

# Rencontres des Anesthésistes Sanofi Aventis RASA 2022 - Biarritz

## Gestion des AAP et des anticoagulants en périopératoire de chirurgie urologique et de chirurgie du rachis

Dr Stéphanie Rouillet

Inserm U1176 \_ Le Kremlin-Bicêtre

# Liens d'intérêt

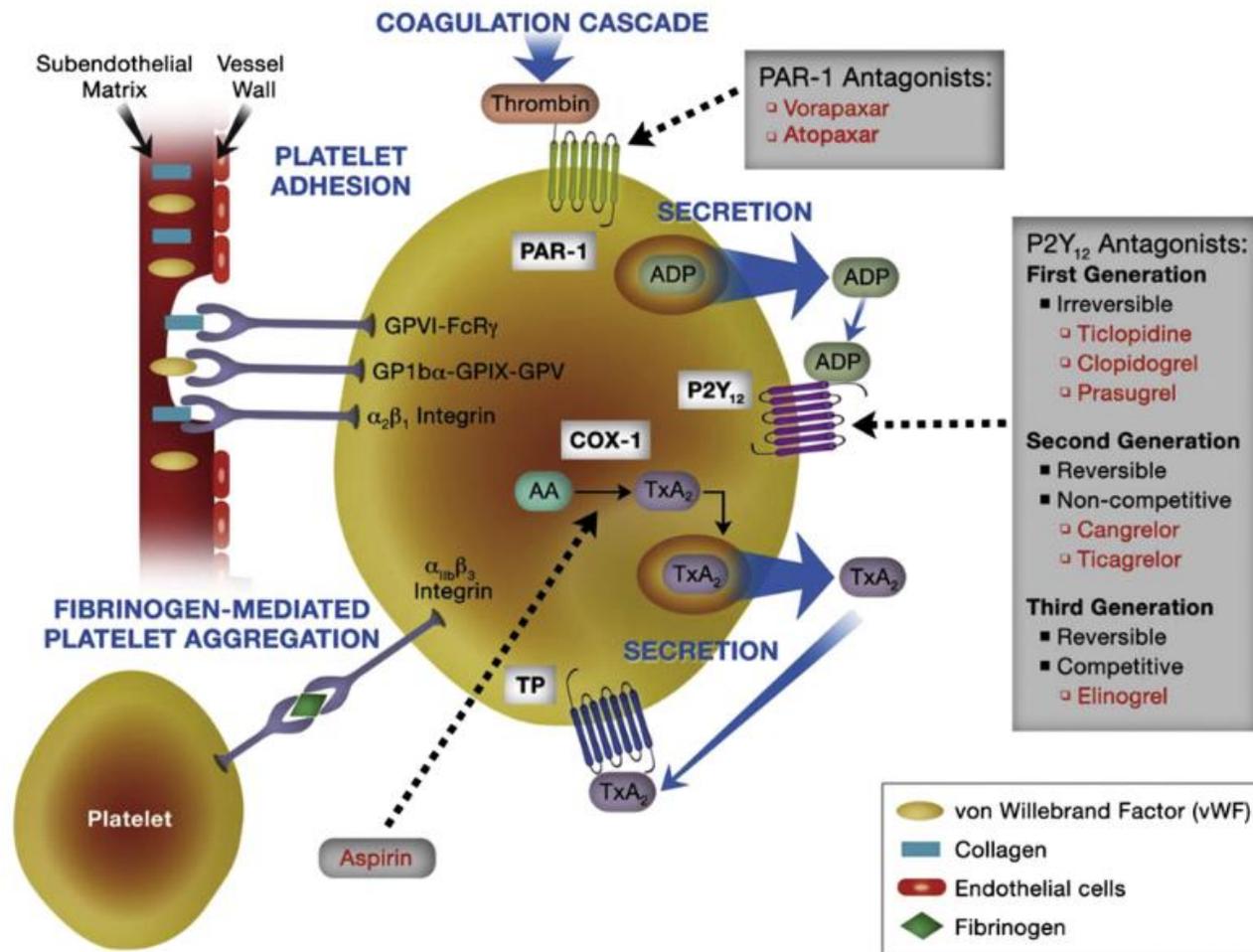
- Bayer HealthCare
- BMS-Pfizer
- LFB
- MSD
- Sanofi

*Sanofi ne recommande en aucun cas l'usage des produits en dehors de leurs indications approuvées.  
Merci de consulter le résumé des caractéristiques du(es) produit(s) avant de le(s) prescrire.  
Les informations ci-après sont fournies pour un usage médical et scientifique uniquement,  
et sont destinées exclusivement aux participants de cette manifestation scientifique.*

*Les données individuelles peuvent varier*

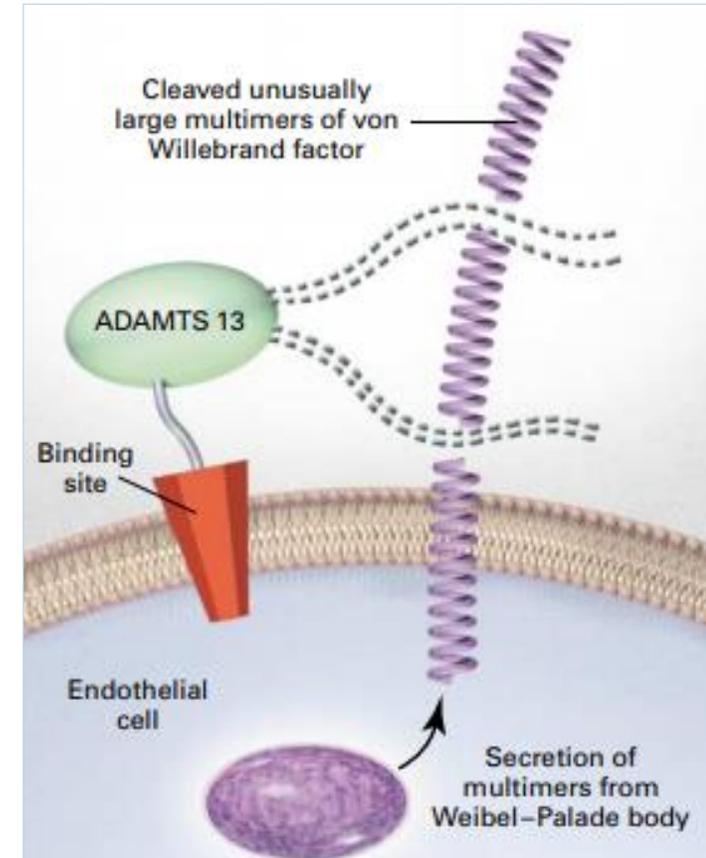
# Antiagrégants plaquettaires

# Adhésion, activation et agrégation plaquettaire



Sites of action of antiplatelet agents.<sup>1-3</sup>

White *Am Heart J* 2011



Moake *N Engl J Med* 2002

# Pharmacologie des AAP oraux

TABLEAU I  
Propriétés pharmacologiques des principaux AAP oraux [2,3]

Agent antiplaquettaire	Aspirine	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Classe	AINS	Thiénopyridine	Thiénopyridine	Cyclo-pentyl-triazolopyrimidine
Mécanisme d'action plaquettaire	Inhibiteur irréversible de la COX-1	Inhibiteur irréversible du récepteur plaquettaire P2Y <sub>12</sub> de l'ADP	Inhibiteur irréversible du récepteur plaquettaire P2Y <sub>12</sub> de l'ADP	Inhibiteur réversible du récepteur plaquettaire P2Y <sub>12</sub> de l'ADP
Dose d'entretien	75-300 mg/j	75 mg × 1/j	10 mg × 1/j	90 mg × 2/j
Pic du principe actif	15-40 min	30-60 min	30 min	1,5-3 h
Demi-vie des principes actifs <sup>1</sup>	15-20 min	30 min	3,7 h	Ticagrelor : 6,7-9,1 h ; 1 <sup>er</sup> métabolite : 8,5-12,4 h

Gestion des agents antiplaquettaires (AAP) pour une procédure invasive programmée			Risque hémorragique de la procédure		
			À évaluer avec le chirurgien ou le responsable de la procédure		
			Faible	Intermédiaire	Elevé
Risque thrombotique du patient	Aspirine en prévention primaire		Arrêt ou poursuite	Arrêt	Arrêt
	AAP en prévention cardio-vasculaire <i>(coronaropathie, artériopathie des membres inférieurs, post-accident vasculaire cérébral ischémique)</i>	Aspirine en monothérapie	Poursuite	Poursuite	Arrêt
		Clopidogrel en monothérapie	Poursuite	Arrêt et relais par aspirine	Arrêt
	Bithérapie antiplaquettaire pour stent coronaire <i>Différer la procédure à la fin de la bithérapie antiplaquettaire en absence de risque vital ou fonctionnel</i>	- Stent <1 mois - Stent pour IDM <6 mois - Stent <6 mois à haut risque thrombotique *	Différer la procédure  Si impossible : Poursuivre les 2 AAP	Différer la procédure  Si impossible : Poursuivre l'aspirine Interrompre l'anti-P2Y <sub>12</sub>	Différer la procédure  Si impossible : Interrompre les 2 AAP **
		Aucun des 3 critères ci-dessus	Poursuivre les 2 AAP	Poursuivre l'aspirine Interrompre l'anti-P2Y <sub>12</sub>	Interrompre les 2 AAP

UROLOGIE

RACHIS

**Risque hémorragique de la procédure**  
 Faible : Réalisable sous bithérapie antiplaquettaire (ex: cataracte)  
 Intermédiaire : Réalisable sous aspirine seule (ex: PTH)  
 Elevé : non réalisable sous AAP (ex: ampullectomie endoscopique)

**Délai d'arrêt des AAP** : dernière prise à :  
 J-3 pour l'aspirine  
 J-5 pour le clopidogrel et le ticagrelor  
 J-7 pour le prasugrel  
 (Ajouter 2 j à chaque durée si neurochirurgie intra-crânienne)

En post-opératoire, reprendre les 2 AAP au plus vite

**\*Caractéristiques d'un stent à haut risque thrombotique**

- Antécédent de thrombose de stent sous bithérapie AAP
- Maladie coronaire diffuse en particulier chez le diabétique
- Insuffisance rénale chronique (i.e. CrCl < 60 ml/min)
- Traitement d'une occlusion coronaire chronique
- Stenting de la dernière artère coronaire perméable
- Au moins 3 stents implantés
- Au moins 3 lésions traitées
- Bifurcation avec 2 stents implantés
- Longueur de stent totale > 60 mm

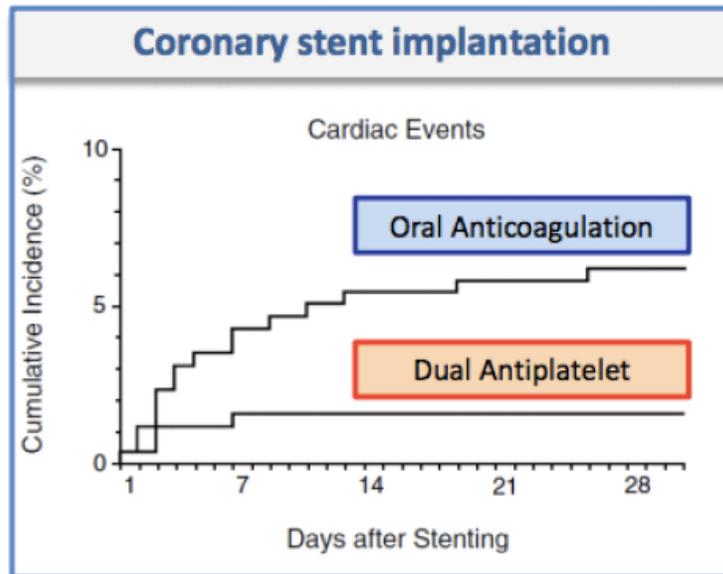
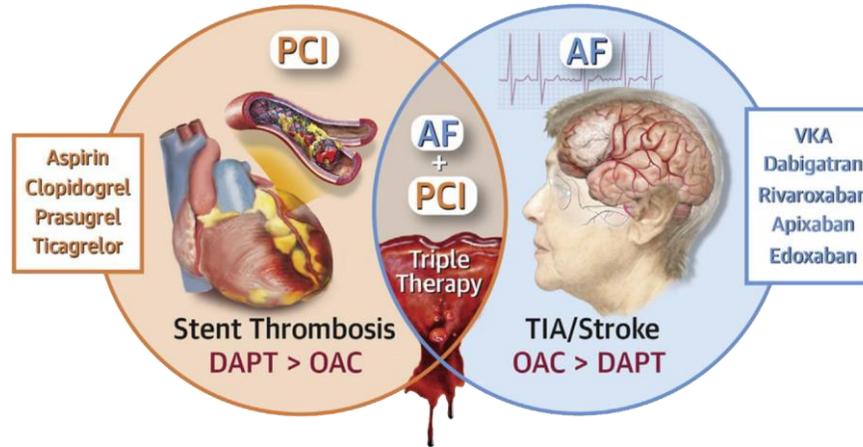
\*\* Si stent <1 mois, discuter un relais par AAP injectable

# Quelques protocoles en chirurgie rachidienne



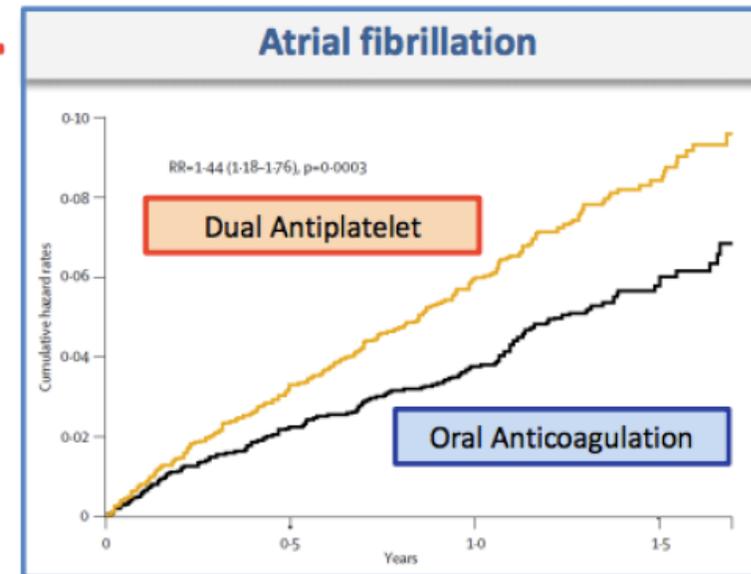
- Dernière prise clopidogrel J-5
- Aspirine: dernière prise J-3 si
  - Prévention primaire
  - Rachis cervical
  - Voie antérieure lombaire et thoracique
  - > 2 niveaux par voie postérieure
  - Chirurgies de métastases
- Aspirine: maintien si prévention secondaire **et** chirurgie thoracique ou lombaire par voie postérieure  $\leq 2$  niveaux
- Tout peut se faire sous Aspirine
- Schéma des 3-5-7 jours, comme pour la chirurgie orthopédique, quelle que soit la voie d'abord ou l'étendue de la chirurgie

# Problématique du coronarien en AC/FA



ISAR, NEJM 1996

+



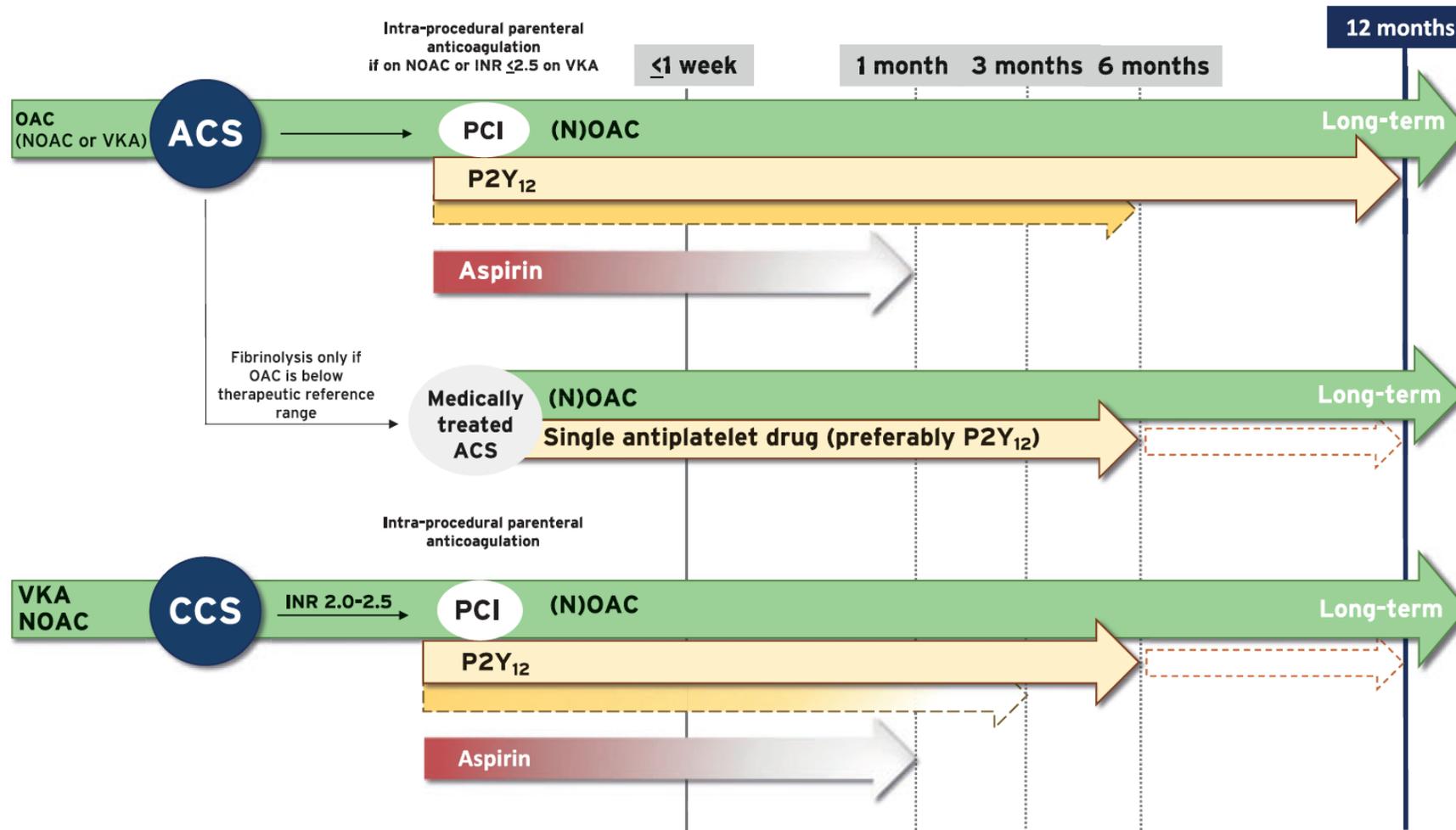
ACTIVE-W Lancet 2006

Triple thérapie antithrombotique = bithérapie antiplaquettaire + anticoagulant

# 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

« coronariens sous AOD seuls »  
AC/FA + maladie coronaire stable

- SCA > 12 mois
- Stent > 6 mois



# Quand reprendre les AAP en post-opératoire?

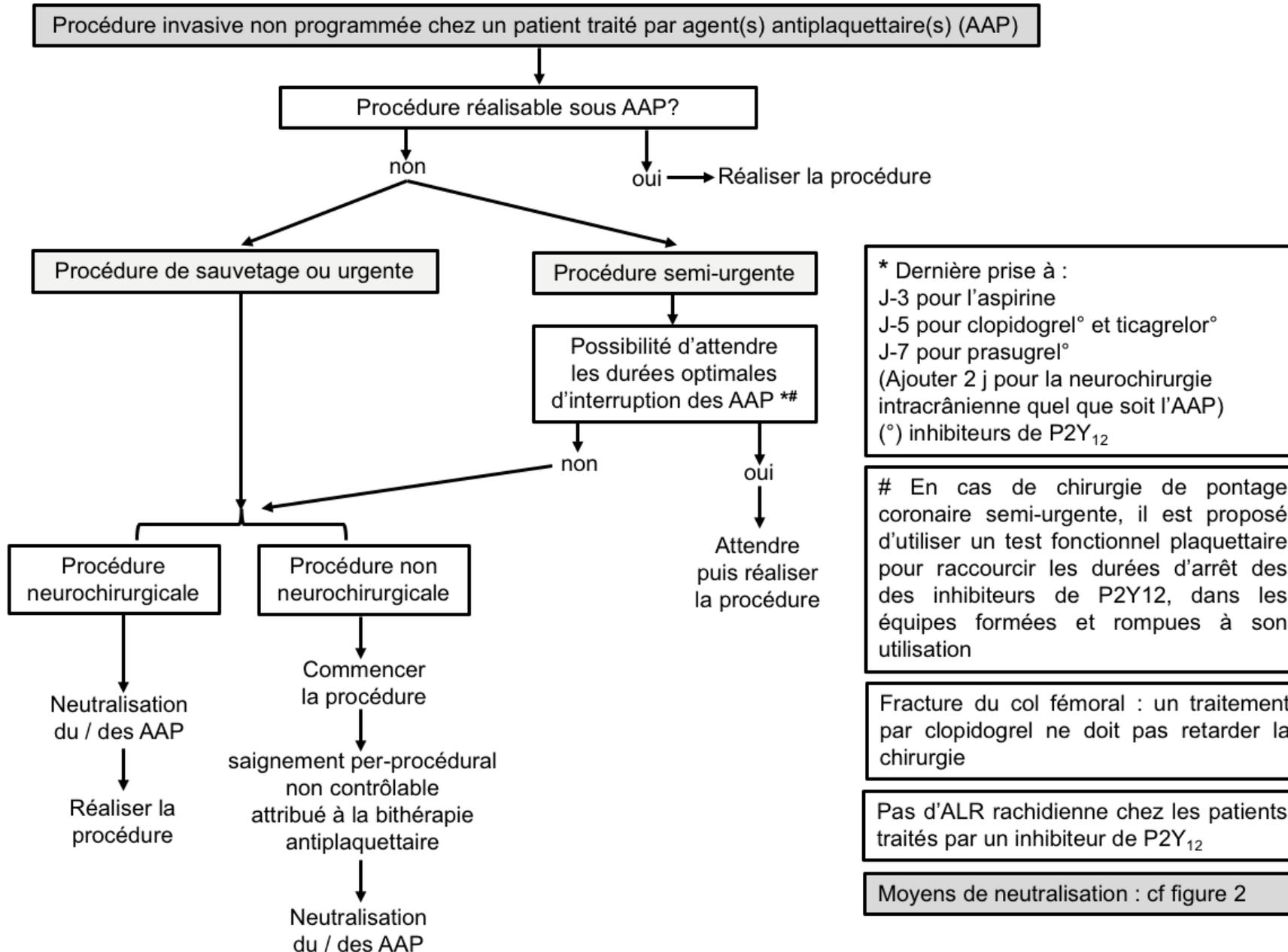
## Propositions

- Il est proposé que la gestion préopératoire des AAP et leur reprise postopératoire soit discutée avec le cardiologue du patient ou un cardiologue référent et tracée dans le dossier lorsqu'il s'agit d'une procédure à risque hémorragique intermédiaire ou élevé (accord fort).
- Il est proposé de reporter toute chirurgie non cardiaque à la fin de la durée recommandée de la bithérapie antiplaquettaire quand cela ne génère pas de risque vital ou fonctionnel majeur pour le patient (accord fort).
- Si ce report n'est pas possible, il est proposé de repousser toute chirurgie non cardiaque au-delà du 1<sup>er</sup> mois qui suit la pose de stent, quel que soit le type de stent, quelle que soit l'indication (IDM ou coronaropathie stable). Si le geste ne peut être différé au-delà du 1<sup>er</sup> mois, il est proposé de réaliser cette chirurgie en poursuivant l'aspirine et dans un centre ayant un plateau de cardiologie interventionnelle actif 24 heures sur 24 (accord fort).
- Chez les patients sous bithérapie antiplaquettaire dans les suites d'un IDM ou en cas de pose de stent associé à des caractéristiques à haut risque thrombotique, il est proposé de reporter toute chirurgie non cardiaque au-delà du 6<sup>e</sup> mois qui suit la pose de stent (accord fort).
- Il est recommandé de poursuivre l'aspirine en préopératoire. Si elle a été interrompue, il est recommandé de la reprendre aussi précocement que possible après la procédure invasive, au mieux le jour même, en fonction du risque de saignement postopératoire (accord fort).
- Si les deux AAP doivent être interrompus dans le 1<sup>er</sup> mois suivant la pose de stent, un relais par des AAP parentéraux réversibles comme le tirofiban ou le cangrélor peut être discuté au cas par cas, avec une approche multidisciplinaire (utilisation hors AMM). Dans ces situations exceptionnelles, associées à un haut risque hémorragique et thrombotique, le relais doit être réalisé en soins intensifs et la chirurgie doit être réalisée dans un centre ayant un service de cardiologie interventionnelle actif 24 heures sur 24 (accord fort).
- Si les anti-P2Y<sub>12</sub> ont été interrompus avant la chirurgie, ils doivent être repris précocement, au mieux dans les 24 à 72 heures après la chirurgie, compte tenu de l'augmentation du risque thrombotique. La reprise se fait avec le même anti-P2Y<sub>12</sub> qu'en préopératoire (accord fort). Aucune proposition ne peut être faite concernant le recours, ou non, à une dose de charge.
- Il est proposé de ne pas administrer d'AINS en périopératoire chez les patients traités par bithérapie antiplaquettaire (accord fort). L'utilisation périopératoire des coxibs reste possible.

Godier

Anesth Réanim 2019

# Gestion des AAP en chirurgie non programmée

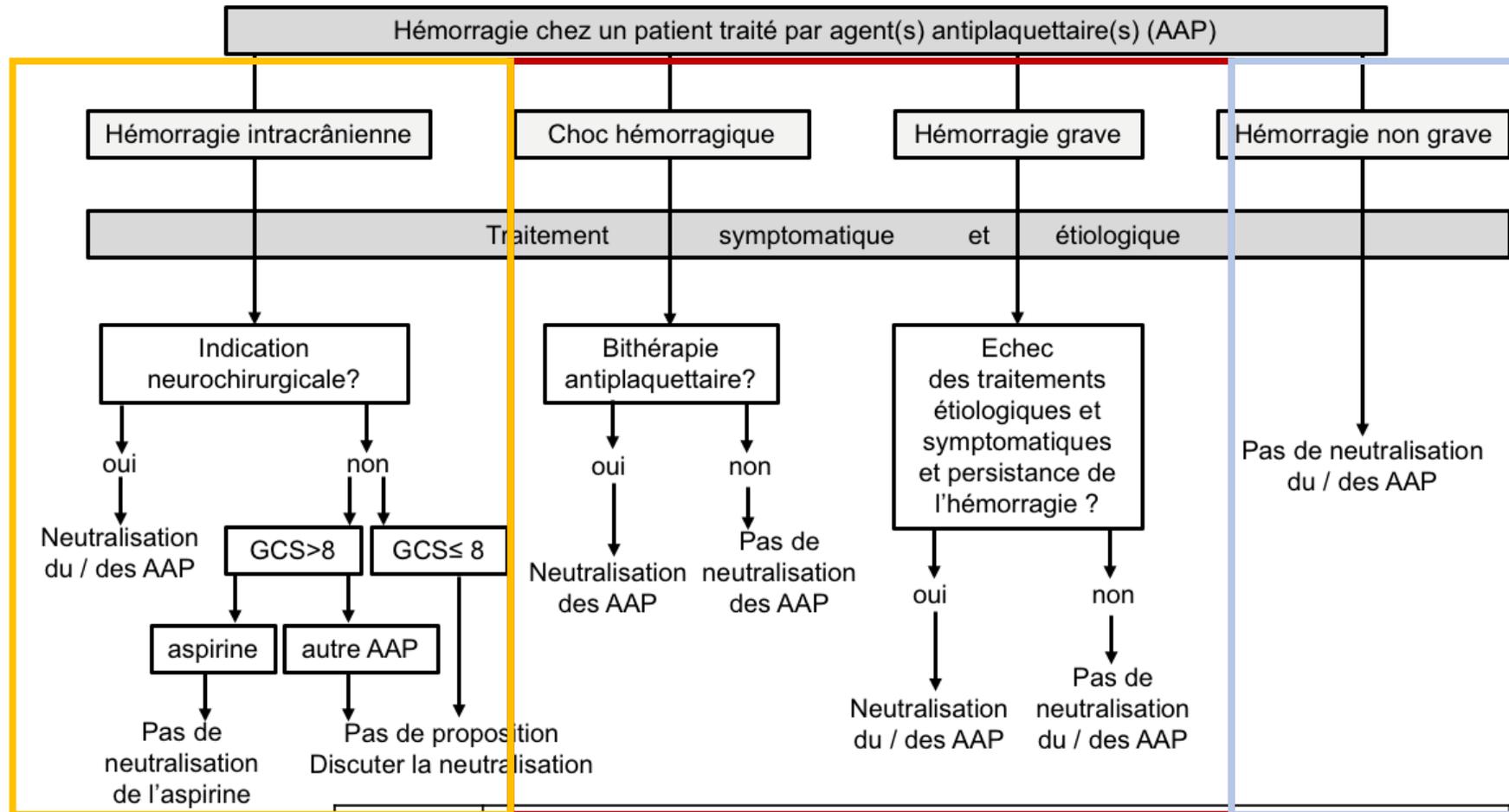


**Hémorragie grave, ou potentiellement grave** : au moins un des critères suivants:

- 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 intraspinale
  - hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire
  - hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde
  - hématome musculaire profond, syndrome de loge...
- Hémorragie digestive aiguë
- Hémarthrose

**Hémorragie non grave** : aucun de ces critères

# Gestion des AAP en cas d'hémorragie

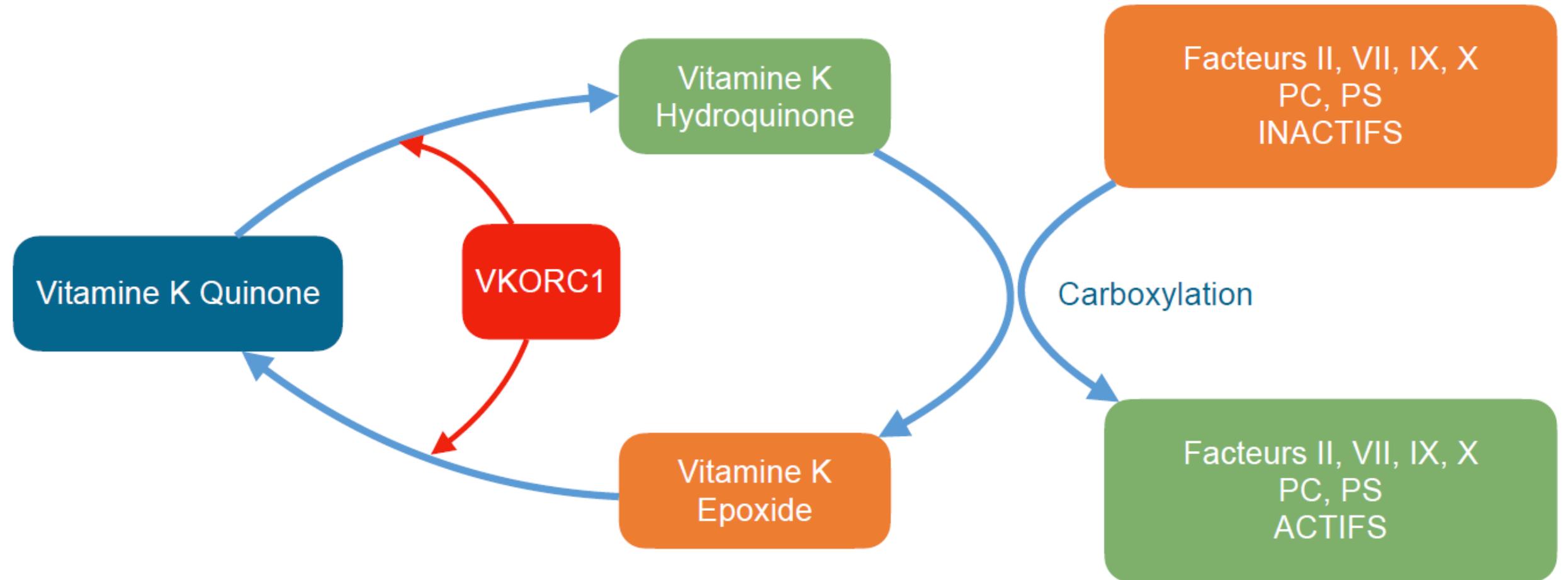


AAP	Moyens de neutralisation proposés
aspirine	Transfusion plaquettaire à dose standard (0,5 à 0,7x10 <sup>11</sup> pour 10 kg de poids)
clopidogrel	Transfusion plaquettaire : 2 x dose standard <i>Efficacité réduite si &lt;6h après la dernière prise d'AAP</i>
prasugrel	Transfusion plaquettaire : > 2 x dose standard <i>Efficacité réduite si &lt;6h après la dernière prise d'AAP</i>
ticagrelor	Dernière prise < 24 h : pas de proposition - transfusion plaquettaire inefficace ; discuter rFVIIa Dernière prise > 24h : transfusion plaquettaire pour une neutralisation partielle

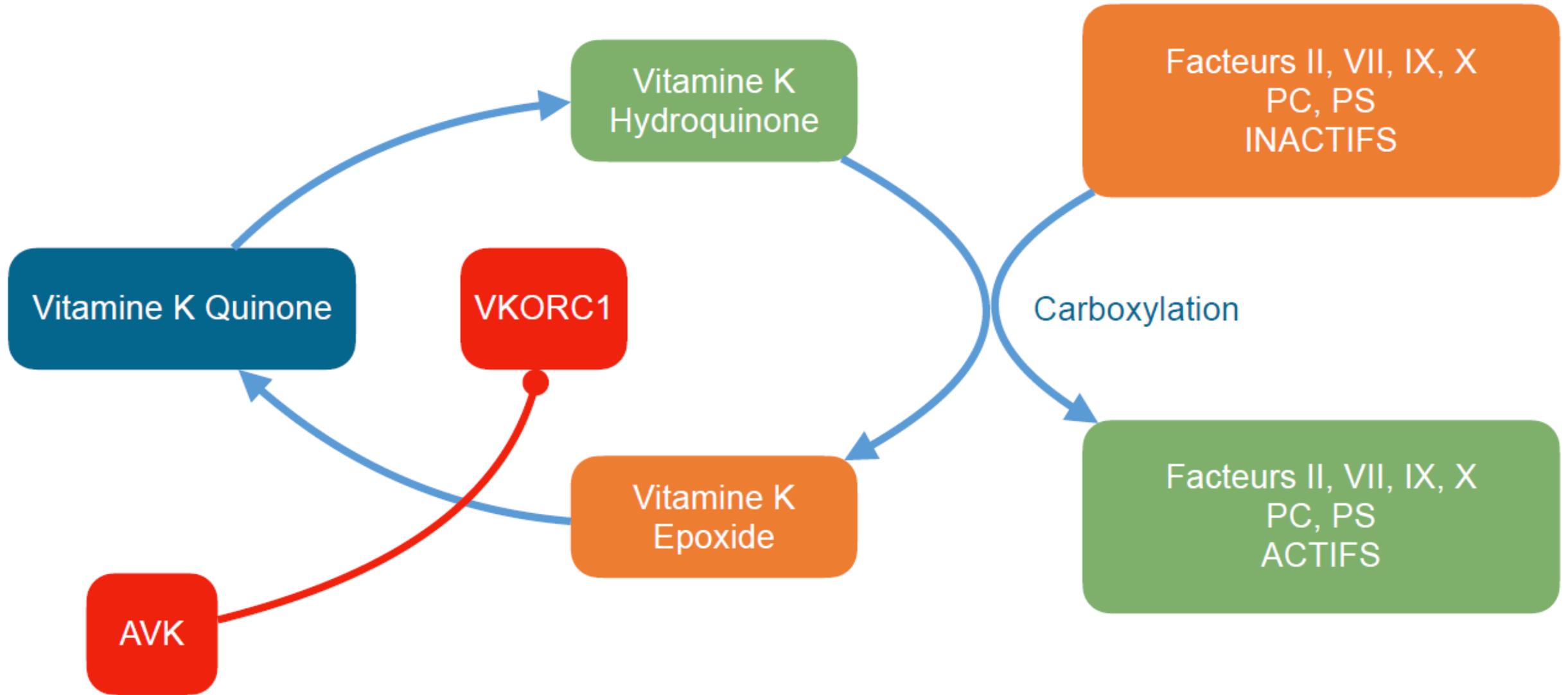


# Anti-vitamine K et AOD

# Mode d'action des AVK



# Mode d'action des AVK



## 1. Mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention

- ▶ Si l'INR est en zone thérapeutique, arrêt des AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et introduction des héparines à dose curative :
  - 48 h après la dernière prise de fluindione (Previscan<sup>®</sup>) ou de warfarine (Coumadine<sup>®</sup>)
  - 24 h après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>)
- ▶ Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour adapter les modalités du relais.

## 2. Mesurer l'INR la veille de l'intervention

Les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention reçoivent 5 mg de vitamine K *per os*.

Un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

## 3. Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin.

## 4. L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :

- ▶ HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 h avant la chirurgie
- ▶ HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 h avant la chirurgie
- ▶ HBPM : dernière dose 24 h avant l'intervention.

## Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, pouvant être réalisés sans interrompre les AVK

### Conditions :

- INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste
- absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant).

### Actes :

- chirurgie cutanée
- chirurgie de la cataracte
- actes de rhumatologie à faible risque hémorragique\*
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire\*\*
- certains actes d'endoscopie digestive\*\*\*

(sites consultables : \* [www.rhumatologie.asso.fr](http://www.rhumatologie.asso.fr) ; \*\* [www.societechirbuc.com](http://www.societechirbuc.com) ; \*\*\* [www.sfed.org](http://www.sfed.org))

## Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK

(objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie)

- ACFA sans antécédent embolique
- MTEV à risque modéré

- ▶ Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine.
- ▶ Reprise des AVK dans les 24 - 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé\*\*.

- Valves mécaniques (tout type)
- ACFA avec antécédent embolique
- MTEV à haut risque\*

- ▶ Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative.
- ▶ Reprise des AVK dans les 24 - 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé\*\*.

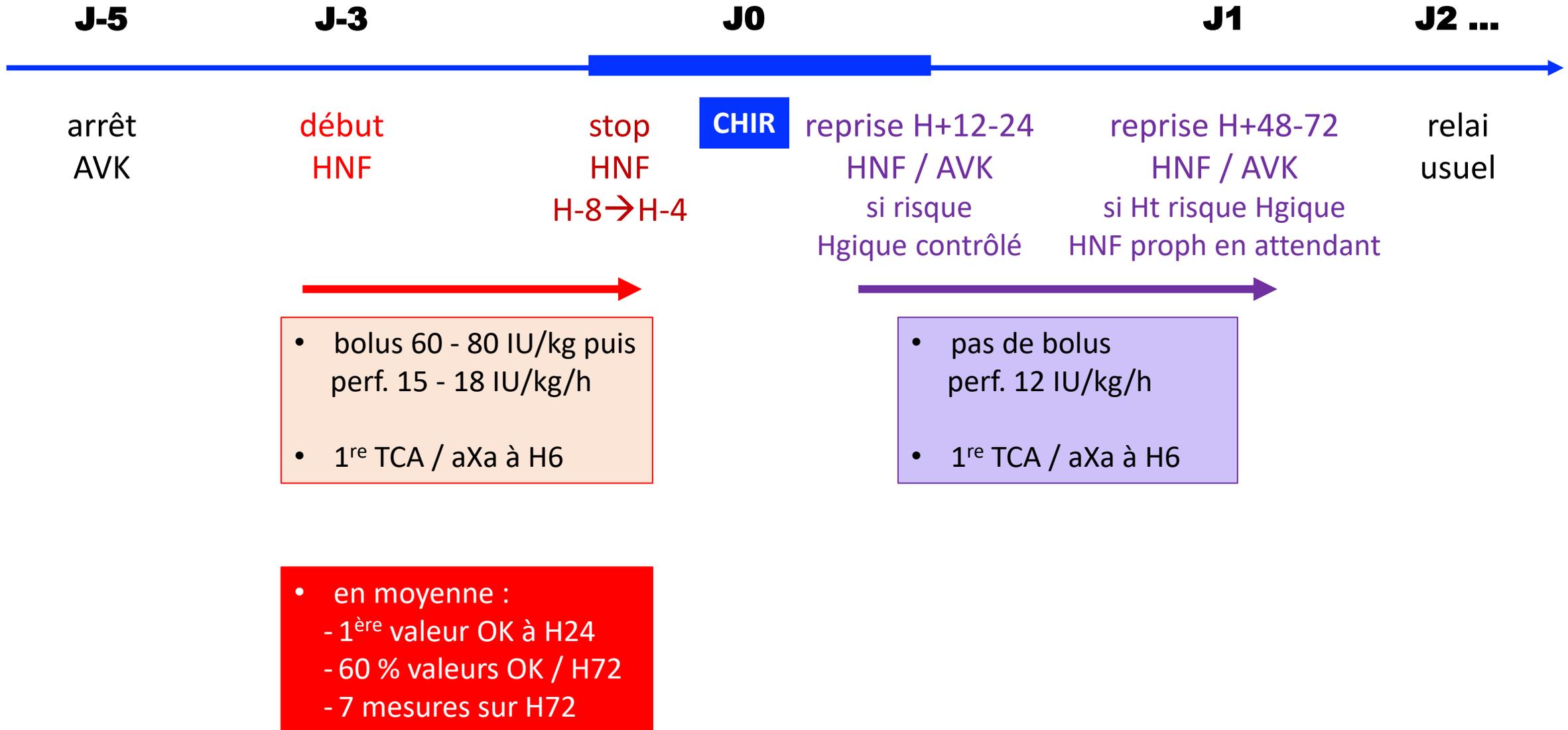
\* i.e. TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique ( $n \geq 2$ , au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas.

\*\* L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6<sup>e</sup> heure postopératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6<sup>e</sup> heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

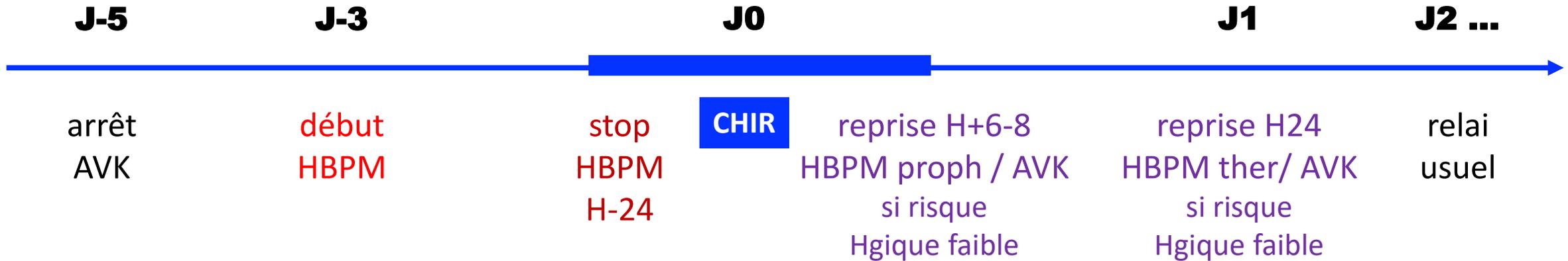
(MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire)

Chirurgie du rachis: cible INR<1,2 ou 1,5?  
Dépend des opérateurs et de leur vision  
orthopédique ou neurochirurgicale

# Comment faire un bridging AVK → l'HNF ?



# Comment faire un bridging AVK → HBPM ?



- préférer HBPM bid
- pas de monitoring

- HBPM prophylactique H48-72 si risque Hgique élevé +++ puis thérapeutique

- si IR modérée *full dose* HBPM bid et arrêt HBPM à H-36
- si IR sévère *reduced dose* HBPM od et arrêt HBPM à H24 et aXa pré op < 0.1 IU/ml ?  
*reduced dose* HNF et arrêt H-8

# HNF ou HBPM pour les relais ? Mais faut il faire un relais ?

	Bridging N=852	No bridging N=514	RR HBPM vs HNF (IC95%), p	P hétérogénéité	I <sup>2</sup>
<b>ETE sous AVK + AOD</b>	<b>0.5 %</b>	<b>0.3 %</b>	<b>1.25</b> (0.55 ; 2.83), p=0.60	0.79	0 %
• ETE sous AVK	<b>0.5 %</b>	<b>0.4 %</b>	<b>1.09</b> (0.42 ; 2.85), p=0.58	0.58	0 %
<b>Hgie sous AVK + AOD</b>	<b>4.6 %</b>	<b>1.7 %</b>	<b>3.23</b> (2.25 ; 4.81), p<0.0001	0.29	20 %
• Hgie sous AVK	<b>4.1 %</b>	<b>1.5 %</b>	<b>2.92</b> (1.58 ; 5.40), p=0.0006	0.17	43 %

**Le problème n'est pas le risque thrombo-embolique... mais le risque Hgique. → faut-il bridger ?**

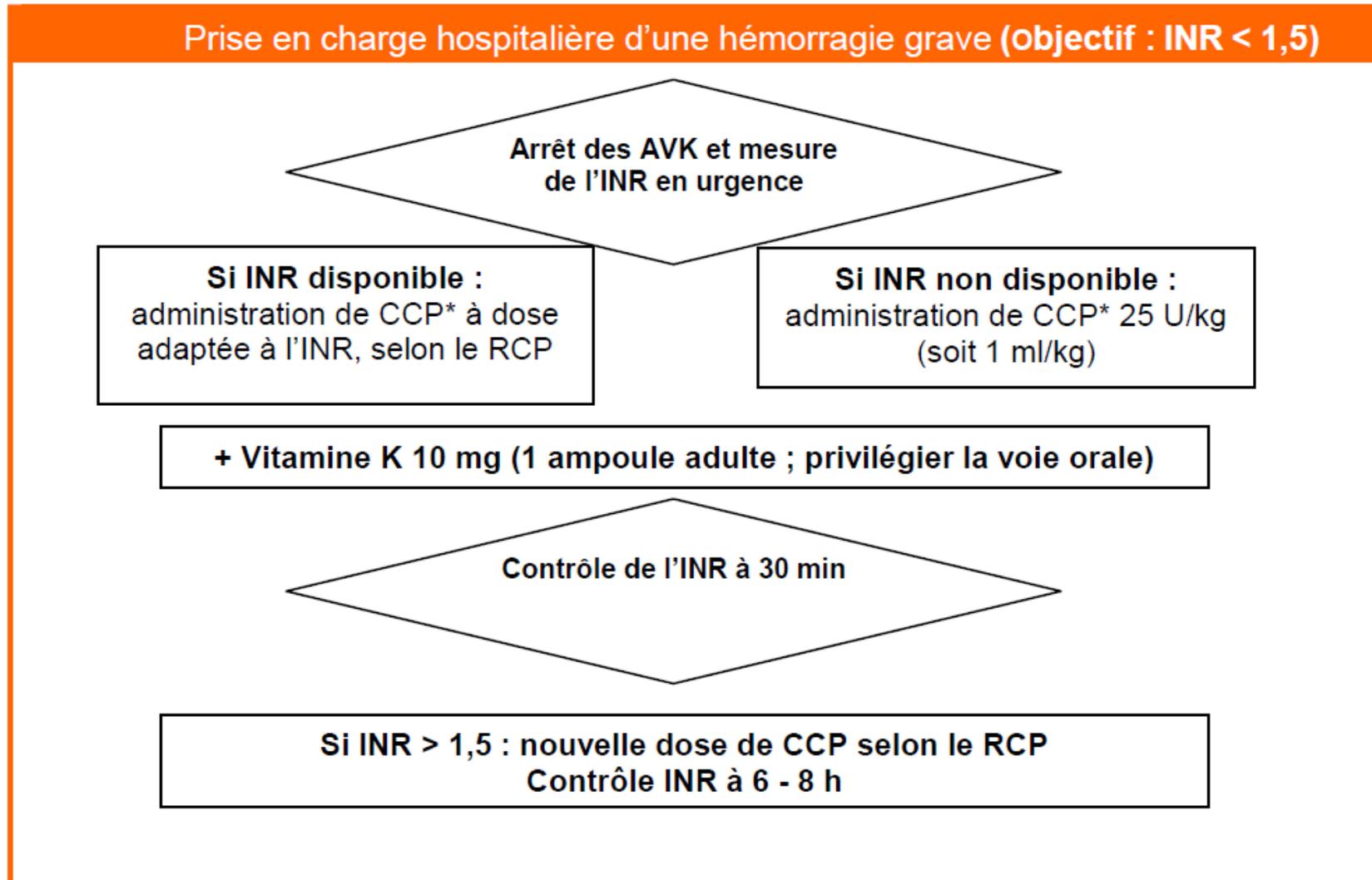
**Si le bridging est retenu → pas d'HNF sauf insuffisance rénale terminale**

# HNF ou HBPM pour les relais ?

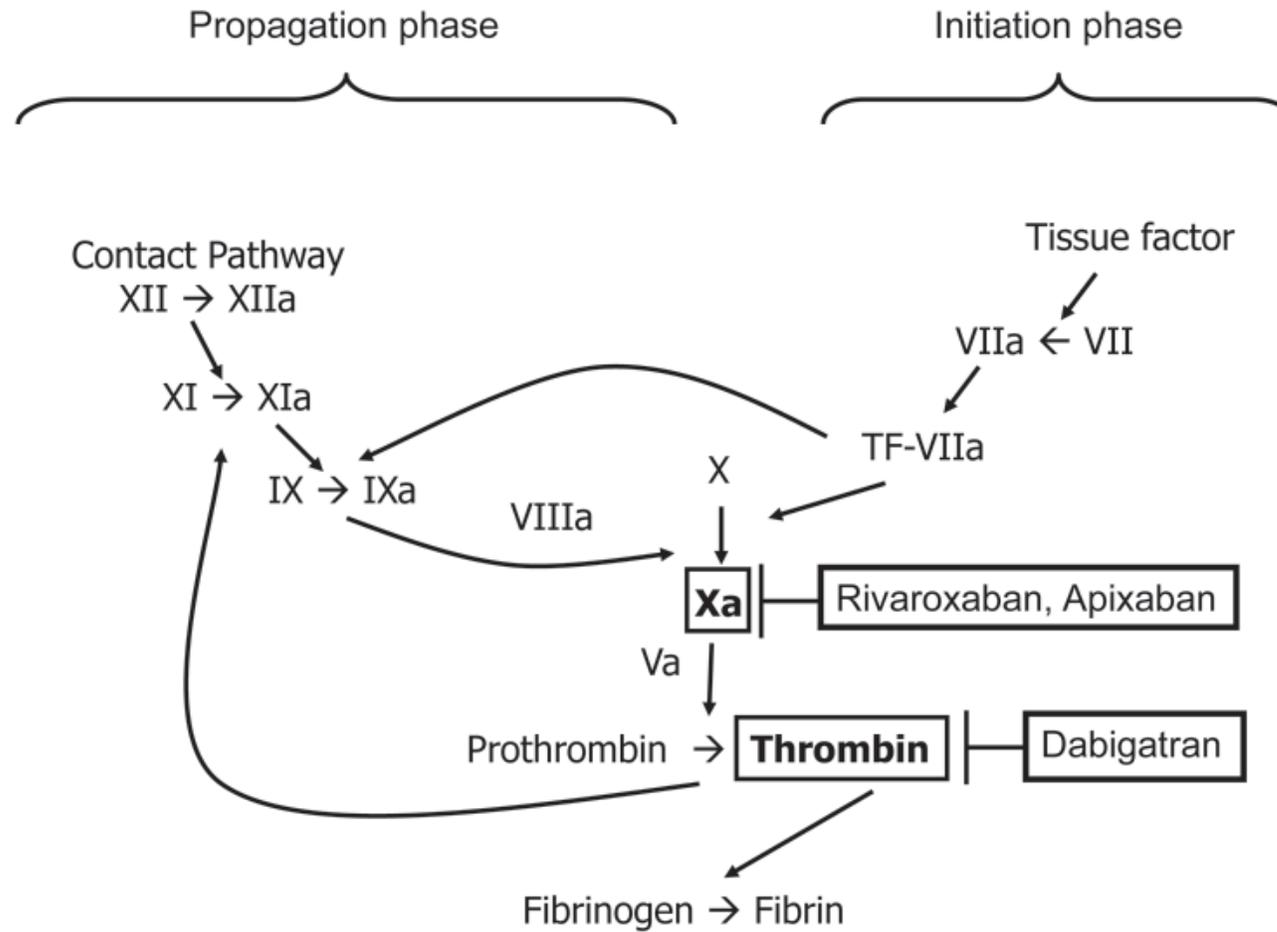
- **trop de variabilités (PK / PD / index / posologies) pour fournir autre chose que des règles générales**
- **travail local indispensable pour le monitoring et les stratégies de relais**
  - timing optimal / initiation arrêt pré-op et reprise post-op
  - posologies optimales HNF / HBPM et timing optimal pour monitoring
  - monitoring optimal : contrôle variabilité TCA et/ou aXA
- **peu de place pour l'HNF ... sauf les malades les plus à risque et les plus difficiles à suivre**

## En cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent, à risque hémorragique et non programmé

- Mesurer l'INR à l'admission du patient et administrer 5 mg de vitamine K.
- Si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif : INR < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie) par la seule vitamine K : administrer du CCP selon le RCP et contrôler l'INR avant l'intervention.
- Un contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 h après l'intervention et la prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés.



# Mode d'action des AOD



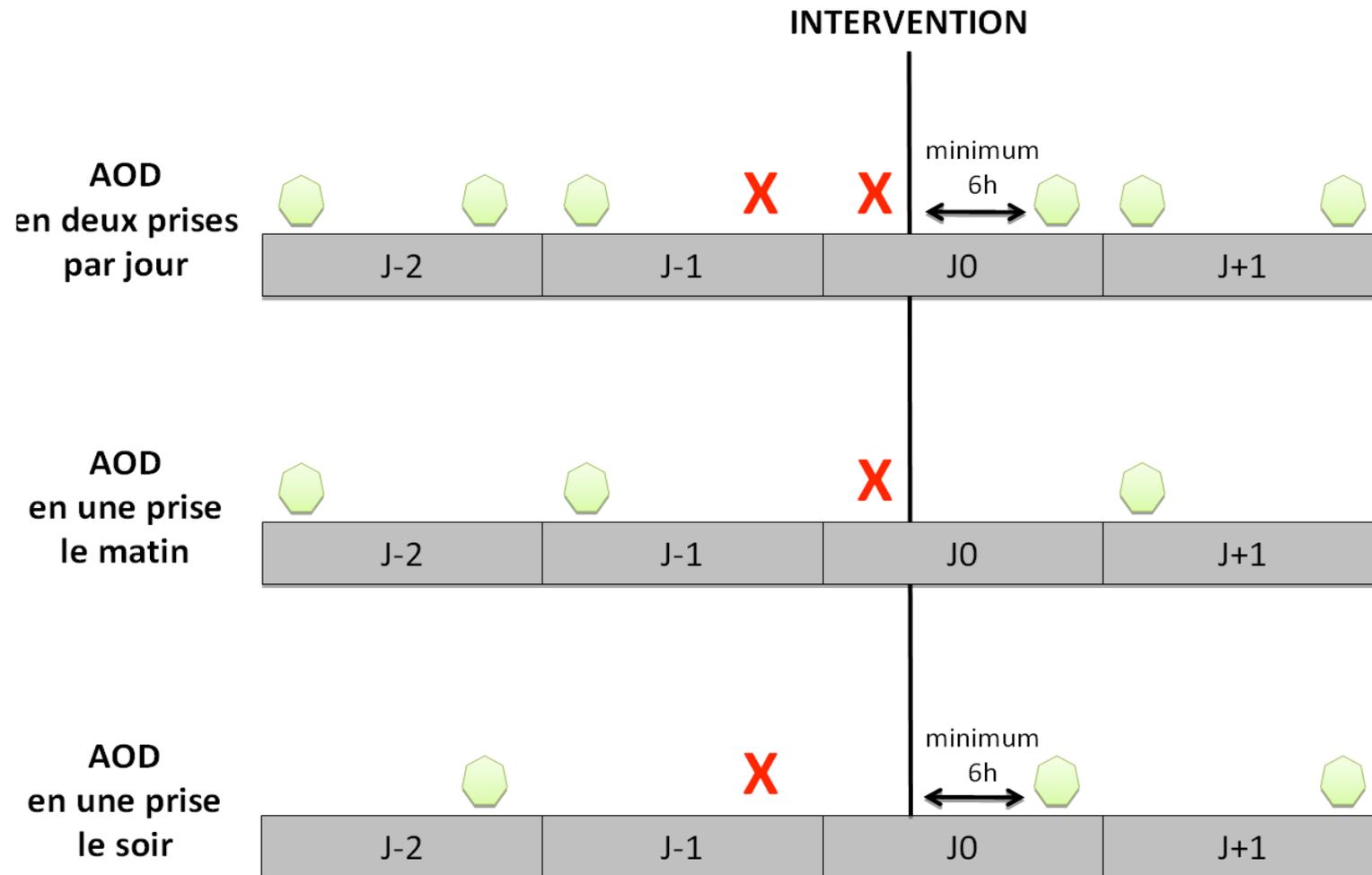
# Pharmacocinétique des AOD

	Cible	Dose (mg)	Tmax (h)	Voie d'élimination et de métabolisme	T 1/2 élimination (h) <sup>a</sup>	dialysable
Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> )	Anti-IIa	110/150 bid	2	Fécal 20 % Rénal 80 %	14-17	Oui
Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> )	Anti-Xa	20 od	2-4	Fécal 65 % Rénal 33 %	7-13	Non
Apixaban (Eliquis <sup>®</sup> )	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	?

Sié *Ann Fr Anesth Réanim* 2011

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

# Procédures à faible risque hémorragique



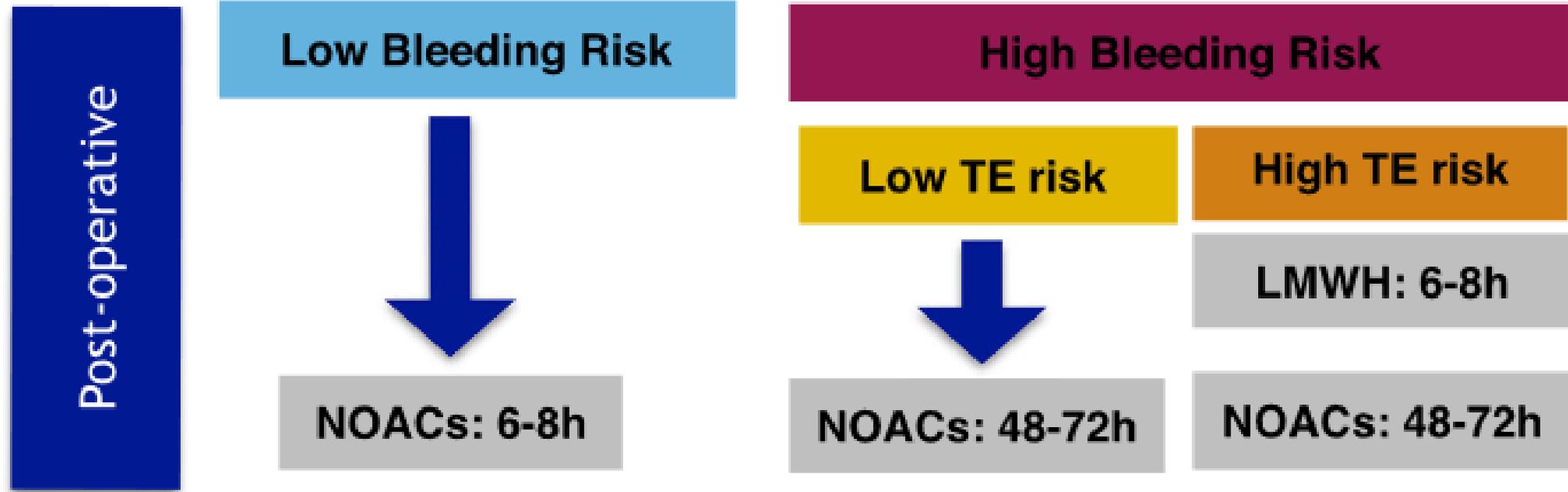
# Gestion périopératoire en fonction du risque hémorragique

	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	Cockroft ≥ 30 ml/min	dernière prise J-3
		dabigatran	Cockroft ≥ 50 ml/min	dernière prise J-4
			Cockroft 30-49 ml/min	dernière prise J-5
<p>Neurochirurgie, anesthésie neuraxiale: dernière prise à J-5 pour toutes les molécules. Si doute, dosage.</p> <p>Phase aiguë d'un évènement thrombo-embolique veineux (1<sup>er</sup> mois), avec posologie d'AOD plus élevée et chirurgie non différable: équipe pluridisciplinaire pour discuter des délais d'arrêt, des dosages...</p>				
	heures après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)		

Chirurgie du rachis: comme la neurochirurgie?

Dépend beaucoup des opérateurs

# Reprise des AOD en post-opératoire



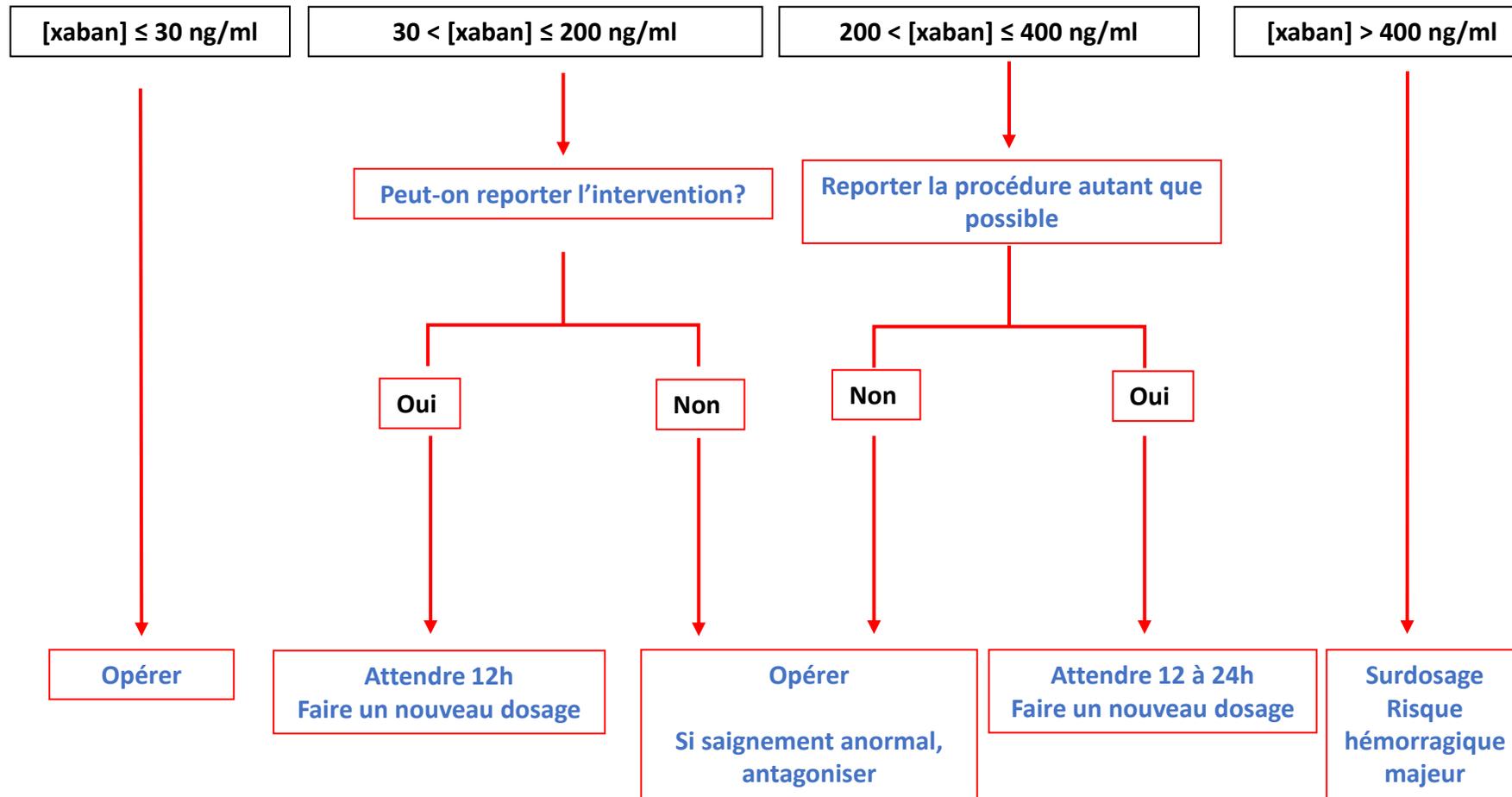
Faraoni *Crit Care* 2015

# Gestion pour une chirurgie urgente: propositions du GIHP



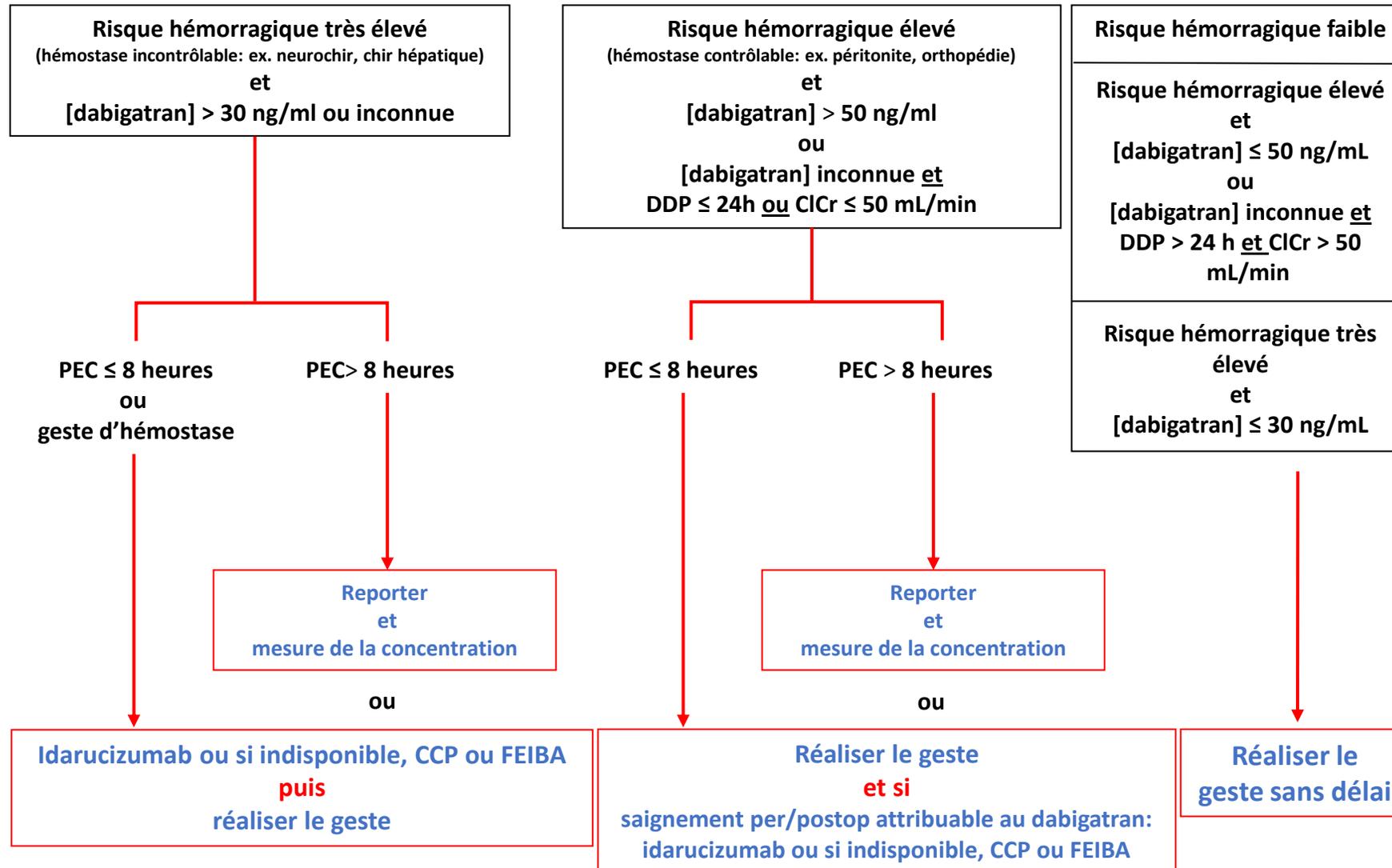
## Geste invasif urgent chez un patient traité par -xaban

Toujours réaliser un dosage du -xaban

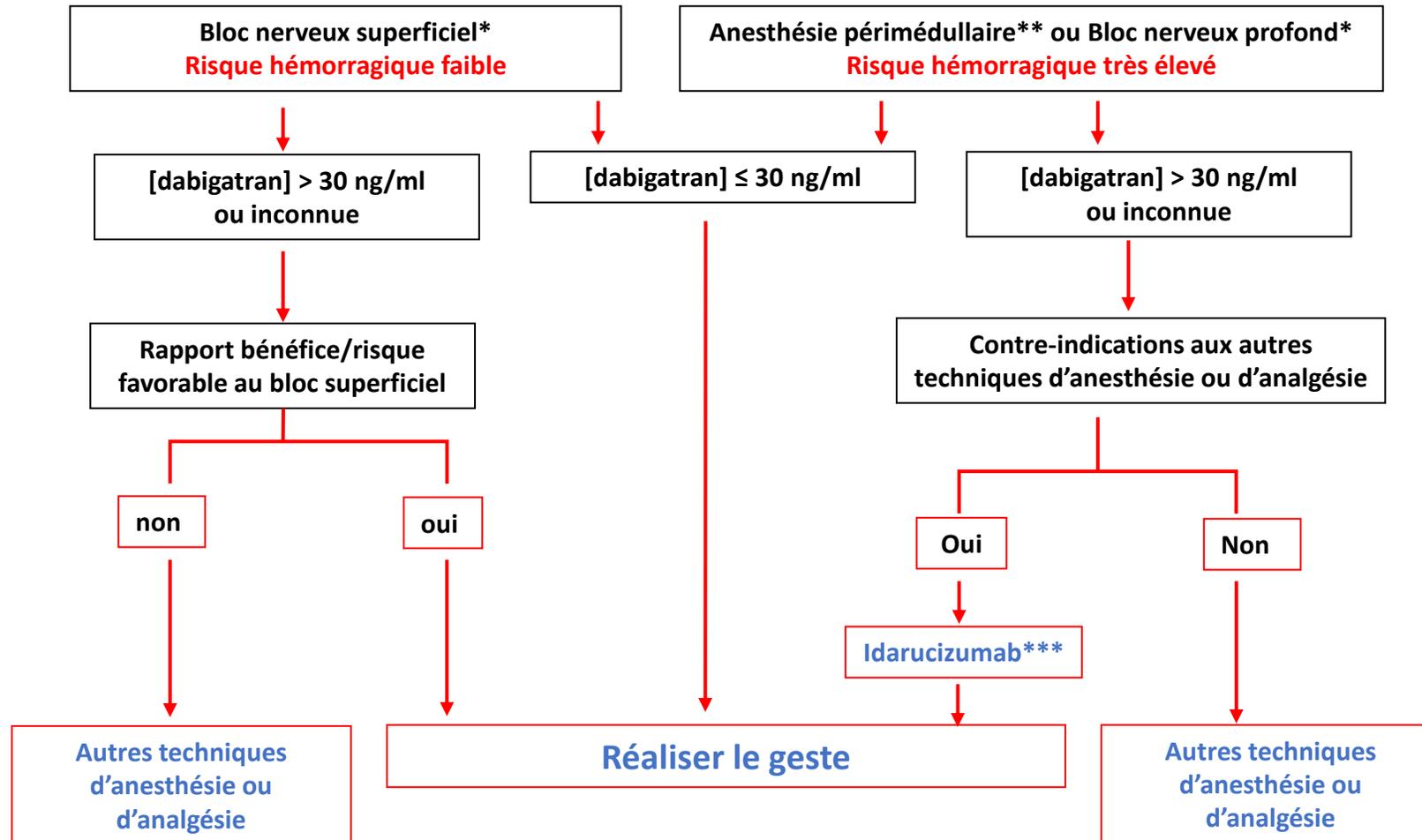


Antagonisation: CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30-50 UI/kg

# Geste invasif urgent chez un patient traité par dabigatran



# Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente sous dabigatran



\* les blocs nerveux périphériques doivent être réalisés par un opérateur expérimenté et par une technique d'échoguidage. La mise en place d'un cathéter périnerveux ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.

\*\* les anesthésies périmédullaires doivent être réalisées par un opérateur expérimenté. La mise en place d'un cathéter péridural ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.

\*\*\* les CCP, activés ou non, n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le dabigatran. Ils ne peuvent pas être recommandés pour permettre la réalisation de l'ALR.

Conc: concentration plasmatique

# 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 Cl créat ≤30 ml/min ou interactions médicamenteuses)  
Discuter : saut d'une prise, réévaluation du traitement

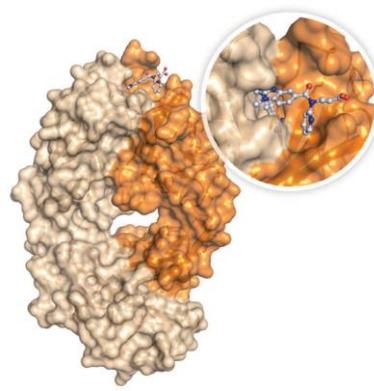
- Si un dosage n'est pas possible, une dernière prise <24h ou une clairance de la créatinine ≤50 mL/min suggère [AOD] >50 ng/mL .
- [AOD] signifie concentration en AOD
- \* Selon la disponibilité
- Pas de donnée disponible sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou FEIBA chez ces patients

## Moyens de réversion des AOD

<b>Dabigatran</b>	<b>Idarucizumab</b> 5 g (2 x 2,5 g en 15 min)
	Si pas d'idarucizumab : CCP 50 UI/kg ou FEIBA 30-50 UI/kg *
<b>Apixaban</b> <b>Rivaroxaban</b>	- CCP 50 UI/kg * - ou FEIBA 30-50 UI/kg *

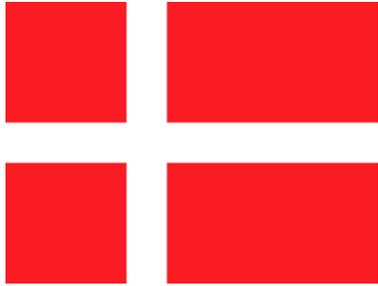
Discuter le charbon activé si prise <6h

# L'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

# Retour d'expérience sur l'utilisation de l'idarucizumab



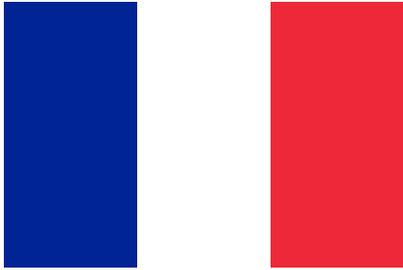
*Haastrup Thromb Res 2021*

*Abdulrehman Res Pract Thromb Haemost 2021*

- Décembre 2015-décembre 2019
- Dabigatran pour AC/FA (98%)
- 46 patients traités dont **20 (43%) pour saignement** (10 intra-crânien)
- Hémostase satisfaisante dans 19 cas, souvent avec geste associé
- [C] dabigatran 160 ng/ml (range 35-1456)
- 3 saignements (15%) dans les 2 à 6 j post-idarucizumab
- Pas de thrombose
- 5 décès à J30 (25%)

- Mai 2016-août 2019
- Dabigatran pour AC/FA (96,5%)
- 85 patients traités dont **65 (76%) pour saignement** spontané (9 intra-crânien) ou traumatique
- Utilisation en accord avec recommandations (87%)
- 5 évènements thrombotiques (6%): 2 AVCi, 3 EP
- 19 décès pendant hospitalisation (22,4%), médiane décès: 2j

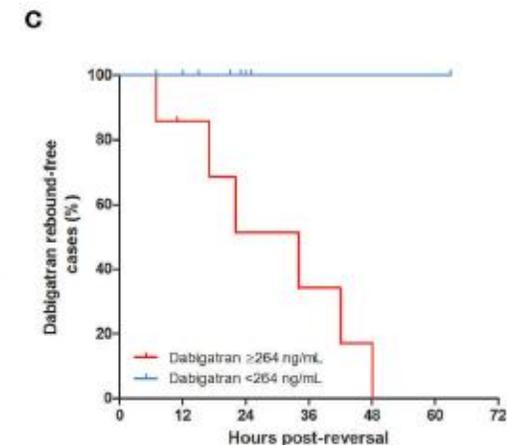
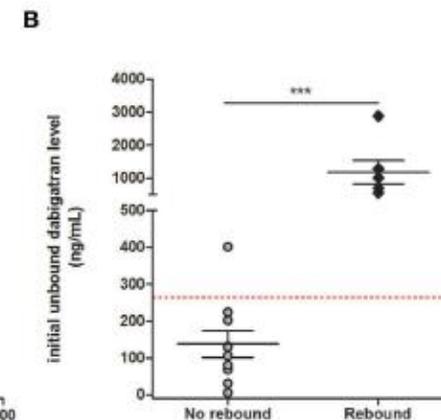
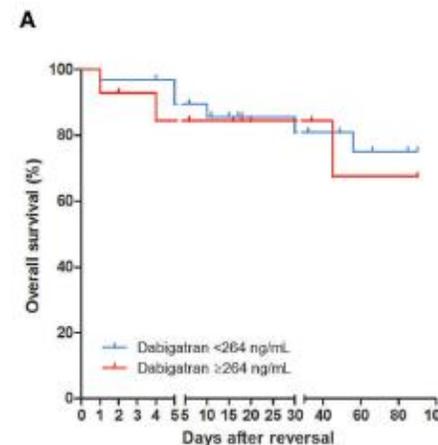
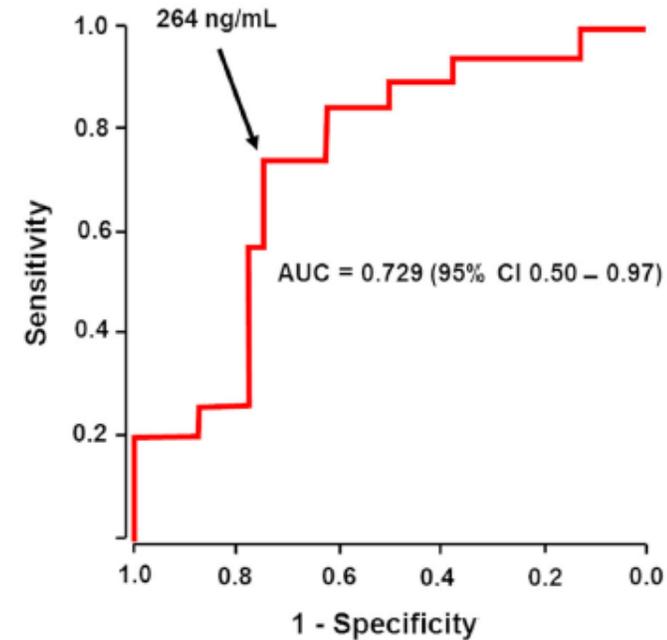
# Retour d'expérience sur l'utilisation de l'idarucizumab



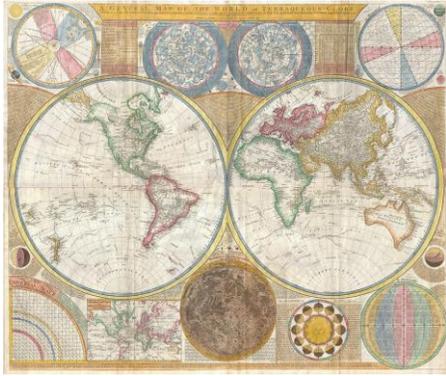
Gendron *Front Med* 2020

Gendron *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021

- Mai 2016-avril 2019
- Dabigatran pour AC/FA (95%)
- 87 patients traités dont **61 (70%) pour saignement** (dont 34% intra-crânien)
- Hémostase jugée satisfaisante dans 77% des cas
- Suivi moyen de 109 jours: 3 évènements thrombotiques (3,4%)
- 18 décès pendant l'hospitalisation ou le suivi (21%)
- **Seuil [dabigatran] qui prédit l'efficacité hémostatique et la présence d'un rebond: 264 ng/ml**
- Utilisation appropriée: 94,3% selon ISTH guidelines et 90,8% selon propositions du GIHP



# Retour d'expérience sur l'utilisation de l'idarucizumab



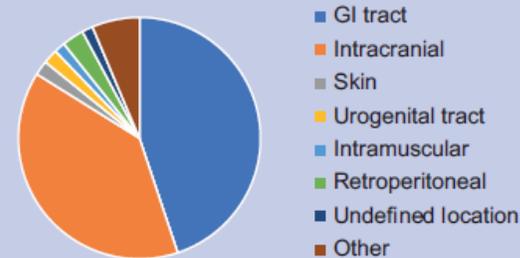
## Fanikos *Thromb Haemost* 2020

- Août 2016-juin 2018
- 97,5% de dabigatran
- 359 patients traités dont **207 (58%) pour saignement** (80 intra-crânien)
- Hémostase satisfaisante dans 346 cas (96%)

### RE-VECTO program

- Cross-sectional surveillance program of idarucizumab use (August 2016 to June 2018)
- Hospital pharmacies (61 sites) in North America, the European Union, Asia Pacific

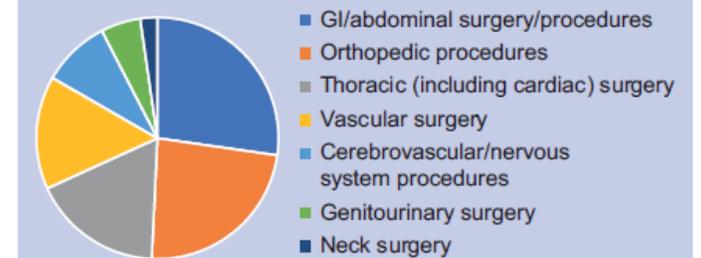
### Location of life-threatening bleeding events (N = 207)



### Idarucizumab

- Humanized mouse monoclonal antibody fragment that binds dabigatran with high affinity
- Used in patients with life-threatening bleeds or need for emergency surgery

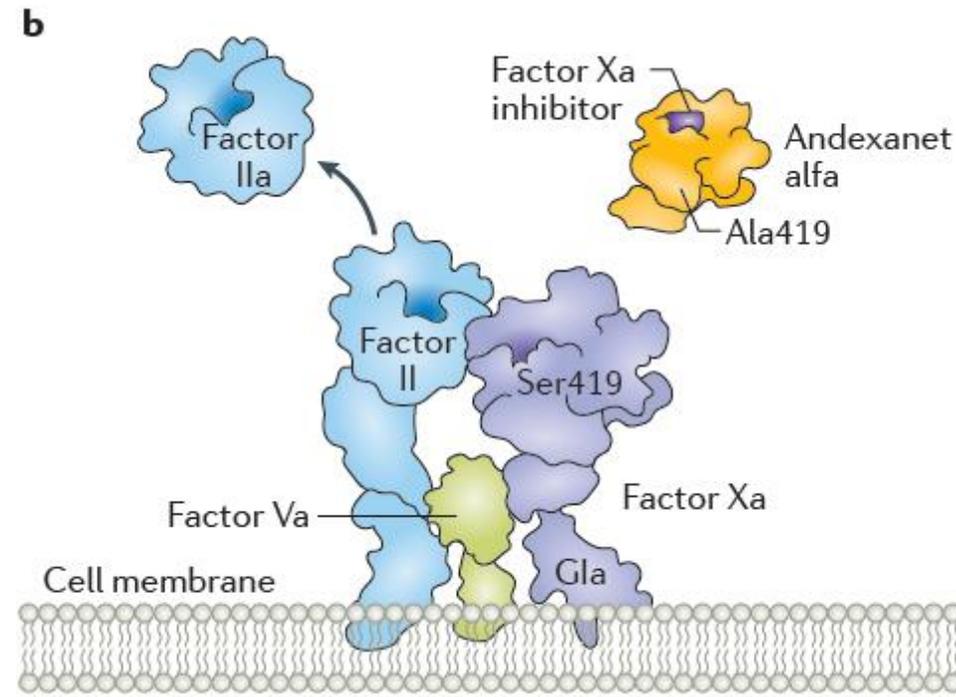
### Type of surgery or procedure by indication for idarucizumab use (N = 141)



### Insights from RE-VECTO

- The first analysis of idarucizumab use in a real-world setting
- 5 g idarucizumab was used appropriately in > 98% of dabigatran-treated patients
- Idarucizumab use was consistent with data collected from clinical trial settings

# L'andexanet alfa: antidote des xabans... pas disponible en France



Levy *Nat Rev Cardiol* 2018

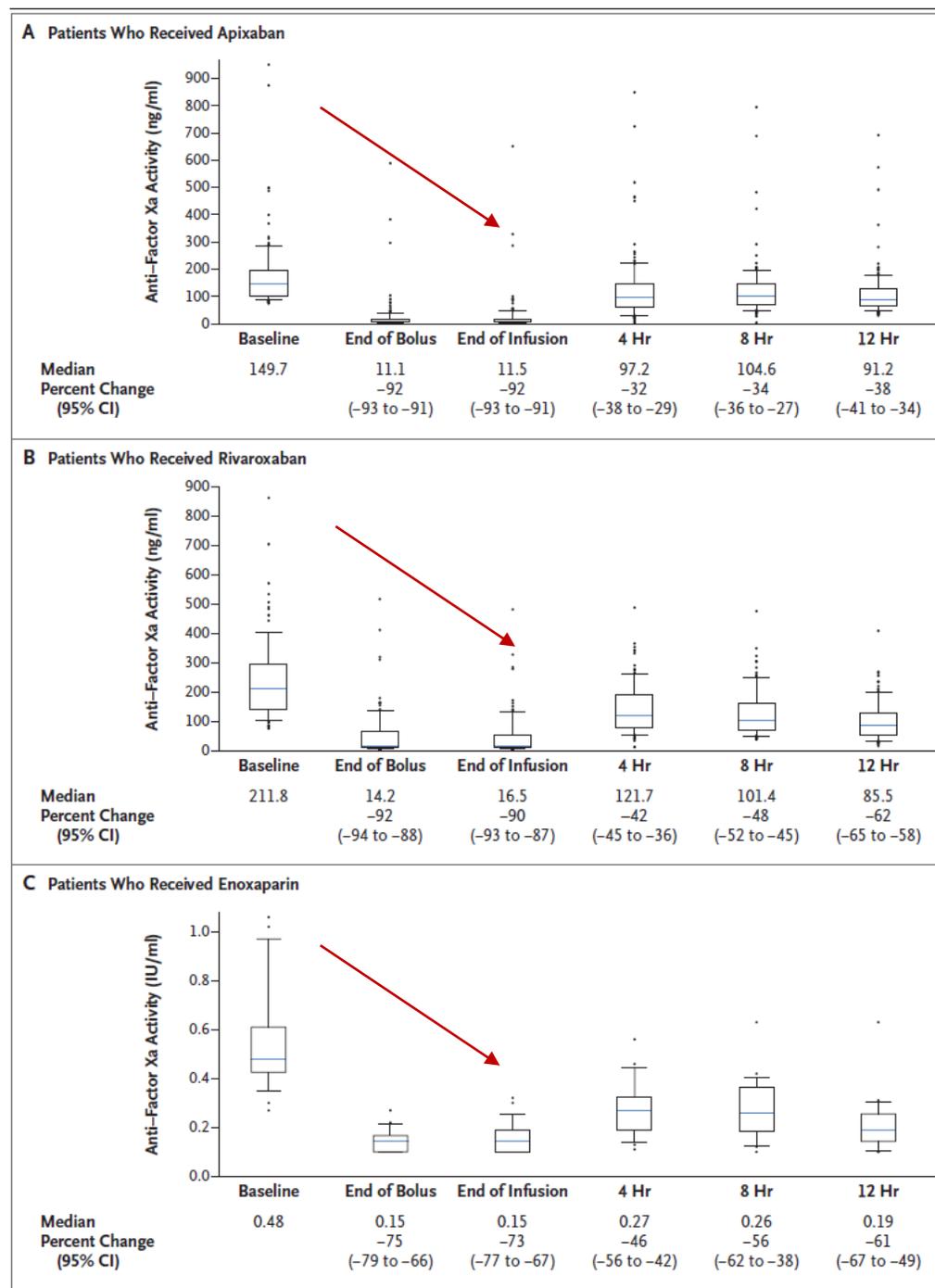
- Leurre des anti-Xa
- Forme recombinante tronquée du facteur Xa
  - site catalytique inactif
  - délétion du domaine Gla, empêchant ainsi la liaison FX-FV et la formation de la prothrombinase
- Forte affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa et pour le complexe héparine-AT, HBPM-AT et fondaparinux-AT

## ORIGINAL ARTICLE

## Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

Connolly *NEJM* 2019; 380: 1326-35

- 352 patients avec une hémorragie aiguë sévère dans les 18h suivant la prise d'un anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, enoxaparine)
- Bolus d'andexanet en 15 min puis dose d'entretien sur 2 heures
  - Délai >7h ou apixaban: 400 mg puis 480 mg
  - Délai ≤7h: 800 mg puis 960 mg
- Efficacité hémostatique jugée excellente ou bonne dans 85% des cas d'hémorragie digestive et 80% des cas d'HIC
- Suivi à J30: 49 décès (14%), 34 évènements thrombotiques (10%)



## ORIGINAL CONTRIBUTION

# Hematoma Expansion and Clinical Outcomes in Patients With Factor-Xa Inhibitor–Related Atraumatic Intracerebral Hemorrhage Treated Within the ANNEXA-4 Trial Versus Real-World Usual Care

Hagen B. Huttner<sup>1</sup>, MD, PhD<sup>\*</sup>; Stefan T. Gerner<sup>2</sup>, MD<sup>\*</sup>; Joji B. Kuramatsu<sup>3</sup>, MD; Stuart J. Connolly, MD; Jan Beyer-Westendorf, MD; Andrew M. Demchuk<sup>4</sup>, MD; Saskia Middeldorp<sup>5</sup>, MD; Elena Zotova<sup>6</sup>, PhD, CCRP; Julia Altevers<sup>7</sup>, MPH; Frank Andersohn<sup>8</sup>, MD; Mary J. Christoph<sup>9</sup>, PhD, MPH; Patrick Yue, MD; Leonhard Stross<sup>10</sup>, PhD; Stefan Schwab<sup>11</sup>, MD

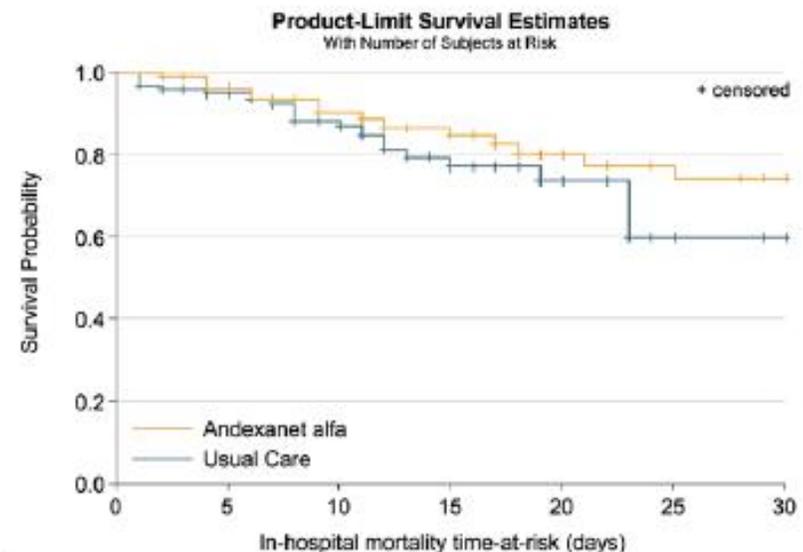
## Andexanet Alfa Versus Usual Care in factor-Xa-inhibitor related ICH

### Hematoma expansion and clinical outcomes

Indirect comparison of ANNEXA 4 and RETRACE II	<b>Andexanet Alfa</b> N = 85	<b>Usual Care</b> N = 97 (PCC N=74)
<b>ICH expansion &gt;35%</b>	<b>13 %</b> RR 0.40 (95%CI: 0.20-0.78); p=0.005	<b>36 %</b>
<b>Inhospital Mortality</b>	<b>17 %</b> HR 0.49 (95%CI: 0.24-1.04); p=0.06	<b>21 %</b>

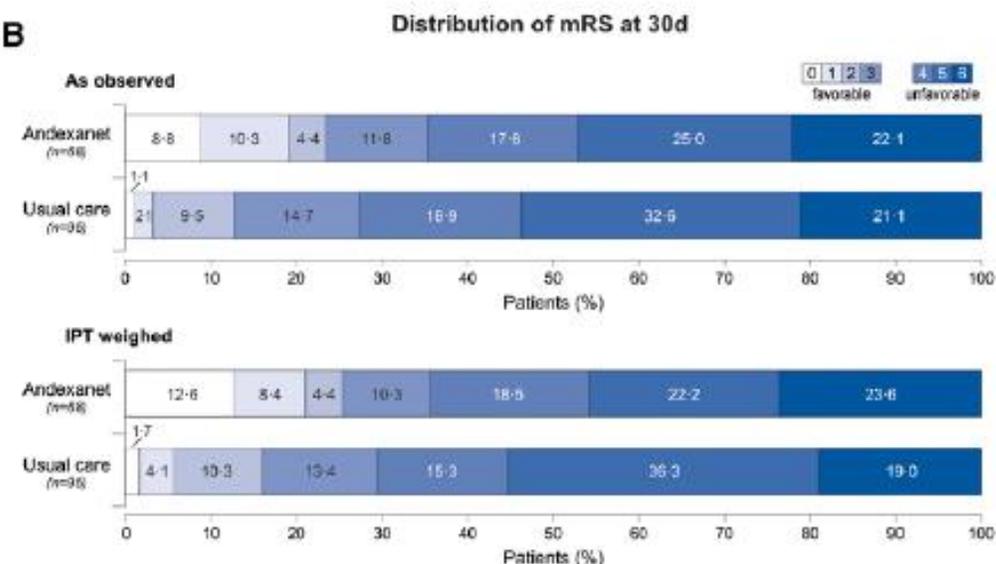
In fXi-related ICH, andexanet alfa was associated with a lower rate of hematoma expansion. This radiological benefit however did not translate into improved clinical outcomes.

A



No. at risk	0	5	10	15	20	25	30
Andexanet alfa	85	52	31	23	23	23	23
Usual Care	97	57	21	5	5	5	5

B

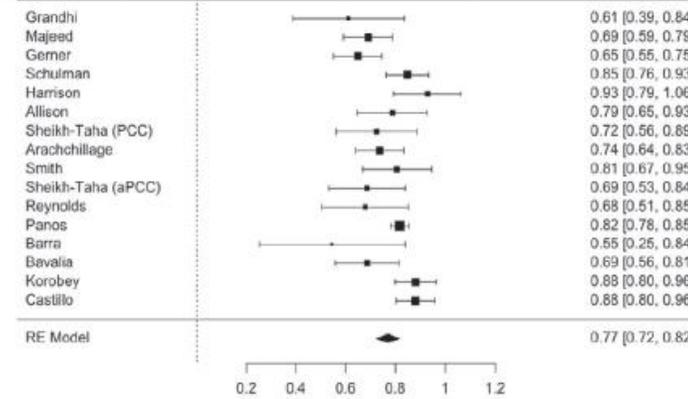


# Les CCP ne font-ils pas déjà bien? Deux méta-analyses

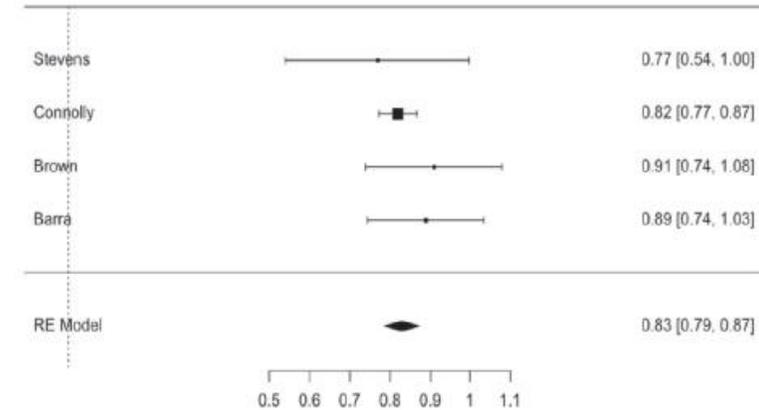
Jaspers *Res Pract Thromb Hemost* 2021

- Andexanet alfa et CCP pour le traitement des hémorragies sévères liées aux -xabans
- 21 études dont 17 rétrospectives
- 1428 patients traités avec CCP, 396 avec andexanet; jamais de groupe contrôle

**(A) Overall pooled proportions of patients with good hemostatic effectiveness.**

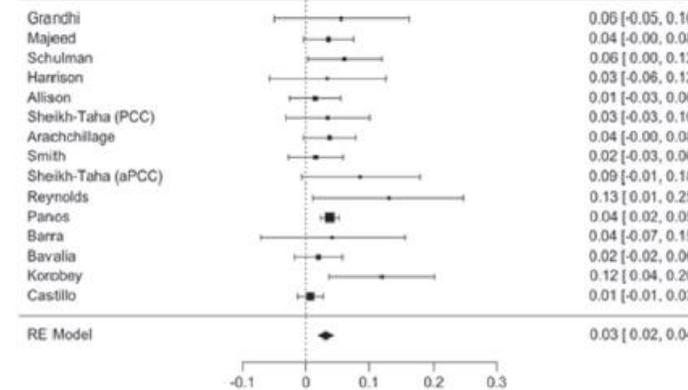


A1. Good hemostatic effectiveness in PCC studies. Pooled proportion is 0.77 (95% CI, 0.72-0.82). Heterogeneity between studies is 64.8%.

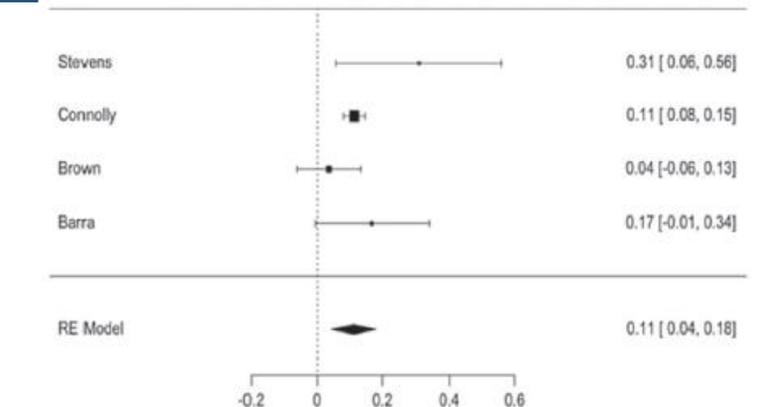


A2. Good hemostatic effectiveness in andexanet studies. Pooled proportion is 0.83 (95% CI, 0.79-0.87). Heterogeneity between studies is 0.0%.

**(B) Forest plot of the pooled proportions of patients with thromboembolic events.**



B1. Thromboembolic events in PCC studies. The pooled proportion of patients with thromboembolic events is 0.03 (95% CI, 0.02-0.04). Heterogeneity between studies is 18.7%.



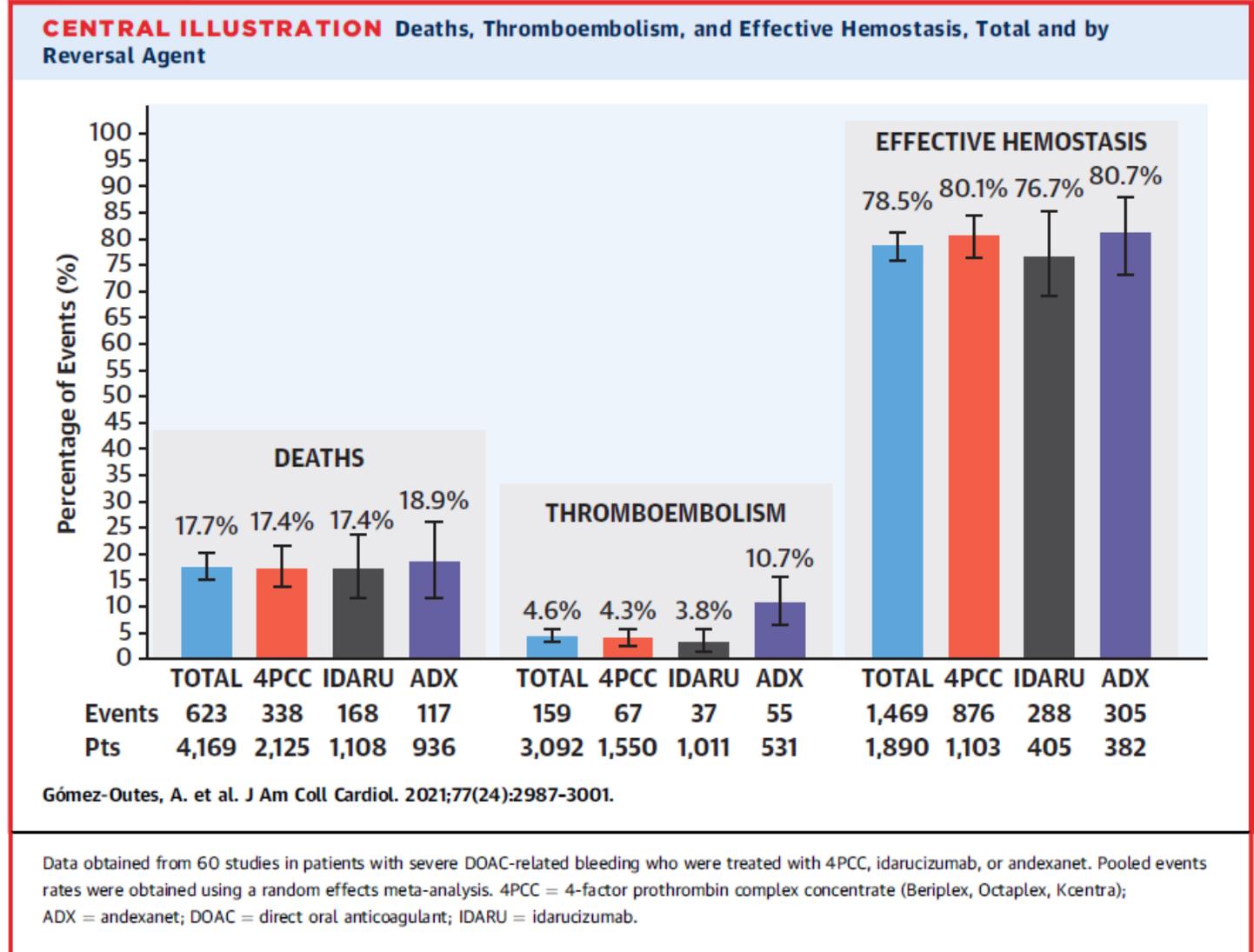
B2. Thromboembolic events in andexanet studies. The pooled proportion of patients with thromboembolic events is 0.11 (95% CI, 0.04-0.18). Heterogeneity between studies is 41.1%.



# Les CCP ne font-ils pas déjà bien? Deux méta-analyses

Gómez-Outes *J Am Coll Cardiol* 2021

- CCP, andexanet ou idarucizumab pour le traitement des hémorragies sévères liées aux AOD
- 60 études dont 47 rétrospectives, 4735 patients
  - CCP: 2688
  - Idarucizumab: 1111
  - Andexanet: 936
- Haut taux de décès, majoré quand hémostase non satisfaisante
- Reprise de l'anticoagulation à J11
- Taux de resaignement 13,2% dont 78% après la reprise de l'AC, 82% HIC

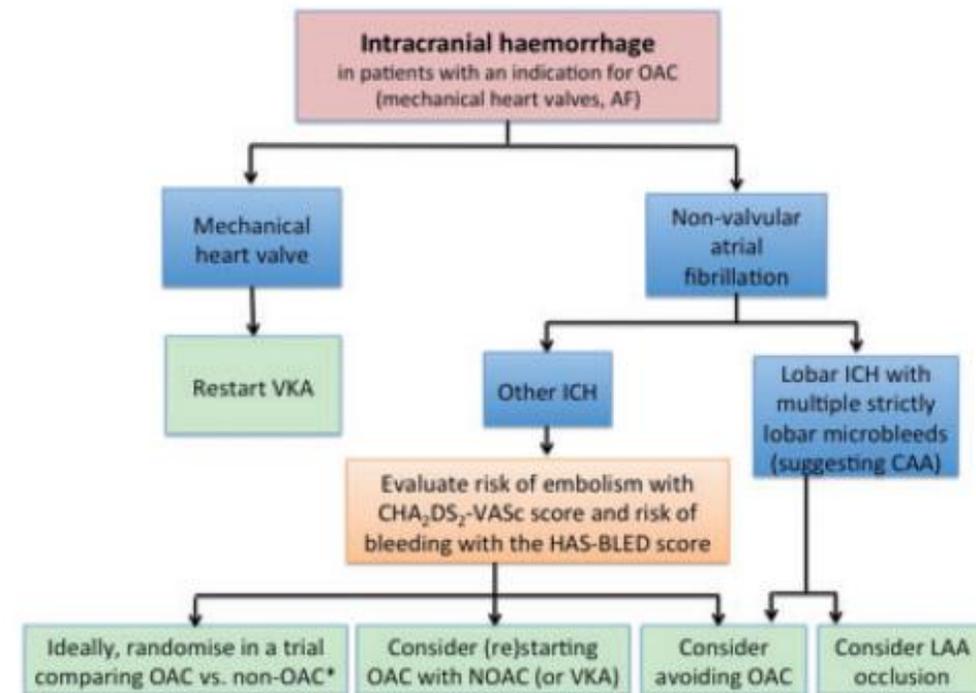


# Quand reprendre l'anticoagulation? Gestion du risque thrombotique

## Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis

- **Après saignement extra-crânien**, reprendre AC dès que le risque thrombotique lié à l'arrêt devient supérieur au risque de saignement, en général dans la 1<sup>ère</sup> semaine, en gardant à l'esprit que l'effet AC sera atteint plus vite avec les AOD qu'avec les AVK
- A la reprise d'un AOD, surveiller la fonction rénale
- Si un antidote a été utilisé (idarucizumab), reprendre le dabigatran dans les 3-4 jours, si le risque hémorragique le permet
- En cas de valve mécanique, surtout mitrale, l'arrêt des AVK est déconseillé

### • Après saignement intra-crânien



Discussion pluridisciplinaire



Thromboprophylaxie  
post-opératoire  
“Lève-toi et marche”



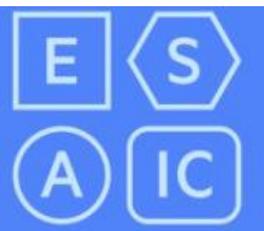
# La chirurgie urologique majeure

- SFAR 2005 puis 2011

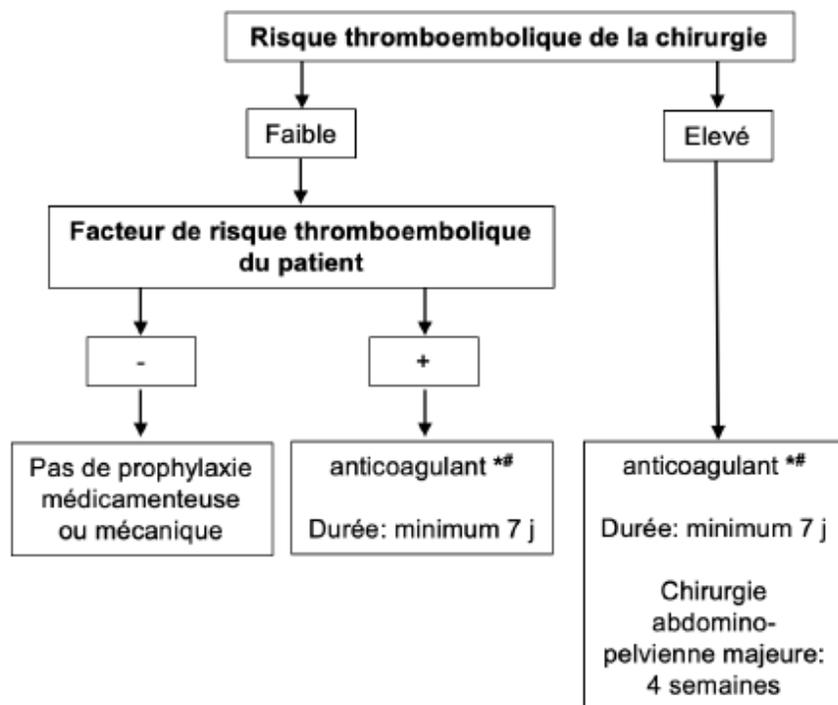
- Chirurgie du rein par voie ouverte (néphrectomie, cure de jonction, chirurgie de la lithiase)
- Chirurgie ouverte du bas appareil (prostate, vessie, cure d'incontinence)
- Transplantation rénale
- Curage ganglionnaire (pelvis et abdomen)

- ESA 2017

- Prophylaxie prolongée en cas de cancer (4 semaines) même en cas de procédure RAAC ou ambulatoire
- Intérêt de la CPI associée à la prophylaxie pharmacologique si risque très élevé
- Pas de spécificité pour la chirurgie robotique vs coelochirurgie



- Chirurgie mineure: risque d'EDEV < 1%
  - Hernie discale, laminectomie sur 1-2 niveaux
  - Prophylaxie systématique inutile en dehors d'un facteur de risque surajouté
- Chirurgie majeure: risque d'EDEV clinique entre 0,3 et 2,2%
  - Ostéosynthèse, laminectomies étendues
  - Risque rachis lombaire > rachis cervical
  - Prophylaxie recommandée



**Risque thromboembolique de la chirurgie**

**Faible** : Arthroscopie, ménisectomie, chirurgie du pied, ablation de matériel d'ostéosynthèse, chirurgie de paroi, varices, appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale, chirurgie mammaire esthétique, lifting ...

**Elevé** : plateau tibial, fracture du col, abdominoplastie, chirurgie abdominale majeure : foie, pancréas, côlon, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif...

**Facteurs de risque thromboembolique majeurs du patient**

- Antécédent personnel d'évènement thromboembolique veineux
- Thrombophilie majeure (déficit AT, prot C ou S, mut V homozygote ou II homozygote ou double hétérozygotes)
- Age >70 ans
- IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>
- Cancer actif (traitement au cours des 6 derniers mois)
- Insuffisance cardiaque ou respiratoire
- Contraception orale oestrogénique,
- Traitement hormonal par voie orale de la ménopause
- Déficit neurologique <1 mois (AVC, lésion médullaire)
- Post-partum (<2 mois)
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine (CICr) <30 ml/min)
- Traitement préopératoire par EPO

**Thromboprophylaxie de l'insuffisant rénal sévère (CICr <30 ml/min)**

- énoxaparine 2000 UI x 1/ SC si CICr de 15 à 30 ml/min
- tinzaparine 4500 UI x 1/j SC si CICr >20 ml/min
- si CICr <15 ml/min alors utiliser l'HNF

(Pas de fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, aspirine)

**Thromboprophylaxie de l'obèse d'IMC ≥40kg/m<sup>2</sup>**

**1/ chirurgie bariatrique** : CPI + HBPM SC 2x3000 à 2x6000 UI ( risque hémorragique potentiellement augmenté pour 2x6000 UI) ou dose unique majorée ou ajustée sur le poids maigre. Durée minimale 10 jours.

**2/ chirurgie non bariatrique** : suggestion HBPM SC 2x3000 à 2x4000 UI + durée selon chirurgie

Dans tous les cas : déambulation précoce et hydratation optimale

\* En chirurgie programmée les anticoagulants sont débutés en post-opératoire

# En cas de risque thromboembolique très élevé, associer anticoagulant et compression pneumatique intermittente (CPI)

Il n'y a pas d'indication à la contention élastique graduée sauf si insuffisance veineuse symptomatique

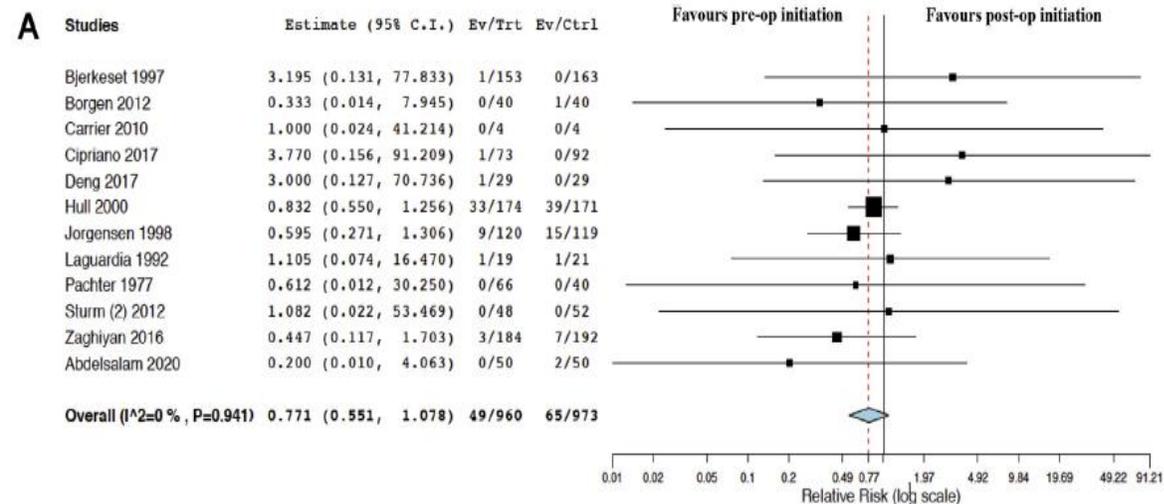
# Timing of Perioperative Pharmacologic Thromboprophylaxis Initiation and its Effect on Venous Thromboembolism and Bleeding Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis

*J Am Coll Cardiol* 2021; 233: 619-631

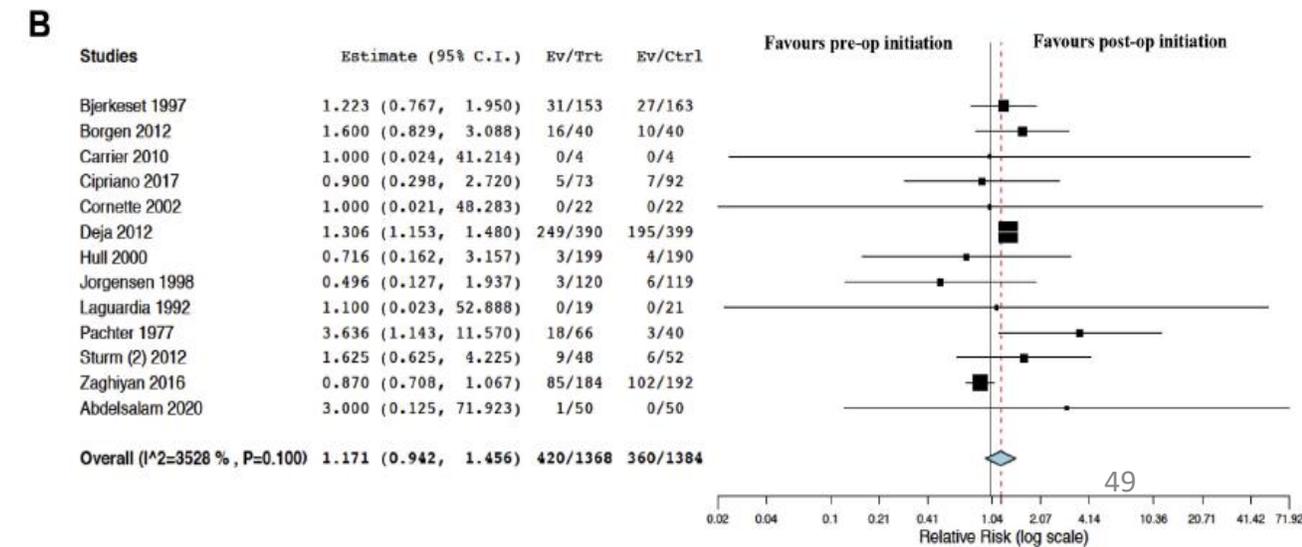
Kristen McAlpine, MD, FRCSC, Rodney H Breau, MD, MSc, FRCSC, Paulo Werlang, MD, Marc Carrier, MD, FRCPC, Gregoire Le Gal, MD, PhD, Dean A Fergusson, PhD, MHA, Risa Shorr, MLS, Ilias Cagiannos, MD, FRCSC, Christopher Morash, MD, FRCSC, Luke T Lavallée, MDCM, MSc, FRCSC

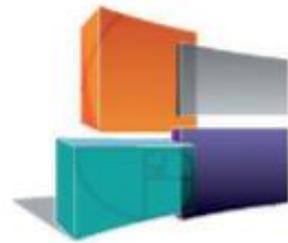
- 22 essais, 17124 patients
- Chirurgie orthopédique, cardiaque, abdomino-pelvienne, thoracique, sénologique
- HBPM, AVK, Aspirine, HNF

## Thrombose



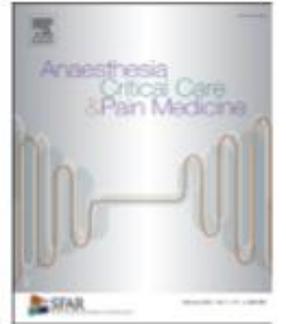
## Saignement





# SFAR

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation



## Guidelines

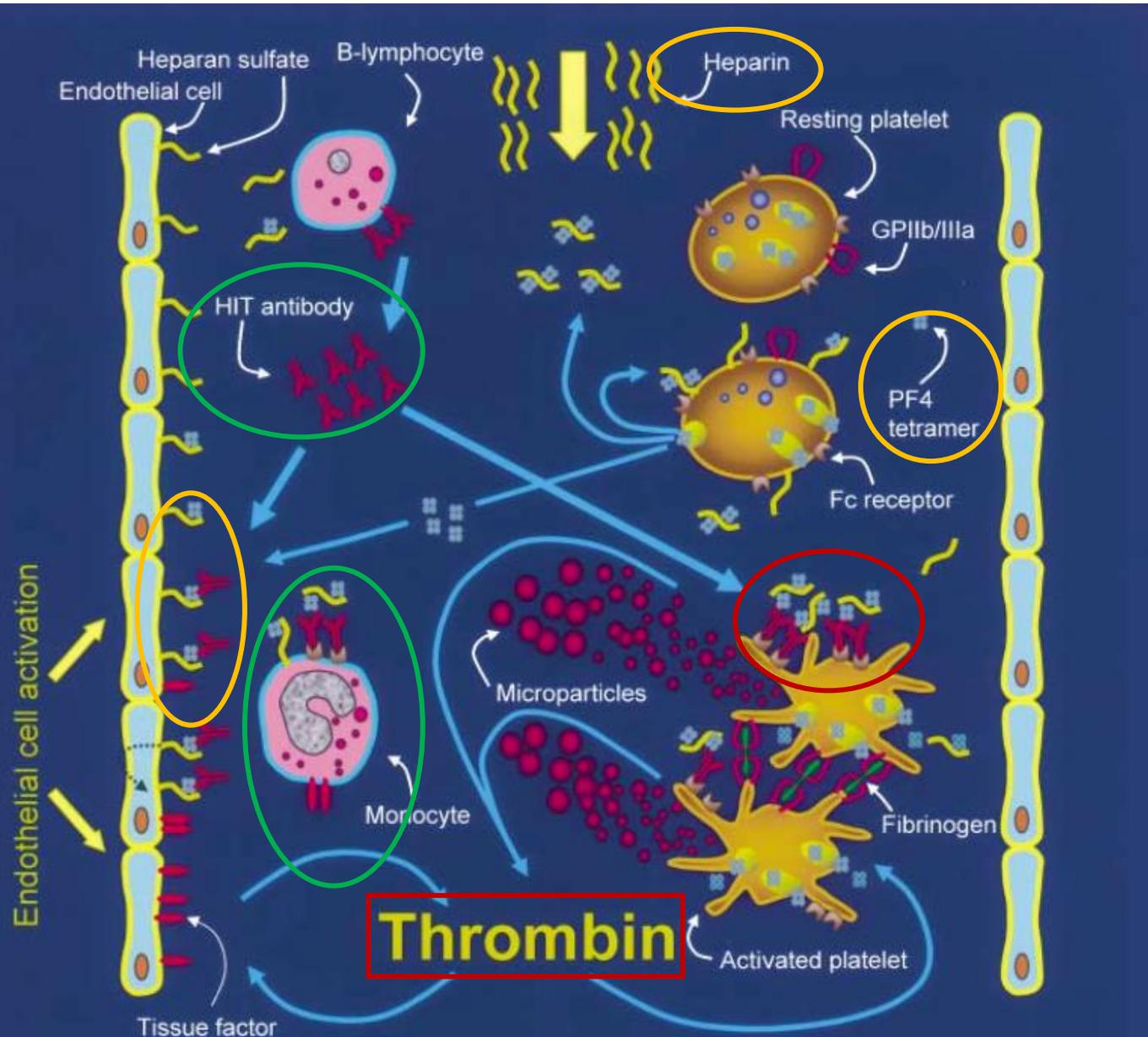
### Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia<sup>☆</sup>

Yves Gruel<sup>a</sup>, Emmanuel De Maistre<sup>b</sup>, Claire Pouplard<sup>c</sup>, François Mullier<sup>d</sup>, Sophie Susen<sup>e,f</sup>,  
Stéphanie Rouillet<sup>g,h,i</sup>, Normand Blais<sup>j</sup>, Grégoire Le Gal<sup>k,l</sup>, André Vincentelli<sup>m</sup>,  
Dominique Lasne<sup>n,o</sup>, Thomas Lecompte<sup>p</sup>, Pierre Albaladejo<sup>q</sup>, Anne Godier<sup>r,\*</sup>,  
Members of the French Working Group on Perioperative Haemostasis  
(Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire [GIHP])

<sup>☆</sup> Proposal from the French Working on Perioperative Haemostasis (Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire [GIHP]) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose [GFHT]), in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société française d'anesthésie et de réanimation [SFAR]).



# Physiopathologie de la TIH



Warkentin *Br J Haematol* 2003

1. **Héparine**: glycosaminoglycane; **PF4**: chémokine de 70 AA, groupée en tétramère, stockée dans les granules  $\alpha$ . Résidus Lys et Arg  $\rightarrow$  cercle de charges positives, interface avec l'héparine

2. Réponse immune: IgG dirigés contre de multiples néo-épitopes

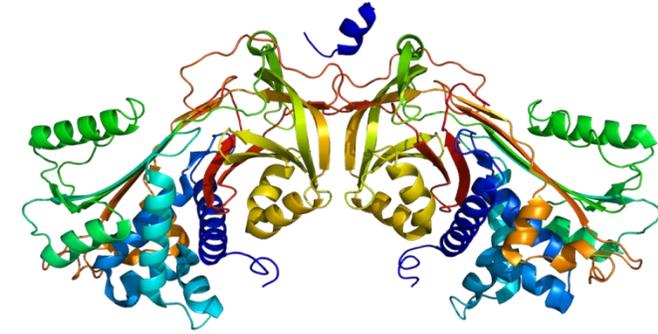
3. Formation de complexes PF4/héparine/IgG à la surface des plaquettes. Liaison Fc IgG-récepteurs plaquettaires Fc $\gamma$ 11a  $\rightarrow$  activation plaquettaire et génération de microparticules

4. PF4 se lie aussi à l'héparane sulfate des CE  $\rightarrow$  activation et expression de FT

5. Liaison des complexes immuns PF4/héparine/IgG aux monocytes  $\rightarrow$  expression de FT sur ces cellules

6. Génération de thrombine

# Considérations générales



- Deux types de thrombopénie sous héparine
  - Type 1: bénigne, d'origine non-immune, d'installation rapide, sans complication thrombotique et de résolution spontanée, même si héparine poursuivie
  - Type 2: grave, souvent chute modérée des plaquettes, d'installation retardée, d'origine immune, potentiellement grave car associée à des complications thrombotiques = **TIH**
- Diagnostic difficile
- Confirmation biologique indispensable
- Suspension du traitement par héparine en attendant les résultats

# Stades de la TIH

## TIH aiguë

- Récente, < 1 mois
- Ac anti-PF4 présents
- Risque thrombotique majeur

## TIH sub-aiguë

- Date de 1 à 3 mois
- Ac anti-PF4 présents mais à un titre bas

## Antécédent de TIH

- > 3 mois
- Ac anti-PF4 le plus souvent indétectables

# Niveaux de risque de survenue d'une TIH

## Risque bas <0,1%

- HBPM en médecine (hors cancer), obstétrique (hors césarienne ou chirurgie), traumatisme mineur
- Fondaparinux
- HNF en injection unique (chirurgie vasculaire)
- HNF ou HBPM > 1 mois

## Risque intermédiaire 0,1-1%

- HNF préventive en médecine ou obstétrique
- HBPM préventive et cancer ou traumatisme sévère
- HBPM en post-opératoire (dont chirurgie cardiaque)

## Risque élevé >1%

- HNF préventive en chirurgie (dont les assistances) ou EER
- HNF curative en médecine, chirurgie ou obstétrique

### 1<sup>er</sup> moyen de prévention de la TIH:

- Vérifier l'indication de l'anticoagulation
- Privilégier une HBPM dès que possible

# Quel monitoring de la numération plaquettaire pour détecter la TIH?

**Numération de référence** avant le début du traitement ou dès que possible après la première injection (avant J4)

**Risque bas <0,1%**

- Pas de contrôle systématique de la numération plaquettaire

**Risque intermédiaire 0,1-1%**

- Contrôle 1 à 2 fois par semaine de J4 à J14  
- Puis 1 fois par semaine pendant 1 mois

**Risque élevé >1%**

- Contrôle 2 à 3 fois par semaine de J4 à J14  
- Puis 1 fois par semaine pendant 1 mois

**Numération plaquettaire en cas d'évènement clinique inattendu:** apparition ou aggravation d'une thrombose artérielle ou veineuse, nécrose cutanée ou réaction inhabituelle après l'injection d'héparine

# Démarche diagnostique (1): définir la probabilité clinique: **score des 4T**

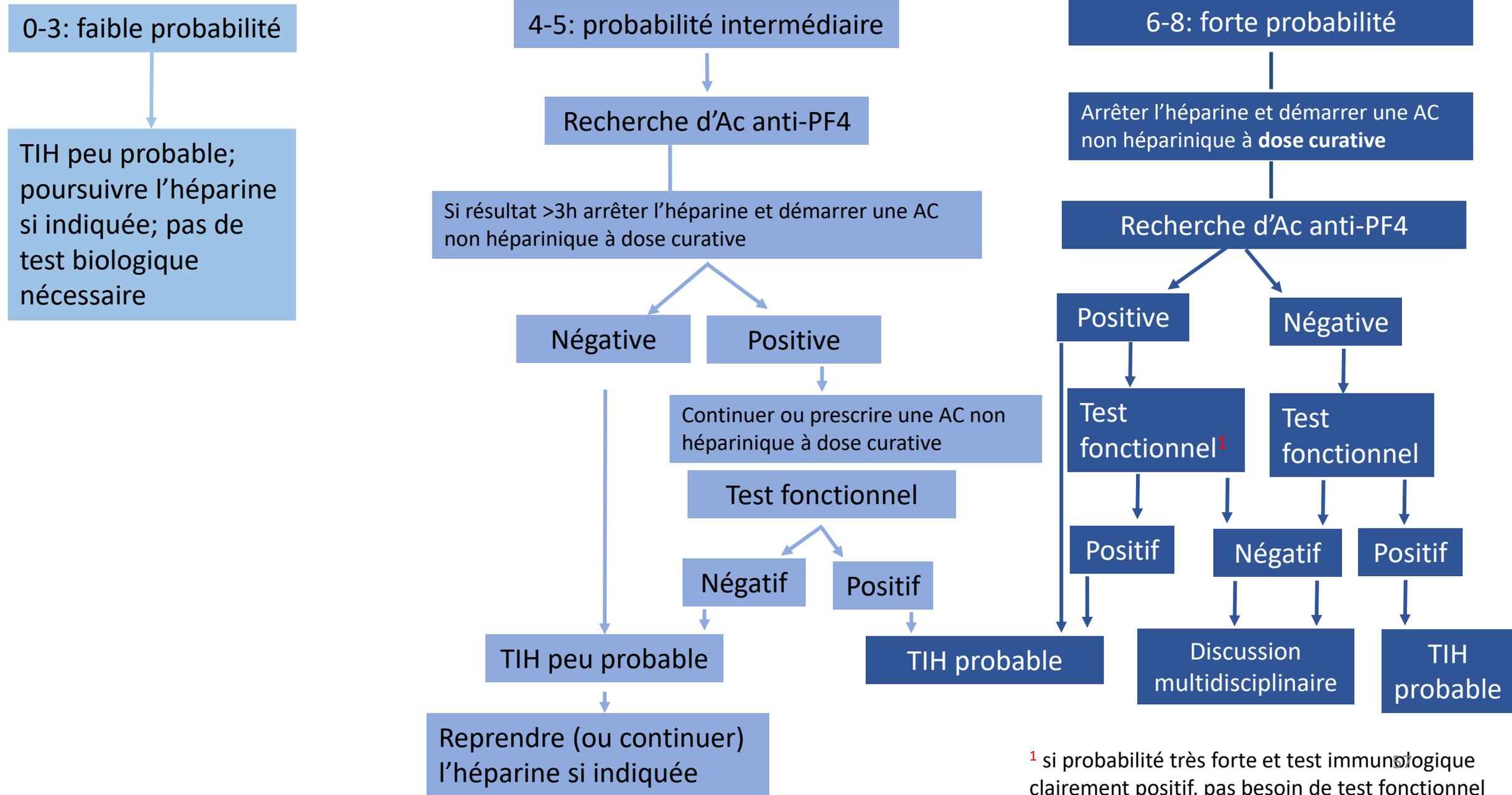
**Thrombopénie:** définit le % de la chute des plaquettes



Chute <b>&gt;50%</b> <u>et</u> pas de chirurgie dans les 3j précédents <u>et</u> nadir $\geq$ <b>20 G/L</b>	<b>2</b>
Chute <b>&gt;50%</b> mais chirurgie dans les 3 jours précédents <u>ou</u> chute <b>entre 30 et 50%</b> <u>ou</u> nadir entre <b>10 et 19 G/L</b>	<b>1</b>
Chute <b>&lt;30%</b> <u>ou</u> nadir <b>&lt;10 G/L</b>	<b>0</b>

**Cas particulier de la chirurgie cardiaque:** analyse de l'évolution de la numération plaquettaire avec profil biphasique, équivalent à un score 4T  $\geq$ 6. Difficultés également en soins critiques. **Collaboration clinico-biologique +++**

# Démarche diagnostique (2): selon le résultat du score des 4T



# Quelle anticoagulation à la phase aiguë de la TIH?

	<b>Danaparoïde</b>	<b>Bivalirudine</b>	<b>Argatroban</b>	<b>Fondaparinux</b>	<b>AOD</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	Inhibiteur indirect du FXa (FIIa)	Inhibiteur direct de la thrombine	Inhibiteur direct de la thrombine	inhibiteur indirect du FXa	Inhibiteurs direct de FIIa ou FXa
<b>Voie d'administration</b>	IV (SC)	IV	IV	SC	PO
<b>Élimination</b>	Rénale	Enzymatique	Hépatobiliaire	Rénale	+/- Rénale
<b>Demi-vie</b>	24 h	25 min	40-50 min	17-24 h	5-12 h
<b>Monitoring biologique</b>	Adaptation à anti-Xa spécifique du danaparoïde activité : 0,5-0,8 unités/ml	Adaptation au TCA 1,5-2,5 x témoin	Adaptation au TCA 1,5-3,0 x témoin  (ECT / TT dilué: 0,5-1,5 µg/ml)   Effet sur l'INR	Aucun	Aucun
<b>Antidote</b>	0	0	0	0	+/-

**Toujours à dose curative:** la TIH est une pathologie thrombotique. Si la thrombose clinique n'est pas encore là, elle ne va pas tarder à survenir.

# Et les AVK?

- Introduit quand les plaquettes sont  $>150$  G/L
- Action sur la protéine S avant celle sur les facteurs II-VII-IX-X; risque d'aggravation de la thrombose
- Effet de l'argatroban sur l'INR; spécificités du relais

# En cas de TIH aiguë

1. Pour le patient stable, sans IR ni IHC ni risque de saignement, tous les AC non hépariniques peuvent être prescrits; privilégier la simplicité d'utilisation du **fondaparinux** et des **AOD** en 1<sup>ère</sup> intention ou après danaparoïde ou argatroban
2. Pour le patient instable ou à risque de saignement ou en USC privilégier un **anticoagulant injectable à demi-vie courte** (argatroban ou bivalirudine), avec un monitoring biologique strict
3. **Si TIH sévère argatroban ou bivalirudine injectable**
4. Si Clcréat <30 ml/min seul l'**argatroban** est utilisable
5. Si Child-Pugh C: **bivalirudine, danaparoïde ou fondaparinux**

# Durée du traitement anticoagulant après une TIH

- Au moins 4 semaines en cas de thrombopénie isolée
- 3 à 6 mois si évènement thrombotique associé

# Comment gérer une chirurgie dans le contexte de TIH?

- Décaler si possible toute chirurgie au-delà du 1<sup>er</sup> mois post-TIH
- Concertation pluridisciplinaire
- En post-opératoire, si une anticoagulation est nécessaire et que le risque hémorragique est contrôlé, privilégier fondaparinux, AVK ou AOD
- Si anticoagulation nécessaire en per opératoire: rechercher en préopératoire les Ac anti-PF4: s'ils sont absents l'héparine peropératoire est possible; sinon utiliser un autre AC

# Cas de la chirurgie cardiaque

- En cas d'antécédent de TIH toujours rechercher les Ac anti-PF4
- Si TIH <3 mois protocole multidisciplinaire
- TIH aiguë ou sub-aiguë avec titre d'Ac >1 DO
  - Association d'un AAP IV (tirofiban ou cangrélor) et de l'HNF
  - Ou argatroban ou bivalirudine

# Principes de prévention de la TIH

## • Prévention primaire

- Prescrire l'héparine dans ses indications validées
- Préférer les AC oraux ou les HBPM et éviter autant que possible l'HNF
- Limiter la durée du traitement héparinique (<4-5 j) et envisager un relais par AC oral

## • Prévention secondaire

- Carte ou certificat attestant la survenue d'une TIH
- Toujours rechercher la présence d'Ac anti-PF4 avant toute nouvelle exposition à l'héparine
- Préférer un AC oral ou le fondaparinux quand une anticoagulation est indiquée. Sinon utiliser le danaparoïde ou l'argatroban

# Conclusion

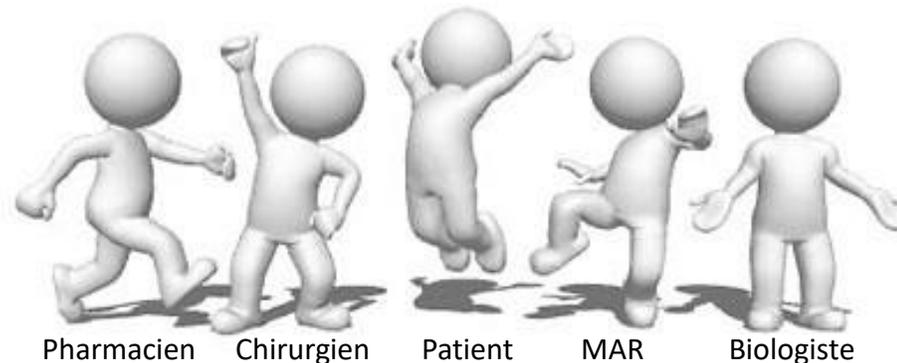
Consultation  
d'anesthésie

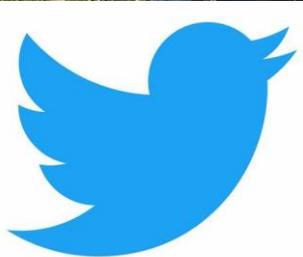
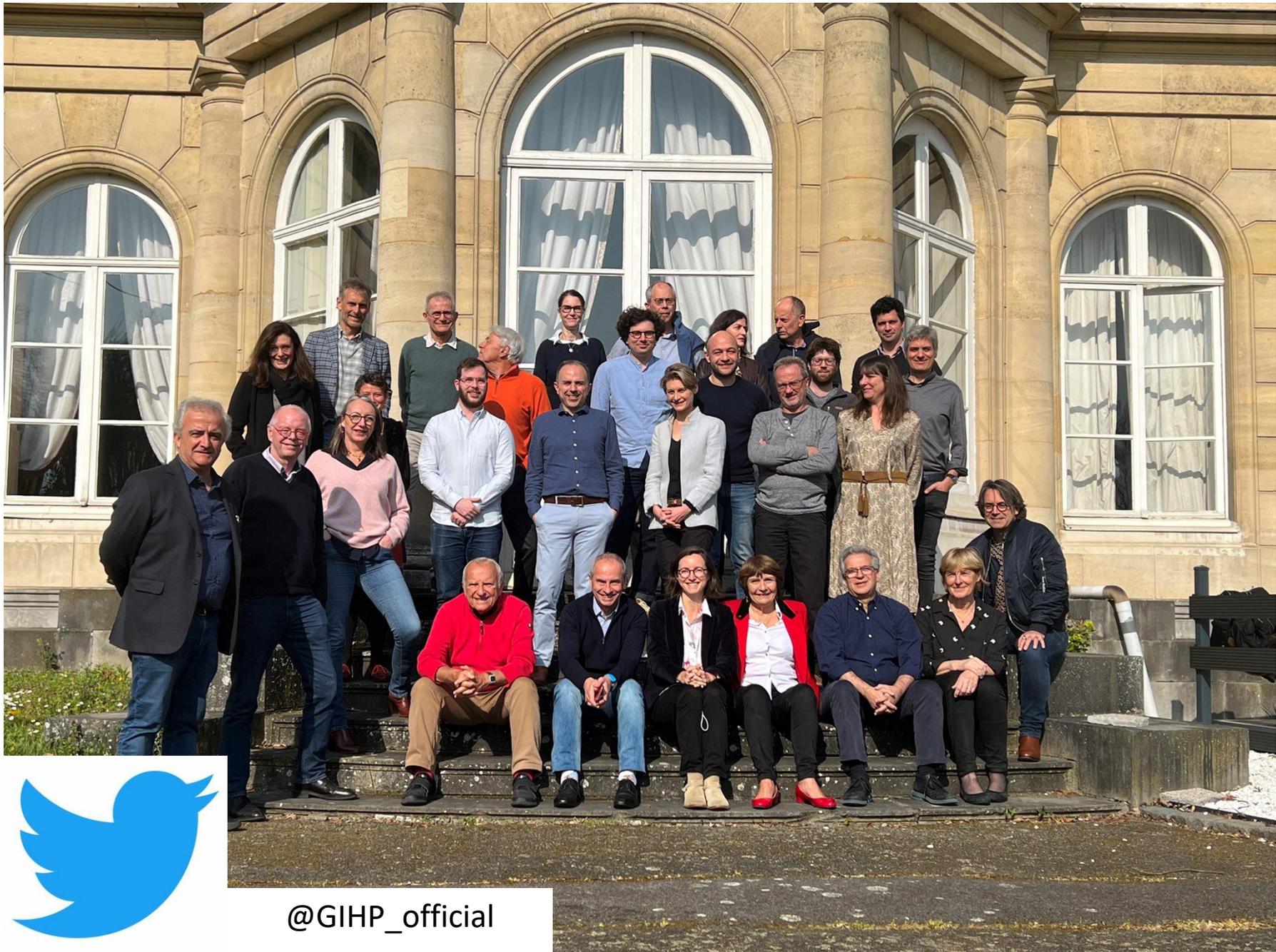
Visite pré-  
anesthésique

Au bloc  
opératoire

Période  
post-opératoire

- Gestion des AAP et AC en périopératoire
- Spécificités de l'urologie et de la chirurgie du rachis
- Toujours se poser la question de la reprise des traitements antérieurs
- Thromboprophylaxie
- Surveillance de la numération plaquettaire





@GIHP\_official