

CHU
Hôpital de Bordeaux

Gestion du risque hémorragique du patient sous anticoagulants oraux directs

CEEA - Lacanau 2019

Dr Stéphanie Roulet
Service Anesthésie Réanimation Pellegrin
CHU Bordeaux

Université BORDEAUX

European Society of Anaesthesiology **ESA**



C.E.E.A
Committee for European Education in Anaesthesiology

GIHP Groupement Interdisciplinaire Hospitalier de l'Anesthésie

INSERM

Liens d'intérêt

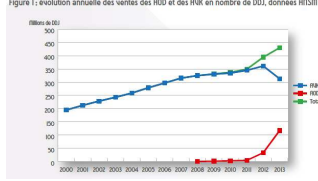
- Bayer HealthCare
- LFB
- MSD
- Sanofi Aventis

2

Introduction

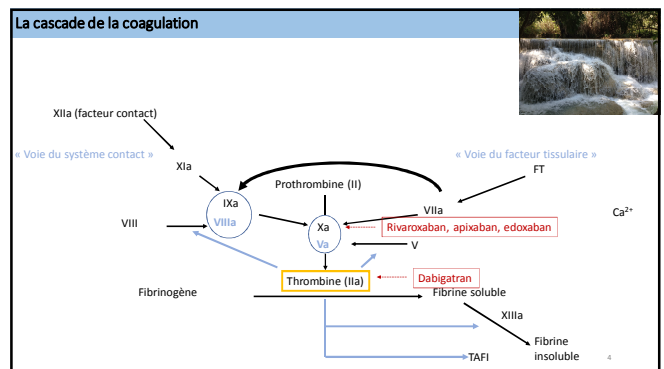
2013: 31,2 millions de patient sous anticoagulants en France (ansm)

Figure 1: Évolution annuelle des ventes des RDO et des INR en nombre de DDL, données IMSB



25% bénéficient d'une chirurgie programmée dans les 2 ans qui suivent l'introduction du traitement anticoagulant
Healey Circulation 2012

3

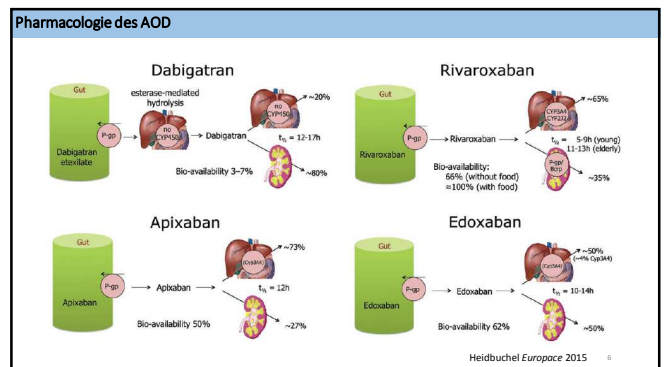


Pharmacocinétique des AOD

Cible	Dose (mg)	Tmax (h)	Voie d'élimination et de métabolisme	T 1/2 élimination (h) ^a	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	Rénal 75 % Rénal 25 %	8-15	Non
Edoxaban	Anti-Xa 30/60 od	1-2	Principalement rénal	8-10	?

Sié Ann Fr Anesth Réanim 2011

5



Interactions médicamenteuses (1)

Table 1 Effect of age, sex and observations on MMRs placed below the carrier					
	Sex	Age group (years)	Number of observations	Number of MMRs	Proportion of MMRs
Age group	Male	15-19	10	1	10%
	Female	15-19	10	1	10%
	Male	20-24	10	1	10%
	Female	20-24	10	1	10%
	Male	25-29	10	1	10%
	Female	25-29	10	1	10%
	Male	30-34	10	1	10%
	Female	30-34	10	1	10%
	Male	35-39	10	1	10%
	Female	35-39	10	1	10%
	Male	40-44	10	1	10%
	Female	40-44	10	1	10%
	Male	45-49	10	1	10%
	Female	45-49	10	1	10%
	Male	50-54	10	1	10%
	Female	50-54	10	1	10%
	Male	55-59	10	1	10%
	Female	55-59	10	1	10%
	Male	60-64	10	1	10%
	Female	60-64	10	1	10%
	Male	65-69	10	1	10%
	Female	65-69	10	1	10%
	Male	70-74	10	1	10%
	Female	70-74	10	1	10%
	Male	75-79	10	1	10%
	Female	75-79	10	1	10%
	Male	80-84	10	1	10%
	Female	80-84	10	1	10%
	Male	85-89	10	1	10%
	Female	85-89	10	1	10%
	Male	90-94	10	1	10%
	Female	90-94	10	1	10%
	Male	95-99	10	1	10%
	Female	95-99	10	1	10%
	Male	100+	10	1	10%
	Female	100+	10	1	10%
	Male	105+	10	1	10%
	Female	105+	10	1	10%
	Male	110+	10	1	10%
	Female	110+	10	1	10%
	Male	115+	10	1	10%
	Female	115+	10	1	10%
	Male	120+	10	1	10%
	Female	120+	10	1	10%
	Male	125+	10	1	10%
	Female	125+	10	1	10%
	Male	130+	10	1	10%
	Female	130+	10	1	10%
	Male	135+	10	1	10%
	Female	135+	10	1	10%
	Male	140+	10	1	10%
	Female	140+	10	1	10%
	Male	145+	10	1	10%
	Female	145+	10	1	10%
	Male	150+	10	1	10%
	Female	150+	10	1	10%
	Male	155+	10	1	10%
	Female	155+	10	1	10%
	Male	160+	10	1	10%
	Female	160+	10	1	10%
	Male	165+	10	1	10%
	Female	165+	10	1	10%
	Male	170+	10	1	10%
	Female	170+	10	1	10%
	Male	175+	10	1	10%
	Female	175+	10	1	10%
	Male	180+	10	1	10%
	Female	180+	10	1	10%
	Male	185+	10	1	10%
	Female	185+	10	1	10%
	Male	190+	10	1	10%
	Female	190+	10	1	10%
	Male	195+	10	1	10%
	Female	195+	10	1	10%
	Male	200+	10	1	10%
	Female	200+	10	1	10%
	Male	205+	10	1	10%
	Female	205+	10	1	10%
	Male	210+	10	1	10%
	Female	210+	10	1	10%
	Male	215+	10	1	10%
	Female	215+	10	1	10%
	Male	220+	10	1	10%
	Female	220+	10	1	10%
	Male	225+	10	1	10%
	Female	225+	10	1	10%
	Male	230+	10	1	10%
	Female	230+	10	1	10%
	Male	235+	10	1	10%
	Female	235+	10	1	10%
	Male	240+	10	1	10%
	Female	240+	10	1	10%
	Male	245+	10	1	10%
	Female	245+	10	1	10%
	Male	250+	10	1	10%
	Female	250+	10	1	10%
	Male	255+	10	1	10%
	Female	255+	10	1	10%
	Male	260+	10	1	10%
	Female	260+	10	1	10%
	Male	265+	10	1	10%
	Female	265+	10	1	10%
	Male	270+	10	1	10%
	Female	270+	10	1	10%
	Male	275+	10	1	10%
	Female	275+	10	1	10%
	Male	280+	10	1	10%
	Female	280+	10	1	10%
	Male	285+	10	1	10%
	Female	285+	10	1	10%
	Male	290+	10	1	10%
	Female	290+	10	1	10%
	Male	295+	10	1	10%
	Female	295+	10	1	10%
	Male	300+	10	1	10%
	Female	300+	10	1	10%
	Male	305+	10	1	10%
	Female	305+	10	1	10%
	Male	310+	10	1	10%
	Female	310+	10	1	10%
	Male	315+	10	1	10%
	Female	315+	10	1	10%
	Male	320+	10	1	10%
	Female	320+	10	1	10%
	Male	325+	10	1	10%
	Female	325+	10	1	10%
	Male	330+	10	1	10%
	Female	330+	10	1	10%
	Male	335+	10	1	10%
	Female	335+	10	1	10%
	Male	340+	10	1	10%
	Female	340+	10	1	10%
	Male	345+	10	1	10%
	Female	345+	10	1	10%
	Male	350+	10	1	10%
	Female	350+	10	1	10%
	Male	355+	10	1	10%
	Female	355+	10	1	10%
	Male	360+	10	1	10%
	Female	360+	10	1	10%
	Male	365+	10	1	10%
	Female	365+	10	1	10%
	Male	370+	10	1	10%
	Female	370+	10	1	10%
	Male	375+	10	1	10%
	Female	375+	10	1	10%
	Male	380+	10	1	10%
	Female	380+	10	1	10%
	Male	385+	10	1	10%
	Female	385+	10	1	10%
	Male	390+	10	1	10%
	Female	390+	10	1	10%
	Male	395+	10	1	10%
	Female	395+	10	1	10%
	Male	400+	10	1	10%
	Female	400+	10	1	10%
	Male	405+	10	1	10%
	Female	405+	10	1	10%
	Male	410+	10	1	10%
	Female	410+	10	1	10%
	Male	415+	10	1	10%
	Female	415+	10	1	10%
	Male	420+	10	1	10%
	Female	420+	10	1	10%
	Male	425+	10	1	10%
	Female	425+	10	1	10%
	Male	430+	10	1	10%
	Female	430+	10	1	10%
	Male	435+	10	1	10%
	Female	435+	10	1	10%
	Male	440+	10	1	10%
	Female	440+	10	1	10%
	Male	445+	10	1	10%
	Female	445+	10	1	10%
	Male	450+	10	1	10%
	Female	450+	10	1	10%
	Male	455+	10	1	10%
	Female	455+	10	1	10%
	Male	460+	10	1	10%
	Female	460+	10	1	10%
	Male	465+	10	1	10%
	Female	465+	10	1	10%
	Male	470+	10	1	10%
	Female	470+	10	1	10%
	Male	475+	10	1	10%
	Female	475+	10	1	10%
	Male	480+	10	1	10%
	Female	480+	10	1	10%
	Male	485+	10	1	10%
	Female	485+	10	1	10%
	Male	490+	10	1	10%
	Female	490+	10	1	10%
	Male	495+	10	1	10%
	Female	495+	10	1	10%
	Male	500+	10	1	10%
	Female	500+	10	1	10%
	Male	505+	10	1	10%
	Female	505+	10	1	10%
	Male	510+	10	1	10%
	Female	510+	10	1	10%
	Male	515+	10	1	10%
	Female	515+	10	1	10%
	Male	520+	10	1	10%
	Female	520+	10	1	10%
	Male	525+	10	1	10%
	Female	525+	10	1	10%
	Male	530+	10	1	10%
	Female	530+	10	1	10%
	Male	535+	10	1	10%
	Female	535+	10	1	10%
	Male	540+	10	1	10%
	Female	540+	10	1	10%
	Male	545+	10	1	10%
	Female	545+	10	1	10%
	Male	550+	10	1	10%
	Female	550+	10	1	10%
	Male	555+	10	1	10%
	Female	555+	10	1	10%
	Male	560+	10	1	10%
	Female	560+	10	1	10%
	Male	565+	10	1	10%
	Female	565+	10	1	10%
	Male	570+	10	1	10%
	Female	570+	10	1	10%
	Male	575+	10	1	10%
	Female	575+	10	1	10%
	Male	580+	10	1	10%
	Female	580+	10	1	10%
	Male	585+	10	1	10%
	Female	585+	10	1	10%
	Male	590+	10	1	10%
	Female	590+	10	1	10%
	Male	595+	10	1	10%
	Female	595+	10	1	10%
	Male	600+	10	1	10%
	Female	600+	10	1	10%
	Male	605+	10	1	10%
	Female	605+	10	1	10%
	Male	610+	10	1	10%
	Female	610+	10	1	10%
	Male	615+	10	1	10%
	Female	615+	10	1	10%
	Male	620+	10	1	10%
	Female	620+	10	1	10%
	Male	625+	10	1	10%
	Female	625+	10	1	10%
	Male	630+	10	1	10%
	Female	630+	10	1	10%
	Male	635+	10	1	10%
	Female	635+	10	1	10%
	Male	640+	10	1	10%
	Female	640+	10	1	10%
	Male	645+	10	1	10%
	Female	645+	10	1	10%
	Male	650+	10	1	10%
	Female	650+	10	1	10%
	Male	655+	10	1	10%
	Female	655+	10	1	10%
	Male	660+	10	1	10%
	Female	660+	10	1	10%
	Male	665+	10	1	10%
	Female	665+	10	1	10%
	Male	670+	10	1	10%
	Female	670+	10	1	10%
	Male	675+	10	1	10%
	Female	675+	10	1	10%
	Male	680+	10	1	10%
	Female	680+	10	1	10%
	Male	685+	10	1	10%
	Female	685+	10	1	10%
	Male	690+	10	1	10%
	Female	690+	10	1	10%
	Male	695+	10	1	10%
	Female	695+	10	1	10%
	Male	700+	10	1	10%
	Female	700+	10	1	10%
	Male	705+	10	1	10%
	Female	705+	10	1	10%
	Male	710+	10	1	10%
	Female	710+	10	1	10%
	Male	715+	10	1	10%
	Female	715+	10	1	10%
	Male	720+	10	1	10%
	Female	720+	10	1	10%
	Male	725+	10	1	10%
	Female	725+	10	1	10%
	Male	730+	10	1	10%
	Female	730+	10	1	10%
	Male	735+	10	1	10%
	Female	735+	10	1	10%
	Male	740+	10	1	10%

Steffel *Eur Heart J* 2018

Interactions médicamenteuses (2)

[illegible]Steffel *Eur Heart J* 2018

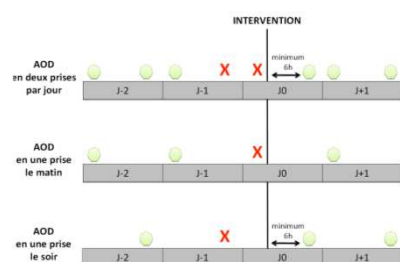
Interactions médicamenteuses (3)

[illegible]Kraaijpoel *Blood* 2019

Gestion en chirurgie programmée: propositions du GIHP

- Limiter les relais préopératoires
- Réduire la durée d'arrêt préopératoire
- Tenir compte des caractéristiques pharmacologiques: dabigatran *versus* -xabans
- Préciser le place des mesures de concentration plasmatique
- Risque hémorragique "faible" *versus* "mineur" et "majeur"

Procédures à faible risque hémorragique



11

Gestion périopératoire en fonction du risque hémorragique

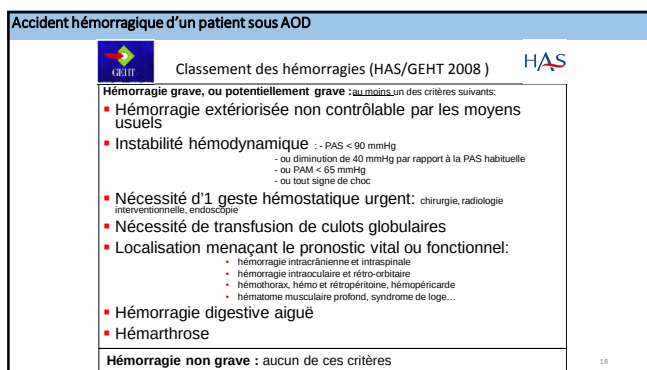
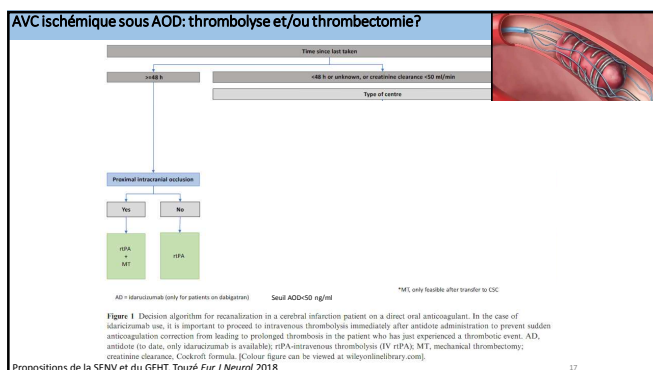
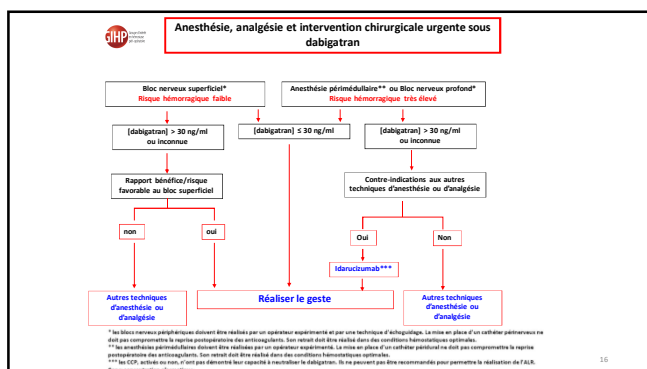
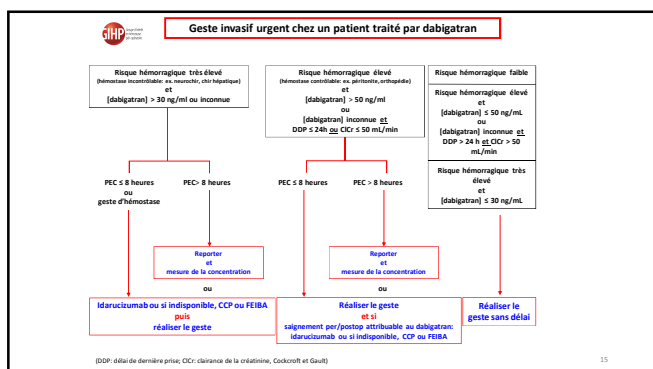
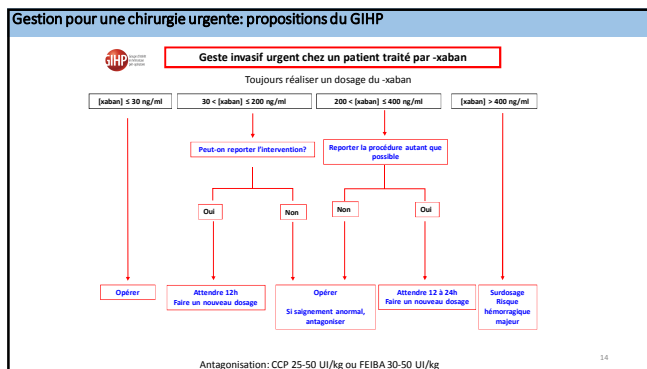
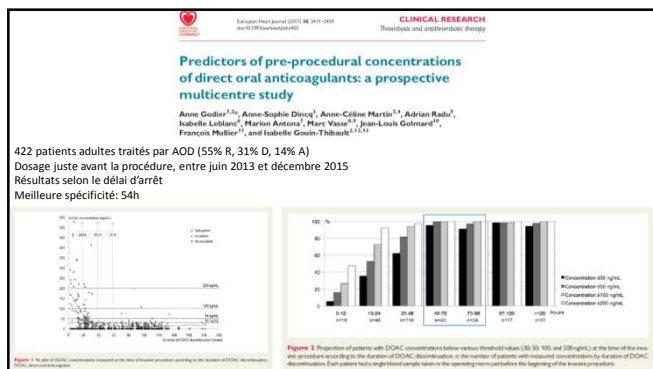
	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé	
	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban dabigatran	Cockcroft ≥ 30 ml/min dernière prise J-3 Cockcroft ≥ 50 ml/min dernière prise J-4 Cockcroft $30-49$ ml/min dernière prise J-5
Avant le geste			

Neurochirurgie, anesthésie neuraxiale: dernière prise à J-5 pour toutes les molécules. Si doute, dosage.

Phase aiguë d'un événement thrombo-embolique veineux (1^{er} mois), avec posologie aAD/AD plus élevée et chirurgie non différalle: équipe pluridisciplinaire pour discuter des délais d'arrêt, des doses...

JO=jour du geste

1



Hémorragie chez un patient traité par AOD

- Dosage de la créatinine et de l'AOD
- Geste hémostatique : chélation, 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 étiocherique – pas de réversion**

Rechercher une contre-indication aux AOD
(bas CI créa30 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 U/kg ou FEIBA 30-50 U/kg *
Apixaban Rivaroxaban	CCP 50 U/kg * ou FEIBA 30-50 U/kg *

Discuter le charbon activé si prise <6h

- 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



20

- Femme de 84 ans, 70 kg, 1m65, dabigatran 110 mg x2/j
- Rectorragies -> arrêt du dabigatran
- 2 jours après admission aux urgences pour hémorragie digestive basse persistante
 - Hb 9,1 g/dL, INR>9,5, aPTT 139 s, Fg <0,5 g/L, activité anti-facteur II 2044 ng/mL
- 5g d'idarucizumab -> activité <3 ng/mL
- 4h après, rebond d'activité à 551 ng/mL, nouveau saignement et déglobulisation à 6 g/dL...

L'andexanet alfa: antidote des -xabans

The diagram illustrates the mechanism of Andexanet alfa. On the left, Factor Xa (a blue oval) is shown bound to a substrate (a blue oval) with a red arrow indicating the catalytic site. On the right, Andexanet alfa (a blue oval) is shown bound to Factor Xa, with a red arrow indicating the catalytic site. The text 'Andexanet alfa' is written below the right part. The right part is labeled 'b'.

- Leurre des anti-Xa
- Forme tronquée du facteur Xa recombinante
 - site catalytique inactif
 - délétion du domaine Gla, empêchant ainsi la liaison FX-FV et la formation de la prothrombinase
- Forte affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa et pour le complexe héparine-AT, HBPM-AT et fondaparinux-AT

The diagram illustrates the mechanism of Andexanet alfa. On the left, Factor Xa (a blue oval) is shown bound to a substrate (a blue oval) with a red arrow indicating the catalytic site. On the right, Andexanet alfa (a blue oval) is shown bound to Factor Xa, with a red arrow indicating the catalytic site. The text 'Andexanet alfa' is written below the right part. The right part is labeled 'b'.

Levy Nat Rev Cardiol 2018

22

[illegible]

Conclusion

- En chirurgie programmée
 - Gestion selon le risque hémorragique de la procédure
 - Pas de place pour les relais sauf situation très particulière
 - Pas de place pour les dosages, sauf doute
- En situation d'urgence
 - Intervention urgente: dosage de l'AOD, clairance de la créatinine
 - Hémorragie: évaluer la sévérité de l'hémorragie, antagonisation possible
- Ne pas négliger la reprise des anti-coagulants chez ces patients à risque
- Evolutions à venir
 - Place de l'antidote des anti-Xa en urgence et en situation programmée
 - Essai randomisé contrôlé en cours d'inclusion pour les hémorragies intracrâniennes: NCT03661528 (*andexanet alfa versus usual care*)

24

