




Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs: propositions du GIHP

Cours européens - Lacanau 2017

Dr Stéphanie Roulet
Service Anesthésie Réanimation II
CHU Bordeaux




Conflit d'intérêt

- Pas de conflit d'intérêt à déclarer en relation avec ce sujet

Pharmacologie

Pharmacodynamie

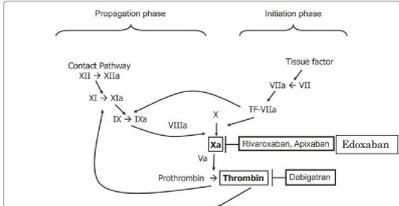


Figure 1. Schematic representation of the coagulation system and sites of action of new oral anticoagulants. The coagulation response is triggered by tissue damage and exposure of components of the extracellular matrix, including collagen and tissue factor, which will activate factor VII and form a complex that triggers the activation of factor II (X). The initiation phase will be rapidly inactivated by the tissue factor pathway inhibitor. The generation of small amounts of thrombin from prothrombin by the initial activation of factor X will in turn activate factor IX and the proenzyme factor IX will itself, resulting in a rapid amplification of the coagulation response with the subsequent generation of large quantities of thrombin and the subsequent conversion of fibrinogen to fibrin. The steps of the coagulation system that are affected by the new anticoagulant drugs are shown in boxes. Roman numerals indicate coagulation factors a slash indicates an activated coagulation factor (F) or tissue factor.

Lazo-Langner Crit Care 2013

Pharmacocinétique

Classe	Dose (mg)	Tmax (h)	Voie d'élimination et de métabolisme	T 1/2 élimination (h)*	Dialysable	
Dabigatran (Pradaxa®)	Anti-IIa	110/150 bid	2	Fécal 20 % Rénal 80 %	14-17	Oui
Rivaroxaban (Xarelto®)	Anti-Xa	20 od	2-4	Fécal 65 % Rénal 33 %	7-13	Non
Apixaban (Eliquis®)	Anti-Xa	5/2,5 bid	3-4	Fécal 75 % Rénal 25 %	8-15	Non
Edoxaban	Anti-Xa	30/60 od	1-2	Principalement rénal	8-10	?

Sic Ann Fr Anesth Réanim 2011

Interactions médicamenteuses

Anticoagulant	vs	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Anticoagulant drugs:					
Aspirin	vs	+12.6% [†]	No effect [†]	+8.6% [†]	+10.1% [†]
Digoxin	P-gp competition	No effect [†]	No effect [†]	No effect [†]	No effect [†]
Dilavon	P-gp competition and weak CYP3A4 induction	No effect [†]	+4% [†]	No effect [†]	No effect [†]
Droxicoumone	P-gp competition and CYP3A4 induction	+18.2% [†] (vs 12.1% with placebo)	+16.7% [†] (vs 10.4% with placebo)	+16% [†] (vs 10.4% with placebo)	+16.7% [†] (vs 10.4% with placebo)
Quinidine	P-gp competition	+12.1% [†]	No effect [†]	+17.1% [†] (vs 10.4% with placebo)	+16.7% [†] (vs 10.4% with placebo)
Verapamil	P-gp competition and weak CYP3A4 induction	+11.8% [†]	No effect [†]	+16.1% [†] (vs 10.4% with placebo)	+16.7% [†] (vs 10.4% with placebo)
Other cardiovascular drugs:					
Acenocoumone	P-gp competition and CYP3A4 induction	+18% [†]	No effect [†]	No effect [†]	No effect [†]
Acetaminophen	Indirect P-gp competition and CYP3A4 induction	+15.3% [†]	No effect [†]	+16.7% [†] (vs 10.4% with placebo)	+16.7% [†] (vs 10.4% with placebo)
Atorvastatin	P-gp, BCRP and CYP3A4C2C9 2 inducers	no effect [†]	no effect [†]	no effect [†]	no effect [†]
Aspirin	NSAID	no effect [†]	no effect [†]	no effect [†]	no effect [†]
Antidotes:					
Protacine	GI absorption	Mean 12, 25% [†]	No effect [†]	No effect [†]	No effect [†]
Others:					
Carbamazepine ^{†††} , Phenytoin ^{†††} , Rifampin ^{†††} , St John's wort ^{†††}	P-gp, BCRP and CYP3A4C2C9 2 inducers	Mean 46% [†]	Mean 54% [†]	Mean 35% [†]	Up to mean 50% [†]
Other factors:					
Age > 80 years	Increased plasma level		±	±	±
Age < 37.5 years	Increased plasma level		±	±	±
Weight < 60 kg	Increased plasma level		±	±	±
Renal function	Increased plasma level				See Table 6
Other increased bleeding risk	Thrombolytic treatment (alteplase, tPA), NSAID, systemic therapy (other anticoagulant), history of GI bleeding, recent surgery or trauma, drug-drug interactions (e.g., chemotherapy), LMW-HEPES 12				

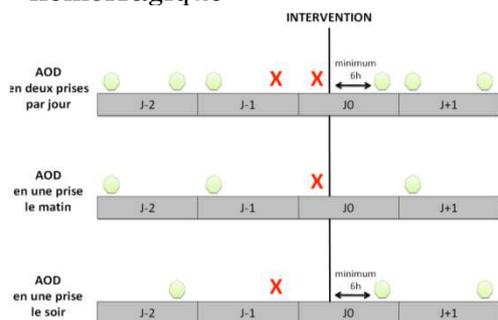
Heidbuchel Europe 2015

Chirurgie réglée

Propositions GIHP 2015

- Objectifs
 - Réserver les relais aux situations exceptionnelles
 - Réduire la période préopératoire sans anticoagulation afin de limiter le risque thrombotique et réduire la période sans relais sans augmenter le risque hémorragique
 - Douketis *N Engl J Med* 2015
 - Tenir compte des différences pharmacologiques entre le dabigatran et les xabans
 - Préciser la place des mesures de concentrations
- Albaladejo. *Anesth Reanim* 2016; 2: 414
- Risque hémorragique "faible" versus "mineur" et "majeur"

Procédures à faible risque hémorragique

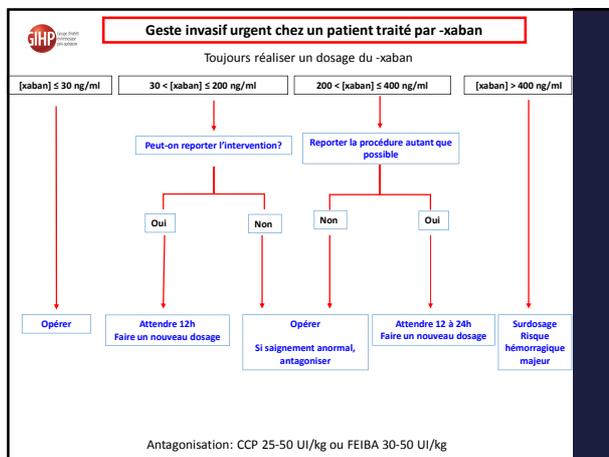


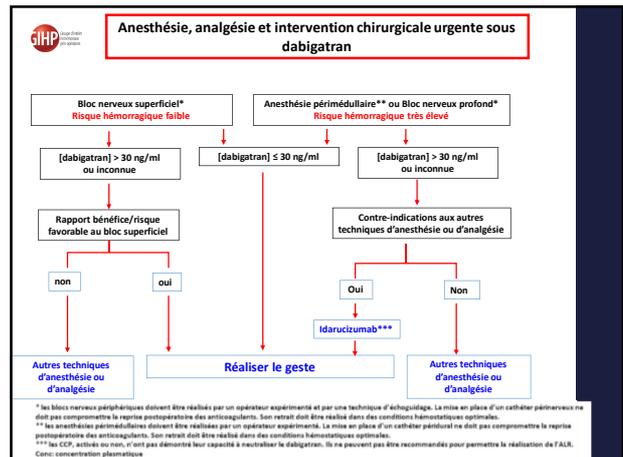
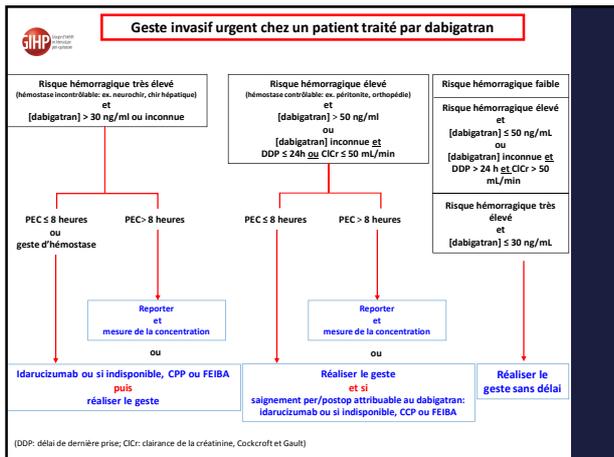
Gestion périopératoire des AOD en fonction du risque hémorragique

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé	
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/min dernière prise J-3
		dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/min dernière prise J-4
geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 heures après la fin de l'acte invasif	moins 6 heures après le geste, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée	
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)	

Cas particuliers: neurochirurgie, anesthésie rachidienne, phase précoce d'un évènement thrombo-embolique veineux...: équipe pluridisciplinaire pour discuter des délais d'arrêt, des dosages...

Chirurgie urgente





Hémorragie

Classement des hémorragies (HAS)

Hémorragie grave, ou potentiellement grave : au moins un des critères suivants:

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- Instabilité hémodynamique : - PAS < 90 mmHg
- ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle
- ou PAM < 65 mmHg
- ou tout signe de choc
- Nécessité d'1 geste hémostatique urgent: chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie
- Nécessité de transfusion de culots globulaires
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel:
 - hémorragie intracrânienne et intraspinal
 - hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire
 - hémithorax, hemo et rétropéritoine, hémopéricarde
 - hématome musculaire profond, syndrome de loge...
- Hémorragie digestive aiguë
- Hémarthrose

Hémorragie non grave : aucun de ces critères

Hémorragie chez un patient traité par AOD

- Dosage de la créatinine et de l'AOD
- Geste hémostatique chirurgie, endoscopie, embolisation, compression
- Traitement symptomatique

Hémorragie dans un organe critique (cerveau, moelle épinière, œil) ou choc hémorragique	Réversion immédiate sans attendre le résultat du dosage
Autre hémorragie grave selon la définition HAS 2008	Geste hémostatique efficace: pas de réversion
	Saignement persistant et [AOD] ≤ 50 ng/mL : pas de réversion
	Saignement persistant et [AOD] > 50 ng/mL : réversion
Hémorragie non grave	Traitement étiologique – pas de réversion Rechercher une contre-indication aux AOD (dont CI créats30 ml/min ou interactions médicamenteuses) Discuter : saut d'une prise, réévaluation du traitement

Moyens de réversion des AOD	
Dabigatran	Idarucizumab 5 g (2 x 2,5 g en 15 min)
	Si pas d'idarucizumab : CCP 50 UI/kg ou FEIBA 30-50 UI/kg *
Apixaban	- CCP 50 UI/kg *
Rivaroxaban	- ou FEIBA 30-50 UI/kg *
Discuter le charbon activé si prise < 6h	

* Si un dosage n'est pas possible, une dernière prise < 24h ou une clairance de la créatinine > 50 ml/min suggère [AOD] > 50 ng/mL
* [AOD] signifie concentration en AOD
* Selon la disponibilité
* Pas de donnée disponible sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou FEIBA chez ces patients

Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants

Anesthesiology 2017

An Observational Registry Analysis

Pierre Albaladejo, M.D., Ph.D., Charles-Marc Samama, M.D., Ph.D., F.C.C.P., Pierre Sié, M.D., Ph.D., Sophie Kauffmann, M.D., Vincent Merrier, M.D., Pierre Suchon, M.D., Ph.D., Alain Valdon, M.D., Ph.D., Jean Stéphane David, M.D., Ph.D., Yves Gruel, M.D., Ph.D., Lorenz Belarany, M.D., Emmanuel de Maistre, M.D., Ph.D., Pauline Romegoux, B.Sc., Sophie Thoret, Ph.D., Gilles Piemont, M.D., Ph.D., Jean-Luc Bossion, M.D., Ph.D., on behalf of the GIP-NACO Study Group*

- Juin 2013-novembre 2015, 732 patients sous AOD à dose curative hospitalisés pour hémorragie grave
- 37% de saignement gastro-intestinal, 24% intracrânien
- Cl créatinine < 60 ml/min dans 61% des cas
- Concentration de l'AOD disponible dans 62% des cas
 - < 50 ng/ml dans 9,2% des cas
 - > 400 ng/ml dans 38% des cas
- CCP ou FEIBA administrés dans 38% des cas
- MACCE à J30: 7,4%
- Mortalité à J30: 13,5%

Idarucizumab (Praxbind®)



- Fragment d'anticorps monoclonal murin humanisé et purifié
- Lie de manière irréversible le dabigatran libre et lié à la thrombine
- Affinité 300 fois plus forte que l'affinité du dabigatran pour la thrombine
- Le complexe est éliminé par le rein
- Demi-vie d'élimination 45 min
- Posologie: 2 injections de 2,5 g en 15 min
- Seulement une étude clinique humaine
 - Etude RE-VERSE AD. Pollack *N Engl J Med* 2015

Antidote pour les -xabans?

- Andexanet alfa
- Leurre des anti-Xa
- Forme tronquée du facteur Xa, avec un site catalytique inactif
- Forte affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa et pour le complexe héparine-AT, HBPM-AT et fondaparinux-AT
- Diminue la fraction plasmatique libre de l'anti-Xa et son activité
- Les études animales et humaines ont montré l'efficacité de l'andexanet alfa pour neutraliser l'activité anti-Xa du rivaroxaban, de l'apixaban et des autres anti-Xa
- Etude ANEXA-4 : patients avec hémorragie sévère
 - Connolly *N Engl J Med* 2016

Conclusion

Gestion périopératoire des AOD

- En chirurgie programmée
 - Gestion selon le risque hémorragique de la procédure
- En situation d'urgence
 - Intervention urgente: dosage de l'AOD, clairance de la créatinine
 - Hémorragie: évaluer la sévérité de l'hémorragie, antagonisation possible
- Evolutions à venir
 - Place de l'antidote des anti-Xa
 - Retour d'expérience

www.gihp.org

Revue d'adhésion | Mot de passe | Déconnexion

GHP Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire

Inscrivez-vous (à venir...)

Édito

Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GHP) est un groupe de réflexion créé en 1993 pour résoudre les problèmes d'hémostase périopératoire. Avec comme seul objectif d'améliorer la qualité des soins aux patients, la mise en commun des expertises de différents spécialistes médicaux permet de développer la connaissance dans le domaine de l'hémostase périopératoire. Nos patients sont soustraits à toute intervention cardio-vasculaire et de saignement d'autant qu'ils sont volontiers âgés, porteurs de pathologies multiples et complexés et traités par des médicaments modifiant l'hémostase. Ces patients doivent pouvoir bénéficier de soins réalisés au service des meilleurs résultats possibles. Les solutions et les stratégies proposées pour résoudre les problèmes soulevés par ces patients ne sont l'appropriation d'aucune spécialité médicale ou chirurgicale.

C'est la raison pour laquelle le GHP est un groupe transversal réunissant plus d'une soixantaine de médecins de diverses spécialités, tous leaders dans le domaine de l'hémostase périopératoire: anesthésie-réanimation, hématologie, biologie, cardiologie, pharmacologie clinique, chirurgie, médecine vasculaire. Il s'agit d'un groupe

Prochainement

- **Congrès de la GHP**
14 novembre 2016 - 15 novembre 2016
Palais des congrès de Paris
- **Congrès GHP GASTRO**
17 novembre 2016 - 18 novembre 2016
Tours
- **ASB Annual Meeting**
21 novembre 2016
San Diego, CA
- **11 novembre 2016 - 4 décembre 2016**