



Chapitre 65

Complications hémorragiques des traitements par les nouveaux anticoagulants

Pr. P.M. ROY¹, T. SCHOTTE¹, L. MACCHI²

Points essentiels

- Les nouveaux anticoagulants ou anticoagulants oraux directs (AOD) s'accompagnent d'un risque hémorragique.
- Le risque d'hémorragie intracrânienne et la gravité des hémorragies semblent plus faibles avec les AOD qu'avec les AVK.
- Les tests de l'hémostase classiques sont perturbés de façon variable avec les AOD.
- Un dosage spécifique à chaque AOD est possible et permet de confirmer ou d'infirmer l'implication éventuelle de l'AOD lors d'une hémorragie.
- Il n'y a pas d'antidote spécifique disponible à ce jour et la prise en charge s'appuie uniquement sur des propositions d'experts sans niveau de preuve important.
- Les mesures d'hémostase locale, régionale ou générale communes à toute hémorragie sont primordiales et les seules à envisager en cas d'hémorragie sans risque vital ou fonctionnel.
- L'administration de vasopressine et/ou d'acide transexamique doit être envisagée si les mesures locorégionales ne sont pas suffisantes.
- L'apport de facteurs de coagulation (concentrés de complexes prothrombiniques ou CCP) à des doses plus importantes que lors d'une hémorragie sous AVK est proposé en cas d'hémorragie grave non contrôlée par les moyens usuels.

1) L'UNAM Université – Angers, Département de Médecine d'Urgence, CHU Angers.

2) Université de Poitiers, Service d'Hématologie biologique, CHU Poitiers.

Correspondance : Pr Pierre-Marie Roy – L'UNAM Université – Angers
Département de Médecine d'Urgence – Centre Hospitalier Universitaire
4, rue Larrey, 49033 Angers Cedex 01. Tél. : 02 41 35 37 15
E-mail : pmroy@chu-angers.fr

- L'apport de CCP activés paraît justifié en cas d'hémorragie dans un organe critique.
- La définition d'un protocole tenant compte des moyens et des expertises disponibles est souhaitable dans chaque établissement.

1. Introduction

L'arrivée en quelques années de plusieurs nouveaux anticoagulants oraux bouleverse nos pratiques. Contrairement aux antivitamine-K (AVK), ils ont la particularité d'avoir une **cible spécifique**, soit la thrombine (anti-IIa) soit le facteur Xa (anti-Xa). On parle ainsi d'anticoagulants oraux directs ou AOD. Ils sont proposés principalement dans i) la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique, ii) dans le traitement et la prévention secondaire des épisodes thromboemboliques veineux et iii) dans la prévention des accidents thromboemboliques lors des fibrillations auriculaires non valvulaires, cette dernière indication étant la plus importante en termes de nombre de patients susceptibles d'en bénéficier. Chacun de ces produits a des spécificités en termes de pharmacocinétique et de modalités thérapeutiques qui devront aussi être prises en compte dans le risque hémorragique et la prise en charge des complications (**Tableau 1**).

Les hémorragies sont l'effet secondaire principal de tous les antithrombotiques et les nouveaux anticoagulants oraux n'échappent pas à cette règle. Pour évaluer ce risque, il faut analyser la fréquence et la gravité des accidents hémorragiques avec les AOD comparativement au standard actuel, c'est-à-dire principalement les antivitamines K (AVK). Les AVK sont en effet la première cause d'hospitalisation et de décès par accident iatrogène et seraient responsables de près de 20 000 hospitalisations et 5 000 à 6 000 accidents mortels par an en France (**1**).

L'arrivée des AOD s'est accompagnée d'une augmentation des signalements et ainsi, d'une impression de sur-risque hémorragique vis-à-vis des AVK (**2**). Cette impression est cependant en contradiction avec les données des études cliniques de phase 3 et avec les évaluations réalisées en postmarketing. Selon les résultats de plusieurs métaanalyses récentes regroupant à chaque fois plusieurs dizaines de milliers de patients, les AOD engendrent **moins d'hémorragies majeures et significativement moins d'hémorragies intracrâniennes** que les AVK (**3-6**). On note cependant une **augmentation des hémorragies gastro-intestinales** en particulier pour le dabigatran et le rivaroxaban (**4, 7**).

En utilisation courante, nous disposons d'un recul important pour le dabigatran et à un moindre degré pour le rivaroxaban mais pas encore pour les autres anticoagulants. Les études postmarketing suggèrent que le risque hémorragique avec le dabigatran ou avec le rivaroxaban est similaire à celui observé dans les études de phase 3 alors même qu'il semble plus important avec les AVK (**8**). En effet, dans les études, les patients sous AVK sont le plus souvent suivis de façon très étroite dans des cliniques des anticoagulants ce qui n'est pas le cas en

Tableau 1 – Pharmacocinétique et modalités d'utilisation des principaux AOD.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Biodisponibilité	10 %	50 %	50 %	50 %
Demi-vie	Environ 12 heures			
Élimination rénale	80 %	33 %	25 %	50 %
Fixation protéique	35 %	95 %	87 %	54 %
transport-métabolisation	P-gp	3A4 et P-gp	3A4 et P-gp	3A4 et P-gp
Posologie ortho.	110 mg H1-4 puis 220 mg x 1 /j	10 mg H6-8 puis 10 mg x 1/j	2,5 mg H12-24 puis 2,5mg x 1/j	– non applicable
Posologie FA	110 mg x 2/j ou 150 mg x 2/j	20 mg x 1/j	5 mg x 2/j	30 ou 60 mg/j
Posologie MVTE	HBPM ou Fx – 10j puis 150 mg x 2/j	15 mg x 2/j – 21j puis 20 mg x 1/j	10 mg x 2/j – 7j puis 5 mg x 2/j	HBPM ou Fx – 5j puis 60 mg x 1/j

Posologie ortho. : posologie à visée préventive en chirurgie orthopédique.

Posologie FA : posologie lors d'une fibrillation auriculaire non-valvulaire.

Posologie MVTE : posologie lors d'une maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire).

pratique courante, du moins en France. De plus le risque hémorragique sous AVK est très dépendant du contexte patient (âge, antécédents, fonction rénale...), des co-médications éventuelles et de l'indication.

De plus, les patients ayant présenté une hémorragie majeure sous dabigatran ont eu une prise en charge plus simple et une tendance à une mortalité plus faible que ceux sous AVK (HR 0,66, IC à 95 % : 0,44-1.00 ; P = 0,051) (9). Chez les patients admis aux urgences pour une hémorragie grave, ceux sous dabigatran ont eu une évolution plus simple avec une durée d'hospitalisation plus courte que ceux sous AVK. La raison en est vraisemblablement la moindre fréquence des hémorragies intracrâniennes (0 % vs 32 %) au profit des hémorragies digestives (80 % vs 48 % (10).)

2. Les paramètres biologiques

Les différents AOD modifient les tests de l'hémostase de façon diverse (Tableau 2) (11).

Les tests classiques (TP- TCA) peuvent permettre pour certains AOD de donner une appréciation qualitative d'une éventuelle imprégnation mais pourraient être mis

Tableau 2 – Influence sur les tests de coagulation des différents anticoagulants oraux.

	TQ	TCA	TT	Tests spécifiques (quantitatifs)
Dabigatran	++	+++	++++	Temps de thrombine diluée Temps d'écarine
Rivaroxaban	+++	+	–	Activité anti-Xa calibrée
Apixaban	±	±	–	Activité anti-Xa calibrée

TQ : Temps de quick ; TCA : temps de céphaline activée ; TT : temps de thrombine.
 D'après Bagli T. J Thromb Haemost, 2013.
 Référence Baglin T. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. J Thromb Haemost, 2013 ; 11 (Suppl. 1) : 122–8.

totalemment à défaut pour l'apixaban (Tableau 2). Des dosages spécifiques ont ainsi été développés correspondant pour le dabigatran, à un temps de thrombine dilué (par ex Haemoclot®) et pour les anti-Xa à une mesure de l'activité anti-Xa utilisant une calibration spécifique avec la molécule à doser (12, 13).

Pour le dabigatran, les données de l'étude RE-LY dans la FA confirment que le risque d'accident ischémique et le risque d'hémorragie sont corrélés de façon indépendante aux concentrations (14). Cependant, nous ne disposons pas pour le dabigatran et encore moins pour les anti-Xa, de données permettant de définir précisément une valeur seuil haute en dessus de laquelle le risque hémorragique est majeur ou à l'inverse, d'une valeur seuil basse en dessous de laquelle le risque hémorragique serait minime. Tout au plus, nous pouvons nous servir de la valeur basse pour dire qu'une concentration inférieure à 30 ng/ml rend très peu probable l'implication de l'AOD dans une hémorragie active et qu'il n'est donc pas licite de mettre en place des thérapeutiques « d'antagonisation » non dénuées d'effets secondaires potentiels (12, 13).

3. Les différents traitements spécifiques

3.1. Antidote

l'absence d'antidote étant considérée comme une limite notable à l'utilisation des aod, sa recherche fait l'objet de nombreux travaux.

Une protéine recombinante similaire au facteur Xa a été modifiée structurellement afin de ne pas avoir d'activité hémostatique mais de garder un pouvoir de fixation des anticoagulants anti-Xa. Elle agit ainsi comme un leurre. Dans une étude préclinique chez l'animal, elle reverse l'activité anticoagulante des AOD anti-Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) et celle des inhibiteurs indirects du facteur Xa comme l'énoxaparine et le fondaparinux. Sa tolérance s'avère excellente chez les

volontaires sains avec, en prélevant le sérum, une efficacité biologique *ex-vivo* rapide (5 minutes) et prolongée (3 heures) (15). Les premiers essais de phase II débutent.

Pour le dabigatran, une fraction Fab d'un anticorps monoclonal spécifique et hautement sélectif est en cours d'évaluation. Les premiers résultats expérimentaux sont très prometteurs, avec une efficacité dose dépendante *in vitro* et *in-vivo*. L'affinité de l'anticorps pour le dabigatran est beaucoup plus importante que celle de la thrombine permettant de capter non seulement le dabigatran libre mais aussi celui fixé sur la thrombine. Ainsi le complexe <dabigatran-Fab> formé n'aurait aucune activité pro ou anticoagulante (16, 17). Une étude clinique internationale débute fin 2013.

Cependant, même dans le meilleur des cas, un antidote ne sera pas disponible en pratique avant plusieurs années et des solutions d'attentes doivent être mises en place.

3.2. Les facteurs de coagulation

À l'instar des AVK, contrecarrer l'effet anticoagulant des AOD par l'apport de facteurs procoagulants et en particulier des concentrés du complexe prothrombique (CCP) ou du facteur VII est proposé. Les facteurs de coagulation peuvent être administrés sous une forme neutre ou activée, la forme activée ayant une rapidité d'action théoriquement plus importante mais un coût plus élevé. Leur utilisation semble justifiée en cas d'hémorragie dans un organe critique où la poursuite du saignement aurait des conséquences immédiates et non réversibles (hémorragies intracrâniennes ou intrarachidiennes principalement).

Les principaux facteurs disponibles en France sont :

- CCP à 3 facteurs (II, IX, X avec de faibles quantités de VII) : *Prothrombinex-HT®*, *Profilnine®*, et *Bebulin®* ;
- CCP à 4 facteurs (II, VII, IX, X) : *Kanokad®*, *Beriplex®*, *Octaplex®*, *Proplex T®* et *Cofact* ;
- CCPa : contenant les facteurs II, IX, X et PC partiellement activés et VII activé : *Feiba®* ;
- facteur VII activé recombinant (rFVIIa) : *Novoseven®*.

Les études expérimentales, *in-vivo* ou *ex-vivo* chez l'animal ou sur volontaires sains, suggèrent que ces thérapeutiques sont au moins partiellement efficaces, les résultats semblant dépendre autant du modèle utilisé et des critères d'évaluation que du produit testé et de l'AOD concerné. L'administration de CCP ou de CCPa permettrait dans des modèles animaux de corriger au moins partiellement les paramètres biologiques lors d'un saignement induit après administration de rivaroxaban, d'apixaban ou d'édoxaban (18). Dans un modèle murin, l'administration de CCP préviendrait l'extension des hématomes intracrâniens induits sous dabigatran contrairement à l'administration de facteur VIIa ou de plasma frais congelé (19).

Dans des études *in vitro* à partir de sang provenant de volontaires sains, l'administration de CCP corrige les modifications biologiques induites par le rivaroxaban mais pas celles induites par le dabigatran (20). Le CCPa (FEIBA®) à dose faible semble efficace sur les paramètres biologiques induits par ces deux AOD alors que le rVIIa n'aurait qu'une action partielle sur les données cinétiques (21, 22). Dans une autre étude contenant des doses modérément élevées d'apixaban (200 ng/ml), les altérations de l'hémostase sont compensées de façon variable et inhomogène selon les tests par les différents concentrés, les CCP semblant plus efficaces sur la génération de thrombine et le rFVIIa plus efficace sur les paramètres de thrombo-élastométrie (23).

Nous disposons cependant de très peu de données pour l'utilisation des facteurs de coagulation en pratique clinique, en dehors quelques cas cliniques essentiellement sous dabigatran.

Dans un cas clinique de tamponnade sous dabigatran, l'utilisation de CCPa (26 UI/kg) semble avoir stoppé l'hémorragie (24) et dans un autre cas, le CCPa (50 UI/kg) aurait permis de réaliser une intervention neurochirurgicale sans complication hémorragique (25). Inversement, dans deux cas cliniques, une hémorragie intracrânienne et une hémorragie épidurale posttraumatique, l'administration de rFVIIa n'aurait pas eu d'effet clinique notable (26, 27). Dans une hémorragie digestive massive chez un patient âgé insuffisant rénal, l'administration de forte dose de CCP et plasma frais aurait permis de stopper l'hémorragie sans empêcher la constitution d'une défaillance multiviscérale (28).

3.3. Élimination rénale et dialyse

Le maintien d'une diurèse efficace est important pour tous les AOD et en particulier pour ceux ayant une élimination rénale prédominante comme le dabigatran.

En considérant son élimination rénale et sa faible fixation protéique, le dabigatran et, à un moindre degré, l'édoxaban seraient dialysables. Quelques cas-cliniques confirment l'efficacité de la dialyse en cas d'intoxication au dabigatran et d'altération de la fonction rénale (29). Un effet rebond a cependant été observé après une dialyse de quelques heures (30). Pour le Rivaroxaban et l'Apixaban, l'hémoperfusion sur colonne de charbon pourrait théoriquement être efficace mais il s'agit d'une technique complexe dont les bénéfices dans un contexte d'hémorragie grave sont probablement contrebalancés par les risques.

3.4. Charbon activé

Lorsque l'AOD a été ingéré récemment (< 4 heures), l'administration de charbon activé éventuellement associé à du sorbitol permettrait de limiter son absorption. Un cas clinique rapporte une évolution favorable chez un patient ayant absorbé une dose massive de dabigatran à visée suicidaire après lavage gastrique et administration de charbon activé. La concentration de dabigatran a cependant atteint 970 ng/ml (31).

L'apixaban semble avoir un cycle entéro-entérique avec un mécanisme de réabsorption pouvant être interrompu par l'administration de charbon activé. Des travaux chez l'animal et chez des volontaires sains ont ainsi montrés que l'administration de charbon activé quelques heures après la prise d'apixaban permettait de majorer significativement l'élimination du produit (32).



4. Conduite à tenir en pratique

4.1. Les propositions nationales ou internationales

En l'absence d'études cliniques, il n'existe pas à ce jour de recommandations nationales ou internationales avec un niveau de preuve suffisant. Cependant, des groupes ou sociétés savantes ont élaborés des propositions thérapeutiques pouvant servir de trame à une prise en charge pratique.

Considérant les incertitudes sur le rapport bénéfice risque des apports de facteurs de coagulation, toutes les propositions actuelles insistent sur l'importance des mesures aspécifiques favorisant l'hémostase et réservent l'utilisation des facteurs de coagulation aux situations mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du patient (9, 12, 33-36).

En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital, l'European Heart Rhythm Association préconise soit l'administration de 25 U/kg de CCP à renouveler une ou deux fois, soit l'administration de 50 UI/kg de CCPa sans dépasser la dose maximale de 200 UI/kg/j, ou encore l'administration de rFVIIa (Novo Seven®) à raison de 90 µg/kg (36).

Le GHIP (*Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire*) propose une stratégie très proche pour les hémorragies sous rivaroxaban ou dabigatran mais sans retenir le rFVIIa et en s'aidant éventuellement des tests spécifiques pour les AOD lorsque ces derniers sont disponibles (34).

Un groupe d'experts de plusieurs sociétés scientifiques allemandes propose une prise en charge en urgence en séparant les hémorragies intracrâniennes et les hémorragies digestives. Dans le premier cas, il préconise l'utilisation de CCP (30 à 50 UI/kg) et éventuellement de CCPa ou de rFVIIa. Lors d'une hémorragie digestive, ce groupe ne propose pas d'utiliser des facteurs de coagulation mais de faire appel si besoin à un geste local par voie endoscopique ou à une embolisation (35).

4.1.1. Les mesures et gestes d'hémostase locaux ou généraux

Les mesures d'hémostase locales ou locorégionales, lorsqu'elles sont possibles, sont un élément essentiel, du traitement des hémorragies. Elles sont le seul traitement à envisager lors d'une hémorragie cliniquement significative mais ne mettant pas en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.

On pourra faire appel en fonction de la situation aux éléments suivants :

- compression mécanique – suture d'une plaie vasculaire ;
- embolisation par radiologie interventionnelle ;
- application locale d'agent hémostatique (colle à la thrombine ou fibrine) ;
- injection locale de vasoconstricteur en particulier pour voie endoscopique pour les hémorragies digestives (adrénaline) ;
- chirurgie d'hémostase.

Une métaanalyse récente suggère l'intérêt de la **desmopressine (Minirin®)** pour limiter les pertes sanguines périopératoires. Ce traitement a l'AMM dans les hémorragies sous antiagrégants plaquettaires et s'administre en intraveineux lent sur 15 à 30 minutes, à la dose de 0,3 à 0,4 µg/kg. La dose doit être réduite à 0,2 µg/kg chez le sujet âgé et chez les patients qui présentent des problèmes cardio-vasculaires (37, 38).

De même, l'utilisation de **l'acide transexamique Exacyl®** à raison de 2 à 4 grammes par voie IV par 24 heures permettrait une réduction des pertes hémorragiques lors des coagulopathies en particulier posttraumatiques ou postopératoires (38). Ce point a été confirmé chez les patients opérés pour une prothèse totale de hanche et ayant un traitement par rivaroxaban à dose préventive débuté 8 heures après l'intervention (39). L'Exacyl® n'a cependant pas été évalué dans les saignements graves survenant chez des patients traités par AOD.

4.2. Un algorithme décisionnel

En pratique, il semble essentiel d'adopter une prise en charge tenant compte des possibilités dans chaque structure. Celui mentionné dans la **figure 1** a été établi à partir des différentes propositions. Il précise les éléments essentiels de la prise en charge initiale. Il doit être adaptée ensuite en fonction de chaque situation.

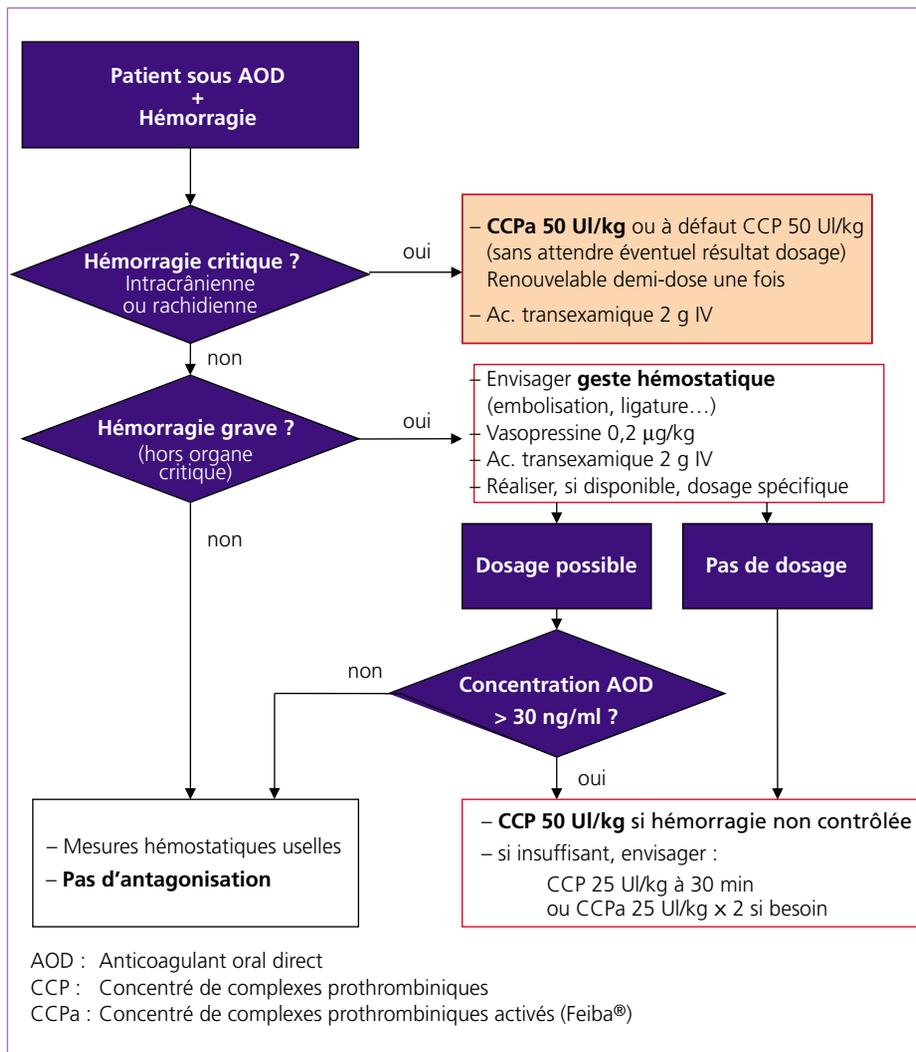
4.3. Réinstauration du traitement

En l'absence de données spécifiques sur ce point, les préconisations pour les AVK peuvent être appliquées aux AOD (40).

Une enquête est toujours nécessaire afin de rechercher les causes de l'hémorragie et en particulier si le traitement par AOD n'est pas contre-indiqué. L'analyse de la fonction rénale selon la méthode de Cockcroft et Gault ainsi que de tous les médicaments pris par le patient est fondamentale.

La reprise d'un traitement anticoagulant dépendra de la gravité et du siège de l'hémorragie ainsi que de l'indication du traitement anticoagulant. Elle doit faire l'objet chaque fois que possible, d'une concertation pluridisciplinaire. Si, l'indication d'un traitement anticoagulant est maintenue et lorsque le saignement est contrôlé, un traitement peut être repris, soit par héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative, soit directement par l'AOD.

Figure 1 – Exemple de protocole pratique en cas d'hémorragie grave sous AOD.



En cas d'hémorragie intracrânienne :

- chez un patient ayant une arythmie complète par fibrillation auriculaire et si l'hémorragie est hémisphérique, l'arrêt définitif du traitement anticoagulant est recommandé. Dans les autres hémorragies intracrâniennes, la reprise d'un traitement anticoagulant devra faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire ;
- chez un patient ayant une maladie thromboembolique veineuse, une fenêtre thérapeutique de normocoagulation de 1 à 2 semaines est proposée. Si cette pathologie thrombo-embolique date de moins de 1 mois, la mise en place d'un filtre cave doit être proposée.

Dans les autres cas d'hémorragies graves :

- une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures, à moduler en fonction du risque thrombo-embolique, est proposée ;
- la reprise de l'anticoagulation est d'autant plus précoce qu'un geste hémostatique (chirurgical, endoscopique ou endoluminal) a été réalisé et garantit une faible probabilité de récurrence.

Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulation se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique. Elle doit, si possible, être accompagnée de séances d'évaluation et éducation thérapeutique et intégrer le médecin traitant du patient.

5. Conclusion

La survenue d'une hémorragie grave chez un patient prenant un traitement anticoagulant oral direct comme le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban est une situation dont la fréquence va logiquement augmenter avec l'évolution de leur utilisation (plus de 250 000 patients fin 2013). En l'absence d'antidote spécifique et de données cliniques notables, la prise en charge s'appuie sur des consensus d'experts. Elle se base sur les mesures symptomatiques communes à toutes les hémorragies et, dans les situations graves, sur l'utilisation de facteurs de coagulation mais avec des produits et des posologies pouvant être différents que lors d'une hémorragie grave sous AVK. Établir une procédure de service ou d'établissement est nécessaire à une prise en charge adaptée.

Références

1. Wysowski D.K., Nourjah P., Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med*, 2007 ; 167(13) : 1414-9.
2. Pfeilschifter W., Luger S., Brunkhorst R., Lindhoff-Last E., Foerch C. The gap between trial data and clinical practice – an analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation. *Cerebrovasc Dis*, 2013 ; 36(2) : 115-9.
3. Witt D.M. Review: rivaroxaban causes less fatal bleeding, but does not reduce mortality, compared with VKAs. *Ann Intern Med*, 2013 ; 159(6) : Jc13.
4. Miller C.S., Grandi S.M., Shimony A., Filion K.B., Eisenberg M.J. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2012 ; 110(3) : 453-60.
5. Kwong J.S., Lam Y.Y., Yan B.P., Yu C.M. Bleeding of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2013 ; 27(1) : 23-35.

6. Dentali F., Riva N., Crowther M., Turpie A.G., Lip G.Y., Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation*, 2012 ; 126(20) : 2381-91.
7. Holster I.L., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Tjwa E.T. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2013 ; 145(1) : 105-12 e15.
8. Southworth M.R., Reichman M.E., Unger E.F. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*, 2013 ; 368(14) : 1272-4.
9. Majeed A., Hwang H.G., Connolly S.J., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Wallentin L., *et al.* Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*, 2013 ; 128(21) : 2325-32.
10. Berger R., Salhanick S.D., Chase M., Ganetsky M. Hemorrhagic complications in emergency department patients who are receiving dabigatran compared with warfarin. *Ann Emerg Med*, 2013 ; 61(4) : 475-9.
11. Baglin T. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*, 2013 ; 11 Suppl 1 : 122-8.
12. Miyares M.A., Davis K. Newer oral anticoagulants: a review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 2012 ; 69(17) : 1473-84.
13. Garcia D., Barrett Y.C., Ramacciotti E., Weitz J.I. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*, 2013 ; 11(2) : 245-52.
14. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., Connolly S.J., Yusuf S., Eikelboom J.W. *et al.* The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients in the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013.
15. Lu G., DeGuzman F.R., Hollenbach S.J., Karbarz M.J., Abe K., Lee G. *et al.* A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nature medicine*, 2013 ; 19(4) : 446-51.
16. Millar C.M., Lane D.A. Blocking direct inhibitor bleeding. *Blood*, 2013 ; 121(18) : 3543-4.
17. Schiele F., van Ryn J., Canada K., Newsome C., Sepulveda E., Park J. *et al.* A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 2013 ; 121(18) : 3554-62.
18. Fukuda T., Honda Y., Kamisato C., Morishima Y., Shibano T. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost*, 2012 ; 107(2) : 253-9.
19. Zhou W., Schwarting S., Illanes S., Liesz A., Middelhoff M., Zorn M. *et al.* Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*, 2011 ; 42(12) : 3594-9.
20. Eerenberg E.S., Kamphuisen P.W., Sijpkens M.K., Meijers J.C., Buller H.R., Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 2011 ; 124(14) : 1573-9.
21. Marlu R., Hodaj E., Paris A., Albaladejo P., Cracowski J.L., Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*, 2012 ; 108(2) : 217-24.

22. Escolar G., Fernandez-Gallego V., Arellano-Rodrigo E., Roquer J., Reverter J.C., Sanz VV. *et al.* Reversal of apixaban induced alterations in hemostasis by different coagulation factor concentrates: significance of studies in vitro with circulating human blood. *PLoS One*, 2013 ; 8(11) : e78696.22.
23. Khoo T.L., Weatherburn C., Kershaw G., Reddel C.J., Curnow J., Dunkley S. The use of FEIBA(R) in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran. *International journal of laboratory hematology*, 2013 ; 35(2) : 222-4.
24. Dager W.E., Gosselin R.C., Roberts A.J. Reversing dabigatran in life-threatening bleeding occurring during cardiac ablation with factor eight inhibitor bypassing activity. *Crit Care Med*, 2013 ; 41(5) : e42-6.
25. Neyens R., Bohm N., Cearley M., Andrews C., Chalela J. Dabigatran-associated subdural hemorrhage: using thromboelastography (TEG) to guide decision-making. *J Thromb Thrombolysis*, 2013.
26. Aron J.L., Gosselin R., Moll S., Arkin C.F., Mantha S. Effects of recombinant factor VIIa on thrombin generation and thromboelastography in a patient with dabigatran-associated intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*, 2013.
27. Truumees E., Gaudu T., Dieterichs C., Geck M., Stokes J. Epidural hematoma and intraoperative hemorrhage in a spine trauma patient on Pradaxa (dabigatran). *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012 ; 37(14) : E863-5.
28. Dumkow L.E., Voss J.R., Peters M., Jennings D.L. Reversal of dabigatran-induced bleeding with a prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma. *American journal of health-system pharmacy: AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 2012 ; 69(19) : 1646-50.
29. Warkentin T.E., Margetts P., Connolly S.J., Lamy A., Ricci C., Eikelboom J.W. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood*, 2012 ; 119(9) : 2172-4.
30. Chang D.N., Dager W.E., Chin AI. Removal of dabigatran by hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 2013 ; 61(3) : 487-9.
31. Woo J.S., Kapadia N., Phanco S.E., Lynch C.A. Positive outcome after intentional overdose of dabigatran. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 2013 ; 9(2) : 192-5.
32. Zhang D., Frost C.E., He K., Rodrigues A.D., Wang X., Wang L. *et al.* Investigating the enteroenteric recirculation of apixaban, a factor Xa inhibitor: administration of activated charcoal to bile duct-cannulated rats and dogs receiving an intravenous dose and use of drug transporter knockout rats. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 2013 ; 41(4) : 906-15.
33. Alikhan R., Rayment R., Keeling D., Baglin T., Benson G., Green L. *et al.* The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J*, 2013.
34. Pernod G., Albaladejo P., Godier A., Samama C.M., Susen S., Gruel Y. *et al.* Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – March 2013. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2013 ; 106(6-7) : 382-93.
35. Steiner T., Bohm M., Dichgans M., Diener H.C., Ell C., Endres M. *et al.* Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 2013 ; 102(6) : 399-412.

36. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J. *et al.* EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*.
37. Crescenzi G., Landoni G., Biondi-Zoccai G., Pappalardo F., Nuzzi M., Bignami E. *et al.* Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology*, 2008 ; 109(6) : 1063-76.
38. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J., O'Connell D., Stokes B.J., McClelland B. *et al.* Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2007(4) : CD001886.
39. Clave A., Fazilleau F., Dumser D., Lacroix J. Efficacy of tranexamic acid on blood loss after primary cementless total hip replacement with rivaroxaban thromboprophylaxis: A case-control study in 70 patients. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research: OTSR*, 2012 ; 98(5) : 484-90.
40. GEHT-HAS. Recommandations professionnelles : Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008; http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier.