

Hospices civils de Lyon	Procédures Médicales	V 2.0
Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire et/ou dans le cadre de complications hémorragiques		

Rédaction C. Bernet, Y. Dargaud (GEMMAT), JS. David, B. Floccard (GEMMAT), C. Paillet, V. Piriou <u>Date 19/12/2016</u>	Validation B. Hengy, A. Zadam, L. Derex, P. Feugier PY. Petit, K. Tazarourte, M. Valentin-Gerfaud, (GEMMAT) F. Aubrun (Collège d'Anesthésie) V. Piriou, L. Juillard, C. Paillet (COMEDIMS)
---	---

Contenu

1. GENERALITES	2
1.1. Contexte	2
1.2. Pharmacologie et utilisation pratique des AOD.....	4
1.3. Tests biologiques disponibles.....	6
1.3.1. Modalités de prélèvement et d'envoi du bilan initial.....	6
1.3.2. Tests de détection qualitatifs rapides de l'AOD.....	7
1.3.3. Dosages spécifiques.....	7
1.3.4. Autres examens biologiques, suivi, organisation des prélèvements.....	8
1.4. Moyens de réversion	9
1.4.1. Antidotes.....	9
1.4.2. Antagonisation par concentrés de facteurs procoagulants	9
1.4.3. Epuration du médicament	10
1.5. Mesures non spécifiques.....	Erreur ! Signet non défini.
2. CONDUITES PRATIQUES	11
2.1. Chirurgie réglée.....	11
2.1.1. Chirurgies ou actes invasifs programmés à faible risque hémorragique	11
2.1.2. Chirurgies ou actes invasifs programmés à risque hémorragique élevé ou modéré.....	13
2.1.3. Protocole A : chirurgie réglée	Erreur ! Signet non défini.
2.2. Chirurgie semi-urgente.....	15
2.2.1. Définition.....	15
2.2.2. Conduite à tenir	15
2.2.3. Protocole B : chirurgie semi-urgente	16
2.3. Chirurgie urgente.....	17
2.3.1. Définition.....	17
2.3.2. Conduite à tenir	17
2.3.3. Protocole C : chirurgie urgente.....	19
2.3.4. Définition.....	20
2.3.5. Conduite à tenir	20
2.3.6. Protocole D : hémorragie grave	21
2.4. Accident ischémique cérébral sous AOD.....	22
3. ANNEXES	23
3.1. ANNEXE 1 : Risque hémorragique des actes invasifs en rhumatologie	23
3.2. ANNEXE 2 : critères de gravité d'une hémorragie (définition HAS 2008)	24
3.3. ANNEXE 3 : Antagonisation par Idarucizumab.....	25
3.7. ANNEXE 4 : Protocoles d'antagonisation par CCP	26
3.4.1. En cas d'indication d'antagonisation (voir conduites pratiques) en première intention :	26
3.4.2. En cas d'inefficacité clinique,	26
3.5. ANNEXE 5 : Protocole de dialyse pour épuration du dabigatran.....	27

Hospices civils de Lyon	Procédures Médicales	V 2.0
Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire et/ou dans le cadre de complications hémorragiques		

1. GENERALITES

1.1. Contexte

Les **anticoagulants oraux directs** (AOD), anti-IIa ou anti-Xa, ont été développés pour constituer des thérapeutiques alternatives aux anti-vitamines K (AVK) dans certaines indications. Les trois molécules disponibles sur le marché français ont l'AMM pour les indications suivantes (Décembre 2016) :

Indications	Médicaments ayant l'AMM pour cette indication
Thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique majeure (PTH et PTG)	Pradaxa (Dabigatran) Xarelto (Rivaroxaban) Eliquis (Apixaban)
Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque	Pradaxa (Dabigatran) Xarelto (Rivaroxaban) Eliquis (Apixaban)
Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences	Xarelto (Rivaroxaban) Eliquis (Apixaban)

Les AOD nécessitent, comme les autres anticoagulants, des précautions particulières chez les patients qui doivent bénéficier d'un geste chirurgical ou qui présentent une complication hémorragique en raison de :

- **Un risque hémorragique significatif**
Les AOD ont été développés pour permettre un traitement sans contrôle biologique et sans ajustement de dose (en dehors de l'IR) ce qui leur confère un avantage au regard des AVK. Les résultats des études cliniques ont rapporté un risque hémorragique global inférieur à celui des AVK. Cependant l'incidence des hémorragies spontanées qualifiées de majeures au cours des essais reste significative. Le risque hémorragique aux doses recommandées doit donc être considéré comme significatif et doit donc être pris en compte en cas de chirurgie ou d'actes invasifs
- **L'absence d'antidote spécifique** disponible actuellement pour les anti-Xa (rivaroxaban, apixaban)
- **Les limitations liées aux solutions de réversion disponibles :**

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

- **Les agents d'antagonisation non spécifiques** : les concentrés de complexes prothrombiques activés ou non activés.
- Les **techniques d'épuration plasmatique** peuvent à titre exceptionnel représenter un traitement de recours (dialyse pour le dabigatran, charbon actif pour le rivaroxaban).
- **L'importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle**
- **L'absence d'un test biologique de surveillance, simple, standardisé et accessible à tous les laboratoires non spécialisés.**

Dans ce contexte, un objectif de sécurité à atteindre doit être défini en situation de chirurgie ou d'acte invasif programmé ou en urgence ainsi qu'en cas de complications hémorragiques sous AOD.

Les Hospices Civils de Lyon ont ainsi décidé de mettre en place des protocoles pour :

- **La meilleure gestion péri-opératoire possible de ces molécules vis-à-vis des risques hémorragique et thrombotique en chirurgie programmée ou en urgence.**

Dans ce contexte, une stratégie biologique basée sur deux étapes a été mise en place et repose sur :

- **Des tests qualitatifs non spécifiques permettant ou non d'exclure la présence du médicament.** Ils sont réalisés en urgence sur chaque groupement hospitalier
- **Des dosages spécifiques de concentration des médicaments.** Ils sont réalisés **dans un délai minimum d'environ une heure** après réception dans le laboratoire local, **sur un site centralisé, le laboratoire d'hématologie du GHE.** L'indication est portée en fonction du contexte clinique et des résultats des tests qualitatifs de première intention.
- **La réversion de l'effet anticoagulant de ces médicaments dans le contexte d'hémorragie grave**

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

1.2. *Pharmacologie et utilisation pratique des AOD*

	Dabigatran etexilate (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Cible	IIa	Xa	Xa
Prodrogue	Oui	Non	Non
Catabolisme CYP450 3A4	0	66 %	50 %
Temps pour pic (h)	1,5	3	3
Biodisponibilité	6,5 %	90 %	65 %
Demi-Vie (h)	14 - 17	7 - 11	9 – 15
Élimination Biliaire	20 %	35 %	75 %
Élimination rénale Fraction active éliminée	80 % 80 %	66 % 33 %	25 % 12,5 %

Hospices civils de Lyon	Procédures Médicales	V 2.0
Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire et/ou dans le cadre de complications hémorragiques		

Indications	Dabigatran		Rivaroxaban				Apixaban			
	Orthopédie	FA	Orthopédie	FA	Traitement TVP-EP	Prévention récursive TVP EP	Orthopédie	FA	Traitement TVP-EP	Prévention récursive TVP-EP
Dosage (mg)	75-110	110-150	10	15-20	15-20	20	2,5	2,5-5	2,5 - 5	2,5
Nombre de prise /jour	1	2	1	1	15mgx2/j pendant 21j puis 20mg/j (2 puis 1)	1	2	2	10mgx2/j pendant 7j puis 5mgx2/j (2)	2
Dose (mg) /prise										
CL > 50mL/min	220	110 ou 150*	10	20	15 puis 20	20	2,5	5	10 puis 5	5
30 < CL < 50mL/min	150	110 ou 150*	10	15	15 puis 20	20	2,5	5	10 puis 5	5
15 < CL < 30mL/min	CI	CI	10 (avec prudence)	15 (avec prudence)	15 puis 20	20	2,5 (avec prudence)	2,5	5 (avec prudence)	5 (Avec prudence)
CL < 15mL/min	CI	CI	CI	CI	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé
Délai instauration après la chirurgie (h)	1 à 4		6 à 10				12 à 24			
Durée (jour)	10 ou 28-35	Long cours	14 ou 35	Long cours	> 3 mois	Long cours	10-14 ou 32-38	Long cours		Long cours

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

1.3. Tests biologiques disponibles.

En fonction de l'urgence et de la gravité, les mesures spécifiques à cette situation comportent la mise en œuvre – ou non – des tests biologiques et des protocoles de réversion.

1.3.1. Modalités de prélèvement et d'envoi du bilan initial.


Les prélèvements doivent être réalisés avant tout traitement de réversion par Idarucizumab ou par concentré de facteurs procoagulants (CCP). Ils sont adressés aux laboratoires de chaque groupement hospitalier.


- Prélever 2 tubes citratés de 5 mL (bouchon bleu),
- Le médecin prescripteur remplit la fiche spécifique de renseignements médicaux urgences AOD (cf. Biobook)

Hospices civils de Lyon	Procédures Médicales	V 2.0
Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire et/ou dans le cadre de complications hémorragiques		

1.3.2. Tests de détection qualitatifs rapides de l'AOD.

- Disponibles en urgence sur **chaque groupement hospitalier**
- **Délai d'obtention d'environ 30 mn** après réception des tubes par le laboratoire d'hémostase
- **Tests de coagulation standard (TP, TCA)**
- Attention le TP n'est pas sensible à l'apixaban (Eliquis) alors qu'il est sensible au rivaroxaban (Xarelto).
Ainsi, un TP et un TCA dans les limites des valeurs de référence (TP \geq 70% et TCA \leq 1,20), peuvent correspondre à des concentrations thérapeutiques d'apixaban (Eliquis) de l'ordre de 100 à 200 ng/mL. **Pour l'apixaban, demander systématiquement l'activité anti-Xa HBPM**
- Accompagnés de tests qualitatifs pour les AOD :
 - **Temps de thrombine si AOD anti-IIa**
 - **Héparinémie bas poids moléculaire (activité anti-Xa HBPM) si AOD anti-Xa**

AOD absent si :	Ratio TCA \leq 1,2 ET TP \geq 80 % <ul style="list-style-type: none"> ○ ET Temps de thrombine normal si AOD anti-IIa ○ ET aXa HBPM \leq 0,10 UI/mL si AOD anti-Xa
Implications : 	Dosage de l'AOD inutile Mesures thérapeutiques spécifiques (concentrés, épuration ...) inutiles

AOD présent si :	Ratio TCA $>$ 1,2 OU TP $<$ 80 % <ul style="list-style-type: none"> ○ OU Temps de thrombine allongé si AOD anti-IIa ○ OU aXa HBPM $>$ 0,10 UI/mL si AOD anti-Xa
Implications : 	Dosage de l'AOD indiqué selon contexte clinique Mesures thérapeutiques spécifiques indiquées selon contexte clinique

1.3.3. Dosages spécifiques.

- Disponibles aux HCL, ils sont transmis par le laboratoire du groupement hospitalier d'hébergement du patient au **laboratoire d'hématologie du groupement hospitalier Est**
- **Délai d'obtention $>$ 1h15**
- Les résultats sont rendus en ng/mL
Une concentration \leq 30 ng/mL implique l'absence du médicament à un niveau détectable
Anti-Xa spécifique pour rivaroxaban
Temps de thrombine dilué (Hémoclot) pour dabigatran.

Hospices civils de Lyon	Procédures Médicales	V 2.0
Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire et/ou dans le cadre de complications hémorragiques		

1.3.4. Autres examens biologiques, suivi, organisation des prélèvements.

1.3.4.1. En complément des examens d'hémostase prévus sur le bilan initial,

Les prélèvements et examens suivants doivent être envisagés :

- Le dosage de la créatinine et le calcul de la clairance selon la formule de Cockroft.
- L'ensemble des examens prévus pour la prise en charge habituelle des patients.

1.3.4.2. Suivi de l'hémostase des patients après le prélèvement initial :

- En cas d'administration d'Idarucizumab ou de concentrés de facteurs procoagulants, prévoir le prélèvement d'1 tube citraté de 5 mL (bouchon bleu) pour bilan de coagulation :
 - Avant perfusion si le délai par rapport au bilan initial est supérieur à 2 heures.
 - Après la fin de la perfusion dans tous les cas.
- En cas d'indication de mesure de la décroissance de l'activité anticoagulante, (chirurgie semi-urgente, par exemple) un prélèvement de deux tubes citratés 5 mL doit être réalisé toutes les 12h ou 24 heures, ou de façon ponctuelle, en fonction de la situation clinique, en accord avec le biologiste qui est prévenu.
- Dans tous ces cas, chaque prélèvement d'hémostase doit être accompagné de la demande d'actes standards d'examen d'hémostase, et de la fiche de renseignements (cf. Biobook).

Hospices civils de Lyon	Procédures Médicales	V 2.0
Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire et/ou dans le cadre de complications hémorragiques		

1.4. Moyens de réversion

Les stratégies de réversion médicamenteuse ne doivent être appliquées que lorsque les stratégies d'hémostase chirurgicale ou mécanique sont initiées. L'injection d'acide tranexamique doit être systématiquement envisagée.

1.4.1. Antidotes

Des antidotes sont actuellement en cours d'évaluation pour les AOD anti-Xa (Andexanet alpha, phase III). Un seul est actuellement commercialisé en France et disponible, l'Idarucizumab, qui antagonise les anti-IIa.

PRAXBIND® (Idarucizumab) **est un agent de neutralisation spécifique de l'effet anticoagulant du dabigatran**. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui a l'AMM chez les adultes traités par le dabigatran etexilate quand une neutralisation rapide de ses effets anticoagulants est requise pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes, ou en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital (avis HAS : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2635757/fr/praxbind-idarucizumab-antidote-du-dabigatran / N Engl J Med 2015;373:511-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1502000).

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact direct de PRAXBIND en termes de morbi-mortalité par rapport aux traitements symptomatiques actuels.

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier. Il est commercialisé par les laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM.

Contrairement aux concentrés de facteurs procoagulants, l'Idarucizumab n'a pas d'effet pro-coagulant en cas de réversion. Le coût d'un traitement par Idarucizumab est similaire à celui par CCP.

Les modalités pratiques de prescription et d'administration figurent dans l'annexe 3.

1.4.2. Antagonisation par concentrés de facteurs procoagulants

- Les orientations indiquées ici relèvent de propositions nationales (GEHT, GIHP) et sont basées sur des données issues d'études biologiques in vitro et ex vivo ou expérimentales
- Il n'existe actuellement aucune preuve de l'efficacité de ces propositions en clinique humaine
- Pour les patients sous anti-Xa directs, elle repose sur le **CCP (concentré de complexe prothrombique (Octaplex®))**, en première intention. Le FEIBA doit être réservé à des cas très particuliers, et ne doit être administré sans avis spécialisé d'Hémostase. Le rFVIIa (Novoseven®), qui avait autrefois été recommandé, ne doit plus être utilisé dans cette indication.
- **Pour les patients sous dabigatran, l'Idarucizumab doit être utilisé aux HCL en première intention**
- Les modalités pratiques figurent dans l'annexe 3 et 4.

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

1.4.3. Épuration du médicament

- **Dialyse** pour le dabigatran, en situation grave : voir annexe 5, protocole de dialyse
- **Charbon activé** pour les anti-Xa (si prise datant de moins de 8 heures), utile éventuellement pour accélérer la décroissance du médicament (chirurgie urgente différable, par exemple).

Hospices civils de Lyon	Procédures Médicales	V 2.0
Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire et/ou dans le cadre de complications hémorragiques		

2. CONDUITES PRATIQUES

Protocole discuté et écrit d'après les propositions et réactualisations du GIHP et de la société européenne de cardiologie (ESC) :

http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Reactualisation_GIHP_AOD_actes_programmes_septembre2015.pdf

http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/nouvelles_propositions_GIHP_urgences_dabigatran_septembre2016.pdf

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; Advisors: Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J.* 2016 Jun 9. pii: ehw058.

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015 Oct;17(10):1467-507

2.1. **Chirurgie réglée – Protocole A**

(cf. Annexes 2, 3 et 4 : documents d'aide à la prescription, à archiver dans le dossier du patient et à remettre au patient)

Les recommandations actuelles préconisent de raccourcir la date d'interruption des AOD afin de ne pas faire de relai par HBPM/HNF et d'éviter ainsi toute période d'instabilité.

2.1.1. **Chirurgies ou actes invasifs programmés à faible risque hémorragique**

2.1.1.1. **Définition**

Actes pour lesquels si une hémorragie survient, elle sera de faible abondance, non critique par sa localisation et/ou facilement contrôlable par des mesures simples d'hémostase mécanique.

Situations dans lesquelles les AOD (ou les AVK) n'auraient pas été interrompus (en l'absence de surdosage).

Ces situations concernent :

- La chirurgie cutanée
- La chirurgie de la cataracte
- Les actes de rhumatologie à faible risque hémorragique (cf. Annexe 1)
- Certains actes de chirurgie buccodentaire
- Certains actes d'endoscopie digestive

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

2.1.1.2. Conduite à tenir .

- **En pré-opératoire, pas de prise la veille au soir ni le matin de l'intervention**

Arrêt de la prise de l'AOD 24h avant le geste si la fonction rénale est acceptable (Clairance de la créatinine selon Cockroft ≥ 50 mL/min pour le dabigatran, et ≥ 30 mL/min pour le rivaroxaban et l'apixaban) et/ou patient < 80 ans.

- **Pas de relai**

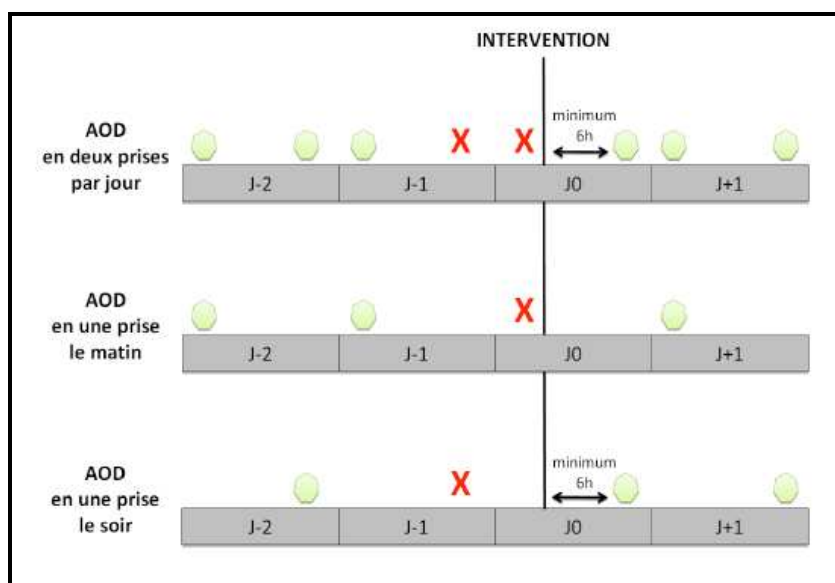
- **Pas de dosage sauf si insuffisance rénale**

Pas de test biologique, sauf clairance de la créatinine < 30 mL/min calculée selon Cockroft pour le rivaroxaban et < 50 mL/min pour le dabigatran. Dans ces cas, attendre que les dosages attestent une concentration de l'AOD inférieure ou égale à 30 ng/mL (prélèvement une fois par jour).

Si fonction rénale normale, pas de test de coagulation

- **Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 heures après la fin de l'acte invasif en l'absence d'événement hémorragique particulier et de contre-indication chirurgicale**

En cas d'accident hémorragique, la reprise du traitement doit être retardée avec +/- mise en place d'une thromboprophylaxie veineuse (mécanique ou médicamenteuse) en cas de risque thromboembolique veineux.



- **Tableau 1 : GESTION DES AOD EN CAS DE GESTE INVASIF A FAIBLE RISQUE HEMORRAGIQUE**

Hospices civils de Lyon	Procédures Médicales	V 2.0
Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire et/ou dans le cadre de complications hémorragiques		

2.1.2. Chirurgies ou actes invasifs programmés à risque hémorragique élevé ou modéré

2.1.2.1. Définition

Actes pour lesquels la probabilité d'un saignement significatif ne peut pas être exclue ou toute chirurgie hémorragique ou pour laquelle le risque hémorragique serait inacceptable.

Les AOD doivent être interrompus pour réaliser le geste en situation de sécurité hémostatique. Ils sont repris en postopératoire après contrôle du risque hémorragique.

2.1.2.2. Conduite à tenir

2.1.2.2.1. En pré-opératoire

Dernière prise du traitement à **J-3** pour une intervention prévue à J0 est proposée pour les antiXa (rivaroxaban, l'apixaban) en cas de clairance de la créatinine $\geq 30\text{ml/min}$ (Cockroft et Gault).

Une dernière prise du traitement à **J-4** pour une intervention prévue à J0 est proposée pour le **dabigatran en cas de clairance de la créatinine $\geq 50\text{ml/min}$** (Cockroft et Gault).

Une dernière prise du traitement à **J-5** pour une intervention prévue à J0 est proposée pour le **dabigatran en cas de clairance de la créatinine entre 30 et 50ml/min** (Cockroft et Gault).

Avec ces schémas proposés, du fait de la réduction de la fenêtre d'arrêt de l'anticoagulation, **il n'y a pas lieu de réaliser de relai par héparine (HNF ou HBPM) en préopératoire sauf cas exceptionnel** à très haut risque thrombotique dont la prise en charge relève d'une équipe pluridisciplinaire référente. Ces situations exposent à un risque hémorragique et/ou thrombotique important et doivent être évaluées au cas par cas.

En dehors de circonstances exceptionnelles, **il n'y a pas lieu de faire de dosage ou de test d'hémostase standard** pour vérifier la concentration résiduelle ou l'effet anticoagulant résiduel pour des gestes électifs.

➤ **Cas particulier des procédures à très haut risque hémorragique** (neurochirurgie intracrânienne ou les ponctions/anesthésies neuraxiales)

- Elles doivent faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire
- Une dernière prise à **J-5 des -xabans et du dabigatran en l'absence d'insuffisance rénale** peut être proposée.


- **Pas de relai par héparine**

- Quel que soit l'AOD, un **dosage** peut être réalisé en **cas de doute sur une concentration détectable de l'AOD** (insuffisance rénale par exemple). Dans ce cas, un dosage spécifique de l'AOD peut être réalisé toutes les 24

Hospices civils de Lyon	Procédures Médicales	V 2.0
Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire et/ou dans le cadre de complications hémorragiques		

heures à partir du 4e jour d'arrêt. L'intervention est possible si la concentration d'AOD est < à 30 ng/mL. Les dosages sont impossibles quand les patients sont traités par HNF ou HBPM.

La réalisation de techniques d'anesthésie rachidienne ou de bloc profond est déconseillée en cas d'une possible concentration détectable de l'AOD (délai d'arrêt insuffisant, insuffisance rénale...)

	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/mn
dabigatran			Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4
			Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5
Pas de relai Pas de dosage				
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)		

➤ Tableau 2 : GESTION PERIOPERATOIRE DES AOD SELON LE RISQUE HEMORRAGIQUE en chirurgie réglée

➤ **Cas particulier d'une chirurgie en phase précoce d'un événement thromboembolique veineux**

Eviter si possible la programmation d'une chirurgie

Discuter d'une stratégie personnalisée avec une équipe multidisciplinaire référente

2.1.2.2.2. En post-opératoire

➤ **Reprise de l'anticoagulation**

Une **anticoagulation à dose prophylactique**, si elle est indiquée (risque thrombotique élevé), peut être débutée au moins 6 heures après l'acte invasif à risque hémorragique élevé.

Elle repose sur une héparine (HNF ou HBPM) ou le fondaparinux ou les AOD en cas de thromboprophylaxie pour chirurgie orthopédique majeure selon les procédures habituelles.

ATTENTION, la thromboprophylaxie péri-opératoire par AOD n'est validée que dans le cas de la chirurgie orthopédique de PTH et de PTG.

Hospices civils de Lyon	Procédures Médicales	V 2.0
Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire et/ou dans le cadre de complications hémorragiques		

Quand le risque hémorragique est contrôlé, discuter la reprise des AOD (après contrôle de la clairance de la créatinine) ou un traitement par héparine ou HBPM à dose curative si la voie orale est impossible.

La **reprise postopératoire à dose curative de l'AOD** est conditionnée par la disponibilité de la voie orale et surtout par le risque hémorragique postopératoire chirurgical ou lié à la technique anesthésique (absence de cathéter périmédullaire), en sachant que l'effet anticoagulant des AOD est obtenu en quelques heures contrairement aux AVK.

La première dose orale sera administrée 12h après la dernière administration sous cutanée d'HBPM.

ATTENTION : Pas de chevauchement Héparine/AOD (respecter un intervalle de 12 heures)

Pas de chevauchement entre 2 AOD différents (Thromboprophylaxie/traitement curatif).

2.2. Chirurgie semi-urgente

2.2.1. Définition

Actes pour lesquels le risque hémorragique justifie l'arrêt du traitement anticoagulant et qui peuvent être différés à 48h mais dont le pronostic dépend de la précocité de la prise en charge. *Exemple : fracture du col du fémur.*

2.2.2. Conduite à tenir

➤ **Réaliser les tests de détection**

Mesure du **TP et TCA** avec un **temps de thrombine** (dabigatran) ou un **dosage activité anti-Xa HBPM** (rivaroxaban, apixaban)

➤ **En cas d'anomalie de l'un de ces tests,**

- **Reporter la chirurgie**
- Faire un **dosage spécifique de l'AOD** utilisé.

Remplir une fiche de renseignements médicaux pour examens d'hémostase et appeler le biologiste de permanence.

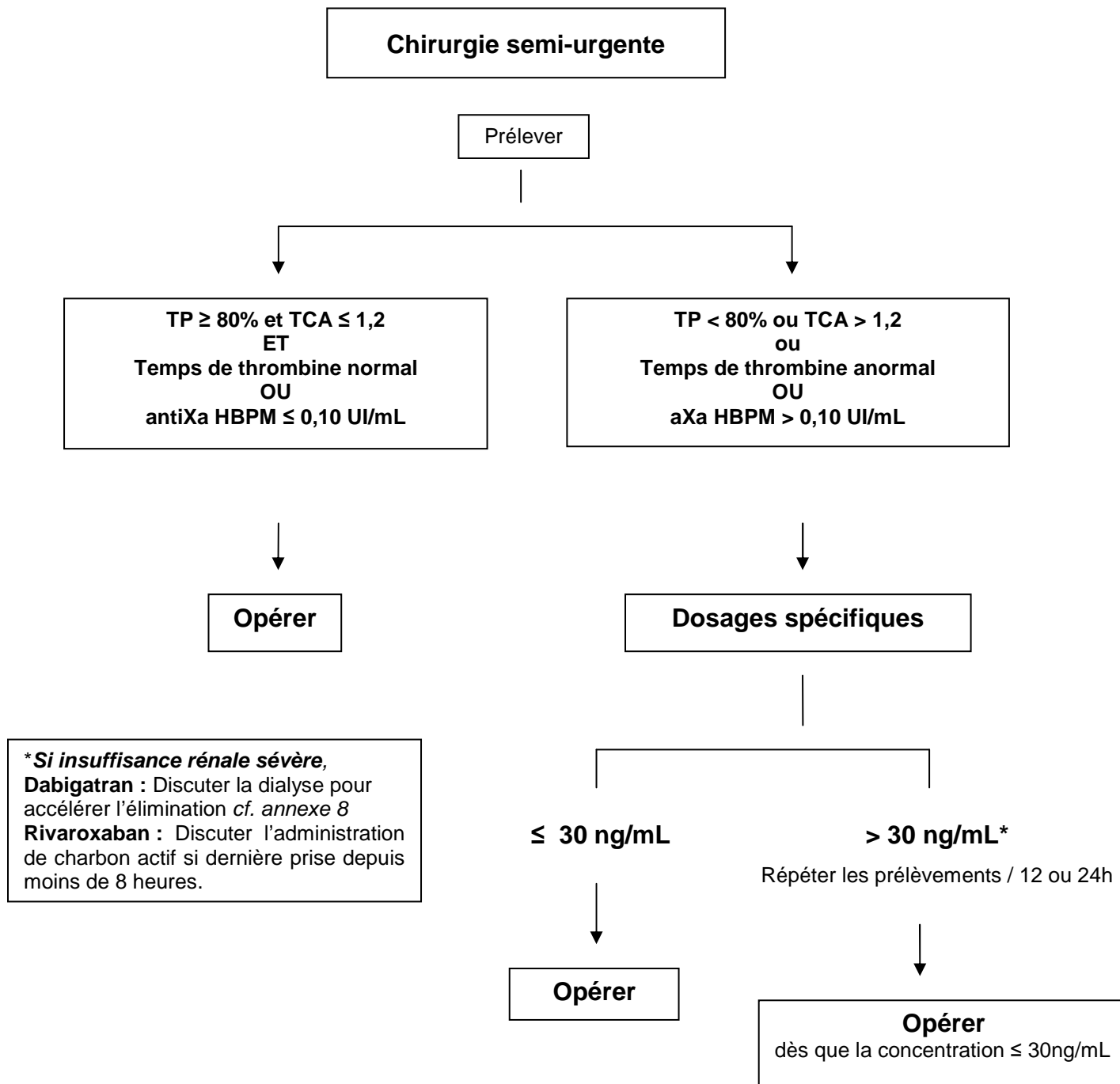
Si ce dernier est supérieur à 30ng/ml, les tests de détection, complétés par les dosages spécifiques s'ils sont anormaux, seront répétés toutes les 12 à 24h (sur les conseils de l'hémostasien).

En principe, la concentration devrait être compatible avec la chirurgie en 24 - 48h.

ATTENTION : Aucune thromboprophylaxie ne sera débutée dans l'attente de la normalisation des tests d'hémostase.

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

2.2.3. Protocole B : chirurgie semi-urgente



**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

2.3. Chirurgie urgente

2.3.1. Définition

Acte pour lequel il existe un risque hémorragique mais dont le degré d'urgence ne permet pas de différer la prise en charge. Parmi ces situations, on peut distinguer :

- **l'urgence extrême** avec pronostic vital immédiatement engagé nécessitant une **prise en charge chirurgicale sans délai**.
- **l'urgence absolue** avec pronostic vital ou fonctionnel rapidement menacé nécessitant une **prise en charge chirurgicale dans les 2 heures**.
- **l'urgence** où la prise en charge chirurgicale **peut être différée jusqu'à 6 heures**.

2.3.2. Conduite à tenir

➤ **Dosages biologiques**

- ✓ **Réaliser les tests de détection :**

Mesure du **TP et TCA** avec un **temps de thrombine** (dabigatran) ou un **dosage d'activité anti-Xa HBPM** (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

- ✓ **Compléter par un dosage spécifique de l'AOD** s'ils sont anormaux

Remplir une fiche de renseignements médicaux pour examens d'hémostase et appeler le biologiste de permanence.

➤ **En cas d'urgence extrême ou absolue** (impossibilité d'attendre les résultats biologiques) :

- En l'absence d'hémorragie pré-opératoire et de risque hémorragique important du geste chirurgical, le patient sera opéré. En cas de survenue d'un saignement non contrôlé malgré l'hémostase chirurgicale, une réversion de l'effet anticoagulant pour les anti Xa : **Octaplex® 50 UI/Kg, 2 mL/Kg** cf. *annexe 4* (Dans ce contexte, ne pas tenir compte de la mention RCP « une dose unique ne doit pas dépasser 3000 UI (120 ml de ce médicament) »), ou pour les anti-IIa : **Praxbind® 5g**, cf. *annexe 3* sera réalisée.

- En cas de saignement pré-opératoire ou de risque hémorragique important, discuter l'antagonisation pré-opératoire systématique (pour les anti Xa : **Octaplex® 50 UI/Kg, 2 mL/Kg**, cf. *annexe 4* (Dans ce contexte, ne pas tenir compte de la mention RCP « une dose unique ne doit pas dépasser 3000 UI (120 ml de ce médicament) ») ou pour les anti-IIa : **Praxbind® 5g**, cf. *annexe 3*).

- En cas d'administration pré-opératoire du PCC ou de l'idarucizumab, mais de la persistance du saignement malgré un geste hémostatique, prendre un avis auprès de la permanence médicale d'hémostase.

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

➤ **En cas d'urgence différable** (chirurgie dans les 6 heures et donc possibilité d'attendre les résultats biologiques) :

- en cas de saignement per-opératoire, la réversion de l'effet des AOD sera justifiée uniquement si les dosages sont anormaux. Dans les autres cas, la gestion de l'hémorragie per-opératoire reposera sur une stratégie basée sur la transfusion de CGR, PFC ...

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

2.3.3. Protocole C : chirurgie urgente

Chirurgie urgente

↓
Prélever

Possibilité de différer la chirurgie

NON

Urgence extrême ou absolue :

Discuter l'antagonisation systématique en fonction du risque hémorragique

(pour les anti Xa : **Octaplex® 50 UI/Kg, 2 mL/Kg**,
cf. annexe 4 ou pour les anti-IIa : **Praxbind® 5g**,
cf. annexe 3)

↓
Opérer

Antagoniser si :
Absence d'antagonisation
préopératoire
et
Saignement anormal

Si l'hémorragie persiste après
antagonisation
➔ appeler la permanence
d'hémostase clinique pour décision
consensuelle

OUI

Environ 30 mn après réception des tubes, pour obtenir

Patient sous :

Dabigatran

**Rivaroxaban
Apixaban**

TP ≥ 80 %
et
TCA ≤ 1,2
et
TT normal

↓
Opérer

TP < 80 %
ou
TCA > 1,2
ou
TT anormal

Tenir compte du
dosage spécifique
Délai : environ 2h

TP ≥ 80 %
et
TCA ≤ 1,2
et
HBPM < 0,10

↓
Opérer

TP < 80 %
ou
TCA > 1,2
ou
HBPM > 0,10

Tenir compte du
dosage spécifique
Délai : environ 2h

30 ng/ml < [Dabigatran]
≤ 200 ng/ml



. Attendre jusqu'à 12h* puis nouveau dosage**
Ou (si délai incompatible avec l'urgence)
. Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anticoagulant

200 ng/ml < [Dabigatran]
≤ 400 ng/ml



. Attendre 12h-24h puis nouveau dosage**
Ou (si délai incompatible avec l'urgence)
. Opérer, si saignement anormal : antagoniser

[Dabigatran] > 400 ng/ml



. Surdosage – Risque hémorragique majeur
. Discuter le Praxbind®

30 ng/ml < [Rivaroxaban]
≤ 200 ng/ml

200 ng/ml < [Rivaroxaban]
≤ 400 ng/ml

[Rivaroxaban] > 400 ng/ml

. Attendre jusqu'à 12h* puis nouveau dosage**
Ou (si délai incompatible avec l'urgence)
. Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anticoagulant (CCP)

. Attendre 12h-24h puis nouveau dosage**
Ou (si délai incompatible avec l'urgence)
. Retarder au maximum l'intervention
. Opérer, si saignement anormal : antagoniser (CCP)

. Surdosage – Risque hémorragique majeur.

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

2.3.4. HEMORRAGIE AIGUE

2.3.5. Définition

Il faut distinguer :

- Une **hémorragie dans un organe critique** (localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel) :
 - o Hémorragie intracrânienne et intraspinale
 - o Hémorragie intra-oculaire ou rétro orbitaire
 - o Hémothorax ou hémo et rétropéritoine, hémopéricarde
 - o Hématome musculaire profond et/ ou syndrome de loge
Hémarthrose
- Une **hémorragie grave ou potentiellement grave** définie par la présence d'au moins un des critères suivants :
 - o Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
 - o Hémodynamique instable : PAS < 90mmHg ou diminution de 40mmHg par rapport à la pression systolique habituelle ou PAM < 65mmHg ou tout signe de choc.
 - o Nécessité d'un geste hémostatique en urgence : chirurgical, radiologie interventionnelle, endoscopie.
 - o Nécessité de transfusions globulaires
- Une hémorragie est qualifiée de **non grave** quand l'un des critères précédents n'est pas présent.

2.3.6. Conduite à tenir

➤ **En cas d'hémorragie dans un organe critique :**

- ✓ Réaliser les **tests de détection** : TP, TCA, temps de thrombine ou de l'activité anti-Xa HBPM
- ✓ Demander un **dosage spécifique** éventuel

Remplir la fiche de renseignements médicaux pour examens d'hémostase

- ✓ **Antagoniser** l'effet anticoagulant selon le protocole d'antagonisation (pour les anti Xa : **Octaplex® 50 UI/Kg, 2 mL/Kg, cf. annexe 4** ou pour les anti-IIa : **Praxbind® 5g, cf. annexe 3**)

➤ **En cas d'hémorragie grave :**

- ✓ Réaliser les **examens d'hémostase** (TP, TCA, TT ou anti-Xa HBPM et dosage spécifique)
- ✓ Réaliser un **geste d'hémostase** (chirurgical ou radiologique) si possible.
- ✓ **Discuter l'antagonisation** de l'effet des AOD

(pour les anti Xa : **Octaplex® 50 UI/Kg, 2 mL/Kg, cf. annexe 4** (Dans ce contexte, ne pas tenir compte de la mention RCP « une dose unique ne doit pas dépasser 3000 UI (120 ml de ce médicament) »)

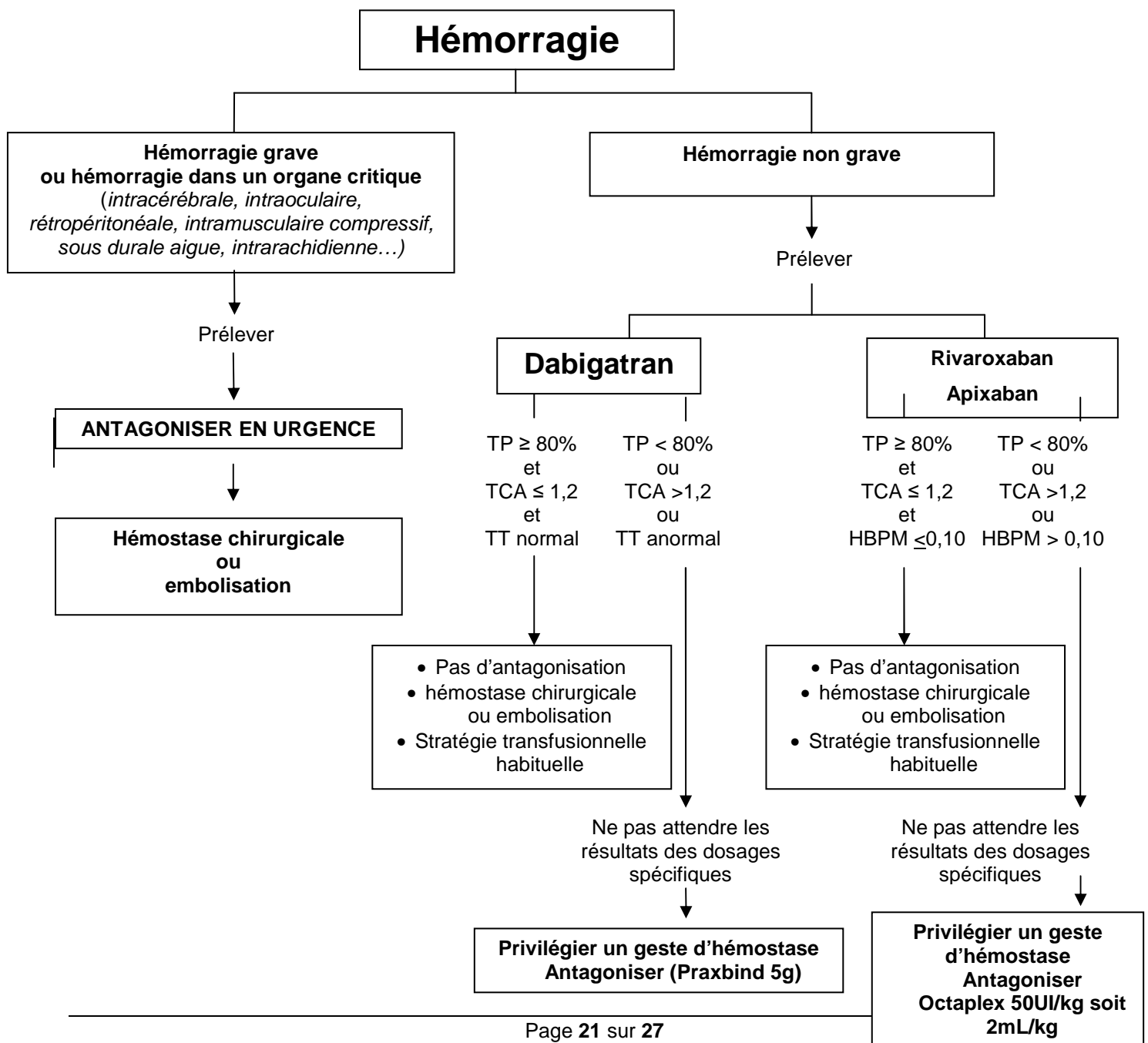
ou pour les anti-IIa : **Praxbind® 5g, cf. annexe 3**)

- o Si tests d'hémostase anormaux et persistance du saignement malgré un geste hémostatique
- o Si tests d'hémostase anormaux et geste hémostatique impossible
- o En l'absence des résultats des tests d'hémostase et si geste hémostatique impossible

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

- En cas d'hémorragie non grave,
 - ✓ Réaliser les **examens d'hémostase** (TP, TCA, TT ou activité anti-Xa HBPM et dosage spécifique)
 - ✓ **Pas d'antagonisation** quel que soit le résultat des tests de dépistage
 - ✓ Privilégier les **mesures symptomatiques** (compression, antifibrinolytiques etc...)

2.3.7. Protocole D : hémorragie grave



**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

2.4. Accident ischémique cérébral sous AOD

La thrombolyse intraveineuse est contre indiquée chez des patients traités par AOD (Stroke 2012 ; 43 :271-9). Comme chez les patients sous AVK, elle peut néanmoins être envisagée si les tests ne détectent pas la présence d'AOD.

En cas d'infarctus cérébral de moins de six heures, lié à une occlusion artérielle proximale (carotidienne ou sylvienne), la thrombectomie mécanique est actuellement le traitement de référence en cas de contre-indication à la thrombolyse intraveineuse (patient sous anticoagulant oral par exemple).

- réaliser en urgence les **tests de détection** (TP, TCA, Temps de thrombine pour dabigatran ou dosage d'HBPM anti-Xa pour le rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
- Faire un **dosage spécifique de l'AOD** et appeler le biologiste de permanence.

Remplir la fiche de renseignements médicaux pour examens d'hémostase

- **Contactez en urgence le médecin du service SOS AVC** (service du Professeur N. Nighogossian, Tel : **04.72.35.69.27**) qui décidera si la thrombolyse est indiquée ou non, selon les résultats biologiques, les données cliniques et après discussion avec le médecin d'astreinte d'hémostase clinique s'il le juge nécessaire

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

3. ANNEXES

3.1. ANNEXE 1 : Risque hémorragique des actes invasifs en rhumatologie

TYPE D'ACTE	Niveau de risque
Infiltrations périarticulaires	3
Ponction-infiltration simple des articulations périphériques hors coxo-fémorales	3
Ponction-infiltration simple des articulations coxo-fémorales	2
Infiltration canalaire superficielle	3
Infiltration canalaire profonde (cf. Alcock)	2
Tenotomie percutanée	2
Ponction-infiltration rachidienne cervicale ou lombaire, épidurale ou intradurale	1
Ponction-infiltration rachidienne cervicale, foraminale	1
Ponction-infiltration rachidienne lombaire, foraminale	2
Ponction-infiltration rachidienne articulaire postérieure	2
Ponction-infiltration rachidienne dorsale costo-vertébrale	2
Lavage articulaire d'une articulation périphérique	2
Ponction-trituration de l'épaule	2
Biopsie synoviale	2
Biopsie osseuse	2
Ponction-biopsie discale	1
Biopsie des glandes salivaires accessoires	3
Cimentoplastie	1
Infiltration sacro-iliaque	2
Ponction kyste poplité	2
Capsulodistension	2
Ponction-infiltration sterno-claviculaire	2
Ponction-infiltration par le hiatus sacro-coccygien	2
Cotation :	
1 = risque élevé	
2 = risque modéré	
3 = risque faible	

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 – Recommandations HAS 2008

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

3.2. ANNEXE 5 : critères de gravité d'une hémorragie (définition HAS 2008)

CRITERES HEMORRAGIE GRAVE (idem définition HAS pour les H. sous AVK)

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par moyens usuels
- Instabilité hémodynamique : PAS<90 mmHg ou PAM<65 mmHg ou signe de choc
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : endoscopie, radio interventionnelle ...
- Nécessité de transfusion sanguine
- Localisation :
 - Hémorragie cérébro-méningée
 - Hémorragie digestive aiguë
 - Hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire
 - Hémothorax, hémopéricarde, hémopéritoine
 - Hématome musculaire profond
 - hémarthrose

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

3.3. ANNEXE 3 : Antagonisation par Idarucizumab

➤ Indications

- Il est utilisé quand une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise :
 - Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ne pouvant être différées de 8 heures
 - Neurochirurgie (incluant les hématomes intracérébraux, sous duraux aigus ou chroniques et extra-durax, chirurgie intraoculaire)
 - Chirurgie dans un contexte de sepsis
 - Chirurgie cardiaque
 - Chirurgie orthopédique à haut risque hémorragique
 - Chirurgie digestive à haut risque hémorragique
 - Chirurgie vasculaire de localisation cervicale, thoracique, abdominale ou pelvienne
 - Polytraumatisme
- En cas de saignement menaçant la pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe tels que :
 - Choc hémorragique
 - Complication hémorragique de localisation neurologique au cours d'une navigation endovasculaire ou de geste interventionnel neuroradiologique
 - Hémorragie majeure non accessible à un geste hémostatique
 - Hémorragie intracrânienne et hémorragie intraspinale
 - Hémorragie intra-oculaire ou rétro orbitaire

➤ Obtention auprès des Pharmacies à usage Intérieur (PUI) :

- Disponibilité H24 – seules certaines PUI disposent d'un stock ce qui peut entraîner un délai pour la mise à disposition (<2h)
- Compléter la fiche de demande d'accès au traitement et la transmettre à la pharmacie

➤ Protocole d'administration :

- Présentation du médicament : PRAXBIND 2,5G/50ML flacon de solution injectable prête à l'emploi
- Posologie recommandée : 2 x 2.5g/50mL
- Voie intraveineuse : administration sous forme de deux perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune ou sous forme de 2 bolus séparés de 15 minutes
- L'administration d'une deuxième dose de 5 g de PRAXBIND peut être envisagée dans les cas suivants :
 - réapparition d'un saignement cliniquement pertinent en même temps qu'un allongement des temps de coagulation
 - lorsqu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital et qu'un allongement des temps de coagulation est observé
 - patients nécessitant une deuxième intervention chirurgicale ou des procédures urgentes alors que les temps de coagulation sont allongés.

Les paramètres de coagulation pertinents sont le temps de céphaline activé (TCA), le temps de thrombine dilué (TTd) ou le temps d'écarine (ECT).

Hospices civils de Lyon	Procédures Médicales	V 2.0
Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire et/ou dans le cadre de complications hémorragiques		

3.4. ANNEXE 4 : Protocoles d'antagonisation par CCP

3.4.1. En cas d'indication d'antagonisation (voir conduites pratiques) en première intention :

- **Antagonisation en urgence par CCP :**

OCTAPLEX 50 UI/kg soit 2mL/kg par voie IV

Dans ce contexte, ne pas tenir compte de la mention RCP « une dose unique ne doit pas dépasser 3000 UI (120 ml de ce médicament) »

- **A la fin de la perfusion d'Octaplex** (dans les 30 minutes suivant la fin de la perfusion)

Prélever 1 tube citraté pour bilan d'hémostase

ATTENTION : le prélèvement doit être effectué sur le bras opposé à celui ayant reçu l'injection de l'Octaplex

3.4.2. En cas d'inefficacité clinique,

- **Envisager les différents gestes possibles à visée hémostatique** (embolisation, chirurgie etc)
- **CONTACTER LA PERMANENCE D'HEMOSTASE CLINIQUE**
 - **Pendant les horaires de garde : Tel 35.70.00**
(Samedis, dimanches, jours fériés, et jours de semaine la nuit de 18h30 à 8h30)
 - **En dehors de ces horaires : numéro unique tel : 31.88.10**

pour avis concernant les différentes options thérapeutiques : deuxième dose de CCP (Octaplex) ? ou FEIBA ? ou autre ?

- **En cas d'administration complémentaire de traitement procoagulant,**

Prélever, 30 minutes après la fin de la perfusion, 1 tube citraté pour bilan d'hémostase

ATTENTION : le prélèvement doit être effectué sur le bras opposé à celui ayant reçu l'injection du concentré de facteurs.

**Gestion des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en péri-opératoire
et/ou dans le cadre de complications hémorragiques**

3.5. ANNEXE 5 : Protocole de dialyse pour épuration du dabigatran

○ **CATHETER**

Cathéter de dialyse à positionner de manière très précautionneuse, sous échographie doppler, en territoire fémoral, compte tenu du risque hémorragique lié à la pose du cathéter (risque d'hématome au niveau du site d'insertion).

Longueur idéale de cathéter pour le site fémoral : 25 cm.

○ **MODALITE** : Hémodialyse

○ **TYPE DE MEMBRANE**

Membrane d'hémodialyse « High Flux » Evodial® (membrane pré-héparinée) ou membrane de type AN69ST®

○ **ANTICOAGULATION DU CIRCUIT** : 0

○ **DUREE** : 3-4h

○ **DEBIT SANG** : 250ml/min

○ **DEBIT DIALYSAT** : 500ml/min

○ **PAS DE PERTE DE POIDS** sauf en cas de surcharge hydro sodée