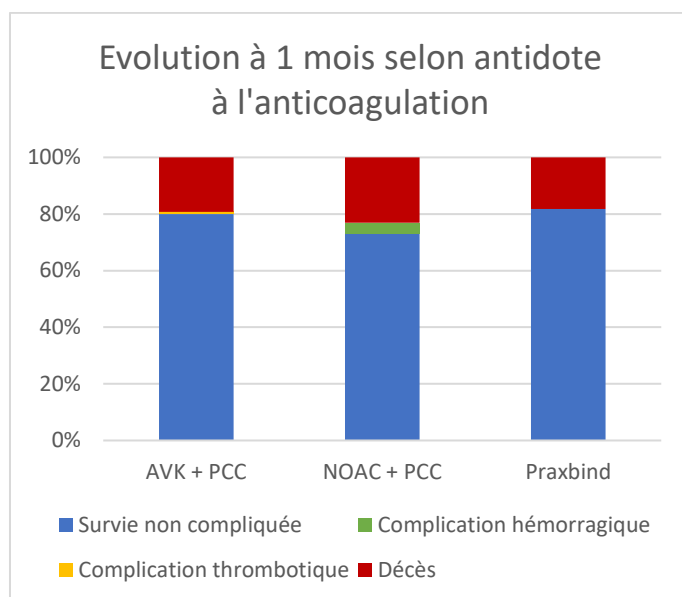
Il y a par contre plus d'hémorragies intracrâniennes avec les AOD (28,58% contre 16,9%), et plus d'hémorragie autre avec les AVK (35,21% contre 23,81%)

Evolution selon antidotes à l'anticoagulation

Sur les 131 patients anticoagulés par AVK traités par PCC, 46 sont décédés (35,11%) d'une complication hémorragique, tandis que sur les 27 traités par AOD 11 sont décédés (40,74%).

Pour l'idarucizumab, sur 11 patients traités, 4 sont décédés (36,36%), soit un pourcentage similaire entre les deux antidotes sur une période d'un an post-injection.

Cependant, ayant l'objectif de comparer l'évolution des patients post injection de deux antidotes à l'anticoagulation, nous avons jugé que les critères les plus importants étaient l'évolution des patients à 1 mois, et le taux de complication lors de l'hospitalisation.



Graphique 4

Le graphique 4 nous montre l'évolution à 1 mois post-injection. Là encore, avec 19,23% de décès chez les patients traités par AVK + PCC, 23,07% pour NOAC + PCC, et 18,18% chez les patients traités par idarucizumab, les résultats sont similaires.

Complications hémorragiques des patients décédés à 30j

	AVK + Cofact® (Total : 24 morts)	AOD + Cofact® (Total : 6 morts)	Praxbind® (Total : 2 morts)
Soins palliatifs	9 (6,87%)	2 (7,41%)	
Cardiopathie	6 (4,58%)	1 (3,70%)	
Thrombo-embolie	1 (0,76%)		
Hémorragie	1 (0,76%)		
Neurologie	3 (2,29%)		
Multi-organ failure	1 (0,76%)		1 (9,09%)
Choc hémorragique		1 (3,70%)	
Insuf rénale terminale			
TOTAL	21/131 (16,03%)	4/27 (14,8%)	1/11 (9,09%)

Tableau 2

% par rapport au nombre de patient total ayant reçu l'antidote

Neurologie : confusion, démence, coma

Les patients décédés à 30j ont principalement été, dans l'ordre : placés en soin palliatifs (6,51%), atteints de cardiopathie (4,14%), d'un problème neurologique (1,78%), de thrombo-embolie (0,59%), d'hémorragie (0,59%), d'une MOF (0,59%), d'un choc hémorragique (0,59%).

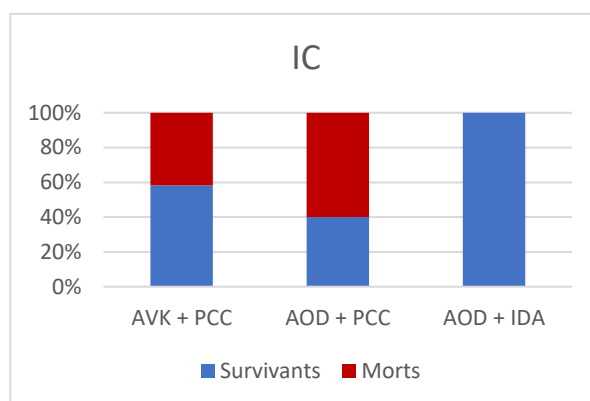
AVK et AOD présentent un taux de patients en soins palliatifs (6,87% et 7,41%) ou atteints de cardiopathie (4,58% vs 3,70%) similaire. Les thrombo-embolies, les hémorragies et les atteintes neurologiques sont survenues uniquement chez les patients sous AVK. Un choc hémorragique a eu lieu chez un patient sous AOD. Un syndrome de défaillance multiviscérale a eu lieu chez un patient sous AVK (0,76%) et chez un patient traité par idarucizumab (9,09%)

Evolution selon type d'hémorragie et d'antidote

Graphique 5

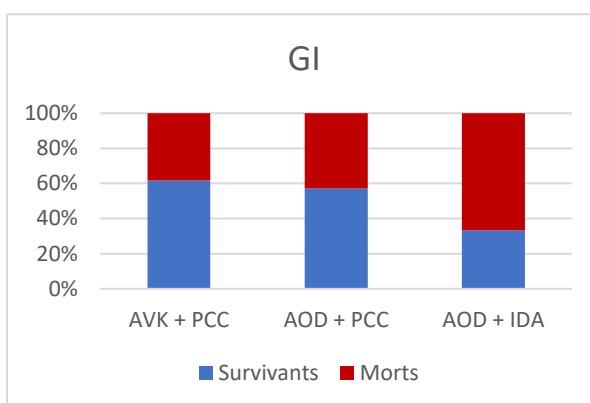
Hémorragies intracrâniennes

- Les patients sous AVK + PCC étaient 12. 5 sont morts, soit 41,67%
- Les patients sous AOD + PCC étaient 5. 3 sont morts, soit 60%
- Il n'y avait qu'un seul patient traité par idarucizumab, non décédé, soit 0%.



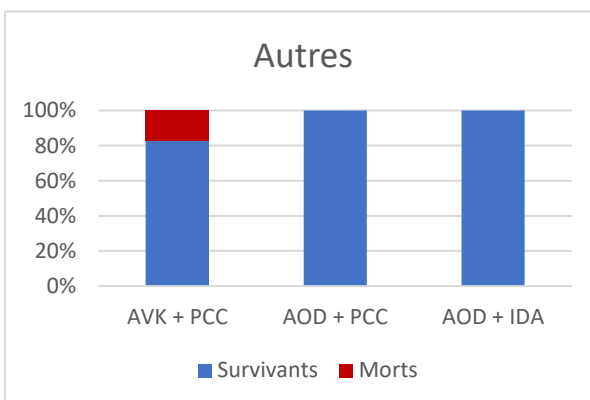
Hémorragies gastro-intestinales

- Les patients sous AVK + PCC étaient 34. 13 sont morts, soit 38,24%
- Les patients sous AOD + PCC étaient 7. 3 sont morts, soit 42,85%
- Les patients sous idarucizumab étaient 3. 2 sont morts, soit 66,67%



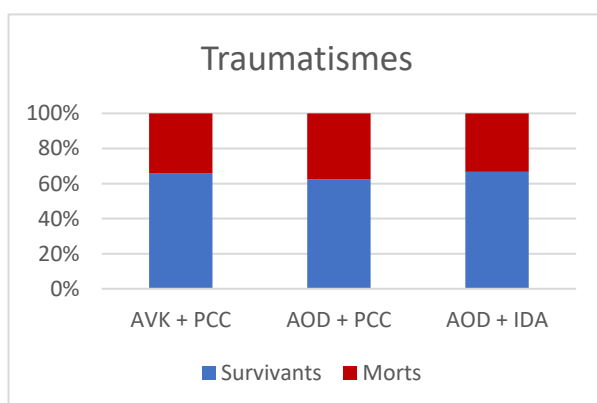
Hémorragies autres

- Les patients sous AVK + PCC étaient 23. 4 sont morts, soit 17,39%
- Les patients sous AOD + PCC étaient 5. Aucun n'est mort, soit 0%
- Il n'y avait qu'un seul patient traité par idarucizumab, non décédé, soit 0%.



Traumatismes

- Les patients sous AVK + PCC étaient 41. 14 sont morts, soit 34,15%
- Les patients sous AOD + PCC étaient 8. 3 sont morts, soit 37,5%
- Les patients sous idarucizumab étaient 6. 2 sont morts, soit 33,33%



% de complication chez les survivants pendant l'hospitalisation

Tableau 3

Complications	PCC (total) (99 patients)	AVK + PCC (83 patients)	NOAC + PCC (16 patients)	Idarucizumab (7 patients)
Anémies	15,15	14,46	25	14,29
Insuffisances rénales	8,08	8,43	6,25	
Rhabdomyolyses	2,02	2,40		
Epistaxis	3,03	2,40	6,25	
Neurologique	3,03	3,61		
Cardiopathies	4,04	4,82		
Hémothorax	2,02	2,40		
Embolisation supra élective	1,01	1,20		
AVC hémorragique			6,25	
Choc hémorragique	2,02	1,20	6,25	
Foie de stase	1,01	1,20		

Nous avons répertorié les complications liées à une hémorragie grave.

Pour les patients traités par PCC qui étaient sous AVK, il y a eu 28,98% de complications pendant l'hospitalisation ayant nécessité une intervention de la part des équipes médicales, contre 18,51% pour les patients sous AOD et le même antidote, et seulement 9,09% pour l'idarucizumab.

Type de complication selon raison d'administration de l'antidote

AVK + PCC :

Tableau 4

	IC	GI	Autre	Surdosage	Trauma
Anémie		8		2	5
Insuffisance rénale		3	2	1	1
Rhabdomyolyse				1	1
Epistaxis		1	1		
Neurologique	1			1	1
Cardiopathies		2	1		1
Hémothorax					1
Embolisation supra-élective		1			
AVC hémorragique	1				
Choc hémorragique		1			
Foie de stase		1			

2 (1,52%) complications post hémorragie intracrânienne, 17 (12,97%) post hémorragie gastro-intestinale, 4 (3,05%) post autre type de saignement, 5 (3,81%) post surdosage, et 10 (7,63%) post traumatique.

Nous comptons 15 (11,45%) anémies, 7 (5,34%) insuffisances rénales, 2 (1,53%) rhabdomyolyses, 2 (1,53%) épistaxis, 3 (2,29%) complications neurologiques, 4 (3,05%) cardiopathies, 1 (0,76%) hémothorax, 1 (0,76%) embolisation supra-élective, 1 (0,76%) AVC hémorragique, 1 (0,76%) choc hémorragique et 1 (0,76%) foie de stase

NOAC + PCC :

Tableau 5

	IC	GI	Autre	Surdosage	Trauma	Anticoagulation
Anémie		2	1		1	Xarelto®
Rhabdomyolyse						
Epistaxis		1				Eliquis®
AVC hémorragique	1					Xarelto®
Choc hémorragique			1			Xarelto®

1 (3,70%) complication post hémorragie intracrânienne, 3 (11,11%) post hémorragie gastrointestinale, aucune suite à un surdosage, et 1 (3,70%) suite à un traumatisme.

Le Xarelto® comptabilise 6 (22,22%) complications, contre 1 seule (3,70%) pour l'Eliquis®

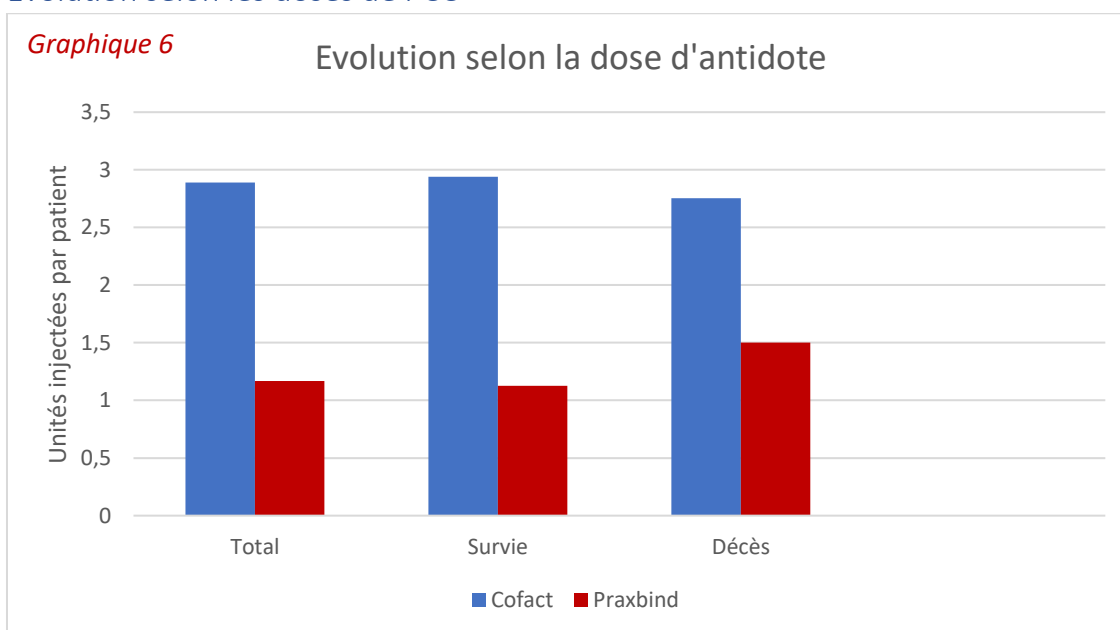
Nous comptons 4 (14,81%) anémies, 1 (3,70%) épistaxis, 1 (3,70%) AVC hémorragique, et 1 (3,70%) choc hémorragique

Avec l'idarucizumab, la seule complication relevée fût une anémie (soit 9,09%), due à une hémorragie gastro-intestinale.

Evolution selon les doses de PCC

Graphique 6

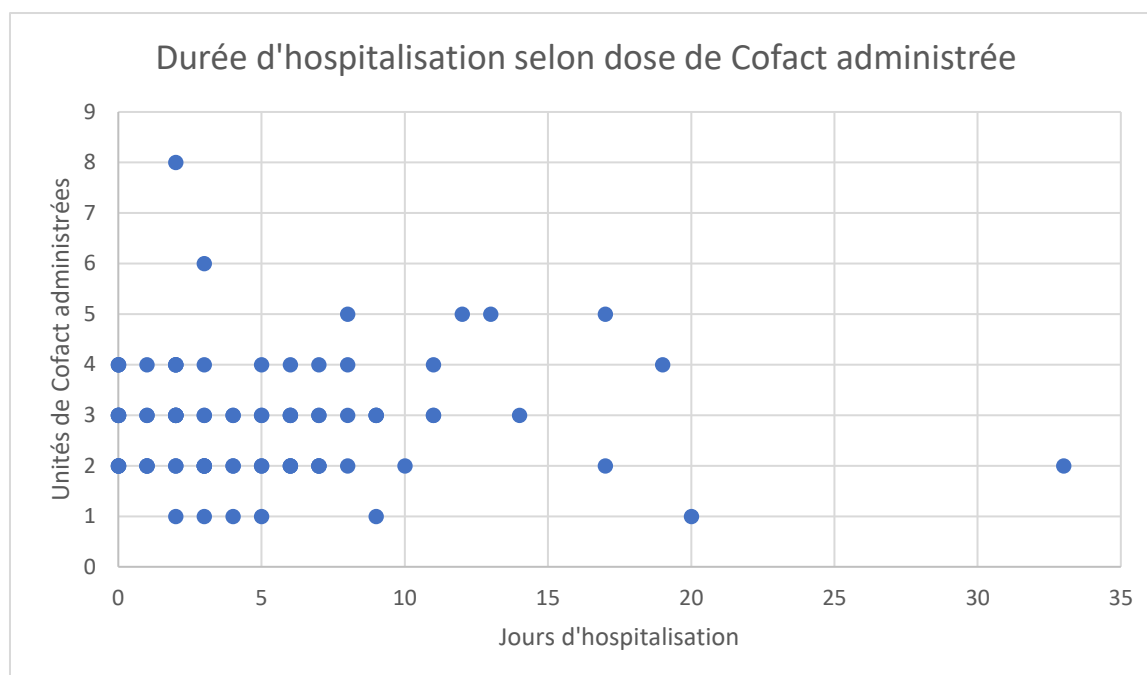
Evolution selon la dose d'antidote



Soit 1 unité = 20mL, la dose de PCC injectées est en moyenne de 2,89 unités au total, avec un intervalle de confiance 95[0.56 ;5.21], de 2,94 pour les patients ayant survécu, et de 2,75 pour ceux décédés.

Soit 1 unité = 5g, la dose de Praxbind® est en moyenne de 1,16 unités, au total, avec 1,13 pour les patients ayant survécus, et de 1,5 pour ceux décédés.

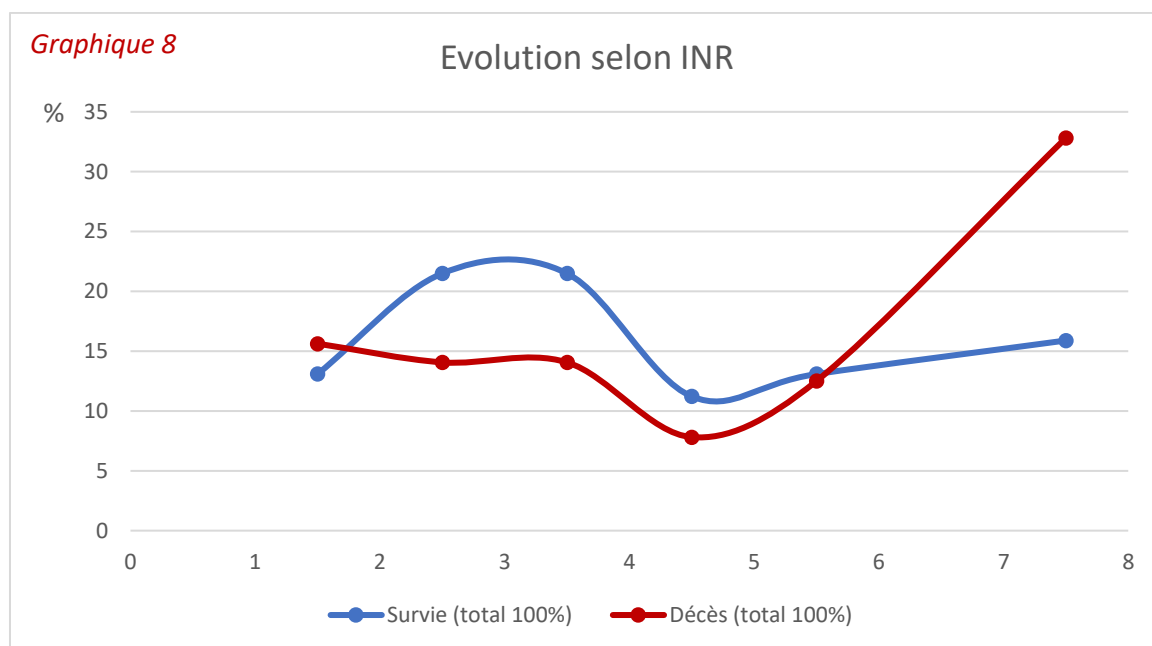
Graphique 7



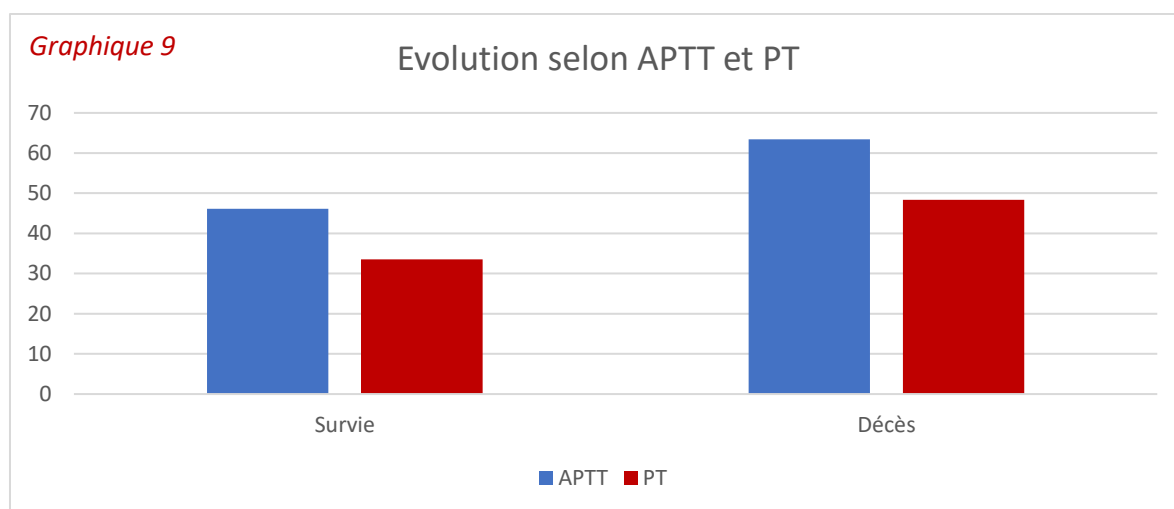
Jours d'hospitalisation des patients non-décédés : Praxbind® 9,67 jours en moyenne ; AVK + Cofact® 5,17 jours en moyenne, et NOAC + Cofact® 6,5j, soit une hospitalisation 1,49 fois plus longue lors de l'utilisation de Praxbind® pour un anticoagulant similaire, et 1,87 fois plus longue si le patient est sous AVK, cela peu importe la dose administrée.

Facteurs de risques influençant l'évolution

Cette section-ci a pour objectif de déterminer l'évolution d'un patient selon ses antécédents, peu importe le type d'hémorragie, d'anticoagulation ou d'antidote.



Dans le *Graphique 8*, nous remarquons un taux de survie maximum entre 2 et 3 d'INR et un risque de décès plus important lors d'un INR >5, où 45% ont lieu.



Il existe pour l'APTT un risque de décès augmenté lorsque >60, et un risque de survie augmenté si <50. Pour le PT, les valeurs sont respectivement >45 et <35.

Le temps de thrombine à l'arrivée était en moyenne de 94,63s chez les patients traités par Praxbind®, avec 96,11s chez les patients ayant survécu et 91,17s chez ceux décédés.

Tableau 6

Antécédents	Décès 64 patients		Survie 107		Risque Relatif
	Total	%	Total	%	
Hémorragies (AVC)	11 (2)	17,19 (3,13)	16 (3)	14,95 (2,80)	1,15 (1,11)
Ischémies (AVC)	9 (5)	14,06 (7,81)	13 (10)	12,15 (9,34)	1,16 (0,84)
Insuffisances rénales	10	15,63	22	20,56	0,76
Insuffisance hépatique	3	4,69	2	1,87	2,51
Cancers	7	10,94	5	4,67	2,34
Traumatismes	6	9,38	8	7,47	1,26
Diabètes	7	10,94	14	13,08	0,84

Le *Tableau 2* récapitule, en se basant en grande partie sur l'HAS-BLED score, les comorbidités des patients sous anticoagulation, et le risque de décès selon chaque comorbidité.

L'insuffisance hépatique est la comorbidité associée au plus grand nombre de décès avec un risque relatif de 2,51, suivie par tous les cancers confondus avec 2,34, puis par les patients ayant eu plusieurs traumatismes motivant une visite aux urgences avec 1,26. Les patients ayant eu des hémorragies ou des thromboses ont un risque relatif similaire avec respectivement 1,15 et 1,16, dont 1,11 pour les AVC hémorragiques, mais 0,84 pour les AVC ischémiques.

Enfin, alors qu'ils sont plus à risque d'hémorragie, les patients atteints d'insuffisance rénale ne sont pas à plus haut risque de mortalité avec un risque relatif de 0,76.

Discussion et perspectives

Comparatif entre anciens et nouveaux anticoagulants oraux

Population hémorragique

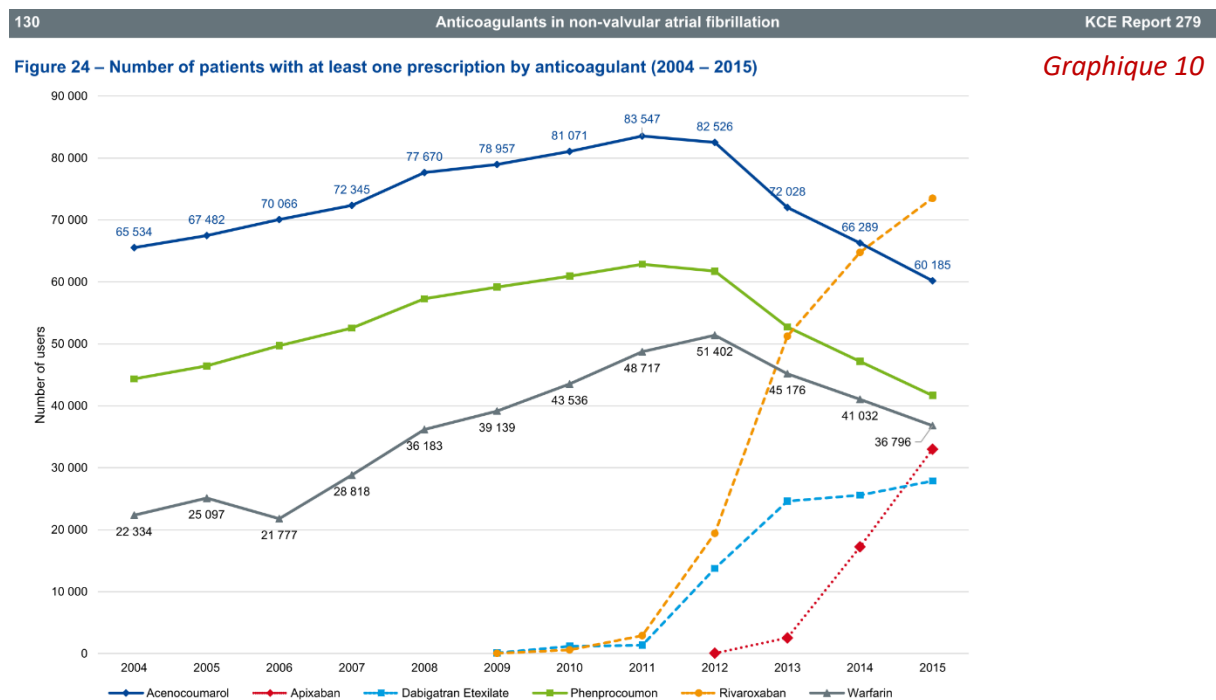
Dans la population étudiée, nous remarquons une nette différence dans le nombre de patients traités par AVK ou par DOAC. Est-ce parce que les hémorragies surviennent plus facilement chez les patients sous AVK ? Ou simplement parce que beaucoup plus de patients sont traités par ces anticoagulants, et plus particulièrement par acénocoumarol ?

De même, seulement 11 patients ont été traités par Praxbind® contre 158 par Cofact®. Le nombre de patients traités par Pradaxa représente-il seulement 7% des hémorragies graves ?

Comparaison entre AVK et DOAC

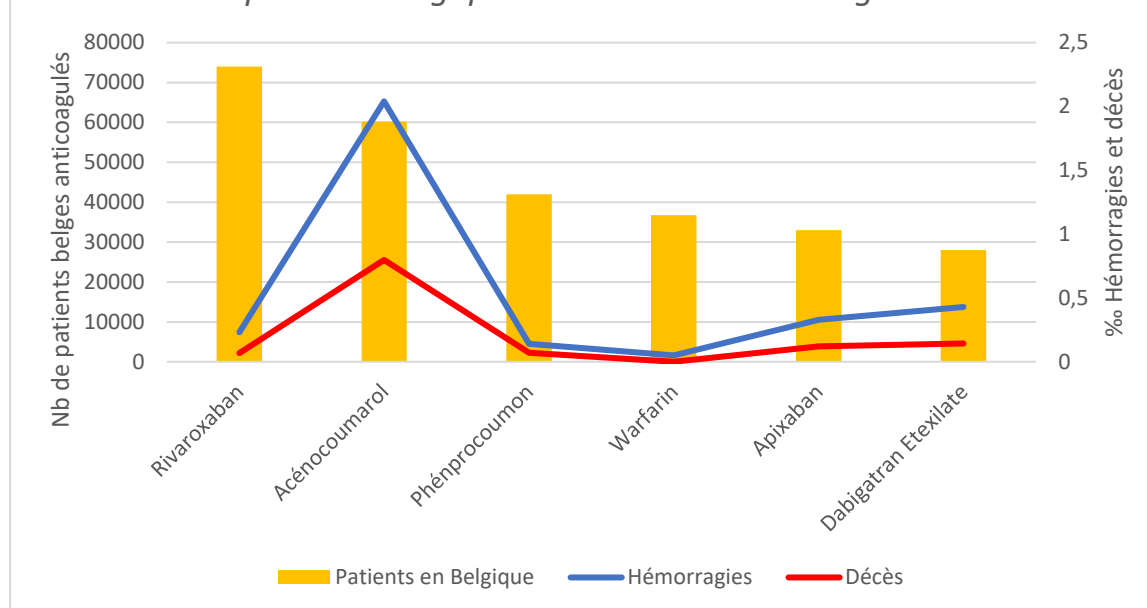
En nous basant sur les chiffres du KCE datant de 2015 de tous les patients traités par anticoagulants pour FA en Belgique (sachant que le nombre de patients anticoagulés pour FA dans l'étude est de 74,03%) nous avons comparé le risque hémorragique et de décès par rapport à la population Belge anticoagulée par les médicaments suivants :

l'Acénocoumarol (Sintrom®), la Warfarine, le Phénprocoumon (Marcoumar®), le Rivaroxaban (Xarelto®), l'Apixaban (Eliquis®), et le Dabigatran Etxilate (Pradaxa®).



Risque

Graphique 11 Risque hémorragique et décès selon anticoagulation



Nombres de patients en Belgique basé sur chiffres du KCE tirés de la IMAdatabase, 2015.

Tableau 7

	Patients en Belgique	Hémorragies graves, St Luc	Décès	Complications
<i>Rivaroxaban</i>	74000	17	7	3
<i>Acénocoumarol</i>	60185	123	43	31
<i>Phénprocoumon</i>	42000	6	3	0
<i>Warfarin</i>	36796	2	0	0
<i>Apixaban</i>	33000	10	4	0
<i>Dabigatran Etxilate</i>	28000	11	4	0

Comme nous pouvons le voir dans le *Tableau 7* et le *Graphique 11*, les risques hémorragiques et de décès sont liés.

Le Sintrom® est de loin l'anticoagulant le plus dangereux avec un risque hémorragique de 2,04‰, suivi du Pradaxa® avec 0,43‰, puis de l'Eliquis® avec 0,33‰, du Xarelto® avec 0,23‰, du Marcoumar® avec 0,14 et enfin de la Warfarine® avec 0,05‰.

Le Sintrom® est donc bien l'anticoagulant le plus à risque, tant au niveau hémorragique qu'au niveau de la mortalité, puisqu'il a un risque relatif environ 5 fois supérieur au second anticoagulant, le Pradaxa, dans les deux domaines :

- $RR_{\text{décès}} = R_{\text{Sintrom}}/R_{\text{Pradaxa}} = 0,714/0,143 = 4,99$
- $RR_{\text{hémorragique}} = R_{\text{Sintrom}}/R_{\text{Pradaxa}} = 2,043/0,399 = 5,12$

Avec la population la plus nombreuse en Belgique d'après le *Graphique 11*, le Xarelto® est d'après nos résultats l'anticoagulant le plus sûr puisqu'avec environ 74000 patients, soit 10000 patients de plus que le Sintrom®, il réussit à causer quasiment 9 fois moins d'hémorragie, et 7,5 fois moins de décès :

- $RR_{\text{décès}} = R_{\text{sintrom}}/R_{\text{xarelto}} = 0,714/0,095 = 7,52$
- $RR_{\text{hémorragique}} = R_{\text{sintrom}}/R_{\text{xarelto}} = 2,043/0,230 = 8,88$

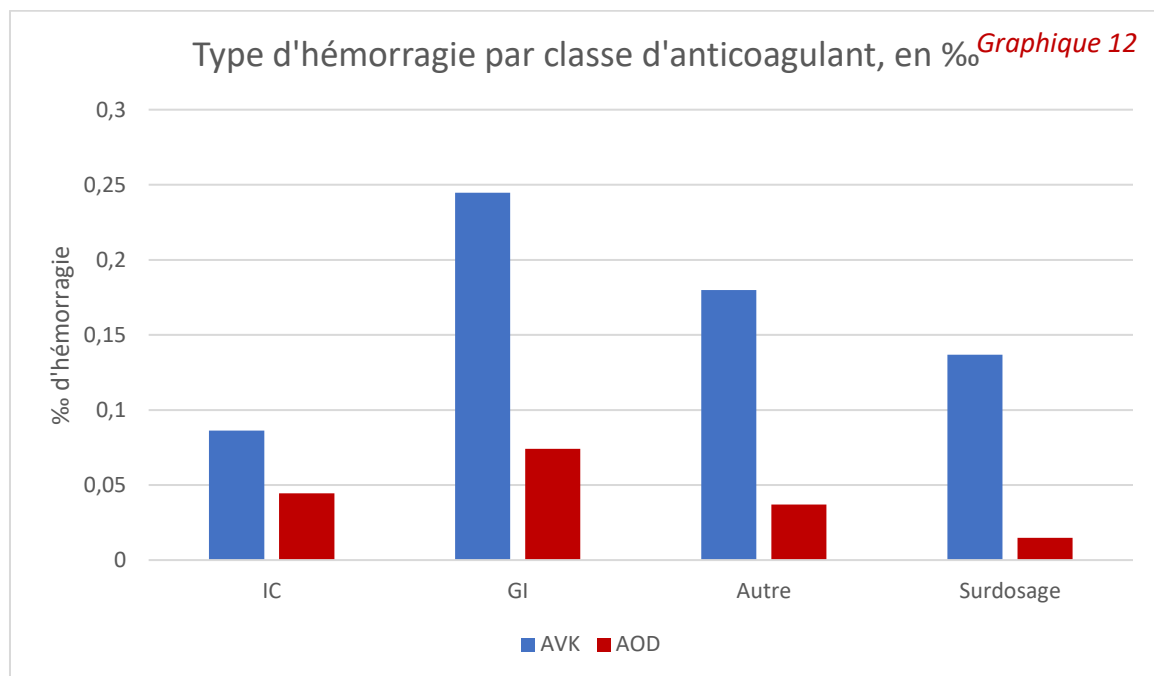
En ce qui concerne la Warfarine et le Phenprocoumon, même si d'après nos résultats ils sont les anticoagulants les moins à risque, aux vues du peu de patient (2 pour la warfarine et 6 pour le phenprocoumon) les résultats ne sont pas significatifs.

Type d'hémorragie

Selon notre graphique 1, les anticoagulants les plus dangereux sont ceux à risque de surdosage sans autre signe d'hémorragie, puis ceux à risque de saignement intracrânien, suivit des saignements gastro-intestinaux, et pour finir les autres types d'hémorragie.

Notons que le risque de traumatisme ne dépend pas de l'anticoagulation.

Il est alors logique de se demander quel anticoagulant est lié à quel type d'hémorragie.



Par rapport au nombre total de patients belges anticoagulés, les AVK présentent un risque de 8,63% hémorragie intracrânienne contre 4,44% pour les AOD, 24,46% d'hémorragie gastrointestinale contre 7,4%, 17,89% contre 3,70% de saignement autre, et enfin 13,67% de surdosage contre 1,48%.

Efficacité des AOD vs AVK

Notre étude montre donc que les AVK sont beaucoup plus à risque hémorragique que les AOD. Serait-ce parce que les hémorragies dues aux AOD sont moins graves, et donc rarement nécessitent d'une réversion ?

D'après Pollack and al.^{Erreur ! Signet non défini.}, ces derniers permettent une réduction relative non significative de 22% du risque d'hémorragie gastro-intestinale (RR 0.78, 95% CI 0.47-1.31).

Sur 157 cas d'hémorragie intracrânienne identifiés³⁰, 153 étaient observés chez des patients traités par antivitamine K, majoritairement la fluindione (80,9 %) et seulement 4 par anticoagulant oral direct.

Une méta-analyse datant de 2017³¹ montre une réduction du risque relatif, ainsi que du risque absolu d'hémorragie intracrânienne (RRR: 46.1%, ARR: 0.88%, NNT: 113) mais aussi de saignement majeur de tout type (RRR: 10.6%, ARR: 0.68%, NNT: 147).

D'autres études individuelles comparant un DOAC en particulier avec un AVK montrent les mêmes résultats :

Le Xarelto® (Rivaroxaban), en plus de réduire le risque thrombotique, réduit aussi le risque hémorragique :

- Sous AVK, le risque hémorragique est de 3 à 7,8% par an selon les études (50% en fonction de l'âge et des comorbidités)³²
- Réduction de ce risque de 20% sous AOD³³
- Mais surtout moins d'hémorragies intracrâniennes (0,5% vs 0,7%).³⁴

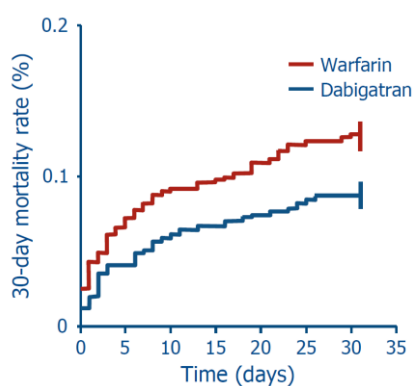
Une autre étude, centrée sur le Pradaxa® (Dabigatran) a fourni la même conclusion en aigu³⁵ :

- 1,6% de saignements majeurs sous warfarine contre 1,0% sous Pradaxa 150mg BID
- 4,4% de saignement clinique non-majeur sous warfarine contre 7,7% sous la même dose de Pradaxa
- 20,4% contre 14,4% tout saignement confondu

Ou encore en chronique³⁶

- 1,8% de saignements majeurs sous warfarine contre 0,9% sous Pradaxa 150mg BID
- 10,2% de saignement clinique non-majeur et majeur sous warfarine contre 5,6% sous la même dose de Pradaxa
- 26,2% contre 19,4% tout saignement confondu

La mortalité post-hémorragique sous Dabigatran est aussi moins grande³⁷ :



Graphique 13

Keersmaeckers A., CVA behandeling ; Health and medicine Feb 19 2017 ; VNWV 2016

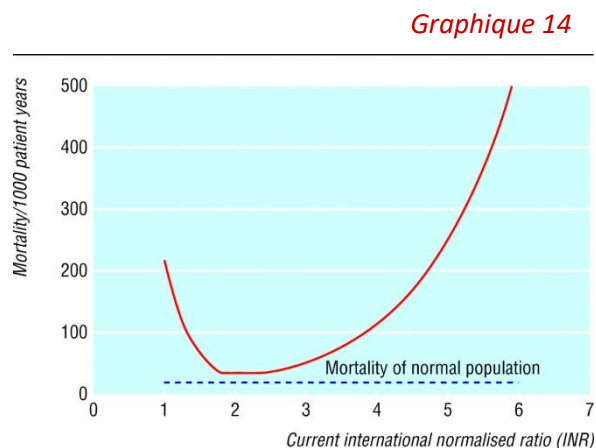
Une étude de phase III sur 27.023 patients sur 12 mois³⁸ comparant le dabigatran etexilate, le rivaroxaban, l'apixaban ou l'edoxaban avec un traitement par AVK montre un risque relatif de saignement et de décès significativement réduit, respectivement (RR 0.61, [95% CI 0.45-0.83]) et (RR 0.36 [95% CI 0.15-0.84]), ce qui concorde avec nos résultats (RR 0.31, [95% CI 0.22-0.43]) et (RR 0.26 [95% CI 0.14-0.47]) où les risques relatifs totaux sont moins élevés, puisque comparés à une population totale sans connaître la véritable population suivie aux Cliniques Universitaires Saint Luc.

Facteurs influençant l'évolution d'une hémorragie grave

L'International Normalized Ratio

La plupart des études montrent que, peu importe l'indication, l'incidence du risque d'hémorragie augmente avec l'augmentation de l'INR, surtout au-delà de 4 ou 5.

Dans une étude sur 42451 patients, Oden et al³⁹ ont montré une augmentation de la mortalité fortement corrélée à l'INR, avec un risque au plus bas entre 2,2 et 2,3, mais doublé par unité à partir de 2,5, peu importe la cause du saignement.



Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325:1073–1075

Une étude de 2013 menée sur la warfarine dans une population de sujets présentant une FA âgés d'au moins 66ans⁴⁰ nous montre plusieurs éléments importants quant au risque d'hémorragie majeure selon la durée de l'anticoagulation par AVK, influençant fortement l'INR.

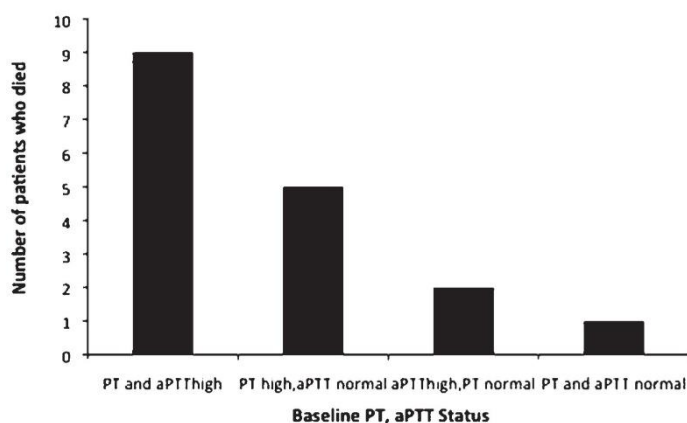
Sa fréquence est de 3,8% par année-patient. Le risque est plus élevé durant les 30 premiers jours de traitement, 11,8% par année-patient, chutant à 3,4% par année-patient pour le reste du suivi. Ce risque dans les 30 premiers jours est beaucoup plus haut chez les patients avec un score CHADS2 d'au moins 4 : 16,7%.

Sur un suivi de 5 ans des patients, 8,7% présentent une hémorragie majeure. Les admissions hospitalières concernent une hémorragie gastrointestinale dans 62,6% des cas. Parmi les personnes hospitalisées pour cette hémorragie, 18,1% décèdent à l'hôpital ou dans les 7 jours après leur sortie. Une analyse de sensibilité montre que chez les sujets <75ans le risque est plus proche de celui observé dans les RCTs, c'est-à-dire 1 à 3% par an.

Dans l'étude de Gedge en 2000⁴¹, la fréquence des hémorragies sous traitement anticoagulant est plus importante dans la pratique que dans les études, particulièrement chez les personnes âgées de plus de 75ans. Chez les personnes d'au moins 51ans, une dose initiale adaptée à l'âge pourrait éviter d'arriver à des valeurs trop élevées d'INR.

L'APTT et le PT

Souvent discordants quant à la précision de l'anticoagulation, le temps de céphaline activé (APTT) et le temps de prothrombine (PT) sont néanmoins de bons prédicteurs du risque hémorragique⁴²⁻⁴³, avec un risque de saignement augmenté quand l'APTT est entre 30 et ≤ 50 (OR, 1.40; 95% CI, 1.08-1.81), mais surtout quand >50 (OR, 2.55; 95% CI, 0.90-7.21).



Graphique 15

Price EA, Jin J, Nguyen HM, Krishnan G, Bowen R, Zehnder JL. Discordant aPTT and Anti-Xa Values and Outcomes in Hospitalized Patients Treated with Intravenous Unfractionated Heparin. *Ann Pharmacother*. 2013;47(2):151-158. doi:10.1345/aph.1R635

Price et al.⁴¹ nous montrent que la mortalité à 30 jours chez les patients traités par héparine non fractionnée seule ou associée à de la warfarine est surtout dépendante du temps de prothrombine, et seulement ensuite du temps de céphaline activée. En effet, nous observons dans leur graphique que des valeurs d'APTT et de PT constamment élevées sont responsables, sur un total de 17 patients, de 9 (53%) décès, qu'un PT seul élevé est associé à 5 décès (30%), et qu'un aPTT seul correspond à 2 décès (12%).

Les anticoagulants à fort risque de surdosage, comme les AVK qui nécessitent une surveillance particulière, et donc à fort risque d'INR, d'aPTT et/ou de PT augmentés sont plus à risque de mauvaise évolution, surtout pour un INR >5 , un APTT >50 et un PT >35 .

Comorbidités et risque de décès hémorragique

Dans notre étude, l'insuffisance hépatique et tous les cancers confondus sont les principales comorbidités associées à une mauvaise évolution, un antécédent hémorragie, thrombotique ou même une insuffisance rénale n'étant pas pronostique.

Nous nous sommes en parti basé sur le score HAS-BLED pour les comorbidités à relever, qui permet à la fois de prédire le risque de saignement majeur [c-statistics: 0.77; 95%CI: 0.71–0.83; $p < 0.001$] et de mortalité [c-statistics: 0.83; 95%CI: 0.79–0.87; $p < 0.001$]⁴⁴, mais aussi sur les facteurs influençant la coagulation.

Les variables associées à une augmentation du risque hémorragique sont : une insuffisance rénale (HR: 4.35; 95%CI: 1.22–15.52; $p = 0.02$), une mauvaise anticoagulation (HR: 3.21; 95%CI: 1.11–9.32; $p = 0.03$), antécédent d'hémorragie (HR: 5.43; 95%CI: 1.76–16.75; $p = 0.003$) et un score HAS-BLED élevé (HR: 1.88; 95%CI: 1.34–2.64; $p < 0.001$).

Les facteurs associés à une plus haute mortalité sont: l'âge (HR: 1.08; 95%CI: 1.03–1.14; $p = 0.004$), une mauvaise anticoagulation (HR: 3.11; 95%CI: 1.15–8.36; $p = 0.02$), un antécédent de saignement (HR: 5.90; 95%CI: 1.41–24.65; $p = 0.01$), une insuffisance hépatique (HR: 9.27; 95%CI: 1.64–52.34; $p =$

0.01), un score CHA2DS2-VASc élevé (HR: 1.63; 95%CI: 1.18–2.26; $p = 0.003$) et un score HAS-BLED élevé (HR: 2.74; 95%CI: 1.86–4.04); $p < 0.001$).

Ainsi, alors qu'une insuffisance rénale détermine surtout le risque hémorragique, une insuffisance hépatique est donc bien la comorbidité influençant le plus l'évolution post hémorragique, tandis qu'un antécédent hémorragique ou une mauvaise anticoagulation permettent d'évaluer les deux à la fois.

Comparatif entre Cofact® et Praxbind®

Complications

D'après le résumé des caractéristiques du Cofact®¹³, l'utilisation de fortes doses de concentrés de complexe prothrombique humain a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. C'est la raison pour laquelle le risque de développement de complications thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée est plus élevé en cas de surdosage.

Pour le Praxbind®²⁹, la sécurité d'emploi a été évaluée chez 224 volontaires sains ainsi que chez 123 patients dans un essai de Phase III en cours, présentant des saignements non contrôlés ou nécessitant une intervention chirurgicale ou des procédures d'urgence et qui recevaient un traitement par Pradaxa (dabigatran étexilate). Aucun effet indésirable n'a été identifié.

Dans notre étude, sans tenir compte de la raison d'injection de l'antidote, le taux d'anémie est similaire entre les deux antidotes, malgré un temps d'action plus rapide par l'antidote spécifique au dabigatran. Celui-ci n'entraîne aucune autre complication, contrairement au Cofact® dont l'hospitalisation est accompagnée d'insuffisances rénales (ont été comptabilisées les insuffisances rénales de novo, ou l'aggravation d'une insuffisance rénale déjà connue), de rhabdomyolyses, d'épistaxis, de déliriums, de cardiopathies, d'hémothorax, d'une embolisation supra sélective due à un saignement continu, de chocs hémorragiques ou encore d'un foie de stase.

D'un autre côté, sans prendre en compte l'antidote administré et avec 21 complications en tout genre, les hémorragies gastro-intestinales sont le plus à risque de complication, suivies des traumatismes avec 11 complications, des surdosages avec 5, et enfin des hémorragies intracrâniennes avec 3.

En combinant ces différents résultats pour comparer les complications selon le type d'hémorragie et d'antidote, il existe une certaine similarité dans les différents anticoagulants traités par PCC, avec un taux de complication quasiment similaire, qu'il soit post hémorragie intracrânienne (1,52% pour AVK contre 3,70% pour AOD) ou hémorragie gastrointestinale (12,97% contre 11,11%). Notons l'absence de complication pour les autres types de saignement ou pour les surdosages du côté des AOD, et une division par deux de celles-ci suite à un traumatisme (7,63% contre 3,70%).

Enfin, l'idarucizumab présente une anémie post-hémorragie gastro-intestinale, soit 9,09% de complication. C'est un taux légèrement inférieur aux deux autres groupes, mais il s'agit surtout de la seule et unique complication de cet antidote.

Taux de survie

La survie totale est similaire : nous avons effectué un test de Fisher, et obtenu une *p-valeur* = 0,6 entre AVK et NOAC traités par PCC, et *p-valeur* = 1 entre AOD traités par PCC ou idarucizumab, montrant qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux antidotes.

Au niveau des complications hémorragiques pures, c'est-à-dire en éliminant les complications infectieuses ou les décès de cause inconnue, le Cofact® injecté à des patients sous AVK serait donc le plus à risque (16,03%), suivi par le Cofact® injecté aux patients sous AOD (14,8%), puis enfin les patients traités par Praxbind® (9,09%).

Le Cofact® est donc au total plus à risque que le Praxbind® (14,79% vs 9,09%).

En comparant la survie selon le type d'hémorragie et d'antidote, nous pouvons observer une mortalité augmentée chez les patients ayant eu une hémorragie intracrânienne sous AOD traités par PCC (60%) par rapport à ceux sous AVK traités par PCC (41,67%), elle-même plus haute que chez les patients traités par idarucizumab (0%).

Au contraire, les hémorragies gastro-intestinales semblent mieux répondre aux patients sous AVK traités par PCC (38,24%), ensuite à ceux sous AOD traités par PCC (42,85%), et enfin à ceux traités par idarucizumab (66,67%)

Quant aux patients ayant eu un autre type d'hémorragie, il n'y a eu aucun mort chez les patients sous AOD, contre 17,39% de décès chez les patients sous AVK traités par Cofact®

Enfin, nous notons une grande similarité pour les patients ayant subi un traumatisme, avec un pourcentage de décès entre 33,33% et 37,5%, soit une évolution indépendante de l'anticoagulation ou de son antidote.

Dose d'antidote

La dose de PCC injectées est en moyenne de 2,89 unités au total, avec un intervalle de confiance 95[0.56 ;5.21], de 2,94 pour les patients ayant survécu, et de 2,75 pour ceux décédés. Celle-ci n'influence donc pas l'évolution.

La dose de Praxbind® est en moyenne de 1,16 unités, au total, avec 1,13 pour les patients ayant survécus, et de 1,5 pour ceux décédés. Nous pouvons donc en déduire que là encore, la dose n'influence pas le taux de survie.

Durée d'hospitalisation

Jours d'hospitalisation des patients non-décédés : Praxbind® 9,67 jours en moyenne ; AVK + Cofact® 5,17 jours en moyenne, et NOAC + Cofact® 6,5j, soit une hospitalisation 1,49 fois plus longue lors de l'utilisation de Praxbind® pour un anticoagulant similaire, et 1,87 fois plus longue si le patient est sous AVK, cela peu importe la dose administrée.

Pour Sarode et al.¹⁴⁷, le temps d'hospitalisation moyen des patients traités par PCC était de 107,9 heures, soit 4,50 jours.

Une étude datant de 2013, donc avant l'utilisation de l'idarucizumab, montre un temps passé en unité de soins intensifs suite à une hémorragie majeure bien plus court avec du Dabigatran qu'avec de la Warfarine : 1,6 nuits contre 2,7.³⁷

Le temps d'hospitalisation, autrefois plus court sous Dabigatran que sous AVK, serait-il devenu plus long suite à l'utilisation d'idarucizumab ? Une étude avec plus de patients traités par ce nouvel antidote serait nécessaire pour avoir la réponse.

L'étude de Sarode et al.¹⁴ nous montre que le concentré de complexe prothrombinique, sur 103 patients, a provoqué 8 thromboembolies (7,8%), 5 événements cardiaques (4,9%), et 4 chocs hémorragiques (3,9%), ainsi que 6 décès (5,8%) à 1 mois. Sur un total de 10 patients décédés en 45 jours, 8 se sont retrouvés aux soins palliatifs.

Pollack et al.⁴⁵ ont regroupé 301 patients traités par idarucizumab pour un risque d'hémorragie ou une hémorragie grave. Ils nous montrent un taux de mortalité de 6,3% à 5 jours pour les patients l'ayant reçu suite à un évènement hémorragique, 13,5% à 30 jours, de 18,8% à 3 mois.

En détaillant, la mortalité à 30 jours est de 16,4% suite à une hémorragie intracrânienne, de 11,1% pour les saignements gastrointestinaux, et de 12,7% pour les saignements autres.

Pour les évènements thrombotiques, 4,8% à 30 jours et 6,8% à 90 jours.

La réversion de l'effet anticoagulant de Pradaxa® fut atteinte en quatre heures, mesurée par le temps de thrombine dilué (TTd) et le temps d'écarine (ecarin clotting time, ECT) ; cet évènement a été observé chez 100% des patients (IC à 95 %, 100-100). La réversion a été mise en évidence immédiatement après l'administration de Praxbind® et elle s'est maintenue pendant 24 heures chez la plupart des patients. La réversion était indépendante de l'âge, du sexe, de la fonction rénale et de la concentration de dabigatran à l'inclusion. Une dose unique de 5 g de Praxbind® a été suffisante chez 98 % des patients.

Il s'agit des études avec les plus grandes cohortes de patients que nous avons pu trouver.

Nous remarquons un taux de mortalité à 30j deux fois plus important avec l'idarucizumab, et mais une survenue d'évènements thrombotiques 1,5 fois moins importante.

Comment expliquer ce taux de mortalité plus important avec l'idarucizumab, réputé pourtant plus sûr ?

Une étude réalisée en pratique quotidienne⁴⁶ nous fait remarquer que 28% des injections de cet antidote sont encore inappropriées en 2019 : patient sous un autre DOAC voir sans anticoagulant, ou prise de dabigatran >72h, APTT dans les normes ; avec un taux d'hémostase effectif atteint dans deux tiers des cas. Cela pourrait expliquer le taux de mortalité plus élevé dans l'étude de Pollack et al.⁴⁵ par rapport à notre étude où les injections furent toutes administrées à des patients sous Pradaxa® avec un TT (moyenne de 94,63) et un APTT (moyenne de 55,19) élevés.

Enfin, de nombreuses études⁴⁷⁻⁴⁸ montre, malgré des pertes de sang légèrement moins importante avec le deuxième (PCC = $1,367 \pm 273$ ml ; et IDA = 986 ± 144 ml), des risques thrombotiques réduits *in vitro* (avec une diminution des complexes thrombine-antithrombine et des fibrinopeptides A comparativement au premier) une efficacité et un risque similaire entre le PCC et l'idarucizumab.

Tout cela tend donc à conclure que l'idarucizumab, si bien injecté, serait aussi voir plus efficace que le PCC, avec un taux de mortalité à un mois entre 9,09% et 18,18% contre 14,8% et 23,07% chez les patients AOD traités par PCC, ou encore 16,03% et 19,23% pour les patients sous AVK selon notre étude, si l'on compte les décès uniquement liés à une cause hémorragique ou thrombotique, ou si toutes sont prises en compte lors d'une injection pour hémorragie grave.

Ainsi, même s'il présente un temps d'hospitalisation plus long de 1,79 fois par rapport au PCC, avec un risque de complication 1,6 fois moindre l'antidote au Dabigatran etexilate reste moins dangereux à utiliser que son équivalent universel.

Facteurs confondants

Tableau 8

	<i>Décès</i>	<i>Survie</i>	<i>Total</i>
<i>Age moyen</i>	84,22	79,96	80,40
<i>Nombre d'hommes</i>	41	62	103
<i>Nombre de femmes</i>	16	46	68

Dans notre étude, la moyenne d'âge de la population ayant eu une hémorragie grave est de 80,4ans [95% IC 62,08-98,73]. Cependant, cela est en grande partie dû au fait que les patients âgés ont plus de chance d'avoir une indication d'anticoagulation (fibrillation auriculaire, prothèse valvulaire mécanique, antécédent d'infarctus ou de thrombose...).

Certaines recherches rapportent qu'un âge >75ans est associé à un plus grand risque de saignement, et ont donc inclus ce paramètre dans le calcul d'un score de risque de saignement⁴⁹⁻⁵⁰

Au contraire, d'autres études ont choisi de ne pas inclure ce paramètre⁵¹⁻⁵²⁻⁵³.

Ici, avec une p-valeur = 0,62 pour la survie et de 5,34 pour les décès, l'âge n'est pas un facteur significatif dans l'évolution qui suit une hémorragie grave.

Le sexe non plus n'est pas non plus significatif, avec une p-valeur = 18,25 chez les femmes et de 7,97 chez les hommes décédés.

Limites de l'étude

Il nous est impossible de connaître le suivi des patients en médecine générale : leur INR était-il stable les semaines précédentes ? Depuis combien de temps étaient-ils anticoagulés ? Les patients étaient-ils compliants ? Y a-t-il eu une modification récente dans leur traitement ou leurs habitudes alimentaires en dehors de l'hôpital ?

De plus, de nombreux patients sont retournés à domicile, ou ont été suivis dans des institutions externes, pour lesquelles nous n'avons pas eu les données et/ou accès nécessaire.

Certaines anamnèses étaient incomplètes (oubli, anamnèse difficile ?), tout comme certaines biologies.

De nombreux décès sont liés à une décompensation systémique, à une pathologie sous-jacente, ou à une cause inconnue. Nous ne pouvons donc pas toujours certifier que le décès est lié à l'hémorragie.

Biais potentiels et validité

Nous n'avons pas eu accès au pourcentage de la population belge traitée aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, et ne pouvons garantir l'homogénéité des anticoagulants à travers la Belgique.

Il suffit que les patients de l'UCL prennent par exemple plus de Sintrom® que la population moyenne pour qu'il y ait logiquement plus de patients hémorragiques sous ce médicament, ce qui mènerait faussement à croire qu'il est plus à risque que les autres.

De même, nous n'avons pas eu accès au chiffre de la population belge totale sous anticoagulant, seulement de celle traitée dans le cadre d'une fibrillation auriculaire ; ce qui représente tout de même 75% des patients totaux.

Sachant que le KCE est une source d'information fiable, et que dans notre étude 74,68% des patients étaient traités pour une FA, nous pouvons donc penser que notre échantillon est assez représentatif de la population normale.

Pour les antidotes administrés, comme le Cofact® est un antidote universel, il aurait été intéressant d'avoir un certain nombre de patients sous Pradaxa traités avec cet antidote afin que la seule variante soit le Praxbind®.

Enfin, un plus grand nombre de patients traités par Praxbind® serait nécessaire pour une étude plus significative.

Conclusion

En définitive, les anticoagulants les plus sûrs sont les anticoagulants oraux directs par rapport aux antivitamine K, et parmi eux le Xarelto se place en première position, avec le risque absolu d'hémorragie le plus faible, cela grâce à une pharmacocinétique et une pharmacodynamique mieux définies et moins variables.

Notons qu'une fois que l'hémorragie a eu lieu, l'anticoagulant en cours influence peu le pronostic du patient. Les facteurs d'évolution post-hémorragique péjorative sont :

- Les surdosages sans saignement visible en première position ;
- Le type de saignement, avec les hémorragies intracrâniennes d'abord, suivies par les hémorragies gastro-intestinales, l'Acénocoumarol étant le plus grand pourvoyeur de cet ensemble ;
- Les hépatopathies (loin devant les insuffisances rénales qui influencent uniquement le risque hémorragique), qui sont juste devant les cancers tous types confondus ;
- L'INR lorsqu'il dépasse 5, alors qu'il représente un nadir entre 2,2 et 2,3 ;
- Quant à l'APTT et au PT, même s'ils manquent de précision, nous remarquons un taux de décès augmenté si APTT >60 et PT >45, et une survie plus fréquente si APTT < 50 et PT <35.

L'âge reste surtout un marqueur de risque hémorragique : plus il est élevé, et associé à des comorbidités, plus le sujet est à risque de saignement ; mais il n'est aucunement associé à un risque de décès plus important.

La seconde conclusion de cette étude est que l'idarucizumab et le PCC présentent des résultats de survie similaires, mais l'idarucizumab entraîne beaucoup moins d'effets secondaires malgré un risque d'anémie comparable, et une durée d'hospitalisation plus longue.

Enfin, lorsqu'un antidote est utilisé, la dose nécessaire pour un retour à un état d'hémostase de base doit être employée ; les effets secondaires, la durée d'hospitalisation ou le pronostic du patient ne dépendant pas de la dose à proprement parler, mais plutôt de l'INR ou du temps de thrombine atteint suite à l'injection.

Enfin, lorsqu'un antidote est utilisé, la dose nécessaire pour un retour à état d'hémostase de base doit être employée ; les effets secondaires, la durée d'hospitalisation ou le pronostic du patient ne dépendant pas de la dose à proprement parler, mais plutôt de l'INR ou du temps de thrombine atteint suite à l'injection.

Perspective d'avenir

Avec la création de molécules aux effets bien mieux prévisibles comme les DOAC, même si elles sont encore très dépendantes de la fonction rénale du patient, les hémorragies induites par les anticoagulants oraux sont en train de grandement diminuer par rapport à la décennie précédente. Pourtant, elles sont et resteront indissociables de l'utilisation des anticoagulants. C'est pour cela que la recherche d'antidotes plus spécifiques, engendrant moins d'effets secondaires et améliorant la survie doit elle aussi continuer :

toujours en cours de test, l'Andexanet alfa est un antagoniste des inhibiteurs du facteur Xa que sont l'apixaban et le rivaroxaban, avec un taux de réversion de 80% en quelques minutes⁵⁴.

Plus récent encore, le Ciraparantag se présente comme un antidote à large spectre, couvrant à la fois les héparines de bas poids moléculaire, les héparines non fractionnées, et les DOAC dans leur ensemble, avec un retour à une hémostase normale chez 90% des patients en 10min⁵⁵.

Cette perspective d'une anticoagulation mieux ciblée, mais aussi plus facilement réversible laisse présager un avenir plus sûr et mieux contrôlé pour les médicaments « qui font saigner ».

Annexes

Tableaux détaillés, par anticoagulant

Patients traités par Cofact®

1. AVK

Sintrom

	Evolution favorable	Décès
Nombre de patients	80	43
Raison de l'injection de Cofact®	- 46 hémorragies spontanées - 26 traumatismes - 8 surdosages	- 21 hémorragies spontanées - 12 traumatismes - 10 surdosages
Types d'hémorragies spontanées	- 21 gastro-intestinales - 5 intracrâniennes - 20 autres	- 13 gastro-intestinales - 4 intracrâniennes - 2 autres - 2 hématuries sur tumeur infiltrante
INR à l'admission	- 7<x : 18 patients - 4<x<7 : 22 patients - 3<x<4 : 21 patients - 2<x<3 : 14 patients - x<2 : 3 patients - 1 sans donnée	- 7<x : 16 patients - 4<x<7 : 10 patients - 3<x<4 : 7 patients - 2<x<3 : 5 patients - x<2 : 1 patients - 1 sans donnée
% Hommes vs % Femmes	57 vs 43	72 vs 28
Âge moyen	79,09	82,64
Raison de l'anticoagulation	- 64 FA - 19 événements thrombotiques - 2 valves mécaniques - 3 CHA2DS2VASC élevés	- 30 FA - 12 événements thrombotique - 1 valve mécanique
Antécédents sous anticoagulation	- 11 hémorragies - 7 ischémies - 17 insuffisances rénales - 2 hépatites - 5 cancers - 7 chutes - 10 diabètes	- 7 hémorragies - 6 ischémies - 7 insuffisances rénales - 3 hépatites - 6 cancers - 3 chutes - 5 diabètes
Complications pendant l'hospitalisation	- 11 anémies - 3 insuffisances rénales - 2 rhabdomyolyses - 3 infections - 2 épistaxis - 2 déliriums - 3 cardiopathies - 2 hémothorax - 1 embolisation supra sélective - 1 choc hémorragique - 1 foie de stase	- 13 insuffisances cardiaques - 9 soins palliatifs - 7 infections - 4 hémorragies - 2 anémies - 1 mélanome multi-métastatique

Nombre de jour d'hospitalisation moyen	5,15	13,11
Complications post-hospitalisation dans l'année	- 8 saignements - 5 évènements thrombotiques - 4 insuffisances rénales - 2 surdosages - 1 anémie	/

Marcoumar

	Evolution favorable	Décès
Nombre de patients	3	3
Raison de l'injection de Cofact®	- 1 traumatisme - 1 hémorragie spontanée - 1 surdosage	- 2 traumatismes - 1 hémorragie spontanée
Types d'hémorragies spontanées	- 1 intracrânienne	- 1 intracrânienne
INR	- $4 < x < 7$: 2 - $2 < x < 3$: 1	- $3 < x < 4$: 1 - $x < 2$: 2
% Hommes vs % Femmes	66 vs 33	66 vs 33
Âge moyen	65,67	82,67
Raison de l'anticoagulation	- 1 FA - 1 évènement thromboembolique - 1 valve mécanique	- 2 FA - 1 valve mécanique
Antécédents sous anticoagulation	- 1 insuffisance rénale	/
Complications pendant l'hospitalisation	/	- 1 anémie - 3 neuros
Nombre de jour d'hospitalisation moyen	7,67	7
Complications post-hospitalisation	/	/

Warfarine

	Evolution favorable	Décès
Nombre de patients	2	0
Raison de l'injection de Cofact®	- 2 hémorragies spontanées	/
Types d'hémorragies spontanées	- 1 gonflement membre supérieur - 1 hémorragie sous-durale	/
INR	- 7 < x : 1 - 4 < x < 7 : 1	/
% Hommes vs % Femmes	50 vs 50	/
Âge moyen	72,5	/
Raison de l'anticoagulation	- 1 AVC thrombotique - 1 FA	/
Antécédents sous anticoagulation	- 1 AVC - 2 diabètes	/
Complications pendant l'hospitalisation	- 1 collection hématique	/
Nombre moyen de jours d'hospitalisation	10	/
Complications post-hospitalisation	/	/

2. NOAC

Xarelto

	Evolution favorable	Décès
Nombre de patients	10	7
Raison de l'injection de Cofact®	- 3 traumatismes - 7 hémorragies spontanées	- 2 surdosages - 5 hémorragies spontanées
Types d'hémorragies spontanées	- 2 gastro-intestinales - 1 intracrâniennes - 4 autres	- 3 gastro-intestinales - 2 intracrâniennes
INR à l'admission	- 3 < x < 4 : 1 - 2 < x < 3 : 6 - x < 2 : 1 - 2 sans donnée	- 3 < x < 4 : 1 - 2 < x < 3 : 3 - 1 sans donnée
APTT à l'admission	- 4 > 30 - 3 > 40 - 1 > 50 - 2 sans donnée	- 3 > 30 - 1 > 40 - 1 sans donnée
% Hommes vs % Femmes	60 vs 40	100 vs 0
Âge moyen	80,8	72,4
Raison de l'anticoagulation	- 10 FA - 2 événements thrombotiques	- 3 FA - 2 événements thrombotiques - 1 CHA2DS2VASc élevé
Antécédents sous anticoagulation	- 4 événements thrombotiques - 1 hémorragie - 2 diabètes	- 1 LMMC - 1 Cardiomyopathie - 2 AVC ischémiques - 1 chute

	- 3 insuffisances rénales	
Complications pendant l'hospitalisation	- 4 anémies - 1 choc hémorragique - 1 insuffisance rénale	- 2 insuffisances rénales - 2 chocs - 2 infections - 1 LMMC
Nombre moyen de jours d'hospitalisation	6,9	1,5
Complications post-hospitalisation dans l'année	1 AVC hémorragique	/

Eliquis

	Evolution favorable	Décès
Nombre de patients	6	4
Raison de l'injection de Cofact®	- 2 traumatismes - 4 hémorragies spontanées	- 3 traumatismes - 1 hémorragie spontanée
Types d'hémorragies spontanées	- 2 gastro-intestinales - 1 intracrânienne - 1 autre	- 1 intracrânienne
INR à l'admission	- 2 < x < 3 : 1 - x < 2 : 4 - 1 sans donnée	- x < 2 : 4
APTT à l'admission	- 3 > 30 - 2 > 20 - 1 sans donnée	- 2 > 30 - 2 > 20
% Hommes vs % Femmes	66 vs 33	50 vs 50
Âge moyen	86	81
Raison de l'anticoagulation	- 2 FA - 2 flutters - 1 évènement thromboembolique - 1 prothèse aortique	- 3 FA - 1 évènement thrombotique - 1 CHA2DS2VASC
Antécédents sous anticoagulation	- 2 hémorragies spontanées - 1 traumatisme	- 2 diabètes de type II - 1 évènement thrombotique - 2 évènement hémorragique - 1 insuffisance rénale
Complications pendant l'hospitalisation	1 épistaxis	2 palliatifs
Nombre moyen de jours d'hospitalisation	5,83	2,75
Complications post-hospitalisation	/	/

Patients traités par Praxbind®

Pradaxa

	Evolution favorable	Décès
Nombre de patients	7	4
Raison de l'injection de Praxbind®	- 4 traumatismes - 3 hémorragies spontanées	- 2 traumatismes - 2 hémorragies spontanées
Types d'hémorragies spontanées	- 1 gastro-intestinales - 1 intracrânienne - 1 autre	- 2 gastro-intestinales
INR à l'admission	- 2 < x < 3 : 1 - x < 2 : 6	- 7 < x : 1 - x < 2 : 3
APTT à l'admission	- 1 > 180 - 1 > 70 - 2 > 40 - 2 > 30 - 1 > 20	- 1 > 180 - 1 > 50 - 1 > 30 - 1 > 20
Temps de thrombine	- 120 < x : 3 - 110 < x < 120 : 1 - 70 < x < 80 - 40 < x < 50 : 1	- 120 < x : 2 - 30 < x < 40 : 2
% Hommes vs % Femmes	29 vs 71	25 vs 75
Âge moyen	80,83	87
Raison de l'anticoagulation	- 1 SEP - 6 FA - 1 évènement thromboembolique	- 3 FA - 2 évènements thromboemboliques
Antécédents sous anticoagulation	- 2 hémorragie spontanée - 2 évènement thromboembolique - 2 diabètes de type II - 1 insuffisance rénale	- 1 hémorragie spontanée - 1 traumatisme - 1 IRC
Complications pendant l'hospitalisation	1 anémie	1 ischémie multi-organique
Nombre moyen de jours d'hospitalisation	10,6	23,5
Complications post-hospitalisation	/	/

Bibliographie

- 1 Budnitz D.S. and al. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365:2002-2012
DOI: 10.1056/NEJMs1103053
- ² D'après Garnier-Delamare : *Dictionnaire illustré des termes de Médecine* ; 31^{ème} édition, MALOINE
- ³ D'après *Répertoire commenté des médicaments 2016*, CBIP-BCFI
- ⁴ <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114834/Overanticoagulation-management#Anticoagulation-Reversal-by-Drug-Class>
- ⁵ D'après l'ISIS : *Institut de Soins Infirmiers Supérieurs*
- ⁶ Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation : A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2015;38(9):555-561. doi:10.1002/clc.22435
- ⁷ <http://www.besancon-cardio.org/cours/56bis-accidents-anticoagulants.php>
- ⁸ Ansell J. *et al.* The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S. doi: 10.1378/chest.08-0670.
- ⁹ Prochaska JH, Göbel S, Keller K *et al.* e-Health based management of patients receiving oral anticoagulation therapy: results from the observational thrombEVAL study. *J Thromb Haemost*. 2017 Apr 29. doi: 10.1111/jth.13727
- ¹⁰ Michels J, Demulder A, Dirven K, *et al.* Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. *Huisarts Nu* 2010;39:S1-S36.
- ¹¹ Gardiner C., Williams K., and al. Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. *Br J Haematol*. 2005 Jan;128(2):242-7. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05300.x
- ¹² <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antagonistes-de-la-vitamine-k-avk>
- ¹³ Extrait du résumé des caractéristiques du produit, sur CBIP.be
- ¹⁴ Sarode R., Milling T.J., Refaai M.A., *et al.* Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting With Major Bleeding. *Circulation*. 2013;128(11):1234-1243. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283
- ¹⁵ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux#toc_1_1
- ¹⁶ www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf E.M.A. EU – Summary of product characteristic : Xarelto. 2013 05/02/2013, cited 2013 29
- www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf E.M.A. EU – Summary of product characteristic : Pradaxa. 2013 07/02/2013, cited 2013 29
- www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002148/WC500107726.pdf E.M.A. EU – Summary of product characteristic : Eliquis. 2013, cited 2013 29
- ¹⁷ Hainaut Ph, Les anticoagulants oraux directs, *Louvain Med* 2016 ; 135 (5): 253-258
- ¹⁸ Pradaxa® US Prescribing Information, 2015.
- ¹⁹ Pradaxa® European Summary of Product Characteristics, 2016.
- ²⁰ Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost*. 2008;100(3):453-461.
- ²¹ Leil TA, Feng Y, Zhang L, Paccaly A, Mohan P, Pfister M. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(3):375- 382.
- ²² Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, *et al.* Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(5):555-563.
- ²³ T.L. Khoo, C. Weatherburn, G. Kershaw, The use of FEIBA in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran, *Int. J. Lab. Hematol*. 35 (2013) 222–224
- ²⁴ Pollack C. Symposium presentation at ISTH 2015
- ²⁵ Van Ryn J. AHA 2012 ; presentation 9928
- ²⁶ Schiele F *et al.* A specific antidote for dabigatran : functional and structural characterization. *Blood* 2013 ; 121(18):3554-62.
- ²⁷ Glund S *et al.* Abstr. 344 ; presented at ASH 2014
- ²⁸ Glund S *et al.* *Lancet* 2015
- ²⁹ Extrait du résumé des caractéristiques du produit, sur CBIP.be

-
- ³⁰ Leblanc A, et al. Hémorragies intracrâniennes et anticoagulantes orales de patients traités entre 2011 à 2013. Étude descriptive au CHRU de Nancy. *Neurochirurgie* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuchi.2017.02.002>
- ³¹ Ntaios, G., Papavasileiou, V., Diener, H.-C., Makaritsis, K., & Michel, P. (2017). Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Stroke*, 12(6), 589–596. <https://doi.org/10.1177/1747493017700663>
- ³² Kuijter PM et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism, *Arch Intern Med*. 1999 ; 159 : 457-60.
- Kearon C et al. A Comparison of Three Months of Anticoagulation with Extended Anticoagulation for a First Episode of Idiopathic Venous Thromboembolism, *N Engl J Med*. 1999 ; 340 : 901-7.
- Palareti G et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996 ; 348 : 423-8
- ³³ Weitz J.I., Lensing A.W.A., et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism, *N Engl J Med* 2017; 376:1211-1222 March 30, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1700518
- ³⁴ Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., et al. for the ROCKET AF Investigators, *N Engl J Med* 2011; 365:883-891 September 8, 2011 DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- ³⁵ Schulman S et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism, *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2342-2352 ; Schulman et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014 ;129 :764-72
- ³⁶ Schulman S et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 709-18
- ³⁷ Majeed A et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013;128:2325-2332
- ³⁸ van Es N., Coppens M., and al. ; Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials *Blood* 2014 124:1968-1975
- ³⁹ Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325:1073–1075
- ⁴⁰ Gomes T, Mamdani M, Holbrook A et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation *CMAJ* February 5, 2013 vol. 185 no. 2 First published November 26, 2012, doi:10.1503/cmaj.121218
- ⁴¹ Gedge J, Orme S, Hampton KK, et al. A comparison of a low-dose warfarin induction regimen with the modified Fennerty regimen in elderly patients. *Age Ageing* 2000 ; 29 : 31-4
- ⁴² Price EA, Jin J, Nguyen HM, Krishnan G, Bowen R, Zehnder JL. Discordant aPTT and Anti-Xa Values and Outcomes in Hospitalized Patients Treated with Intravenous Unfractionated Heparin. *Ann Pharmacother*. 2013;47(2):151-158. doi:10.1345/aph.1R635
- ⁴³ Uhl L, Assmann SF, Hamza TH, Harrison RW, Gernsheimer T, Slichter SJ. Laboratory predictors of bleeding and the effect of platelet and RBC transfusions on bleeding outcomes in the PLADO trial. *Blood*. 2017;130(10):1247-1258. doi:10.1182/blood-2017-01-757930
- ⁴⁴ García-Fernández A., Marín F., Roldán V. and al. The HAS-BLED score predicts long-term major bleeding and death in anticoagulated non-valvular atrial fibrillation patients undergoing electrical cardioversion. *International Journal of Cardiology*. 15 August 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.167>
- ⁴⁵ Pollack Ch, Reilly P, van Ryn J and al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis | NEJM. *New England Journal of Medicine*. August 3, 2017 *N Engl J Med* 2017; 377:431-441 DOI: 10.1056/NEJMoa1707278.
- ⁴⁶ van der Wall SJ, van Rein N, van den Bemt B, et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *Europace*. 2019;21(3):414-420. doi:10.1093/europace/euy220
- ⁴⁷ Kermer P, Eschenfelder CC, Diener H-C, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. *International Journal of Stroke*. 2017;12(4):383-391. doi:10.1177/1747493017701944
- ⁴⁸ Honickel M, Braunschweig T, Rossaint R, Stoppe C, Cate H ten, Grottke O. Reversing Dabigatran Anticoagulation with Prothrombin Complex Concentrate versus Idarucizumab as Part of Multimodal Hemostatic Intervention in an Animal Model of Polytrauma. *Anesthes*. 2017;127(5):852-861. doi:10.1097/ALN.0000000000001856
- ⁴⁹ Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105:91–99.
- ⁵⁰ Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:395–401.

-
- ⁵¹ Kagansky N, Knobler H, Rimon E, et al. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 2004; 164:2044–2050.
- ⁵² Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996; 124:970–979.
- ⁵³ Fang MC, Go AS, Hylek EM, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1231–1236.
- ⁵⁴ Kaatz S and al. Reversing factor Xa inhibitors – clinical utility of andexanet alfa. Dovepress. 13 September 2017 Volume 2017:8 Pages 141—149. <https://doi.org/10.2147/JBM.S121550>
- ⁵⁵ Ansell J.E., Bakhru S.H., and al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. CC BY-NC-ND 4.0 · *Thromb Haemost* 2017; 117(02): 238-245. DOI: 10.1160/TH16-03-0224

