



OBJECTIF

Aider les cliniciens pour la prise en charge des hémorragies chez les patients qui reçoivent un nouvel anticoagulant oral direct (AOD)

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

L'utilisation clinique de quatre AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban et édoxaban) a été approuvée au Canada sur la base des résultats d'études à répartition aléatoire de grande envergure. Comme c'est le cas pour tous les autres anticoagulants, l'hémorragie est la principale complication associée à la prise des AOD. Un antidote spécifique au dabigatran est maintenant offert au Canada, et ceux des autres AOD devraient être commercialisés bientôt. Aucune étude faisant état de stratégies ayant permis de neutraliser efficacement les effets des AOD lors d'une hémorragie à l'aide de produits non spécifiques n'a été décrite. Pour qu'elle soit adéquate, la prise en charge de l'hémorragie doit reposer sur l'application d'une démarche systématique permettant de mettre en balance les risques et les conséquences associés aux hémorragies en regard de ceux associés à la thrombose.

PRISE EN CHARGE DES ÉPISODES HÉMORRAGIQUES

Hémorragie mineure (p. ex., ecchymoses aux extrémités, hémorragie hémorroïdaire, hémorragie sous-conjonctivale)

- Poursuivre l'anticoagulothérapie.
- Confirmer que le patient reçoit le bon médicament à la dose adéquate en se fondant sur l'indication, l'âge, le poids et la clairance de la créatinine.
- Évaluer le taux d'hémoglobine, la numération plaquettaire et la fonction rénale pour vérifier s'ils sont stables.

Hémorragie modérée (p. ex., hémorragie gastro-intestinale en cas d'état hémodynamique stable, épistaxis grave, hématurie)

- Interrompre l'anticoagulothérapie.
- Évaluer le patient afin de déterminer la cause de l'hémorragie.
- Appliquer des mesures prohémostatiques localisées (p. ex., compression, tamponnement), s'il y a lieu.
- Obtenir un hémogramme, le temps de prothrombine (TP) ou le rapport international normalisé (RIN), le temps de thrombine (TT) et le taux de créatinine.
- Déterminer la probabilité que l'AOD soit encore présent dans le sang et prévoir la vitesse d'élimination en se fondant sur le moment d'administration de la dernière dose, la demi-vie et la clairance de la créatinine (ClCr). Voici les demi-vies estimatives des quatre AOD :
 - dabigatran : de 7 à 17 h en cas de ClCr \geq 50 mL/min; de 17 à 20 h en cas de ClCr de 30 à 49 mL/min;
 - rivaroxaban : de 7 à 11 h en cas de ClCr \geq 50 mL/min ou de ClCr de 30 à 49 mL/min;
 - apixaban : de 8 à 12 h en cas de ClCr \geq 50 mL/min ou de ClCr de 30 à 49 mL/min;

- édoxaban : de 10 à 14 h en cas de ClCr \geq 50 mL/min.
- Déterminer dans la mesure du possible la concentration plasmatique de l'AOD au moyen d'une méthode de dosage validée (voir le tableau 1).
- Administrer des transfusions conformément aux stratégies de soutien usuelles :
 - transfusion de globules rouges en présence d'une anémie symptomatique;
 - transfusion de plaquettes si la numération plaquettaire est inférieure à $50 \times 10^9/L$ ou si le patient prend un antiagrégant plaquettaire;
 - consultation pour des examens complémentaires (p. ex., endoscopie) et l'établissement de la stratégie de prise en charge définitive, si de telles mesures sont indiquées.

Hémorragie grave/potentiellement mortelle (p. ex., hémorragie intracrânienne, hémorragie gastro-intestinale grave)

Prise en charge initiale

- Interrompre l'anticoagulothérapie.
- Procéder aux manœuvres de réanimation dans une infrastructure dotée des appareils de surveillance nécessaires.
- Évaluer le patient afin de déterminer la cause de l'hémorragie.
- Appliquer des mesures prohémostatiques localisées (p. ex., compression, tamponnement, pose d'une attelle), s'il y a lieu.
- Demander conseil à un expert de toute urgence (hématologue, interniste, urgentiste, pharmacien).
- Diriger le patient vers le service approprié pour qu'il y subisse une intervention chirurgicale ou autre, au besoin.
- Obtenir sur-le-champ un hémogramme, le TP (RIN), le TT et le taux de créatinine.
- Déterminer la probabilité que l'AOD soit encore présent dans le sang et prévoir la vitesse d'élimination en se fondant sur le moment d'administration de la dernière dose, la demi-vie et la ClCr.
- Déterminer dans la mesure du possible la concentration plasmatique de l'AOD au moyen d'une méthode de dosage validée (voir le tableau 1).
- Administrer des transfusions conformément aux stratégies de soutien usuelles :
 - transfusion de globules rouges en présence d'une anémie symptomatique – nécessité de maintenir un taux d'hémoglobine > 70 g/L durant une hémorragie évolutive;
 - transfusion de plaquettes si la numération plaquettaire est inférieure à $50 \times 10^9/L$ ou si le patient prend un antiagrégant plaquettaire – nécessité d'envisager un seuil plus élevé (soit $100 \times 10^9/L$) si l'hémorragie survient dans un foyer critique (p. ex., hémorragie intracrânienne);
 - transfusion de plasma ou d'un cryoprécipité en cas de coagulopathie concomitante seulement (p. ex., transfusion massive, coagulation intravasculaire disséminée [CID], hépatopathie).

Arrêt d'une hémorragie grave/potentiellement mortelle (voir le tableau 2)

Les tests de coagulation et les seuils qui sont recommandés pour des concentrations plasmatiques d'AOD d'importance clinique sont des estimations fondées sur les données probantes disponibles, qui doivent être validées ou faire l'objet d'études plus poussées.

Dabigatran

- S'il y a de fortes chances pour que le dabigatran soit encore actif (compte tenu du moment de l'administration de la dernière dose et de la ClCr), utiliser l'idarucizumab (Praxbind^{MD}). Les effets anticoagulants devraient être complètement neutralisés en l'espace de quelques minutes. À titre indicatif, s'il est possible d'obtenir rapidement la concentration du dabigatran et que celle-ci est inférieure à 30 à 50 ng/mL, il n'est pas nécessaire de chercher à neutraliser l'activité anticoagulante de cet agent.
- S'il est impossible d'utiliser l'idarucizumab (Praxbind^{MD}), opter pour des solutions de rechange telles que les concentrés de facteurs du complexe prothrombique (CFCP) Octaplex^{MD} ou Beriplex^{MD}, ou le concentré FEIBA^{MD}.
- Informer le patient ou sa famille du faible risque thrombotique associé à l'utilisation de l'idarucizumab, des CFCP et de FEIBA^{MD} (accident vasculaire cérébral [AVC], infarctus du myocarde [IM], thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) tout en précisant que les conséquences d'une hémorragie non maîtrisée sont probablement plus graves que ce risque.
- Envisager les traitements d'appoints suivants : hémodialyse (taux d'élimination d'environ 65 % après 4 heures) si possible ou administration d'acide tranexamique.

Apixaban

- S'il y a de fortes chances pour que l'apixaban soit encore actif (compte tenu du moment de l'administration de la dernière dose et de la ClCr), utiliser un CFCP. Il se peut que cette stratégie ne permette pas de neutraliser les effets anticoagulants de l'apixaban. S'il est possible d'obtenir la concentration de l'apixaban et que celle-ci ne dépasse pas 30 à 50 ng/mL, il n'est pas nécessaire de chercher à neutraliser l'activité coagulante de cet agent.
- Informer le patient ou sa famille du faible risque thrombotique associé à l'utilisation des CFCP (AVC, IM, TVP, EP) tout en précisant que les conséquences d'une hémorragie non maîtrisée sont probablement plus graves que ce risque.
- Envisager un traitement d'appoint par l'acide tranexamique.
- Un antidote spécifique à l'apixaban est en cours de développement (il n'est pas encore sur le marché).

Rivaroxaban

- S'il y a de fortes chances pour que le rivaroxaban soit encore actif (compte tenu du moment de l'administration de la dernière dose et de la clairance de la créatinine), utiliser un CFCP. Il se peut que cette stratégie ne permette pas de neutraliser les effets anticoagulants du rivaroxaban. S'il est possible d'obtenir la concentration du rivaroxaban et que celle-ci ne dépasse pas 30 à 50 ng/mL, il n'est pas nécessaire de chercher à neutraliser l'activité coagulante de cet agent.
- Informer le patient ou sa famille du faible risque thrombotique associé à l'utilisation des CFCP (AVC, IM, TVP, EP) tout en précisant que les conséquences d'une hémorragie non maîtrisée sont probablement plus graves que ce risque.

- Envisager un traitement d'appoint par l'acide tranexamique.
- Un antidote spécifique au rivaroxaban est en cours de développement (il n'est pas encore sur le marché).

Édoxaban

- S'il y a de fortes chances pour que l'édoxaban soit encore actif (compte tenu du moment de l'administration de la dernière dose et de la clairance de la créatinine), utiliser un CFCP. Il se peut que cette stratégie ne permette pas de neutraliser les effets anticoagulants de l'édoxaban. S'il est possible d'obtenir la concentration de l'édoxaban et que celle-ci ne dépasse pas 30 à 50 ng/mL, il n'est pas nécessaire de chercher à neutraliser l'activité coagulante de cet agent.
- Informer le patient ou sa famille du faible risque thrombotique associé à l'utilisation des CFCP (AVC, IM, TVP, EP) tout en précisant que les conséquences d'une hémorragie non maîtrisée sont probablement plus graves que ce risque.
- Envisager un traitement d'appoint par l'acide tranexamique.
- Un antidote spécifique à l'édoxaban est en cours de développement (il n'est pas encore sur le marché).

TABLEAU 1 – INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DES TESTS DE COAGULATION DURANT LE TRAITEMENT PAR UN AOD

Test	Dabigatran (Pradaxa ^{MD})	Apixaban (Eliquis ^{MD})	Rivaroxaban (Xarelto ^{MD})*	Édoxaban (Lixiana ^{MD})
TP (RIN)	<ul style="list-style-type: none"> • Une valeur normale ne permet PAS d'exclure d'éventuels effets anticoagulants. • Une prolongation du TP peut dénoter la persistance des effets anticoagulants². 	<ul style="list-style-type: none"> • Une valeur normale ne permet PAS d'exclure d'éventuels effets anticoagulants. • Une prolongation du TP peut dénoter la persistance des effets anticoagulants². 	<ul style="list-style-type: none"> • Une valeur normale ne permet PAS d'exclure d'éventuels effets anticoagulants. • Une prolongation du TP peut dénoter la persistance des effets anticoagulants². 	<ul style="list-style-type: none"> • Une valeur normale ne permet PAS d'exclure d'éventuels effets anticoagulants. • Une prolongation du TP peut dénoter la persistance des effets anticoagulants².
Temps de céphaline activée (TCA)	<ul style="list-style-type: none"> • Une valeur normale ne permet pas toujours d'exclure d'éventuels effets anticoagulants. • Une prolongation du TCA indique la persistance des effets anticoagulants². 	<ul style="list-style-type: none"> • Une valeur normale ne permet PAS d'exclure d'éventuels effets anticoagulants. • Une prolongation du TCA peut dénoter la persistance des effets anticoagulants². 	<ul style="list-style-type: none"> • Une valeur normale ne permet PAS d'exclure d'éventuels effets anticoagulants. • Une prolongation du TCA peut dénoter la persistance des effets anticoagulants². 	<ul style="list-style-type: none"> • Une valeur normale ne permet PAS d'exclure d'éventuels effets anticoagulants. • Une prolongation du TCA peut dénoter la persistance des effets anticoagulants².
TT diluée (TTd, Hemoclot ^{MD}) ou Temps d'écarine (TÉ)	<ul style="list-style-type: none"> • < 30 ng/mL : probabilité que les effets anticoagulants soient négligeables¹ • > 30 ng/mL : probabilité que les effets anticoagulants soient importants¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne s'applique pas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne s'applique pas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne s'applique pas

TT	<ul style="list-style-type: none"> • L'obtention d'une valeur normale indique l'absence de dabigatran dans le sang. • Une prolongation du TT traduit des effets anticoagulants peu importants. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne s'applique pas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne s'applique pas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne s'applique pas
Méthodes de mesure de l'activité anti-Xa étalonnées	<ul style="list-style-type: none"> • Ne s'applique pas 	<ul style="list-style-type: none"> • < 30 ng/mL : probabilité que les effets anticoagulants soient négligeables¹ • > 30 ng/mL : probabilité que les effets anticoagulants soient importants¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • < 30 ng/mL : probabilité que les effets anticoagulants soient négligeables¹ • > 30 ng/mL : probabilité que les effets anticoagulants soient importants¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • < 30 ng/mL : probabilité que les effets anticoagulants soient négligeables¹ • > 30 ng/mL : probabilité que les effets anticoagulants soient importants¹

¹ On ne dispose d'aucune donnée permettant d'établir un seuil hémostatique sous lequel il est peu probable que la concentration de l'AOD influe sur l'hémostase. Les estimations présentées sont des extrapolations des données cliniques, qui concordent avec d'autres lignes directrices.

² Il faut exclure les autres causes possibles de prolongation du TP (augmentation du RIN) ou du temps de céphaline : CID, coagulopathie associée à une hépatopathie, déficit en vitamine K, utilisation de la warfarine ou d'un inhibiteur d'un facteur de coagulation ou déficit en facteur de coagulation.

TABLEAU 2 – POSOLOGIE DES TRAITEMENTS ET DES PRODUITS PROTHROMBOTIQUES

Produit	Hémorragie sous	Posologie	Remarques
Idarucizumab (Praxbind ^{MD})	Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer deux bolus de 50 mL renfermant chacun 2,5 g d'idarucizumab (dose totale de 5 g) à 15 minutes d'intervalle maximum 	<ul style="list-style-type: none"> • Les effets anticoagulants devraient être complètement neutralisés en l'espace de quelques minutes • Toute hémorragie persistante est d'origine anatomique
CFCP (Octaplex ^{MD})	Rivaroxaban Apixaban Édoxaban Dabigatran*	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer 50 unités/kg (maximum de 3000 unités) • Mélanger le diluant et le CFCP suivant les instructions du fabricant • Perfuser à raison de 1 mL/min, puis de 3 mL/min (180 mL/h) au maximum, conformément aux directives de l'établissement ou de la banque de sang 	<ul style="list-style-type: none"> • Est contre-indiqué en cas de thrombocytopénie induite par l'héparine • En cas d'hémorragie potentiellement mortelle (p. ex., hémorragie intracrânienne), administrer 2000 unités par voie i.v. de toute urgence si le poids est inconnu et qu'il est impossible d'attendre pour neutraliser les effets anticoagulants
CFCP (Beriplex ^{MD})	Rivaroxaban Apixaban Édoxaban Dabigatran*	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer 50 unités/kg (maximum de 3000 unités) • Mélanger le diluant et le CFCP suivant les instructions du fabricant • Perfuser à raison de 1 mL/min, puis de 8 mL/min (480 mL/h) au maximum, conformément aux directives de l'établissement ou de la banque de sang 	<ul style="list-style-type: none"> • Est contre-indiqué en cas de thrombocytopénie induite par l'héparine • En cas d'hémorragie potentiellement mortelle (p. ex., hémorragie intracrânienne), administrer 2000 unités par voie i.v. de toute urgence si le poids est inconnu et qu'il est impossible d'attendre pour neutraliser les effets anticoagulants
CFCP activé (FEIBA ^{MD})	Dabigatran*	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer 50 unités/kg (maximum de 2000 unités) 	<ul style="list-style-type: none"> • Est offert en quantité limitée par la Société canadienne du sang • En cas d'hémorragie potentiellement mortelle (p. ex., hémorragie intracrânienne), administrer 2000 unités

			<p>par voie i.v. de toute urgence si le poids est inconnu et qu'il est impossible d'attendre pour neutraliser les effets anticoagulants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peut également être utilisé chez les patients sous apixaban ou sous rivaroxaban, mais les CFCP sont à privilégier dans de tels cas
Plasma congelé	Coagulopathie (p. ex., hémophilie secondaire à une transfusion massive, insuffisance hépatique, CID)	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer de 10 à 15 mL/kg (de 3 à 4 unités chez l'adulte) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne doit pas être utilisé pour corriger les anomalies des paramètres biologiques causées par les AOD • User de prudence en cas de risque de surcharge volumique (p. ex., IC)
Cryoprécipité	Coagulopathie (p. ex., hémophilie secondaire à une transfusion massive, insuffisance hépatique, CID)	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer 10 unités par voie i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • À n'envisager que si le taux de fibrinogène est < 1,0 g/L
Acide tranexamique (Cyclokapron ^{MD})	Rivaroxaban Apixaban Édoxaban Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer un bolus i.v. de 1 g, puis une perfusion de 1 g pendant 8 h 	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante avec d'autres produits prothrombotiques peut exacerber ses effets prothrombotiques

* Si l'idarucizumab n'est pas disponible.

IC : insuffisance cardiaque; i.v. : intraveineux

Remarques concernant les traitements prohémostatiques (CFCP, FEIBA^{MD}, facteur VIIa recombinant [FVIIa recombinant]) des hémorragies graves ou potentiellement mortelles associées à l'utilisation des AOD

- Les données cliniques à l'appui de l'utilisation des agents prohémostatiques (CFCP, FEIBA^{MD}, FVIIa recombinant) sont très limitées. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité cliniques de ces agents en cas d'hémorragie évolutive. On a déduit les effets qu'ils pourraient avoir des résultats d'études in vitro, de ceux d'études sur des modèles animaux et de ceux d'études sur les marqueurs de la coagulation menées chez l'humain (chez des volontaires, plus précisément).
- Les CFCP (Octaplex^{MD}, Beriplex^{MD}) et le CFCP activé (FEIBA^{MD}) sont des concentrés de facteurs de coagulation; ce ne sont pas des antidotes des AOD. Par conséquent, ils n'influent pas sur les effets inhibiteurs de ces derniers sur les facteurs de coagulation IIa (thrombine) et Xa endogènes. Ils peuvent enrayer les hémorragies associées à l'utilisation des AOD parce qu'ils contiennent une grande quantité de facteurs II et X. Cela dit, ils sont susceptibles d'accroître légèrement le risque de thrombose.
- Les bienfaits procurés par l'utilisation d'antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique (Cyclokapron^{MD}) et l'acide aminocaproïque (Amicar^{MD}) en cas d'hémorragie associée à la prise d'un AOD ne sont étayés par aucune donnée probante directe. Cependant, il a été démontré que l'administration précoce d'acide tranexamique s'avère bénéfique chez les patients traumatisés qui ont une hémorragie importante et que cet agent possède une bonne marge d'innocuité.
- En général, il est déconseillé d'utiliser les FVIIa recombinants (NovoSeven^{MD}, Niasase^{MD}), puisqu'ils n'ont procuré aucun bienfait lors des études sur les animaux et qu'ils sont associés à un risque accru de thrombose.

APRÈS L'ARRÊT DE L'HÉMORRAGIE

- Reprendre l'anticoagulothérapie une fois que l'hémostase a été obtenue, car toute interruption prolongée de ce traitement expose le patient à un risque accru de thrombose.
- Réévaluer si l'anticoagulant et la dose utilisés sont encore satisfaisants en se fondant sur les caractéristiques cliniques suivantes : indication, âge, poids et clairance de la créatinine.
- Évaluer les traitements concomitants susceptibles de favoriser l'apparition d'hémorragies (p. ex., acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens).

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Enfants

Aucune étude n'a été réalisée en vue d'évaluer la prise en charge des hémorragies chez les enfants qui reçoivent un AOD.

AUTRES GUIDES CLINIQUES PERTINENTS DE THROMBOSE CANADA

- *Apixaban (Eliquis^{MD})*
- *Dabigatran (Pradaxa^{MD})*
- *Édoxaban (Lixiana^{MD})*
- *AOD (ou NACO) – Comparaison et foire aux questions*
- *AOD (ou NACO) – Tests de coagulation*
- *AOD (ou NACO) – Prise en charge périopératoire*
- *Rivaroxaban (Xarelto^{MD})*

RÉFÉRENCES

Alikhan R, *et al.* The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J* 2014;31(2):163-168.

Cuker A, *et al.* Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1128-1139.

Levy JH, Ageno W, Chan NH, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI, Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:623-627.

Pollack CV, *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373(6):511-520.

Siegal DM, *et al.* How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014;123(8):1152-1158.

Date de la version : 14 mars 2017

Il est à noter que l'information contenue dans le présent guide ne doit pas être interprétée comme étant une solution de rechange aux conseils d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé. Si vous avez des questions précises sur un problème d'ordre médical, quel qu'il soit, vous devez consulter votre médecin ou un autre professionnel de la santé. En somme, vous ne devriez jamais reporter une consultation médicale, faire abstraction des conseils de votre médecin, ni mettre fin à un traitement médical sur la base de l'information contenue dans le présent guide.