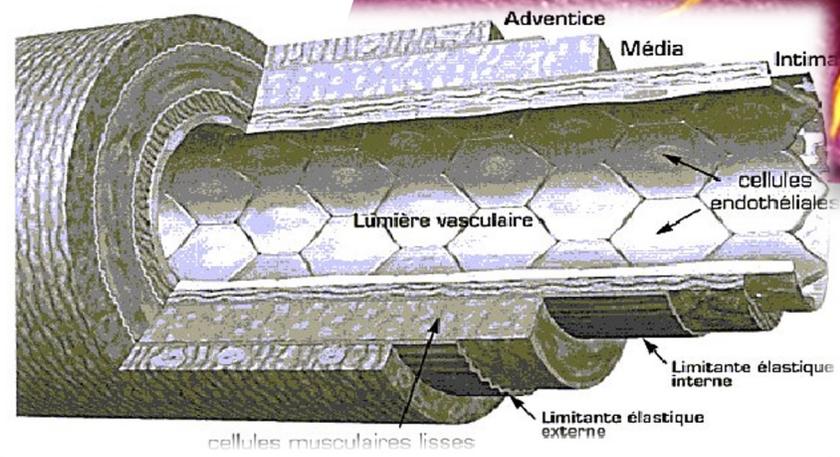
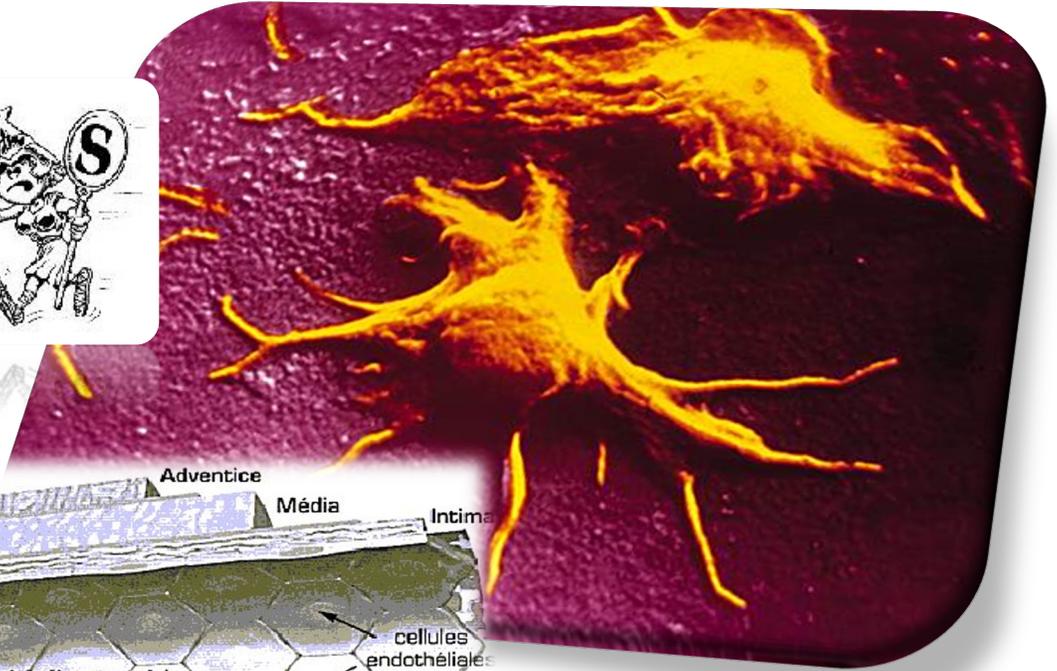
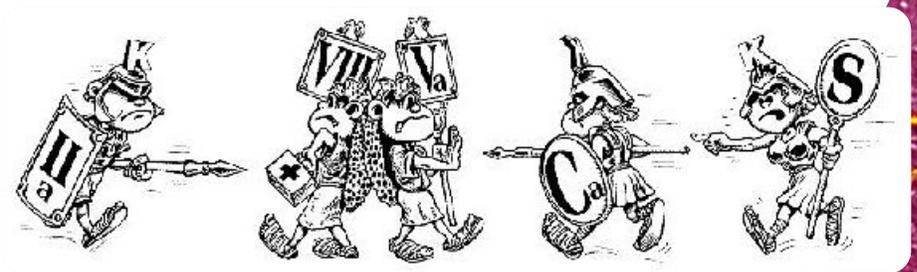


Gestion des médicaments antiplaquettaires & médicaments anticoagulants





Plan

I. Médicaments anti-plaquettaires

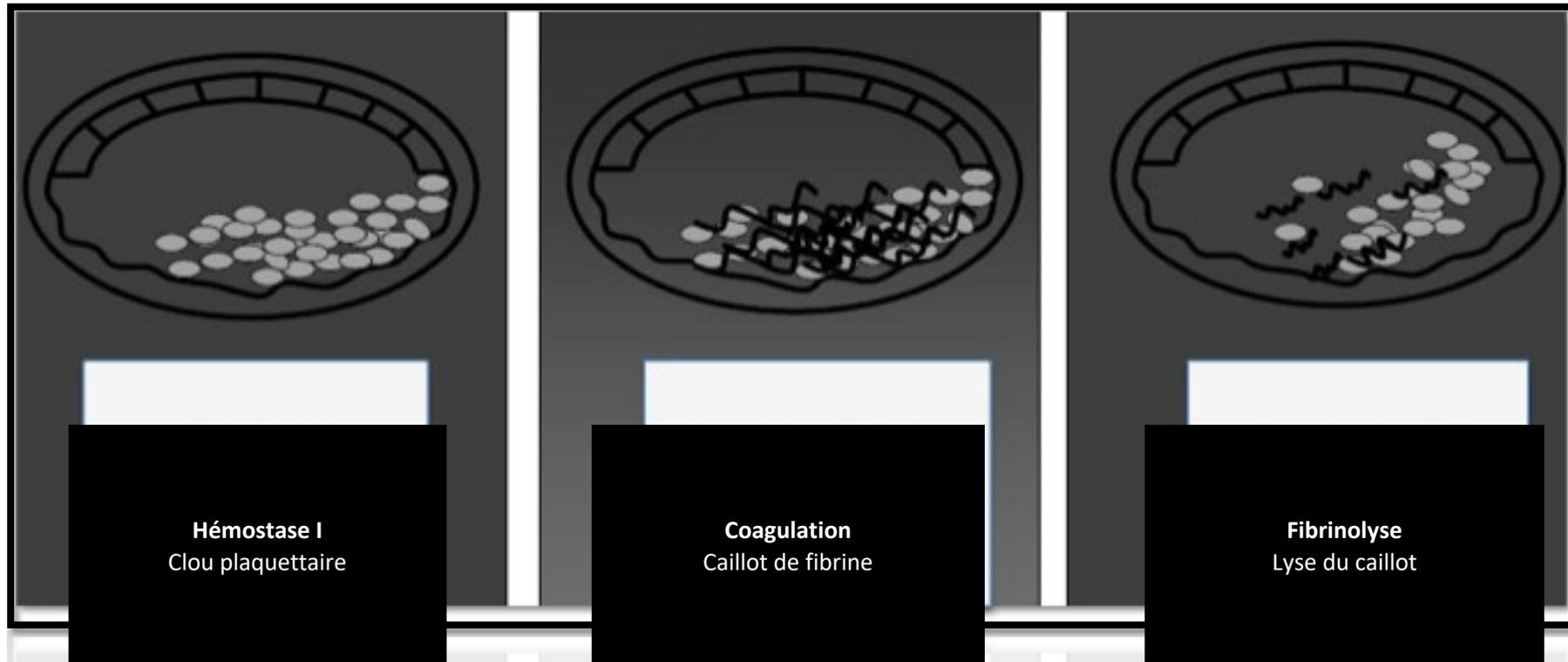
1. Médicaments
 - a) Inhibiteurs de l'amplification par thromboxane A2
 - b) Inhibiteurs des récepteurs à ADP
2. Gestion des agents anti-plaquettaires lors d'une procédure invasive programmée
3. Gestion d'une hémorragie sous agents anti-plaquettaires

II. Médicaments anticoagulants

1. Médicaments
 - a) Héparines
 - b) AVK
 - c) AOD
2. Gestion des médicaments anticoagulants lors d'une procédure invasive programmée
 - a) Période pré-opératoire
 - b) Période post-opératoire
3. Gestion d'une hémorragie sous médicaments anticoagulants

III. Conclusion

Hémostase

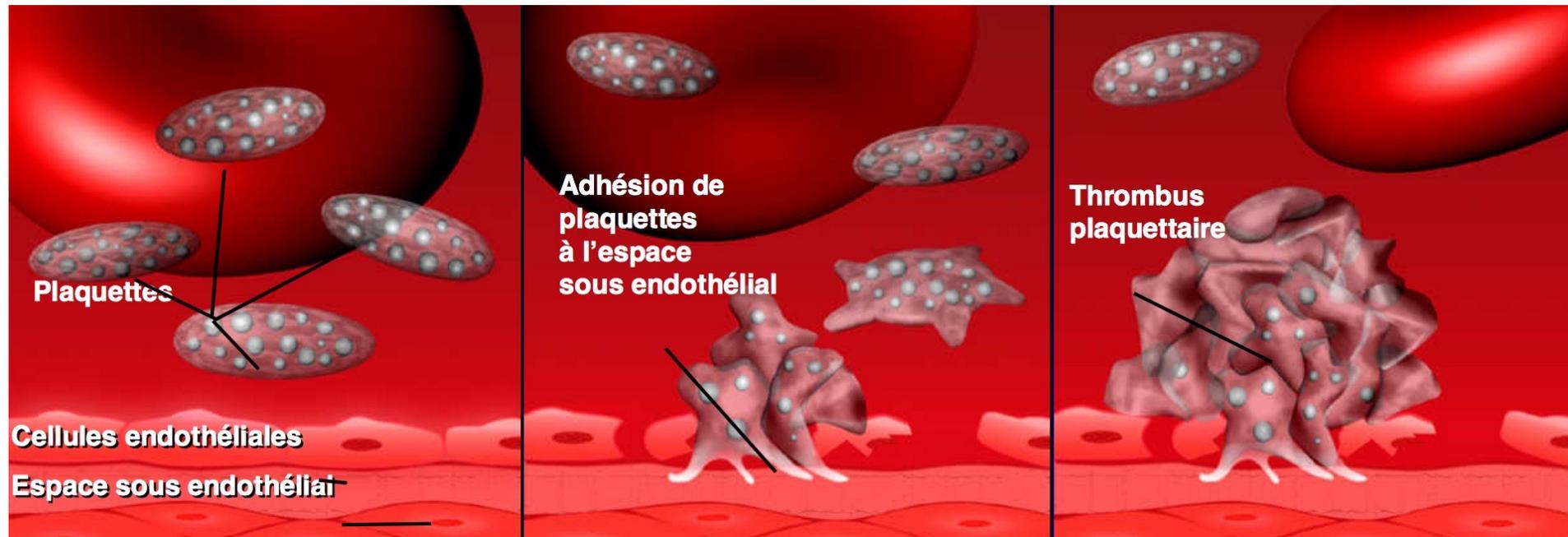


I. Médicaments antiplaquettaires

1. Médicaments
 - a) Inhibiteurs de l'amplification par thromboxane A2
 - b) Inhibiteurs des récepteurs à ADP
2. Gestion des agents anti-plaquettaires lors d'une procédure invasive programmée
3. Gestion d'une hémorragie sous agents anti-plaquettaires

1. Médicaments

Adhésion et activation plaquettaire

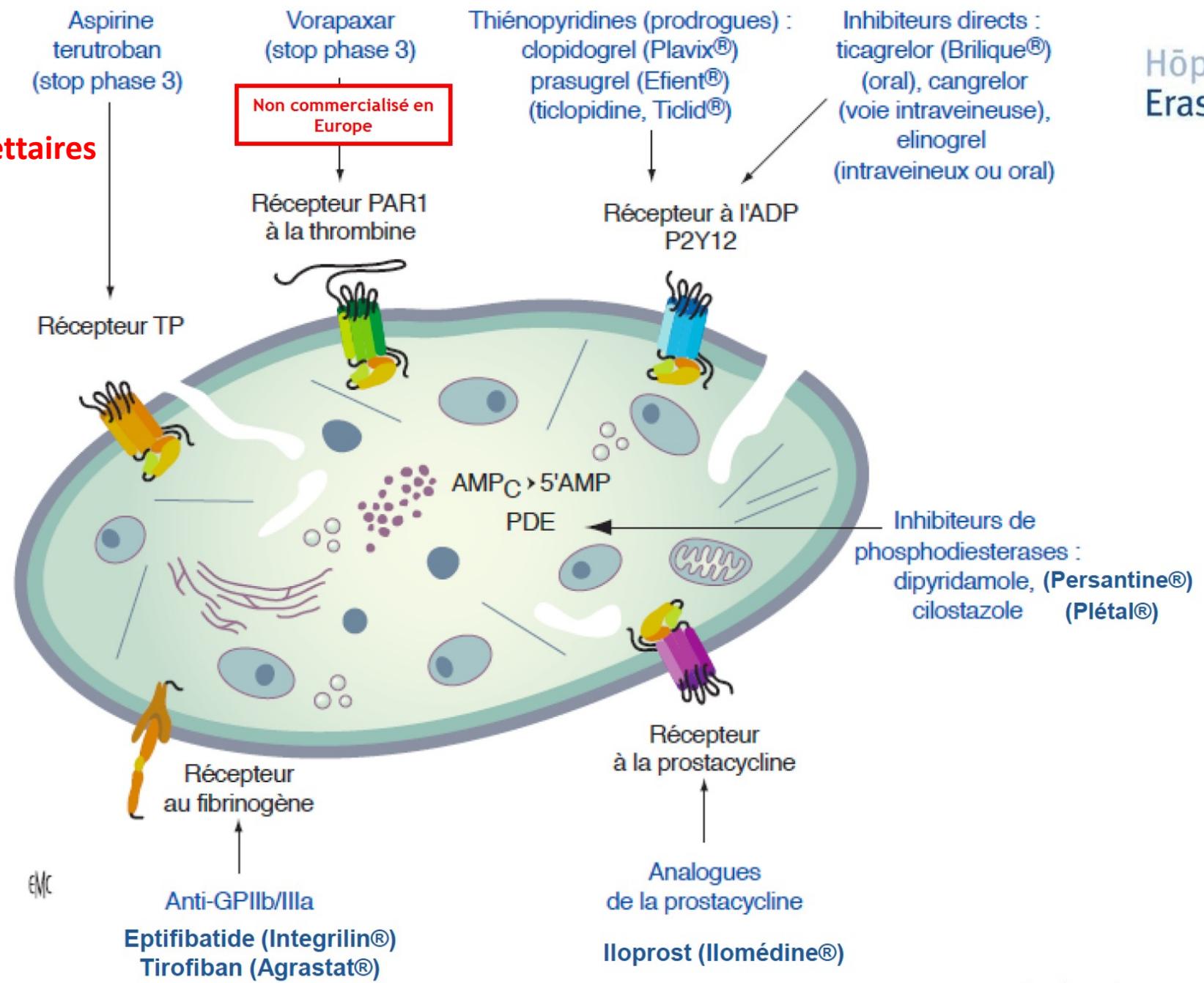


Normal

Lésion endothéliale,
adhésion puis activation
plaquettaire

Agrégation plaquettaire :
formation du thrombus

Cibles des antiplaquettaires

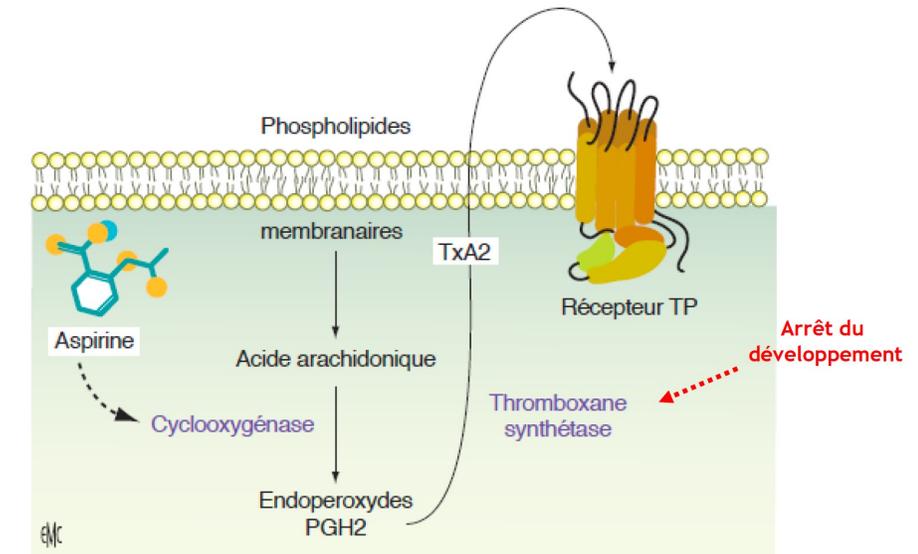


CLASSES DES MÉDICAMENTS ANTI-PLAQUETTAIRES

- **INH. DE L'AMPLIFICATION DE THROMBOXANE A2**
 - ACETYL-SALICYLIC ACID
- **INH. DES RÉCEPTEURS À L'ADP**
 - **THIÉNOPYRIDINES (PRODROGUES)**
 - TICLOPIDINE (TICLID®)
 - CLOPIDOGREL (PLAVIX®)
 - PRASUGREL (EFIENT®)
 - **INH. DIRECTS**
 - TICAGRELOR (BRILIQUE®)
 - CANGRELOR (KENGREXAL®)
- **INH. DES RÉCEPTEURS AU FIBRINOGENÈ (ANTI GPIIb/IIIa)**
 - EPTIFIBATIDE (INTEGRILINE®)
 - TIROFIBAN (AGRASTAT®)
- **INH. DE LA PHOSPHO-DIESTÉRISE (POTENTIALISATEURS DE L'AMPC)**
 - DIPYRIDAMOLE (PERSANTINE®)
- **ANTI-PAR-1**
 - VORAPAXAR

a) Les inhibiteurs de l'amplification par le thromboxane A2

- Inhibiteur irréversible de la cyclooxygénase
- Effet très rapide (quelques minutes, max 1h)
- Inh. persiste pendant toute la durée de vie des plaquettes



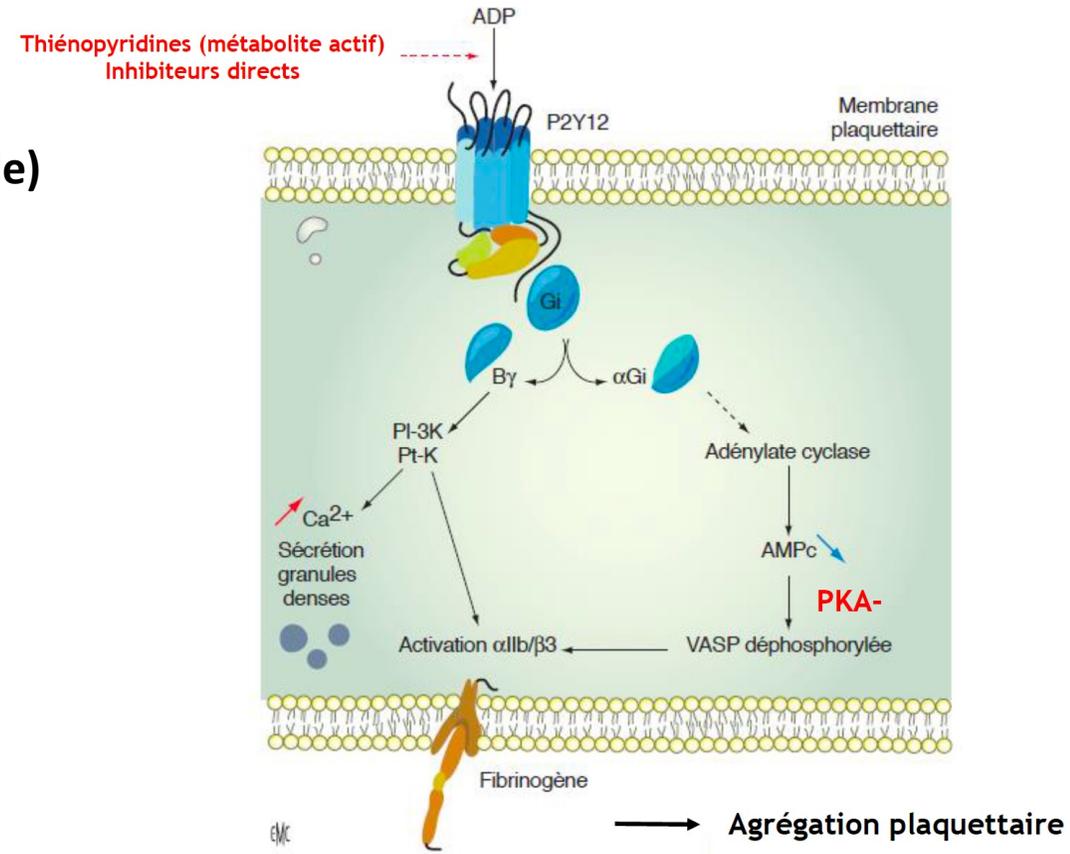
b) Les Inhibiteurs des récepteurs à l'ADP

a) Thiénopyridines (prodrogues, inh. irréversible)

- Ticlopidine (Ticlid[®])
- Clopidogrel (Plavix[®])
- Prasugrel (Efient[®])

b) Inh. Directs

- Ticagrelor (Brilique[®])
- Cangrelor (Kengrexal[®])



Thiénopyridines



Foie (CYP450)

Métabolite actif



Fixation irréversible sur P2Y12

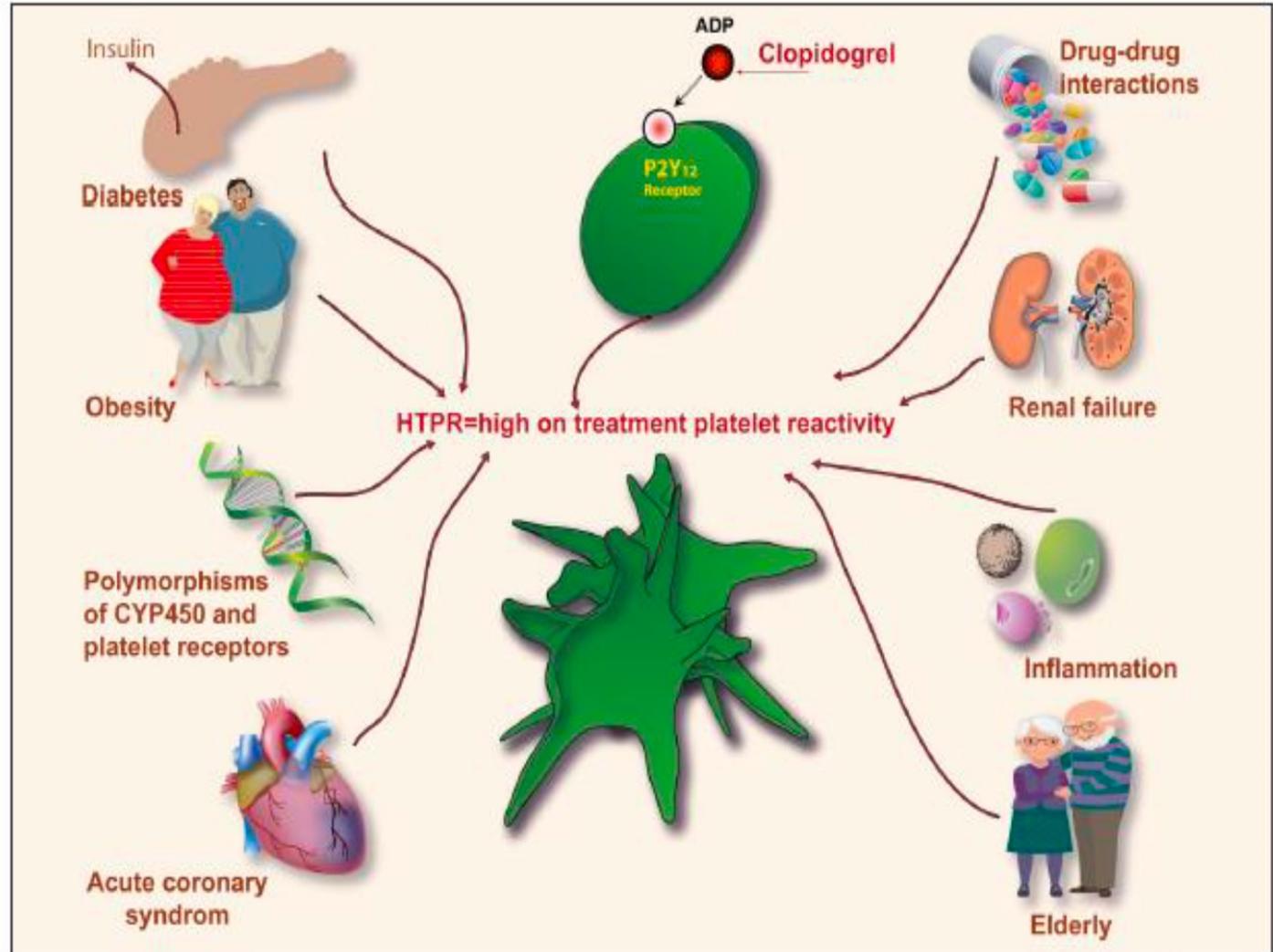
équilibre atteint en plusieurs jours

=> en urgence, on sature les cytochromes avec dose de charge

Inhibition de l'amplification de la réponse plaquettaire induite par l'ADP
toute la durée de vie des plaquettes

Clopidogrel

- 85% de métabolites inactifs!
- Grande variabilité interindividuelle de réponse au clopidogrel (passage par cytochrome hépatique induisant variabilité)
- Environ 30% des patients ne répondent pas de façon satisfaisante au clopidogrel



Prasugrel

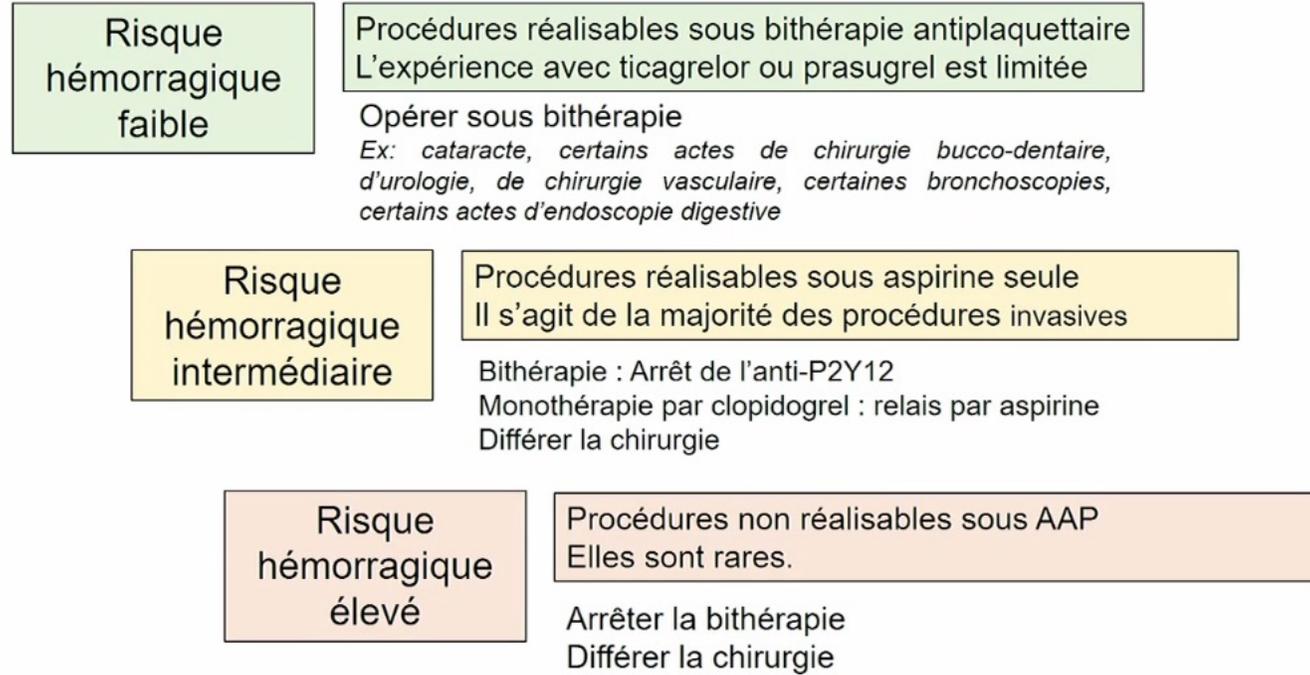
- Taux élevé de métabolite actif, métabolisation plus rapide que clopidogrel
- Variabilité inter-individuelle quasiment inexistante
- Inhibition plaquettaire plus importante qu'avec le clopidogrel et effet plus prédictible que le clopidogrel
- MAIS plus de saignement fatal et majeur

Ticagrelor

- Directement actif (pas de métabolisation par le foie)
- Inhibe plus la fonction plaquettaire que le clopidogrel

2. Gestion des agents anti-plaquettaires pour une procédure invasive programmée

- Déterminer les situations où le risque hémorragique n'est pas acceptable et adapter le traitement des AAP per-procédural
- Durée optimale de l'interruption d'un AAP avant une procédure invasive est la **durée la plus courte qui permet de réduire le surrisque hémorragique lié à l'AAP.**
- Une correction complète des fonctions plaquettaires n'est pas nécessaire pour atteindre le seuil suffisant de compétence hémostatique face au défi du geste invasif.
- **Aucun seuil de sécurité hémostatique garantit l'absence de risque hémorragique per-procédural** (effet résiduel de AAP quelque soit test de fonction plaquettaire)
- Durées d'interruption standardisées et anticipées des AAP sont préférables à des schémas individuels (au jour le jour avec tests fonctions plaquettaires)
- Il est recommandé **de n'utiliser ni les héparines (HNF ou HBPM) ni les AINS en relais des AAP** (accord fort).
- Il existe une variabilité inter-individuelle de récupération de la fonction plaquettaire. Seul un intervalle de temps au-delà duquel la récupération est obtenue chez tous est établi.



- Augmentent le risque hémorragique, peuvent conduire à choisir l'interruption de l'anti-P2Y12 (accord fort).
- Lorsqu'il n'existe pas de consensus ou de référentiel pour classer un acte invasif dans une de ces catégories, il est proposé qu'une équipe référente (opérateur, anesthésiste, cardiologue, pneumologue, médecin vasculaire, hémostasien...) dans l'établissement de santé définisse une attitude de prise en charge, au cas par cas, ou pour un profil de patient ou de geste. Ces décisions sont notifiées dans le dossier du patient ou dans les procédures de l'établissement (accord fort).
 - Concernant les endoscopies digestives, il est proposé que des stratégies de gestion des AAP soient définies dans chaque centre en fonction du profil des patients pris en charge et donc du geste invasif pouvant être potentiellement réalisé pendant l'endoscopie. Ainsi, si la probabilité d'un geste nécessitant une interruption des AAP pour un profil de patient déterminé est jugée élevée, c'est cette stratégie qui est adoptée (ex. : sphinctérotomie, gastrostomie...). En revanche, si la probabilité est faible, c'est la poursuite des AAP qui est privilégiée (ex. : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, dyspepsie...). Quand la probabilité et la nature des lésions à résecter n'est pas connue a priori, chaque centre détermine son attitude (ex. : recherche de polypes) (accord fort).

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^{er} 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^{er} 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^e 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^{er} 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-P2Y₁₂ 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-P2Y₁₂ 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.

Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

Second update 2022

Sibylle Kietaibl, Amer Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Giedrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Anne Godier, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V. Liaw, Jens Meier, Zsolt Molnar, Lidia Mora, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Ecaterina Scarlatescu, Christoph Schlimp, Anne J. Wikkelsø and Kai Zacharowski

Aspirine

We recommend that aspirin for secondary prevention should be continued peri-operatively in most surgical settings, especially cardiac surgery. 1C

We recommend that aspirin should be discontinued preoperatively when prescribed for primary prevention. 1B

Where aspirin withdrawal before surgery is considered, we recommend a time from last drug intake to intervention of 3 days, although for invasive procedures at high risk of bleeding, a longer interruption (5 days) could be considered. 1C

In patients with risk factors for vascular complications naive of any antiplatelet treatment, we do not recommend initiating aspirin pre-operatively (except for carotid endarterectomy). 1B

In patients chronically treated with aspirin for secondary prevention of cardiovascular events, except those patients with coronary stents, aspirin may be interrupted for procedures with a very high bleeding risk. 1B

In patients chronically treated with aspirin for secondary prevention of cardiovascular events, aspirin must be maintained during and after low and moderate bleeding risk procedures. 1B

Timing of first administration and dose of postoperative anticoagulants, along with resumption of aspirin, after the procedure must be carefully discussed to mitigate postoperative bleeding complications. 2C

For intra-operative or postoperative bleeding, for example, in neurosurgery, supposedly related to aspirin, we suggest that platelet transfusion be considered (dose: 0.7×10^{11} per 10 kg body weight in adults). 2C

We recommend that aspirin be continued for at least 4 weeks after bare metal stent (BMS) implantation and for 3 to 12 months after drug-eluting stent (DES) implantation, unless the risk of life-threatening surgical bleeding on aspirin is unacceptably high. 1A

Inh P2Y12

Continuation of P2Y₁₂ inhibitor treatment should be considered for at least 4 weeks after BMS implantation and for 3 to 6 months after DES implantation, unless the risk of life-threatening surgical bleeding on this agent is unacceptably high. 2A

In patients treated with P2Y₁₂ inhibitors, who need to undergo surgery, postponing surgery for at least 5 days after cessation of ticagrelor and clopidogrel (time from last drug intake to intervention) – and for 7 days in the case of prasugrel – if clinically feasible, should be considered unless the patient is at high risk of an ischaemic event. 2B

We recommend that antiplatelet agent (APA) therapy should resume as soon as possible postoperatively to prevent platelet activation and ischaemic events. 1C

If P2Y₁₂ inhibitors have to be discontinued peri-operatively, they should be resumed early, if possible within 24 to 72 h after surgery, given the increased thrombotic risk. Resumption should be with the same P2Y₁₂ inhibitor as pre-operatively. No recommendation can be made regarding the use or not of a loading dose. 2C

We recommend against peri-operative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients treated with dual antiplatelet therapy (DAPT); peri-operative use of coxibs is possible. 1C

We recommend that a multidisciplinary team meeting should decide on the peri-operative use of APAs in urgent and semi-urgent surgery. 1C

Noncardiac elective surgery should be postponed until completion of the full course of DAPT. 1A

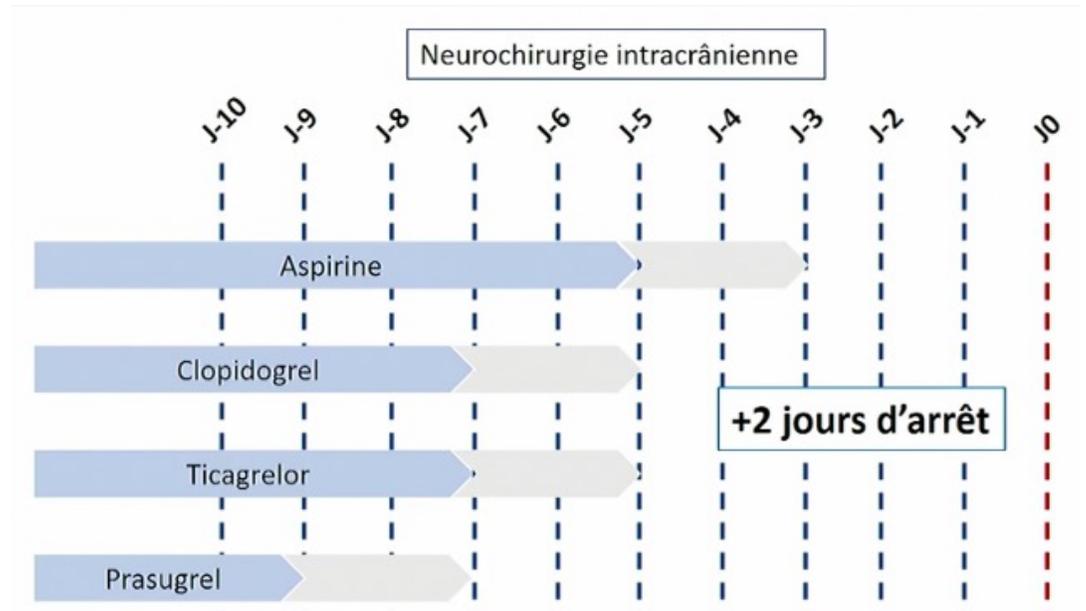
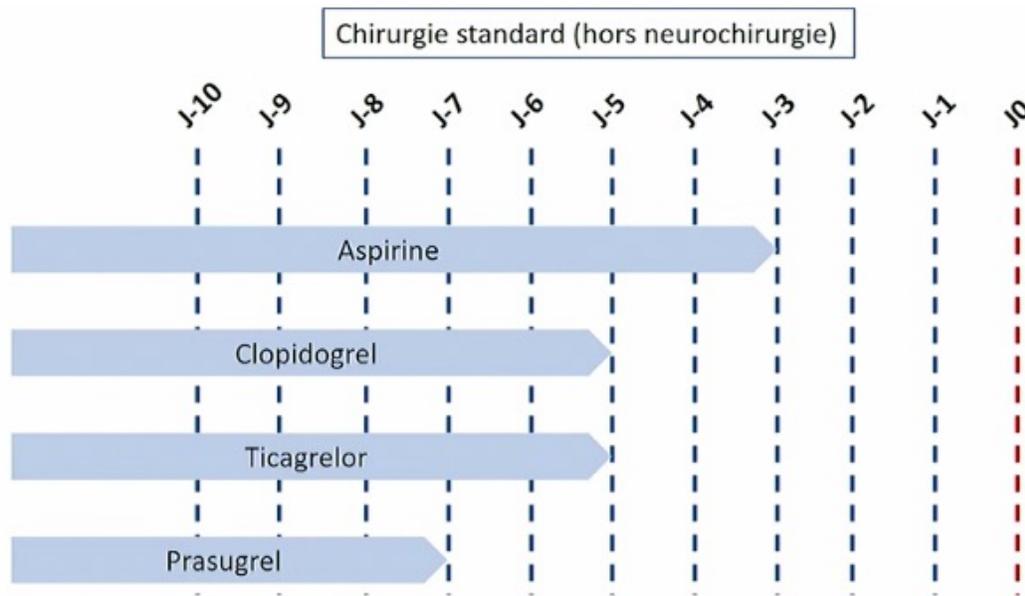
We suggest that urgent or semi-urgent surgery should be performed under aspirin/clopidogrel or aspirin/prasugrel combination therapy, if possible, or at least under aspirin alone. 2C

We suggest that platelet transfusion be considered in cases of intra-operative or postoperative bleeding supposedly related to clopidogrel or prasugrel. A higher dose than that used to neutralise aspirin is proposed for P2Y₁₂ inhibitors. 2C

Platelet transfusion may be ineffective for treating bleeding supposedly related to ticagrelor when given 12 h before. C

In high thrombotic risk patients under DAPT, if the interruption of P2Y₁₂ receptor inhibitors is considered unacceptable by a multidisciplinary team, bridging with the ultra-short acting P2Y₁₂ receptor inhibitor (cangrelor) or short-acting glycoprotein IIb/IIIa inhibitors may be considered. 2C

Proposition: délai d'arrêt des agents antiplaquettaires



Recommendations	Class
General risk-reduction strategies — Antiplatelets	
For patients undergoing high bleeding risk surgery (e.g. intracranial, spinal neurosurgery, or vitreoretinal eye surgery), it is recommended to interrupt aspirin for at least 7 days pre-operatively.	I

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 secondaire (prévention cardiovasculaire, artériopathie des membres inférieurs, antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique)	Aspirine en monothérapie	Poursuite	Poursuite	Arrêt
		Clopidogrel en monothérapie	Poursuite	Arrêt <u>et</u> relais par aspirine	Arrêt
	Bithérapie antiplaquettaire pour stent coronaire Différer la procédure à la fin de la bithérapie antiplaquettaire en absence de risque vital ou fonctionnel	- Stent <1 mois - Stent <6 mois à haut risque thrombotique * - IDM <6 mois	Différer la procédure Si impossible : Poursuivre les 2 AAP	Différer la procédure Si impossible : Poursuivre l'aspirine Interrompre l'anti-P2Y ₁₂	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 ₁₂	Interrompre les 2 AAP

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, en fonction du risque hémorragique

*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

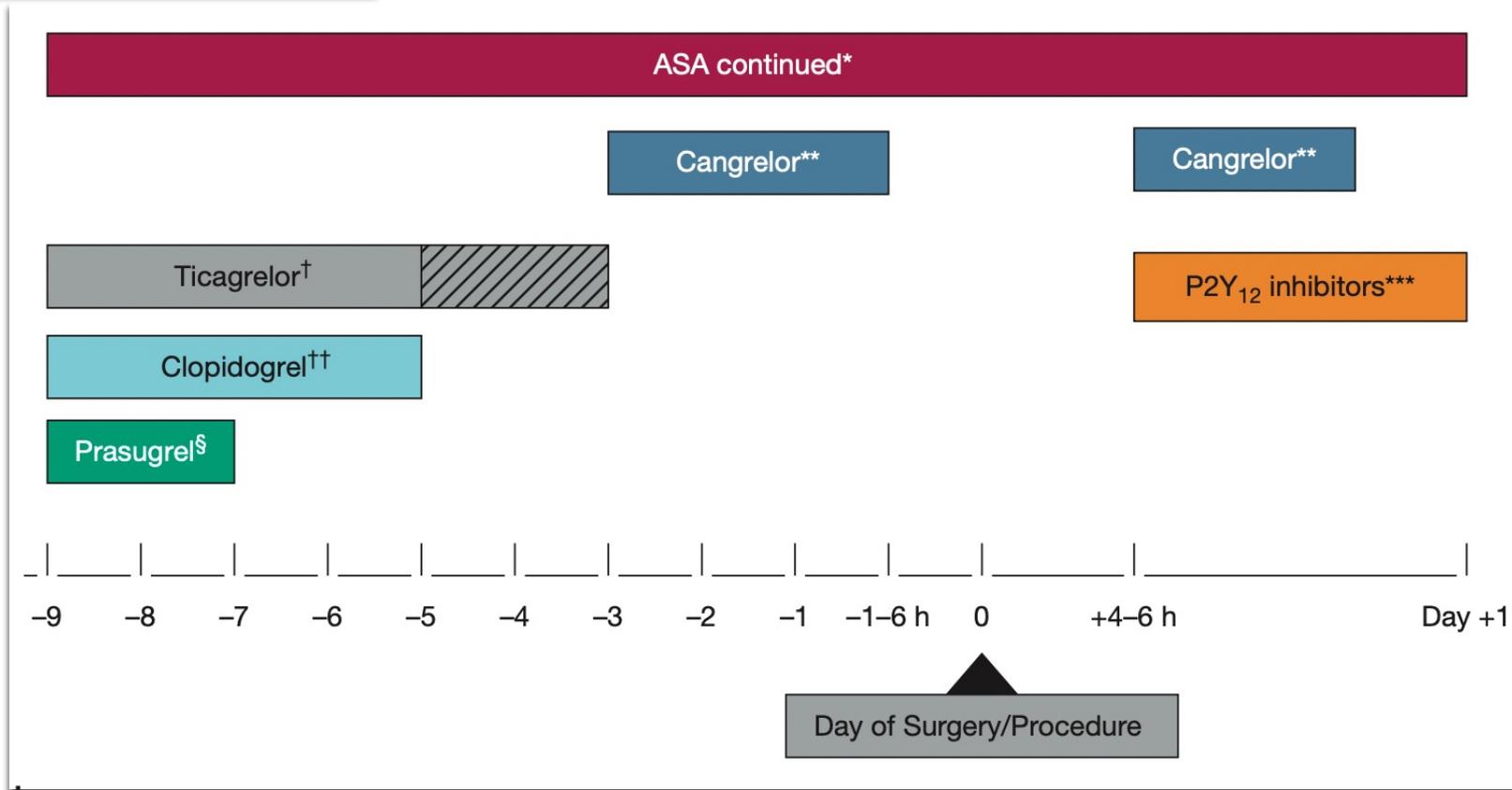
** Si stent <1 mois, discuter un relais par AAP injectable

Perioperative Management of Antithrombotic Therapy

Check for updates

An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline

James D. Douketis, MD, FCCP; Alex C. Spyropoulos, MD, FCCP; M. Hassan Murad, MD, MPH; Juan I. Arcelus, MD; William E. Dager, PharmD; Andrew S. Dunn, MD, MPH; Ramiz A. Fargo, MD, FCCP; Jerrold H. Levy, MD; C. Marc Samama, MD; Sahrish H. Shah, MBBS; Matthew W. Sherwood, MD; Alfonso J. Tafur, MD; Liang V. Tang, MD; and Lisa K. Moores, MD, FCCP



Legend:

*Based on surgery/procedure bleed risk assessment.

**Routine use not suggested. If used, initiate within 72 hours from P2Y₁₂ inhibitor discontinuation at dose of 0.75 mg/kg/min; resume within 6 hours post-procedure for minimum of 48 hours and maximum of 7 days total. Very low quality data for antiplatelet bridging with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (e.g., eptifibatid, tirofiban).

***P2Y₁₂ inhibitors can be resumed within 24 hours post-procedure at a maintenance dose.

†For ticagrelor, 3-5 day interruption

††For clopidogrel, 5 day interruption

§For prasugrel, 7-10 day interruption.

Variabilité inter-individuelle

Platelet function recovery after ticagrelor withdrawal in patients awaiting urgent coronary surgery

- Prospective, observationnelle
- 25 patients pour CABG urgent
- Stop Ticagrelor 12-96h av, Aspirine maintenu
- Agregation plaquettaire av CABG
- Agrégation ap ajout plaquettes ex vivo

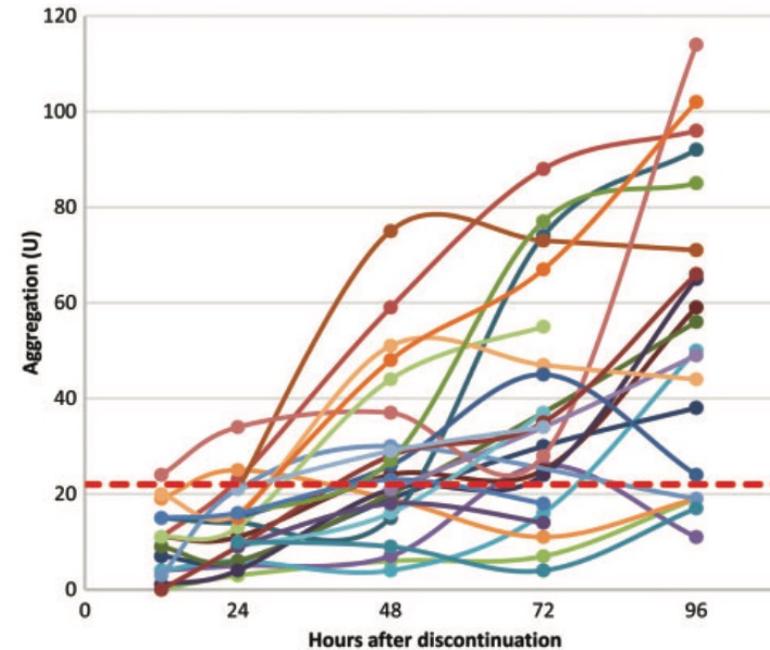


Figure 2: Interindividual variability in recovery of adenosine diphosphate-induced platelet aggregation. Points from the same patients are connected by Bezier splines for illustrative purposes. The dashed line indicates U = 22, a previously suggested cut-off value for risk of major bleeding [15, 17].

3. Gestion d'une hémorragie sous agents anti-plaquettaires

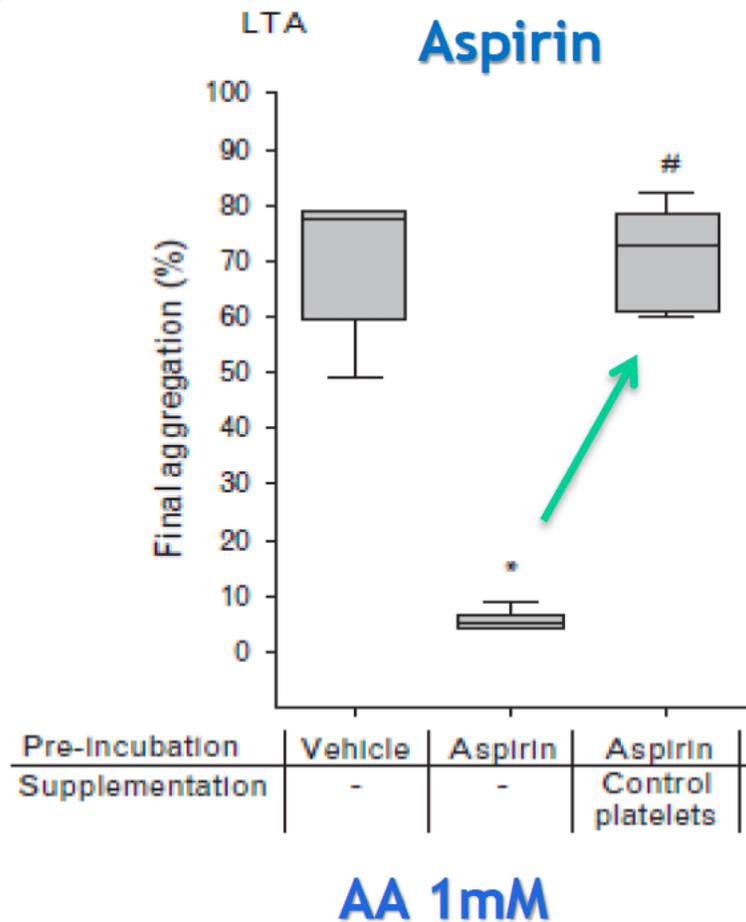
Aspirin and thienopyridines are irreversible platelet inhibitors, their active compounds are shortly present in blood (15–20 min, 30 min and 4 h, for aspirin, clopidogrel, and prasugrel, respectively) [1], thus their effects on platelet aggregation can be readily neutralised by platelet transfusion after the active metabolites have been cleared. Practically, *the type of APA and the time of the last intake should be*

Neutralisation of ticagrelor is challenging. First, platelet transfusion is ineffective to neutralise ticagrelor in contrast to other APAs. Unlike the thienopyridines, ticagrelor is a directly active P2Y₁₂ inhibitor and does not require metabolic activation. Unbound plasma concentrations of ticagrelor and its first active metabolite, which is also a platelet inhibitor, are high. Although their effects are reversible, their half-lives are long: 7 and 8.5 h for ticagrelor and its active metabolite, respectively [1]. Therefore, circulating ticagrelor and its first metabolite can inhibit platelets provided by transfusion [2–4] for up to 24 h after the last intake [5]. In vitro or ex vivo non-inhibited platelet supplementation was shown to be

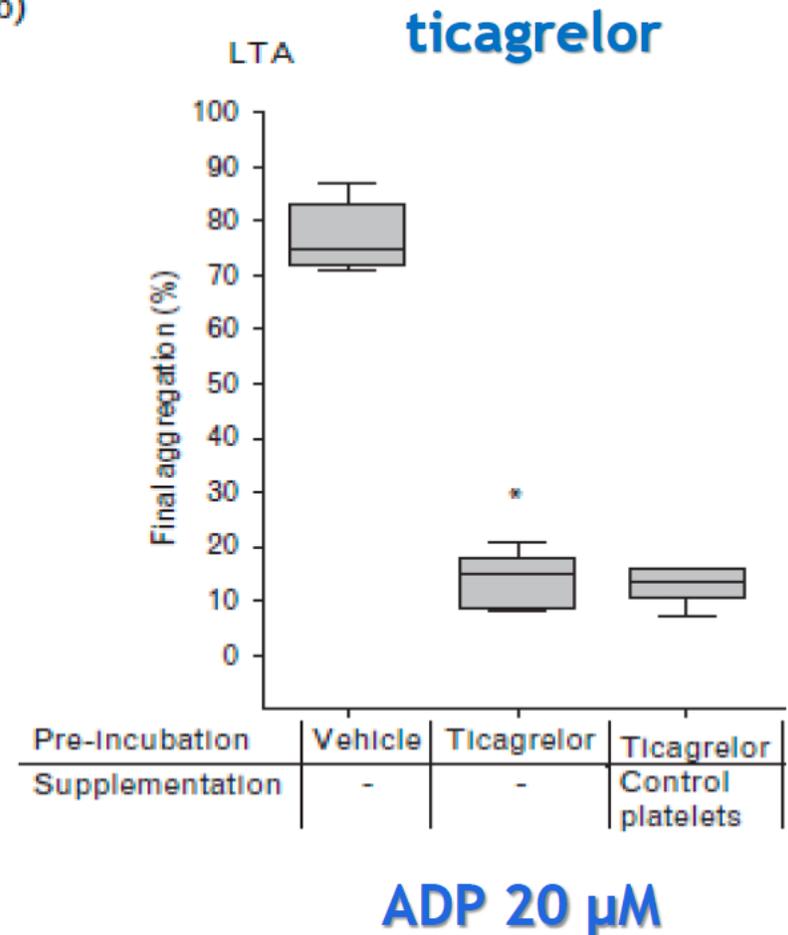
The effectiveness of platelet supplementation for the reversal of ticagrelor-induced inhibition of platelet aggregation

An in-vitro study

(b)



(b)



Platelet function recovery after ticagrelor withdrawal in patients awaiting urgent coronary surgery

- Prospective, observationnelle
- 25 patients pour CABG urgent
- Stop Ticagrelor 12-96h av, Aspirine maintenu
- Agrégation plaquettaire av CABG
- Agrégation ap ajout plaquettes ex vivo

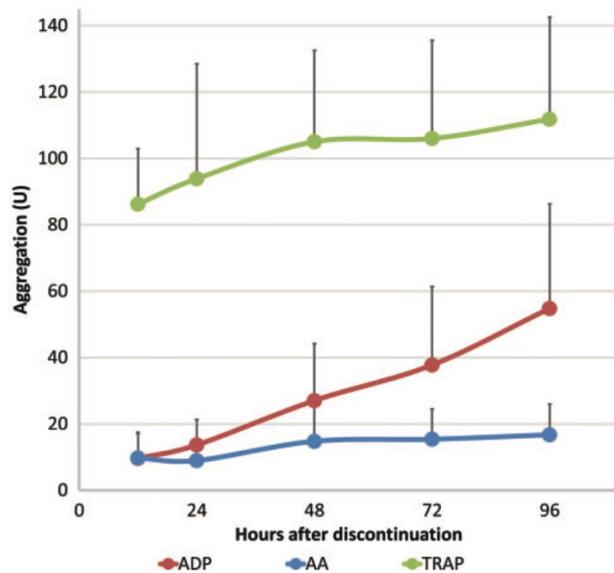


Figure 1: Platelet aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP), arachidonic acid (AA) and thrombin receptor activating peptide (TRAP) increased significantly over time after discontinuation of ticagrelor. *P*-value for trend ADP: *P* < 0.001, AA: *P* = 0.003, TRAP: *P* < 0.001. Mean with standard deviation; for clarity, only upper whiskers of standard deviations are shown.

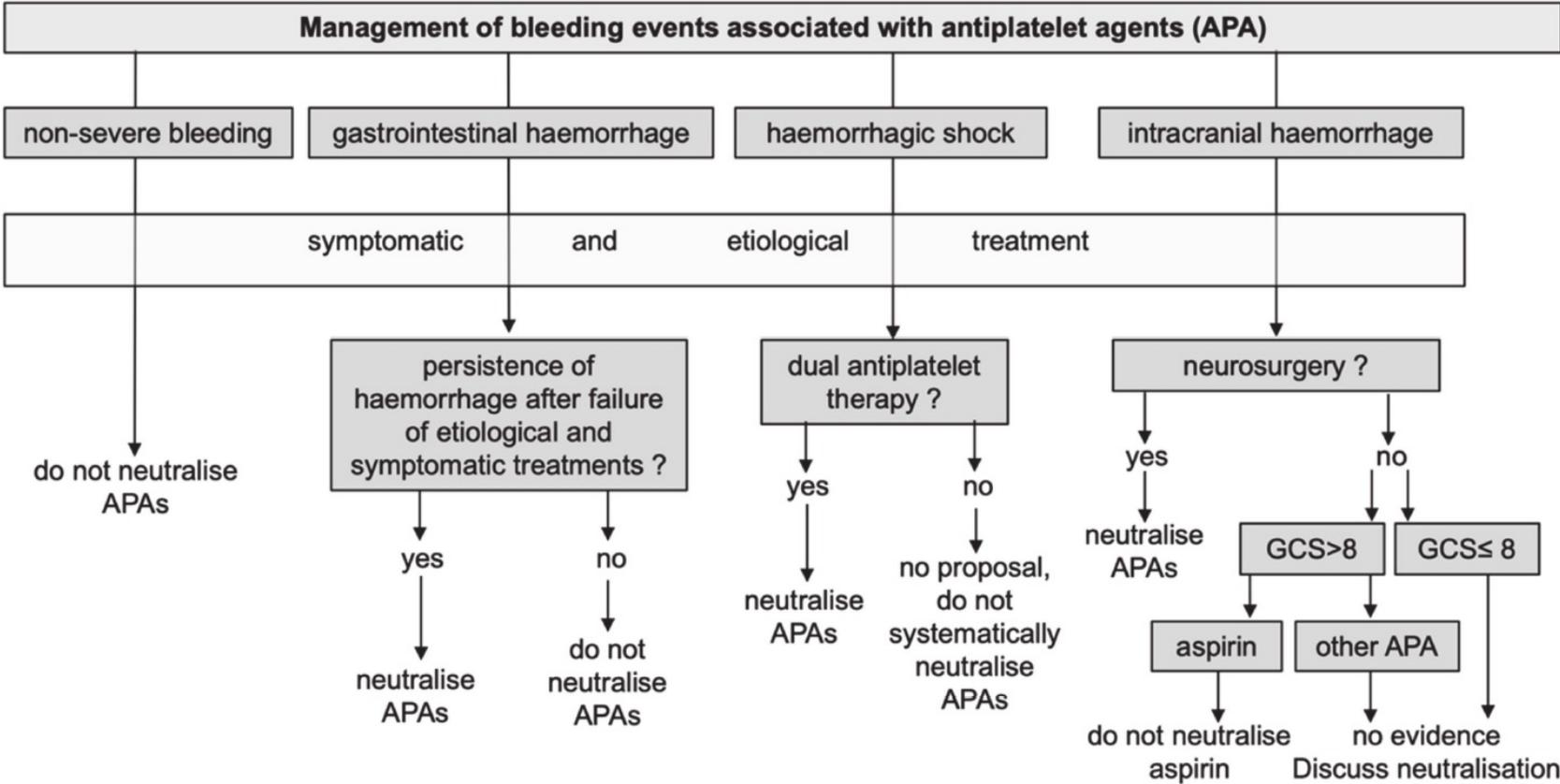
Table 2: Platelet aggregation as measured by MEA with different activators after discontinuation of ticagrelor, at baseline and after addition of a low or high dose of platelet concentrate (Study II)

Activator	Time (h)	Baseline (U)	Low-dose platelet concentrate (U)	<i>P</i> -value, low dose versus baseline	High-dose platelet concentrate (U)	<i>P</i> -value, high dose versus baseline
ADP	12	8 ± 6	10 ± 7	0.33	10 ± 5	0.32
	24	12 ± 8	12 ± 7		12 ± 6	
	48	24 ± 19	21 ± 13		22 ± 11	
	72	40 ± 26	37 ± 20		33 ± 19	
	96	52 ± 28	41 ± 18		42 ± 19	
AA	12	7 ± 6	38 ± 22	<0.001	52 ± 22	<0.001
	24	8 ± 6	50 ± 26		68 ± 24	
	48	10 ± 7	54 ± 22		76 ± 26	
	72	13 ± 9	71 ± 22		82 ± 24	
	96	14 ± 9	80 ± 15		89 ± 19	
TRAP	12	85 ± 16	86 ± 19	0.59	94 ± 19	0.0058
	24	90 ± 26	92 ± 19		96 ± 15	
	48	100 ± 21	96 ± 16		104 ± 16	
	72	106 ± 18	104 ± 12		107 ± 16	
	96	108 ± 17	106 ± 24		104 ± 14	

Crude mean ± standard deviation. *P*-values from mixed model for repeated measurements. AA: arachidonic acid; ADP: adenosine diphosphate; TRAP: thrombin receptor activating peptide.

Autre traitement???

- Desmopressine?
- Acide Tranexamique?
- rFacteur VII activé?
- Antidote Ticagrelor?



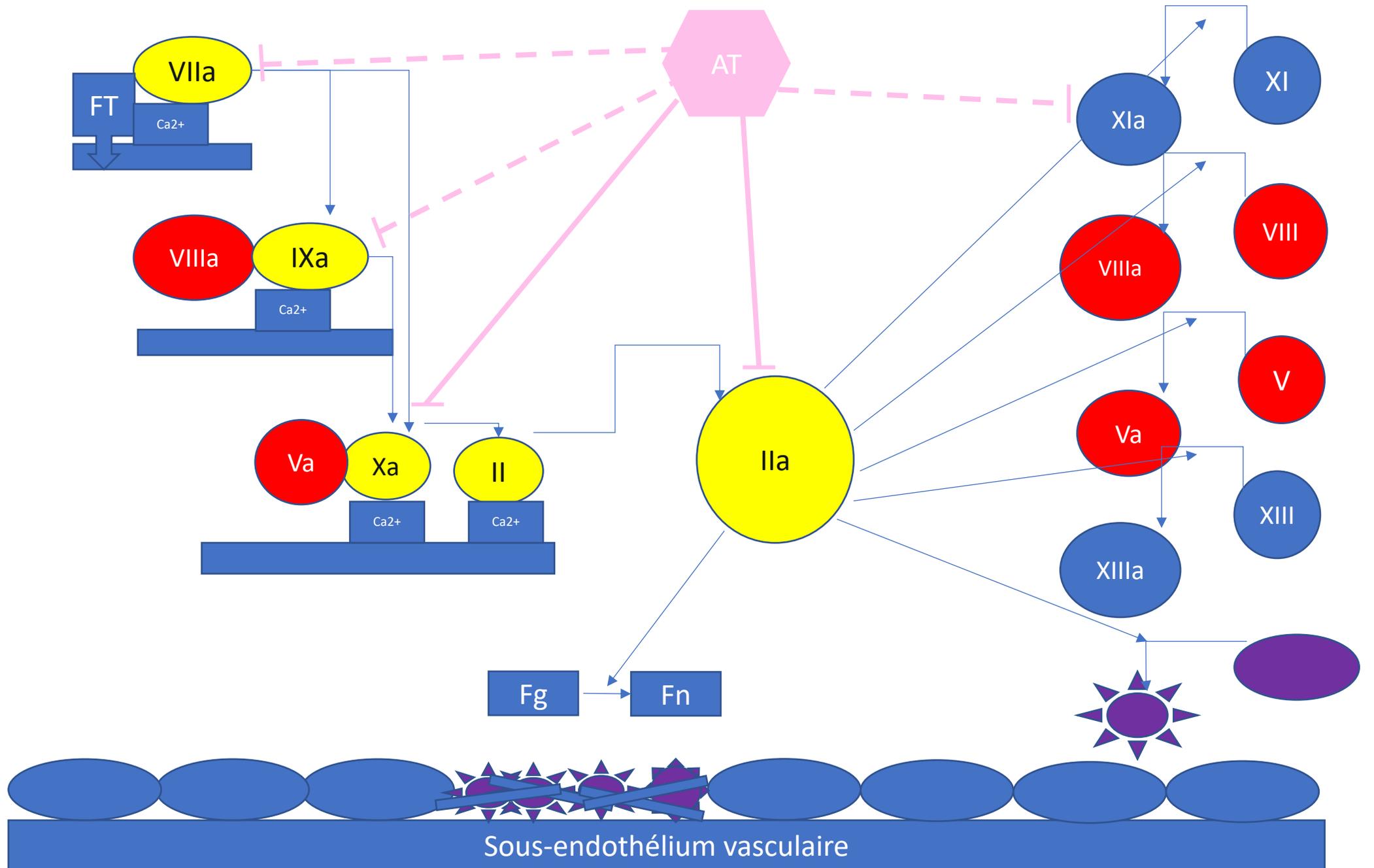
APA	Proposed means to neutralise the effect of APAs
aspirin	Platelet transfusion of a standard dose of 0.5 to 0.7x10 ¹¹ per 10 kg of body weight *
clopidogrel	Platelet transfusion: 2 x standard dose <i>Efficacy can be reduced if <6h after the last intake of clopidogrel</i>
prasugrel	Platelet transfusion: > 2 x standard dose <i>Efficacy can be reduced if <6h after the last intake of prasugrel</i>
ticagrelor	Last intake < 24 h : no evidence; Platelet transfusion ineffective ; discuss rFVIIa Last intake >24h : Platelet transfusion for partial neutralisation

Platelet transfusion may be ineffective for treating bleeding supposedly related to ticagrelor when given 12h before. C

II. Médicaments anticoagulants

1. Médicaments
 - a) Héparines
 - b) AVK
 - c) AOD
2. Gestion des médicaments anticoagulants lors d'une procédure invasive programmée
 - a) Période pré-opératoire
 - b) Période post-opératoire
3. Gestion d'une hémorragie sous médicaments anticoagulants

1. Médicaments



1) Héparines

- **HNF**

- Héparine de Na

- **HBPM** (MM < 8000 Da)

- Enoxaparine (Clexane[®], Ghemaxan[®])
- Tinzaparine (Innohep[®])
- Nadroparine (Fraxiparine[®], Fraxodi[®])
- Daltéparine (Fragmin[®])

- **Pentasaccharide**

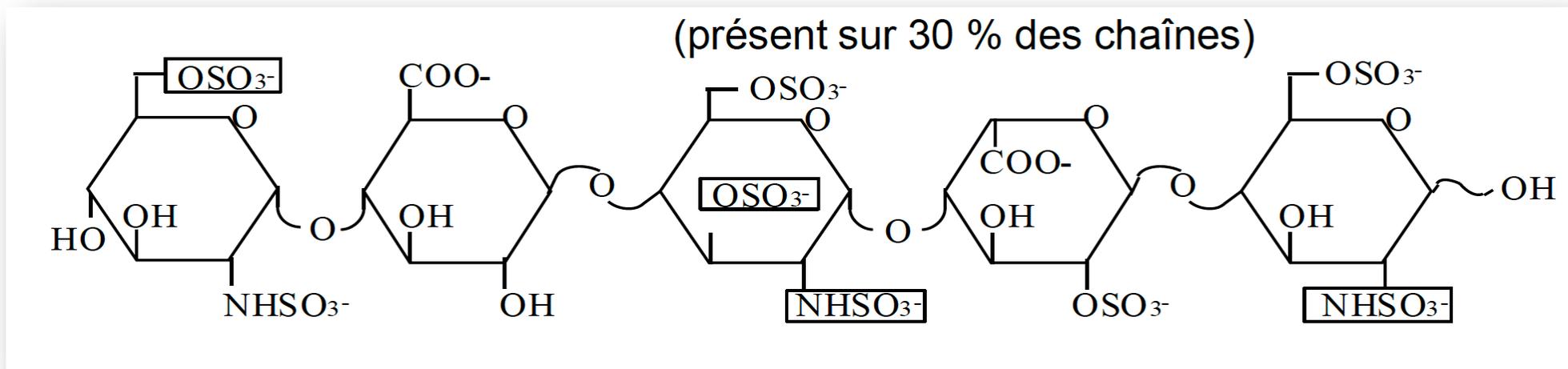
- Fondaparinux (Arixtra[®])



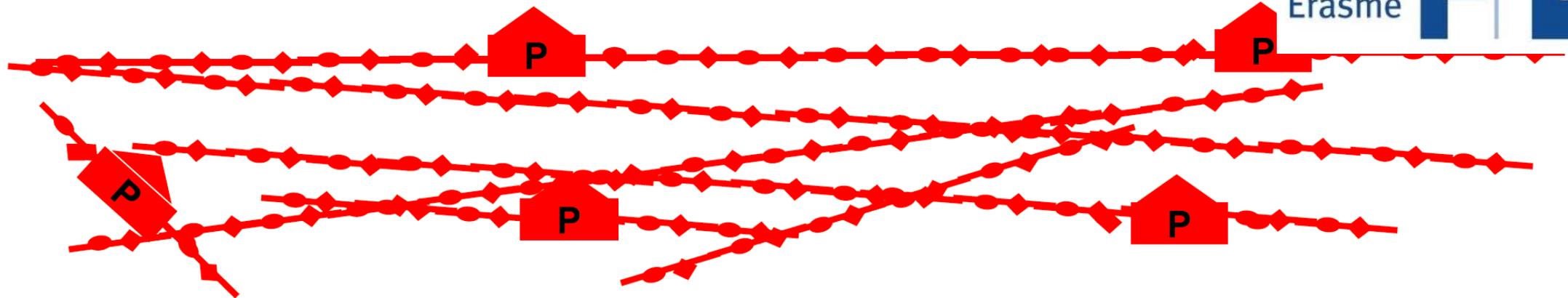
Structure

Mucopolysaccharide sulfaté ou glucosaminoglycane

Zone responsable de l'activité de l'héparine: **pentasaccharide** (site de fixation de l'AT)



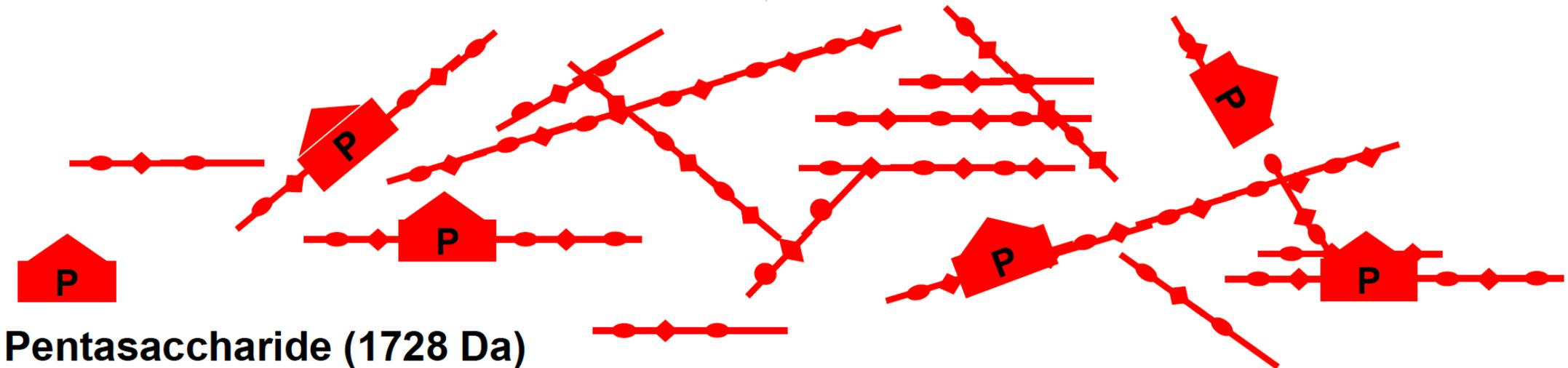
Héparine non fractionnée (2 à 30 kDa ; moy. 15 kDa)



Dépolymérisation
chimique



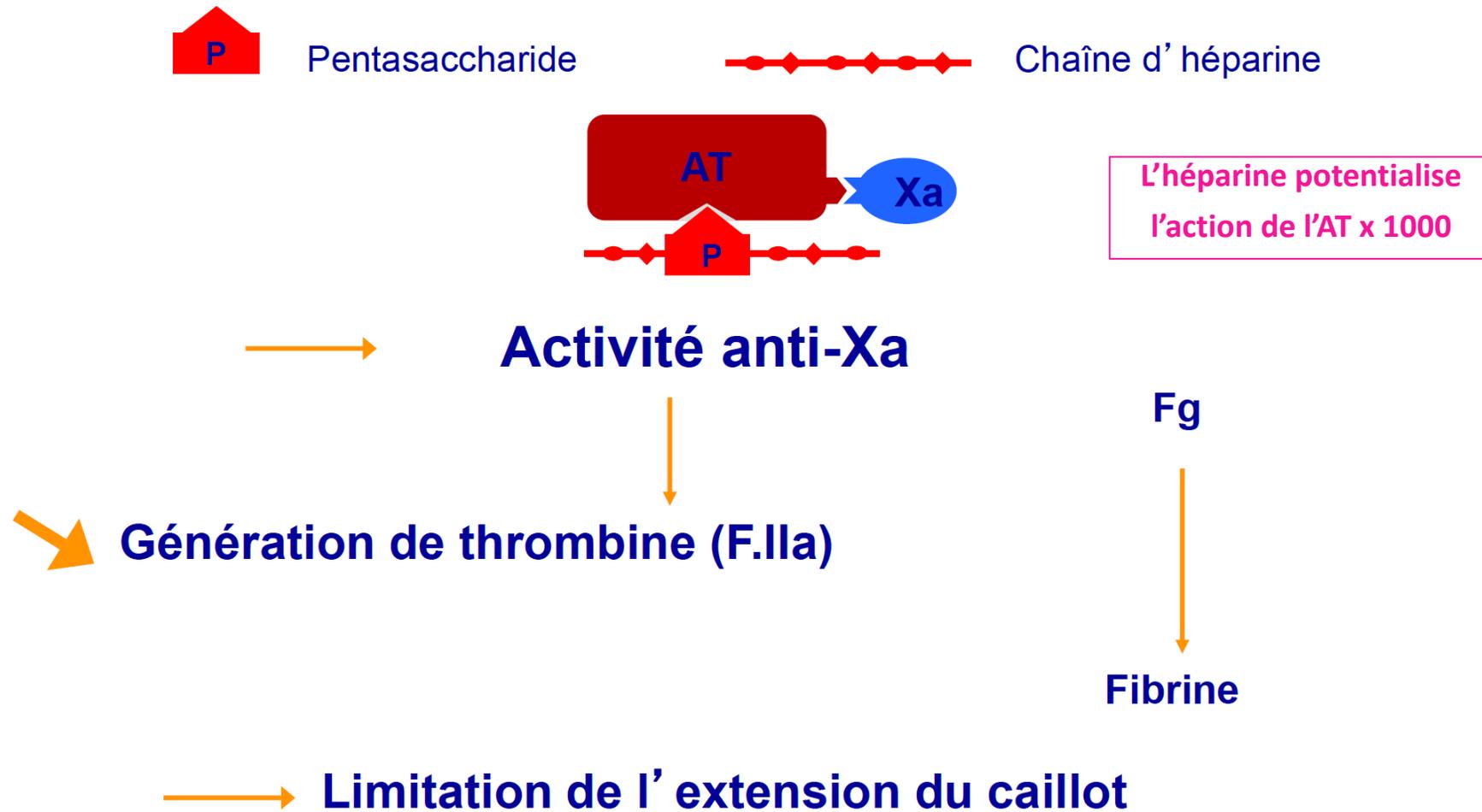
Digestion
enzymatique



Pentasaccharide (1728 Da)

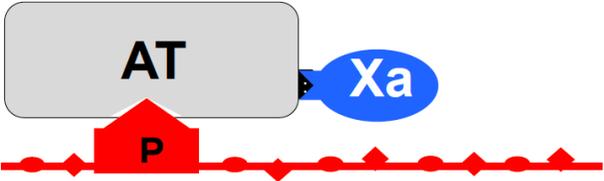
Héparines de bas poids moléculaire (MM < 8 kDa)

Mode d'action

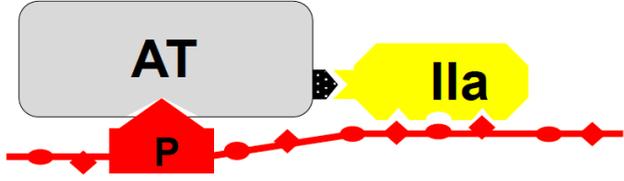


Inhibition des facteurs dépend de la longueur des chaînes

Chaînes longues (> 5400 Da) :

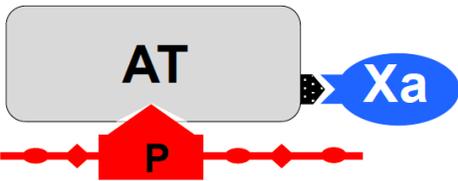


Anti-Xa +++

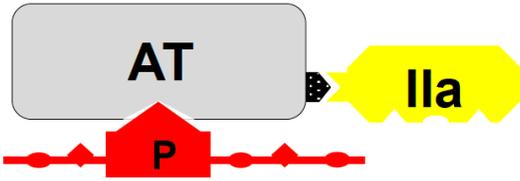


Anti-IIa +++

Chaînes courtes (< 5400 Da) :



Anti-Xa +++

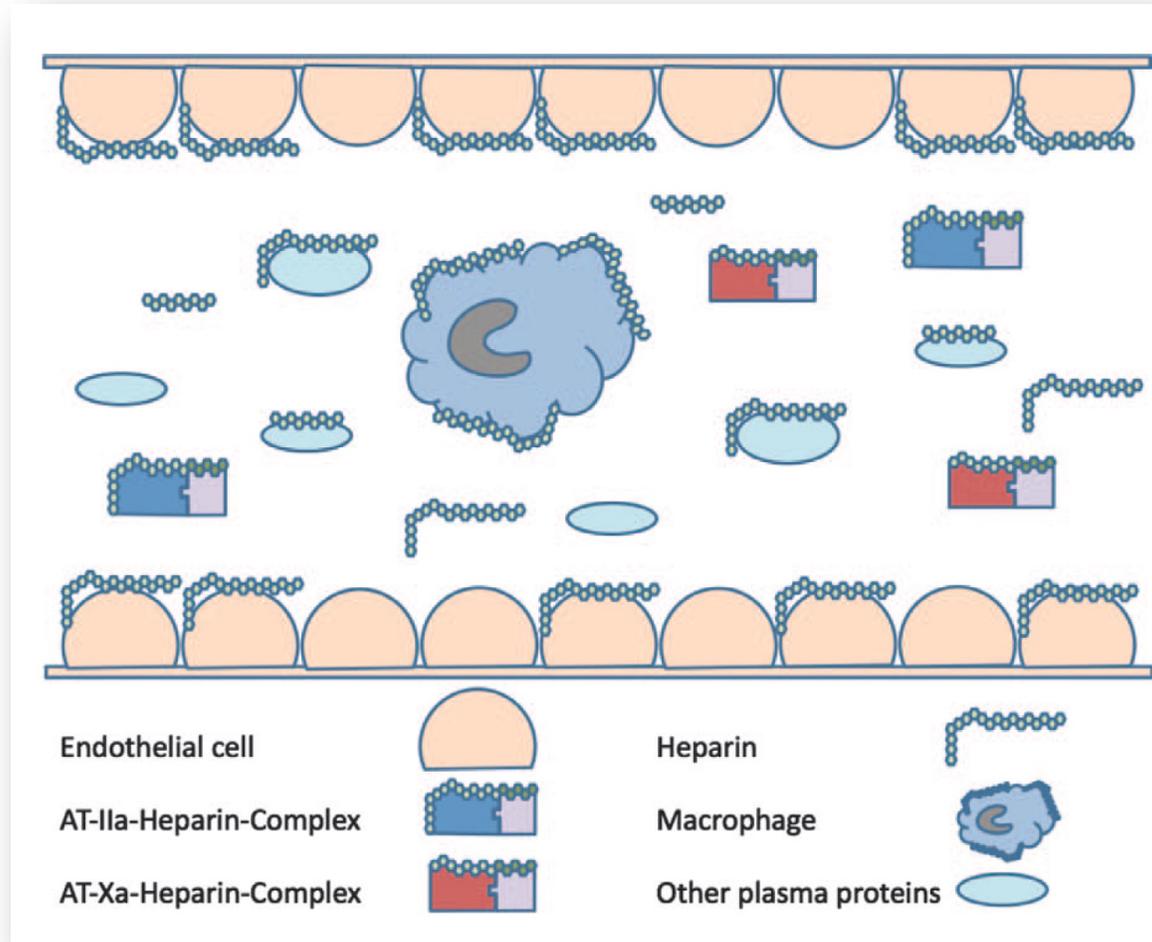


Anti-IIa = 0

 Pentasaccharide

 Chaîne d'héparine

Fixation non – spécifique de HNF



Caractéristiques

	HNF	HBPM	Fondaparinux
Origine	Naturelle	Naturelle	Synthèse
Structure	Hétérogène (MM 15 000)	Hétérogène (MM<8 000)	Pentasaccharide
Rapport Anti-Xa/Anti-IIa	+/- 1	> 1,5	Infini (Anti-Xa sélectif)
½ vie	Dose dépendante, 90 min	+/- 4h	15h
Elimination	1) reticulo-endoth 2) Rénale	Rénale	Rénale
Biodisponibilité	Variable selon la dose (SC, IV)	> 90 % (SC)	100 % (SC)
Prédictibilité de l'effet anticoagulant	Variabilité interindividuelle	Fixe	Fixe
Surveillance biologique	Quotidienne	Pas de surveillance sauf cas (IR, âgés)	Pas de surveillance
TIH	Risque	Moindre risque que HNF	Pas de risque

Monitoring?

TCA	Anti-Xa
Test global de coag (syndr inflamm, Insuff hépat, déficit en Fact de coag,...) Non spécifique à HNF	Mesure de l'activité inhibitrice des chaînes d'héparine du plasma Spécifique de HNF

Résistance à l'héparine

Table 3. Mechanisms for Heparin Resistance

Antithrombin (AT) mediated

- Reduced synthesis (hereditary versus reduced global hepatic function)
- Accelerated clearance
 - Nephropathy: renal losses leading to renal vein thrombosis
 - Accelerated consumption
 - Preoperative use of either unfractionated or low molecular weight heparin
 - Upregulated hemostatic system: disseminated intravascular coagulation, endocarditis, deep venous thrombosis/pulmonary embolism
 - Mechanical: CPB, ventricular assist device, intra-aortic balloon pump, extracorporeal membrane oxygenation

Non-AT mediated

- Increased heparin-binding
 - Proteins
 - Chemokines (PF4, interleukins like NAP 1, NAP 2, ENA-78, I-309, macrophage proteins like MIP, RANTES, monocyte proteins)
 - Extracellular matrix proteins (laminin/collagens, thrombospondin, fibronectin/vitronectin)
 - Growth factors (fibroblast, platelet-derived, vascular/hepatocyte)
 - Enzymes (superoxide dismutase, cathepsin G, elastase)
 - Miscellaneous (factor VIII/von Willebrand factor, Lactoferrin, Histidine-rich glycoprotein, lipoproteins/albumin)
 - Platelets
 - Variable, nonspecific binding
 - Thrombophilia
 - Platelet activation/release
 - Medications—nitroglycerin

CPB = cardiopulmonary bypass; NAP = neutrophil-activating protein; MIP = macrophage inflammatory protein.

2) AVK

- **Sintrom[®] (acénocoumarol)**

Cp à 1mg et à 4 mg



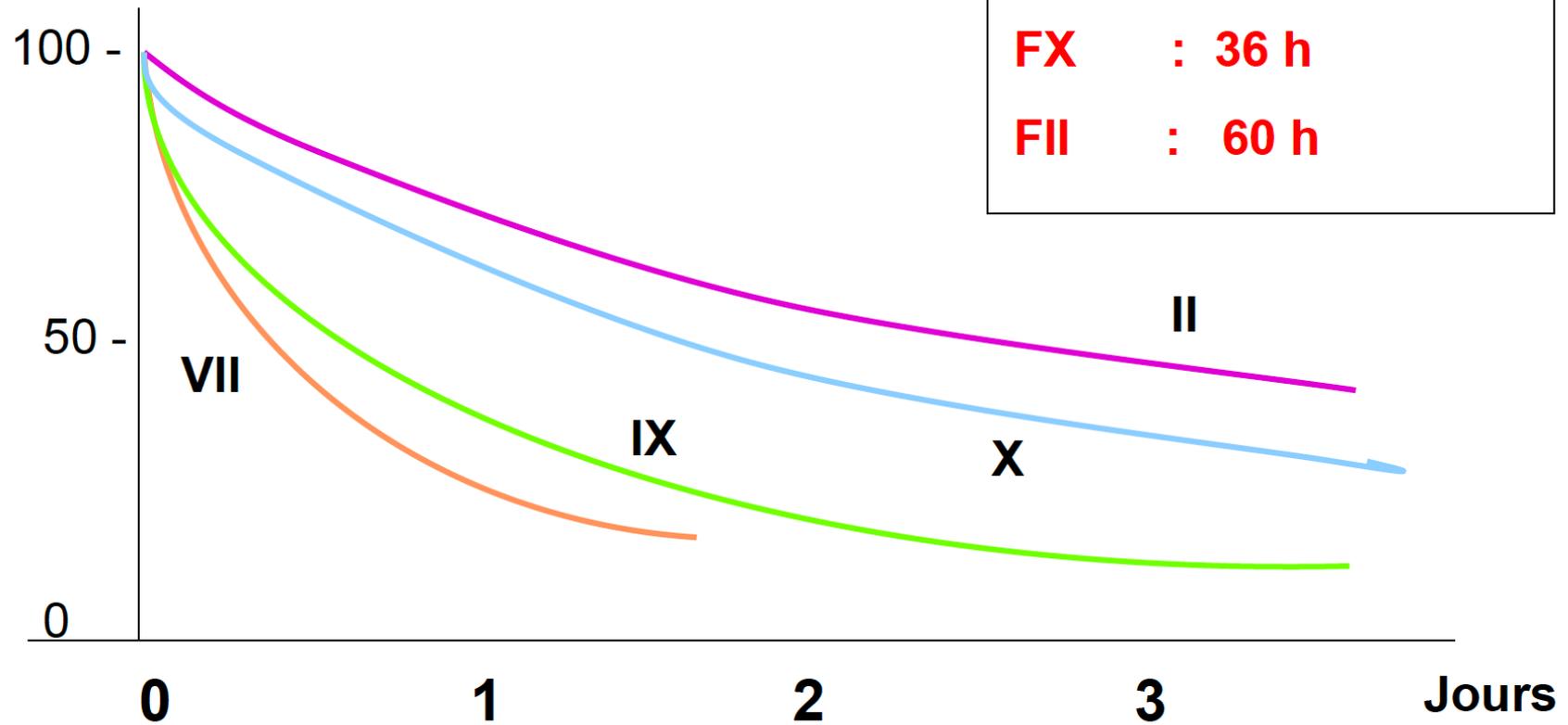
- **Marevan[®] (warfarine)**

- **Marcoumar[®] (phenprocoumone)**



Demi-vie des facteurs-délai d'action

Taux plasmatique (%)



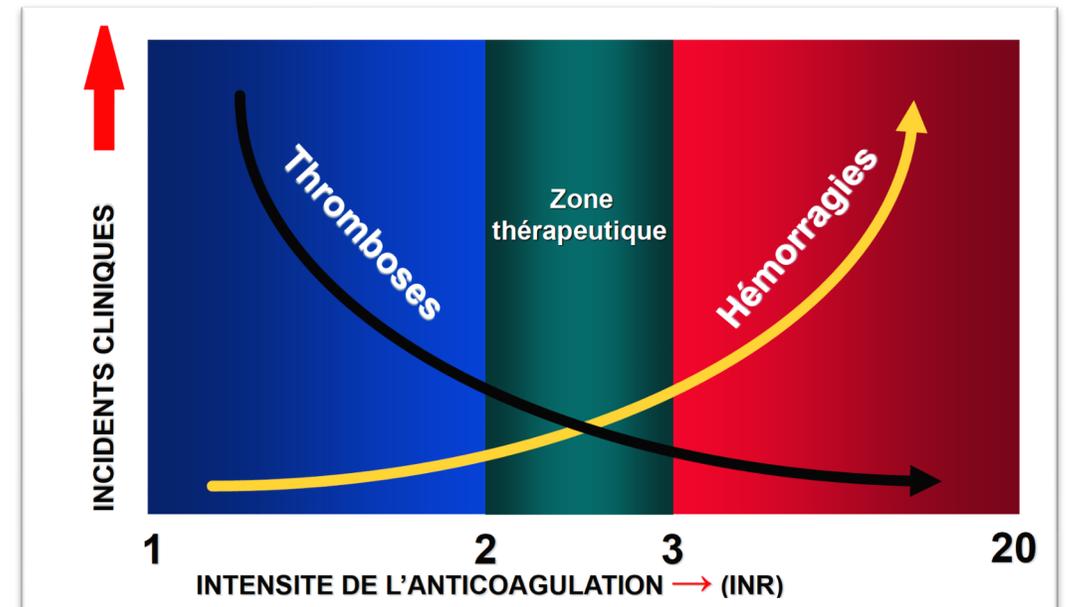
Difficultés de maniement des AVK

- Grande variabilité interindividuelle de la réponse aux AVK
- Beaucoup d'interactions médicamenteuses
- Marche thérapeutique étroite

Mécanisme	Augmentation de l'INR	Potentialisation du risque hémorragique
Médicaments	antibiotiques+++ antifongiques azolés amiodarone, IRS paracétamol > 3g allopurinol, colchicine horm. thyroïdiennes huile de paraffine statines, fibrates tamoxifène	AINS corticoïdes aspirine < 3 g/j dérivés hépariniques clopidogrel

Nécessité d'une surveillance biologique pour adapter les doses

- INR cible 2-3



3) AOD

- Anti-Xa:
 - Rivaroxaban (Xarelto®)
 - Apixaban (Eliquis®)
 - Edoxaban (Lixiana®)
- Anti-IIa:
 - Dabigatran (Pradaxa®)



Avantages

- « Rapid onset and offset of action, short half-life and predictable anticoagulant effects without the need for routine monitoring »
- « These anticoagulants are given at fixed doses and do not require repetitive coagulation monitoring in the routine follow-up of patients »

Cible spécifique, action directe

Anti-Xa



Xa



Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban



Anti-IIa



IIa



Dabigatran



Table 1 Pharmacokinetic properties of direct oral anticoagulants

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Prodrug	Yes	No	No	No
Tmax (h)	1.0–3.0	2.0–4.0	3.0–4.0	1.0–2.0
Half-life (h)	12-17 h	5–9: healthy individuals 11–13: elderly	8–15: healthy individuals	10–14
Bioavailability	3–7% pH sensitive	For 2.5 mg and 10 mg: 80–100% (fasting or fed) For 15-20 mg: 66%: (fasting) almost 100% (fed)	± 50%	62%
Metabolism	Conjugation	CYP-dependent and independent mechanism	CYP-dependent mechanism (25%)	CYP-dependent (<5%) and independent mechanism (<10%)
Active metabolites	Yes - acylglucuronides	No	No	Yes (<15%)
Elimination of absorbed dose	80% renal 20% bile (glucuronide conjugation)	33% unchanged via the kidney 66% metabolized in the liver into inactive metabolites then eliminated via the kidney or the colon in an approximate 50% ratio	27% renal 73% through the liver, the residue is excreted by the hepatobiliary route	50% renal 50% metabolism and biliary/intestinal excretion
CYP substrate	No	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4	CYP3A4 (<5%)
P-gp substrate	DE: Yes	Yes	Yes	Yes
BRCP substrate	No	Yes	Yes	No

Tmax: time to reach peak concentration; CYP3A4: cytochrome P450 isozyme 3A4;
P-gp: P-glycoprotein; BRCP: Breast cancer resistance protein

Fonction rénale

Formule de Cockcroft :

$$\text{Cl. Créat (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatininémie (}\mu\text{mol/L)}} \times k$$

(k = 1,04 femmes ; 1,23 hommes)

Métabolisme - transport

P-glycoprotéine

-transporteur, pompe d'efflux
-effet sur l'absorption, la
distribution et l'élimination des
médicaments substrats

*Modulation de l'activité et
l'expression de la P-gp:*

-Médicaments : très nombreuses
interactions médicamenteuses

-Génétique (ABCB1) SNPs : 2677
(G>A,T-exon 21) and 3435 (C>T-
exon 26),
fréquents dans la population
Caucasienne

Anticoagulants oraux directs :
substrats de la P-gp

P-gp

Pompe d'efflux protection vis-à-vis des
toxiques (médicaments)

dabigatran – rivaroxaban - apixaban



Limitation de
l'absorption
intestinale



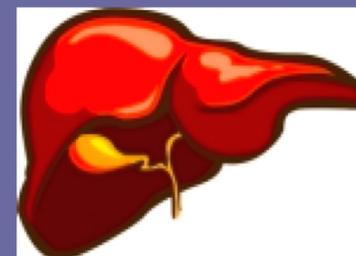
Favorise
l'élimination
rénale

CYP 3A4

Métabolisme hépatique

rivaroxaban

apixaban



	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Amiodarone	Compétition P-gp	RSC + 60 % ETEVI : réduire posologie		Rugmentation mineure RSC
Dronédarone	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	RSC + 70 à 140 %	Données limitées	
Digoxine	Compétition P-gp	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Quinidine	Compétition P-gp	RSC + 50 % ETEVI : réduire posologie		Rugmentation mineure RSC
Vérapamil	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)	RSC + 20 à 150 % ETEVI + FA : réduire posologie et prendre simultanément		Rugmentation mineure RSC
AINS en traitement prolongé		Risque hémorragique + 50 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Aspirine		Risque hémorragique + 12 à 24 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Clopidogrel		RSC + 30 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Prasugrel			Pas de donnée	
Ticagrelor		RSC + 46 à 56 %	Pas de donnée	
Héparines de Bas Poids Moléculaire		Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Héparine non fractionnée		Risque hémorragique augmenté ^{II}	Risque hémorragique augmenté ^{II}	Risque hémorragique augmenté ^{II}
Diltiazem	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)			Rugmentation mineure RSC
Atorvastatine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		Pas d'effet	
Carbamazépine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	RSC diminuée	RSC diminuée	RSC diminuée
Phénytoïne	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	RSC diminuée	RSC diminuée	RSC diminuée

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Inhibiteurs de la protéase	Incidence sur P-gp et inhibition CYP3A4	Pas de donnée	RSC + 150 %	RSC + 100 %
Clarithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	RSC + 20 %	RSC + 50 % cliniquement non pertinent	
Erythromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		RSC + 30 % cliniquement non pertinent	
Fluconazole	Inhibition modérée CYP3A4		RSC + 40 % cliniquement non pertinent	
Itraconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	RSC augmentée	RSC augmentée	RSC augmentée
Kétoconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	RSC + 140 à 150 %	RSC + 160 %	RSC + 100 %
Posaconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	RSC augmentée	RSC augmentée	RSC augmentée
Rifampicine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	RSC - 66 %	RSC - 50 %	RSC - 54 %
Ciclosporine	Compétition P-gp	Pas de donnée		
Tacrolimus	Compétition P-gp	Pas de donnée		
Inhibiteurs pompe à protons		Pas d'effet	Pas d'effet	
Ranitidine		Pas d'effet		
Millepertuis	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	RSC diminuée	RSC diminuée	RSC diminuée
IRSNA		Risque hémorragique augmenté		
ISRS		Risque hémorragique augmenté		

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique

Monitoring?

	Dabigatran	Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban
PT	↑	↑↑
APTT	↑↑	↑
TT	↑↑↑	/
Anti Xa	/	↑

- Variabilité inter-individuelle
- Part de l'effet de l'anticoagulant (autre coagulopathie?)

Thromboélastométrie

Viscoelastometry for detecting oral anticoagulants

Philipp Groene^{1*}, Daniela Wagner¹, Tobias Kammerer^{1,2}, Lars Kellert³, Andreas Giebl⁴, Steffen Massberg⁵ and Simon Thomas Schäfer¹



- Etude prospective observationnelle:
- 80 patients (10/ groupe): contrôle, dabigatran,
- Anti-Xa, phenprocoumon, HBPM, HNF

Ecarin test (ECA-test) : Le test ECA utilise l'écarine de venin de vipère activant la prothrombine => détecte les inhibiteurs de la thrombine

Russel's viper venom test (RVV-test): activateur du facteur X => sb aux antagonistes du facteur Xa

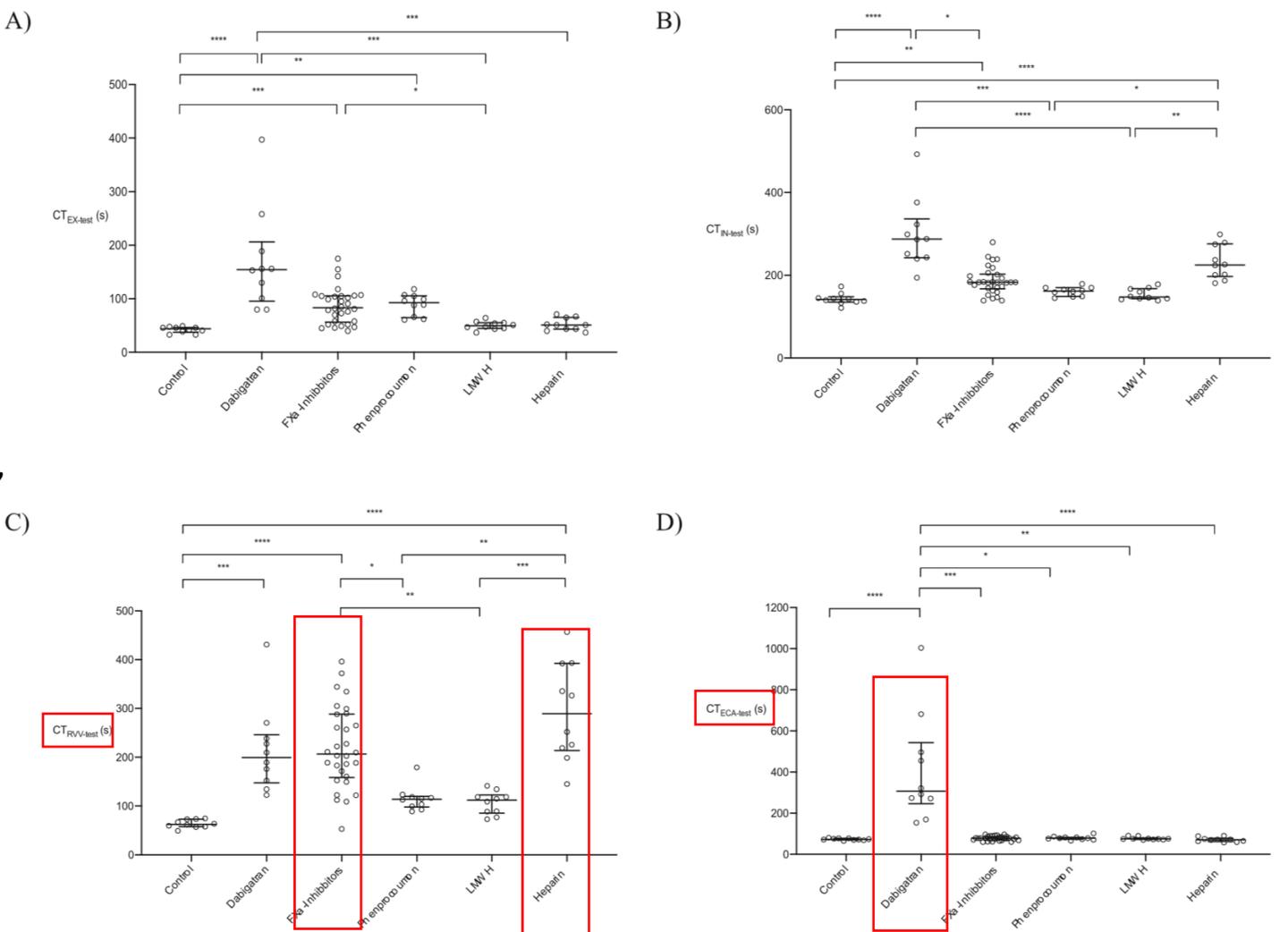


Fig. 1 Viscoelastometric CT results (scatter dot plots) from the control group and the anticoagulant groups. Data are shown as median and interquartile range. **a** EX-test, **b** IN-test, **c** RVV-test and **d** ECA-test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. CT, clotting time; LMWH, low molecular weight heparin

Mesure de l'activité anticoagulante

- **“Monitoring” non nécessaire**

- Développement clinique sans surveillance biologique
- Marge thérapeutique large
- Bonne prédiction de l'effet anticoagulant

- **Mesure de l'activité anticoagulante utile dans des situations cliniques particulières**

- Saignement
- Gestes invasifs
- Risque d'accumulation : insuffisance rénale, hépatique, polymédication, comorbidités, “petits poids”
- Evènement thrombotique
- Observance

Sub-therapeutic	Hyper-therapeutic	Other indications
Treatment failure	Bleeding	Trauma
Obesity	Overdose	Surgery
Renal hyperperfusion	Renal Insufficiency	Thrombolysis
Malabsorption	Low body weight	
Drug interaction	Advanced age	

A Cuker et al. J Thromb Thrombolys 2015; 41: 241-7

⇒ Si accumulation ou élimination prolongée suspectée, mesure de la concentration peut-être discutée

⇒ Pas de tests hémostase standard ou dosage en cas de geste invasif si délai d'arrêt respecté et pas de suspicion d'accumulation ou d'élimination prolongée

Classe	Principe actif	Délai d'action (Pic)	Durée d'action	Demi-vie plasmatique (fct rénale normale)	Fraction éliminée par voie rénale sous forme inchangée	Substrat CYP 450 / PgP
HNF	Héparine non fractionnée	Immédiat (IV) (20-30 min. s.c)	90 ± 30 min	30-120 min (selon dose)	0 (-50% après hautes doses)	Non
HBPM	Enoxaparine (Clexane®)	3-5h	12-24h (doses multiples)	4h (dose unique) 7h (doses multiples)	10%	Non
AVK	Acénocoumarol (Sintrom®)	Effet sur PTT: 24-48h (selon dose) INR de 2 atteint après 3-4j	48h	8-11h	<0.2%	<u>Métabolisé par</u> : 1A2, 2C9, 2C19
	Phenprocoumone (Marcoumar®)	48-72h	7-14j	160h	40-62%	n.d
AOD	Rivaroxaban (Xarelto®)	2-4h	Min.24h	5-9h	33%	<u>Métabolisé par</u> : 3A4, PgP
	Apixaban (Eliquis®)	3-4h	Min. 12h	9-14h	27%	<u>Métabolisé par</u> : 3A4, PgP
	Dabigatran (Pradaxa®)	2h	Min.12h	12-17h	50%	<u>Métabolisé par</u> : PgP
	Edoxaban (Lixiana®)	1-2h	Min. 12h	10-14h	80%	<u>Métabolisé par</u> : PgP
AA	Acide acétylsalicylique (Aspirine®)	15min	7-10j	2-3h	~10%	Non
	Clopidogrel (Plavix®)	2-8h	5-7j	6h	50%	<u>Activé par</u> : 3A4, 2B6, (2C19, 1A2) <u>Métabolisé par</u> : PgP
	Prasugrel (Efient®)	30min-4h	7-10j	7h	68-70%	<u>Activé par</u> : 3A4, 2B6, (2C9, 2C19) <u>Métabolisé par</u> : PgP
	Ticagrelor (Brilique®)	30min.-4h	3-5j	8-12h	<1%	<u>Métabolisé par</u> : 3A4, PgP

n.d. = données non disponibles

2. Gestion des médicaments anticoagulants lors d'une procédure invasive programmée

- Guidelines institutionnelles fortement recommandées
- Risque de saignement de la procédure?
- Caractéristiques du patient pouvant augmenter le risque de saignement ou le risque thrombotique
- Timing de l'interruption

a) Période pré-opératoire

Perioperative Management of Antithrombotic Therapy

An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline

James D. Douketis, MD, FCCP; Alex C. Spyropoulos, MD, FCCP; M. Hassan Murad, MD, MPH; Juan I. Arcelus, MD; William E. Dager, PharmD; Andrew S. Dunn, MD, MPH; Ramiz A. Fargo, MD, FCCP; Jerrold H. Levy, MD; C. Marc Samama, MD; Sahrish H. Shah, MBBS; Matthew W. Sherwood, MD; Alfonso J. Tafur, MD; Liang V. Tang, MD; and Lisa K. Moores, MD, FCCP



TABLE 2] Suggested Risk Stratification for Procedural Bleed Risk, Based on ISTH Guidance Statements²⁵

<p>High-bleed-risk surgery/procedure^a (30-d risk of major bleed \geq 2%)</p> <div style="text-align: center;">  <p>STOP</p> </div>	<p>Major surgery with extensive tissue injury Cancer surgery, especially solid tumor resection (lung, esophagus, gastric, colon, hepatobiliary, pancreatic) Major orthopedic surgery, including shoulder replacement surgery Reconstructive plastic surgery Major thoracic surgery Urologic or GI surgery, especially anastomosis surgery Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation Nephrectomy, kidney biopsy Colonic polyp resection Bowel resection Percutaneous endoscopic gastrostomy placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen) Cardiac, intracranial, or spinal surgery Any major operation (procedure duration > 45 min) Neuraxial anesthesia^b Epidural injections</p>
<p>Low-to-moderate-bleed-risk surgery/procedure^c (30-d risk of major bleed 0%-2%)</p> <div style="text-align: center;">  <p>STOP</p> </div>	<p>Arthroscopy Cutaneous/lymph node biopsies Foot/hand surgery Coronary angiography^d GI endoscopy \pm biopsy Colonoscopy \pm biopsy Abdominal hysterectomy Laparoscopic cholecystectomy Abdominal hernia repair Hemorrhoidal surgery Bronchoscopy \pm biopsy</p>
<p>Minimal-bleed-risk surgery/procedure^e (30-d risk of major bleed approximately 0%)</p>	<p>Minor dermatologic procedures (excision of basal and squamous cell skin cancers, actinic keratoses, and premalignant or cancerous skin nevi) Ophthalmologic (cataract) procedures Minor dental procedures (dental extractions, restorations, prosthetics, endodontics), dental cleanings, fillings Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation</p>

ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis.

^aMinimal to no residual anticoagulant effect at time of procedure (ie, four to five drug half-life interruptions pre-procedure).

^bIncludes spinal and epidural anesthesia or any other neuraxial (eg, pain management) intervention; consider not only absolute risk for major bleeding but potentially devastating consequences of epidural bleeding and associated lower limb paralysis.

^cSome residual anticoagulant effect allowed (ie, two to three drug half-life interruptions pre-procedure).

^dRadial approach may be considered minimal-bleed-risk compared with femoral approach.

^eProcedure can be safely done under full-dose anticoagulation (may consider holding DOAC dose day of procedure to avoid peak anticoagulant effects).

4.1.2.2. Quelles sont les principales procédures à haut risque de saignement ?

- Neurochirurgie
- Chirurgie thoracique, abdominale, orthopédique majeure
- Chirurgie urologique, lithotripsie extracorporelle, résection endoscopique de prostate
- Biopsie rénale
- Biopsie du foie
- Résection de polype colique, sphinctérotomie endoscopique, gastrostomie
- Anesthésie spinale ou péridurale, ponction lombaire diagnostique

Stratification du risque TE du patient

Modèle d'évaluation du risque de Caprini pour la thromboembolie veineuse

Utilisez le modèle d'évaluation du risque pour établir le niveau de risque de thromboembolie veineuse (TEV) de votre patient.

1 point par facteur de risque	2 points par facteur de risque	3 points par facteur de risque	5 points par facteur de risque
<input type="checkbox"/> Âgé de 41 à 60 ans <input type="checkbox"/> Chirurgie mineure <input type="checkbox"/> IMC > 25 kg/m ² <input type="checkbox"/> Jambes enflées <input type="checkbox"/> Varices <input type="checkbox"/> Grossesse ou post-partum <input type="checkbox"/> Antécédents d'avortement spontané inexplicé ou à répétition <input type="checkbox"/> Contraception hormonale ou traitement hormonal substitutif <input type="checkbox"/> Sepsis (< 1 mois) <input type="checkbox"/> Maladie pulmonaire grave, y compris une pneumonie (< 1 mois) <input type="checkbox"/> Fonction pulmonaire anormale <input type="checkbox"/> Infarctus du myocarde aigu <input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque congestive (< 1 mois) <input type="checkbox"/> Antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin <input type="checkbox"/> Patient alité sous traitement non chirurgical <input type="checkbox"/> Autres facteurs de risque : _____ _____	<input type="checkbox"/> Âgé de 61 à 74 ans <input type="checkbox"/> Chirurgie arthroscopique <input type="checkbox"/> Chirurgie ouverte majeure (> 45 minutes) <input type="checkbox"/> Chirurgie laparoscopique (> 45 minutes) <input type="checkbox"/> Cancer <input type="checkbox"/> Alitement (> 72 heures) <input type="checkbox"/> Immobilisation plâtrée <input type="checkbox"/> Accès veineux central	<input type="checkbox"/> Âgé de ≥ 75 ans <input type="checkbox"/> Antécédents de TEV <input type="checkbox"/> Antécédents familiaux de TEV <input type="checkbox"/> Mutation du facteur V de Leiden <input type="checkbox"/> Mutation 20210A de la prothrombine <input type="checkbox"/> Lupus anticoagulants <input type="checkbox"/> Anticorps anticardioliopine <input type="checkbox"/> Homocystéine sérique élevée <input type="checkbox"/> Thrombocytopénie induite par l'héparine <input type="checkbox"/> Autre thrombophilie congénitale ou acquise Si oui: Type _____ _____ _____	<input type="checkbox"/> Accident vasculaire cérébral (< 1 mois) <input type="checkbox"/> Arthroplastie élective <input type="checkbox"/> Fracture de la hanche, du bassin ou de la jambe <input type="checkbox"/> Lésion médullaire aiguë (< 1 mois)
Sous-total: _____	Sous-total: _____	Sous-total: _____	Sous-total: _____
SCORE TOTAL BASÉ SUR LES FACTEURS DE RISQUE: _____			

Adapté de Gould MK, et al.

Estimation du risque thromboembolique dans la FA

CHA2DS2-VASc	Score
Congestive Heart Failure / LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes	1
Stroke/TIA/Thromboembolism	2
Vascular disease	1
Age 65-74	1
Female gender	1

Stratification du risque TE du patient

Modèle d'évaluation du risque de Caprini pour la thromboembolie veineuse

Utilisez le modèle d'évaluation du risque pour votre patient.

1 point par facteur de risque	2 point par facteur de risque		
<input type="checkbox"/> Âgé de 41 à 60 ans	<input type="checkbox"/> Âgé de 61 à 74 ans	<input type="checkbox"/> Antécédents familiaux de TEV	<input type="checkbox"/> Arthroplastie élective
<input type="checkbox"/> Chirurgie mineure	<input type="checkbox"/> Chirurgie arthroscopique	<input type="checkbox"/> Mutation du facteur V de Leiden	<input type="checkbox"/> Fracture de la hanche, du bassin ou de la jambe
<input type="checkbox"/> IMC > 25 kg/m ²	<input type="checkbox"/> Chirurgie ouverte majeure (>45 minutes)	<input type="checkbox"/> Mutation 20210A	<input type="checkbox"/> Lésion médullaire aiguë
<input type="checkbox"/> Jambes enflées	<input type="checkbox"/> Chirurgie laparoscopique (>45 minutes)		
<input type="checkbox"/> Varices	<input type="checkbox"/> Cancer		
<input type="checkbox"/> Grossesse ou post-partum	<input type="checkbox"/> Allitement (>72 heures)		
<input type="checkbox"/> Antécédents d'avortement spontané inexplicé ou à répétition	<input type="checkbox"/> Immobilisation plâtrée		
<input type="checkbox"/> Contraception hormonale ou traitement hormonal substitutif	<input type="checkbox"/> Accès veineux central		
<input type="checkbox"/> Sepsis (< 1 mois)			
<input type="checkbox"/> Maladie pulmonaire grave, y compris une pneumonie (<1 mois)			
<input type="checkbox"/> Fonction pulmonaire anormale			
<input type="checkbox"/> Infarctus du myocarde aigu			
<input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque congestive (< 1 mois)			
<input type="checkbox"/> Antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin			
<input type="checkbox"/> Patient alité sous traitement non chirurgical			
<input type="checkbox"/> Autres facteurs de risque:			

Sous-total: _____	Sous-total: _____	Sous-total: _____	Sous-total: _____
SCORE TOTAL BASÉ SUR LES FACTEURS DE RISQUE: _____			

Adapté de Gould MK, et al.

It was acknowledged that TE risk played a limited role in the periprocedural management of DOACs.

There is no validated periprocedural TE risk scheme and suggested TE risk stratification is based mainly on indirect evidence from non Perioperative clinical settings

Estimation du risque thromboembolique dans la FA	
	Score
Congestive Heart Failure / LV dysfunction	1
Hypertension	1
	2
	1
Stroke/TIA/Thromboembolism	2
Vascular disease	A Spyropoulos et al. J Thromb Haemost. 2019;17:1966–1972.
Age 65-74	1
Female gender	1

James D. Douketis, MD, FCCP; Alex C. Spyropoulos, MD, FCCP; M. Hassan Murad, MD, MPH; Juan I. Arcelus, MD; William E. Dager, PharmD; Andrew S. Dunn, MD, MPH; Ramiz A. Fargo, MD, FCCP; Jerrold H. Levy, MD; C. Marc Samama, MD; Sahrish H. Shah, MBBS; Matthew W. Sherwood, MD; Alfonso J. Tafur, MD; Liang V. Tang, MD; and Lisa K. Moores, MD, FCCP

TABLE 1] Adapted American College of Chest Physicians (CHEST) Suggested Risk Stratification for Patient-Specific Periprocedural Thromboembolism^{13,14,25}

Risk Category	Mechanical Heart Valve	Atrial Fibrillation	VTE
High (> 10%/y risk of ATE or > 10%/mo risk of VTE)	Mitral valve with major risk factors for stroke ^b Caged ball or tilting-disc valve in mitral/aortic position Recent (< 3 mo) stroke or TIA or other high-risk stroke situations ^c	CHA ₂ DS ₂ VASc score ≥ 7 or CHADS ₂ score of 5 or 6 Recent (< 3 mo) stroke or TIA Rheumatic valvular heart disease	Recent (< 3 mo and especially 1 mo) VTE Severe thrombophilia (deficiency of protein C, protein S or antithrombin; homozygous factor V Leiden or prothrombin gene G20210A mutation or double heterozygous for each mutation, multiple thrombophilias) Antiphospholipid antibodies Active cancer associated with high VTE risk ^a
Moderate (4%-10%/y risk of ATE or 4%-10%/mo risk of VTE)	Bileaflet AVR <i>with</i> major risk factors for stroke ^b	CHA ₂ DS ₂ VASc score of 5 or 6 or CHADS ₂ score of 3 or 4	VTE within past 3-12 mo Recurrent VTE Non-severe thrombophilia (heterozygous factor V Leiden or prothrombin gene G20210A mutation) Active cancer or recent history of cancer ^c
Low (< 4%/y risk of ATE or < 2%/mo risk of VTE)	Bileaflet AVR <i>without</i> major risk factors for stroke ^b	CHA ₂ DS ₂ VASc score of 1-4 or CHADS ₂ score of 0-2 (and no prior stroke or TIA)	VTE > 12 mo ago

This was an empiric risk classification, not prospectively validated. ATE = arterial thromboembolism; AVR = aortic valve replacement; CHADS₂ = congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischemic attack; CHA₂DS₂VASc = congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischemic attack, vascular disease history, age ≥ 65 years, female sex.

^aIncludes pancreatic cancer, myeloproliferative disorders, primary brain cancer, gastric cancer, and esophageal cancer.

^bIncludes multiple prior strokes, prior perioperative stroke, or prior valve thrombosis.

^cAtrial fibrillation, prior stroke or transient ischemic attack (TIA), hypertension, diabetes, congestive heart failure, and age > 75 years.

4.1.2.1. Quels sont les patients à haut risque thromboembolique en cas d'arrêt temporaire de l'anticoagulation orale ?

- Prothèses valvulaires mitrales
- Prothèses valvulaires multiples
- Prothèses valvulaires aortiques et facteurs de risque (antécédent thromboembolique, FA, insuffisance cardiaque, cardiopathie dilatée, thrombus intracavitaire)
- FA et antécédent d'AIT ou AVC < 3 mois **ou** antécédent d'AIT/AVC **et** ≥ 3 facteurs de risque: insuffisance cardiaque, HTA, Diabète, ≥ 75 ans
- TVP/EP ≤ 3 mois, thrombophilies sévères

Gestion péri-opératoire des traitements anticoagulants



AVK

We recommend that for low, moderate and high thrombotic risk patients undergoing procedures requiring international normalised ratio (INR) less than 1.5, the time from last VKA intake to intervention should be 3 to 5 days; if INR is more than 1.5 on the day before surgery, 5 mg oral vitamin K are recommended. 1C

We suggest against bridging of VKA with LMWH or UFH in low, moderate and high thrombotic risk patients; in very specific high-risk patients, the treatment should be based on case-by-case analysis. 2C

EJA

Eur J Anaesthesiol 2023; 40:226–304

GUIDELINES

Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

Second update 2022

Sibylle Kietzabl, Aamer Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Giedrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Anne Godier, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V. Llau, Jens Meier, Zsolt Molnar, Lidia Mora, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Ecaterina Scarlatescu, Christoph Schlimp, Anne J. Wikkelsø and Kai Zacharowski

AOD

We recommend assessing creatinine clearance in patients receiving direct oral anticoagulants (DOACs) and being scheduled for surgery. 1B

We suggest that DOACs can be given up to the day before surgery for patients undergoing low-bleeding-risk procedures such as skin surgery, dental and stomatological procedures, gastric and colonic endoscopies (even if biopsy is scheduled but not polypectomies) and most ophthalmological surgery. 2C

For intermediate-bleeding-risk and high-bleeding-risk procedures:

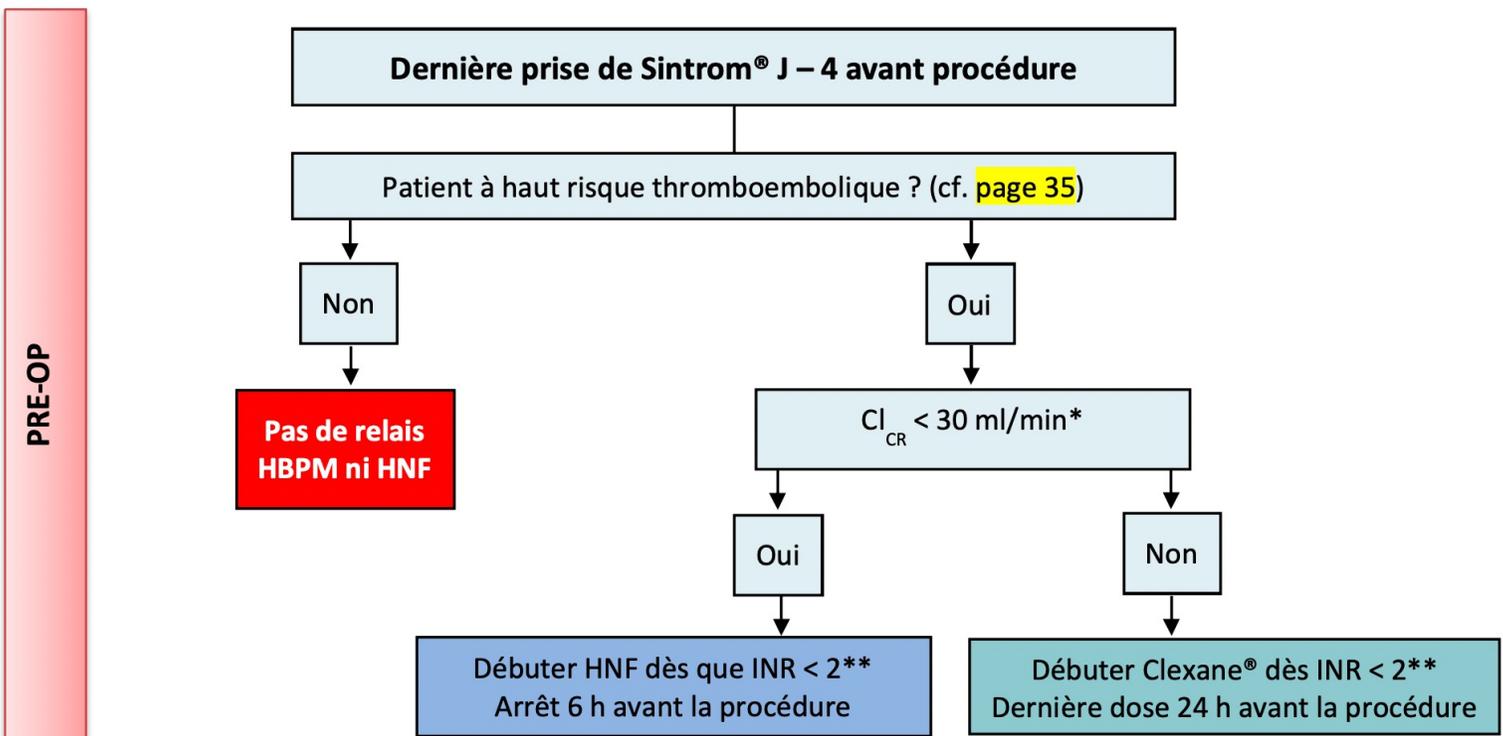
- (1) we recommend that for rivaroxaban, apixaban and edoxaban, the time from last drug intake to intervention should be 3 days, pending a creatinine clearance (Cockcroft–Gault formula) above 30 ml min^{-1} . No bridging is recommended. 1C
- (2) we recommend that for dabigatran, the time from last drug intake to intervention should be 3 days, if the creatinine clearance is above 50 ml min^{-1} , and 5 days if the creatinine clearance is between 30 and 50 ml min^{-1} . No bridging is recommended. 1C

Hôpital
Erasme



ULB

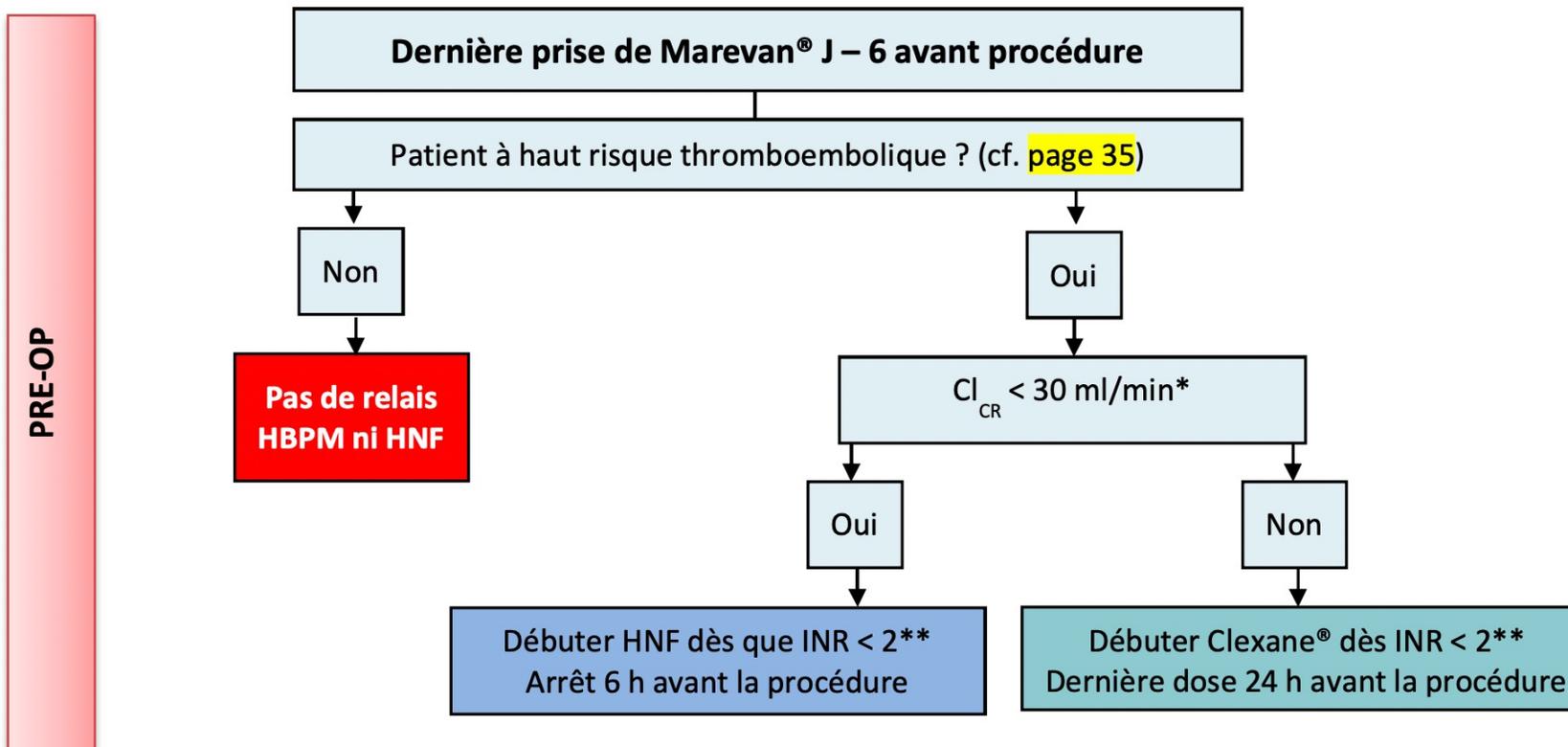
Conduite pré-opératoire du traitement par Sintrom® (acénocoumarol)



*Cl_{CR} : clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft & Gault

** En pratique, débiter le lendemain de l'arrêt du Sintrom® :
Clexane® 1 mg/kg/12h; HNF iv : héparine non fractionnée, 15 UI/kg/h (pas de bolus)

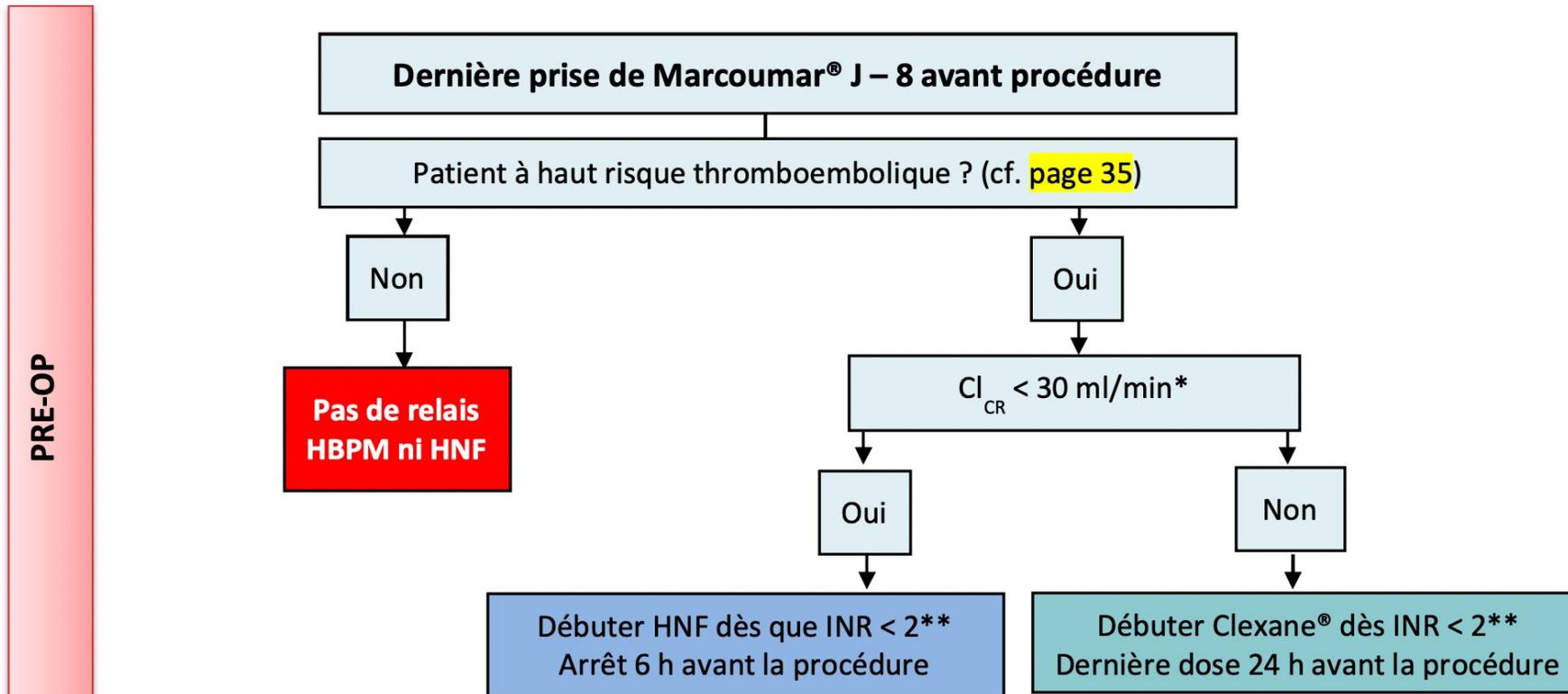
Conduite pré-opératoire du traitement par Marevan® (warfarine)



*Cl_{CR} : clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft & Gault

** Clexane® 1 mg/kg/12h; HNF iv : héparine non fractionnée, 15 UI/kg/h (pas de bolus)

Conduite pré-opératoire du traitement par Marcoumar® (phenprocoumone)



*Cl_{CR} : clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft & Gault

** Clexane® 1 mg/kg/12h; HNF iv : héparine non fractionnée, 15 UI/kg/h (pas de bolus)

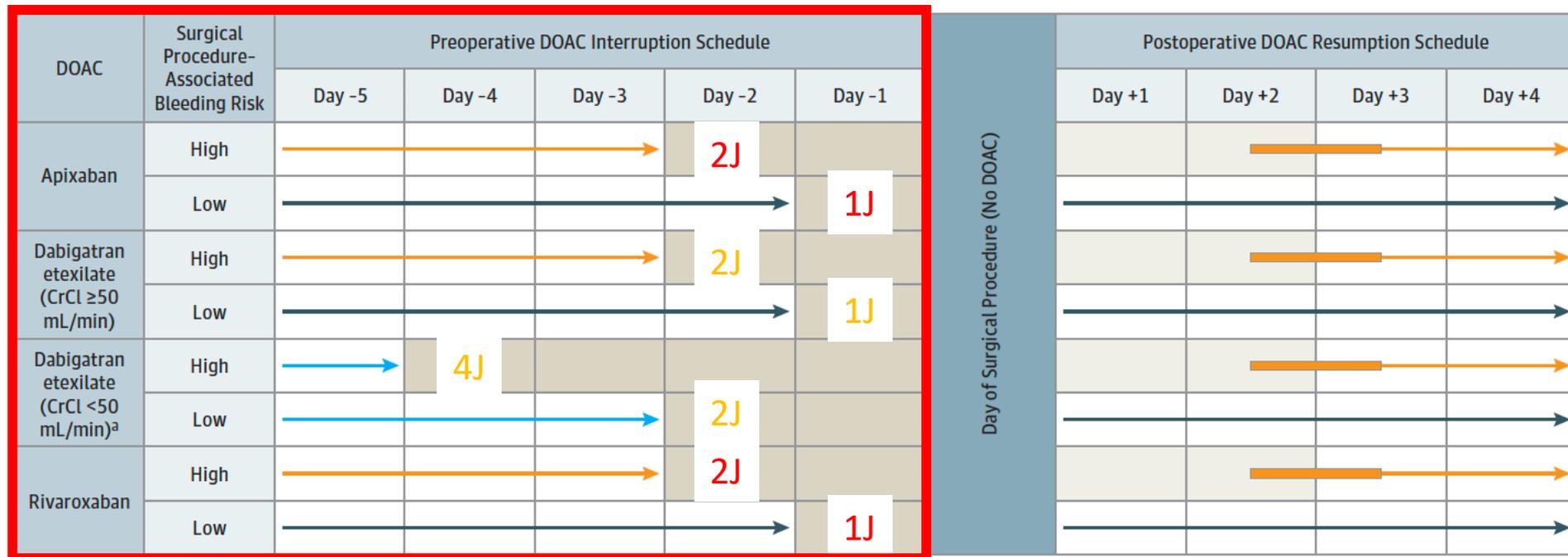
Les anticoag

Guide d'utilisation
en pratique courante

Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant

3007 patients (23 centres, 4 ans)
33% chir haut risque de sgt

Figure. Perioperative Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Management Protocol



The primary clinical outcomes were major bleeding and arterial thromboembolism (ischemic stroke, transient ischemic attack, and systemic embolism)

The secondary clinical outcomes were clinically relevant nonmajor bleeding, minor bleeding, death, myocardial infarction, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and catheter-associated venous or arterial thrombosis.

Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant

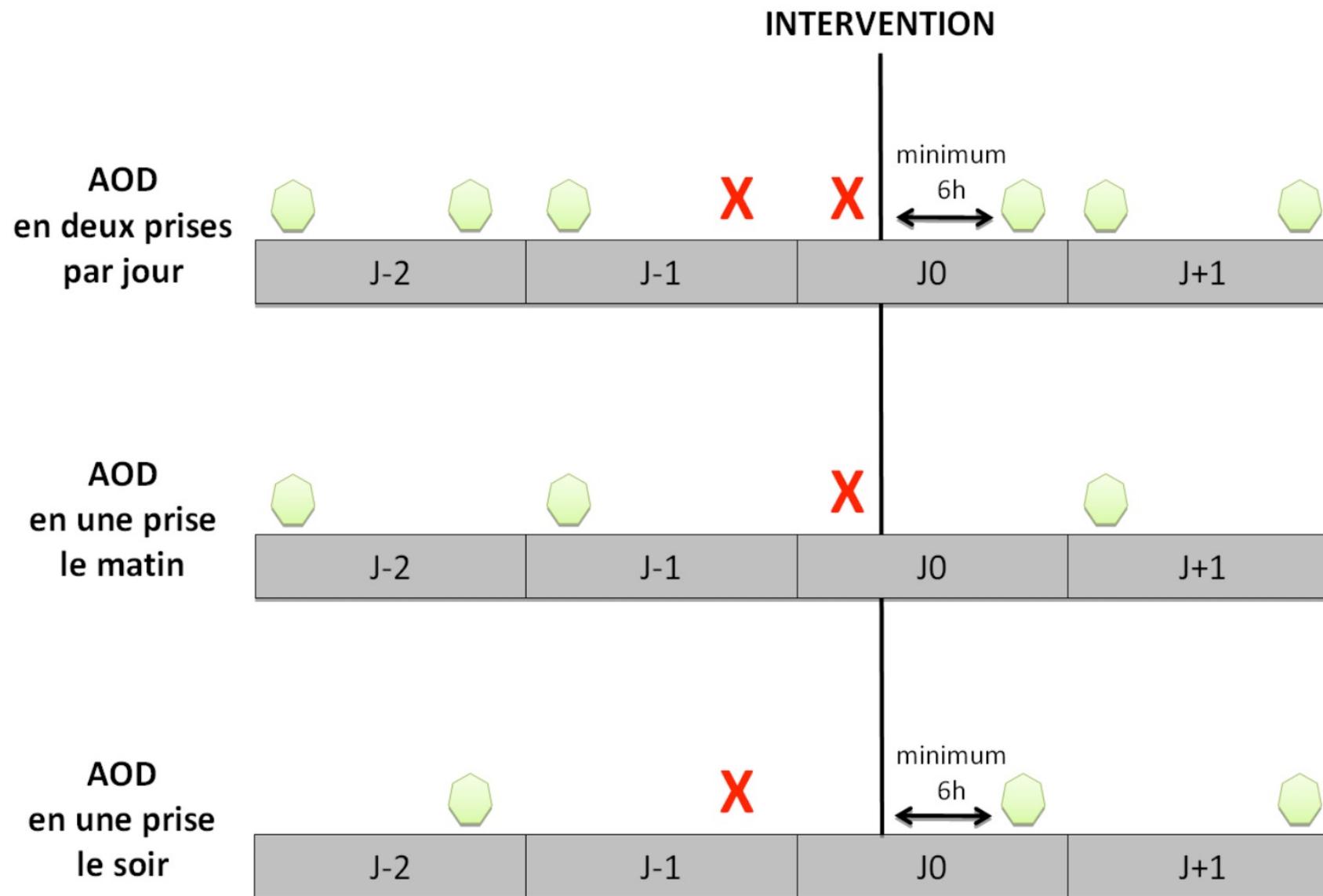
Figure. Perioperative Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Management Protocol

DOAC	Surgical Procedure-Associated Bleeding Risk	Preoperative DOAC Interruption Schedule						Postoperative DOAC Resumption Schedule			
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1		Day +1	Day +2	Day +3	Day +4
Apixaban		Dabigatran			Rivaroxaban		Apixaban				
		Nbre		668	1082		1257				
Dabigatran etexilate (CrCl ≥ mL/min)		CHADS2 median		2.2	2.0		2.1				
Dabigatran etexilate (CrCl < mL/min)		ETE		0,6%	0,37%		0,16%				
		Sgt majeur		0,9%	1,85%		1,35%				
		AOD < 50 ng/ml		95,1%	96,8%		90,5%				
Rivaroxaban	Low	→						→			

Patients subissant procédure: > 90 % avaient concentrations AOD minimale

 GIHP <small>Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire</small>	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé	
<div style="border: 2px solid blue; border-radius: 50%; padding: 10px; display: inline-block;"> Avant le geste </div>	<div style="border: 2px solid blue; padding: 10px;"> Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif </div>	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn Dernière prise à J-3
		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 <hr/> Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)	

Gestes invasifs à faible risque hémorragique

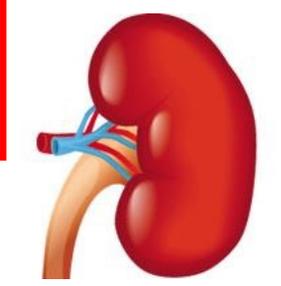


Aucune indication à la mesure de la concentration de l'AOD avant l'intervention.

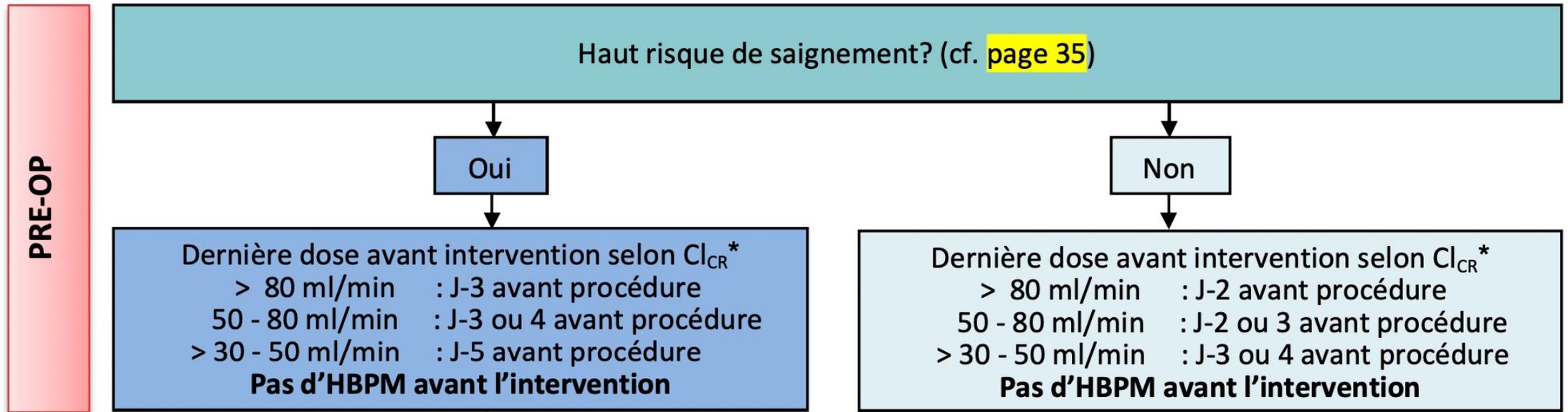
L'objectif de ce schéma est d'éviter des concentrations plasmatiques élevées d'AOD pendant le geste, et non d'obtenir des concentrations négligeables.

Table 4 Summary of recent propositions for perioperative management of DOACs

DOAC			Dabigatran		Rivaroxaban - Apixaban		Edoxaban	
Bleeding risk of invasive procedure			LOW Bleeding risk	HIGH Bleeding risk	LOW Bleeding risk	HIGH Bleeding risk	LOW Bleeding risk	HIGH Bleeding risk
GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire)	Preoperative interruption <i>No bridging (except patients with high risk of TE)</i>	CrCl ≥50 ml/min	Last dose ≥ 24 h before surgery	Last dose 4 days before surgery	Last dose ≥ 24 h before surgery	Last dose 3 days before surgery	Last dose ≥ 24 h before surgery	Last dose 3 days before surgery
		CrCl >30 ml/min		Last dose 5 days before surgery				
		For very high risk procedure (neuraxial anaesthesia)			Last dose 5 days before surgery			
Resumption after invasive procedure or surgery			LOW Bleeding Risk: Resume minimum 6 h after invasive procedure or surgery HIGH Bleeding Risk: Prophylactic dose of LMWH, UFH or fondaparinux minimum 6 h after invasive procedure or surgery if venous thromboprophylaxis is indicated Therapeutic dose of DOACs when hemostasis is controlled (24-72 h) For neuraxial anesthesia with indwelling catheter: Resumption with LMWH or UFH until indwelling catheter is out					
Heidbuchel et al.	Preoperative interruption <i>No bridging</i>	CrCl ≥80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
		CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
		CrCl 30–50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
		CrCl 15–30 ml/min	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h	≥ 36 h	≥ 48 h
		CrCl <15 ml/min			No official indication for use			
Resumption after invasive procedure or surgery			LOW Bleeding Risk: • DOACs 6-8 h HIGH Bleeding Risk: • Low TE risk → resume DOACs 48-72 h after procedure • High TE risk → prophylactic or intermediate dose of LMWH 6-8 h after procedure, resume DOACs when hemostasis is controlled (48-72 h)					
Spyropoulos et al.	Preoperative interruption <i>No bridging</i>	CrCl >50 mL/min	Last dose 2 days before surgery	Last dose 3 days before surgery	Last dose 2 days before surgery	Last dose 3 days before surgery	Last dose 2 days before surgery	Last dose 3 days before surgery
		CrCl 30–50 mL/min	Last dose 3 days before surgery	Last dose 4–5 days before surgery	Last dose 2 days before surgery	Last dose 3 days before surgery		
		CrCl 15–29 mL/min			Depends on patient and procedural factors	Depends on patient and procedural factors		



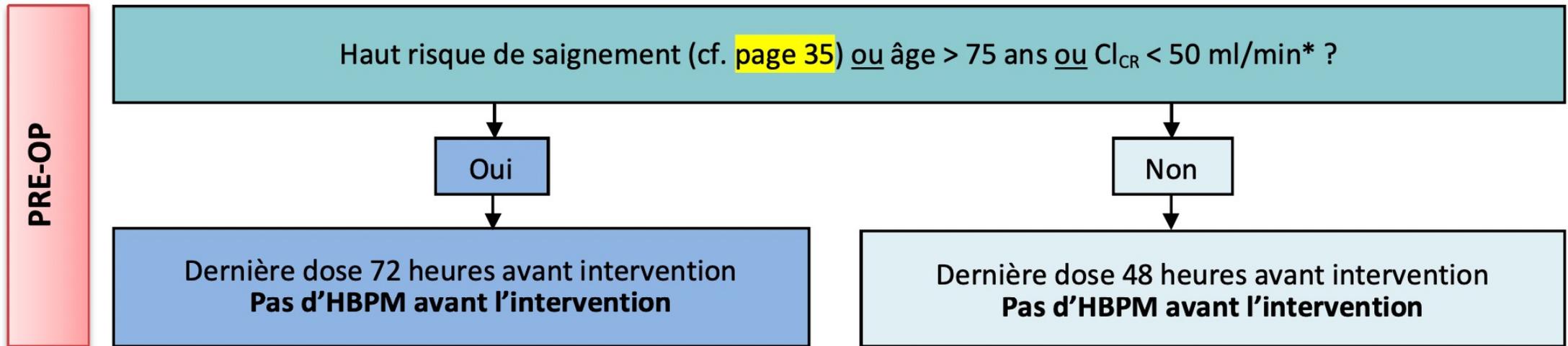
Conduite pré-opératoire du traitement par Pradaxa® (Dabigatran)



Les anticoagulants

Guide d'utilisation
en pratique courante

Conduite périopératoire du traitement par anti-Xa : Xarelto[®] (Rivaroxaban) et Eliquis[®] (Apixaban)



Les anticoagulants

Guide d'utilisation
en pratique courante

b) Période post-opératoire

AVK

We recommend that in patients with pre-operative VKA intake, VKA should be resumed within 24h after the procedure, administering a LMWH in a prophylactic dose until the target INR is observed in two following measurements. 1C

In specific patients unable to take oral medication, postoperative bridging of VKA with a LMWH in a therapeutic dose could be started within 48 to 72h after the procedure, once haemostasis has been secured. 1C

AOD

We suggest that for low-bleeding-risk procedures, when haemostasis is achieved, DOACs should be restarted about 6h after the procedure without LMWH administration. 2C

We suggest that for intermediate-bleeding and high-bleeding-risk procedures, prophylactic doses of LMWH or DOACs (according to specific indications) should be given postoperatively whenever thromboprophylaxis is requested, and then the full therapeutic dose of DOAC should be resumed up to 72h postoperatively, when surgical haemostasis is achieved. 2C

EJA

Eur J Anaesthesiol 2023; 40:226–304

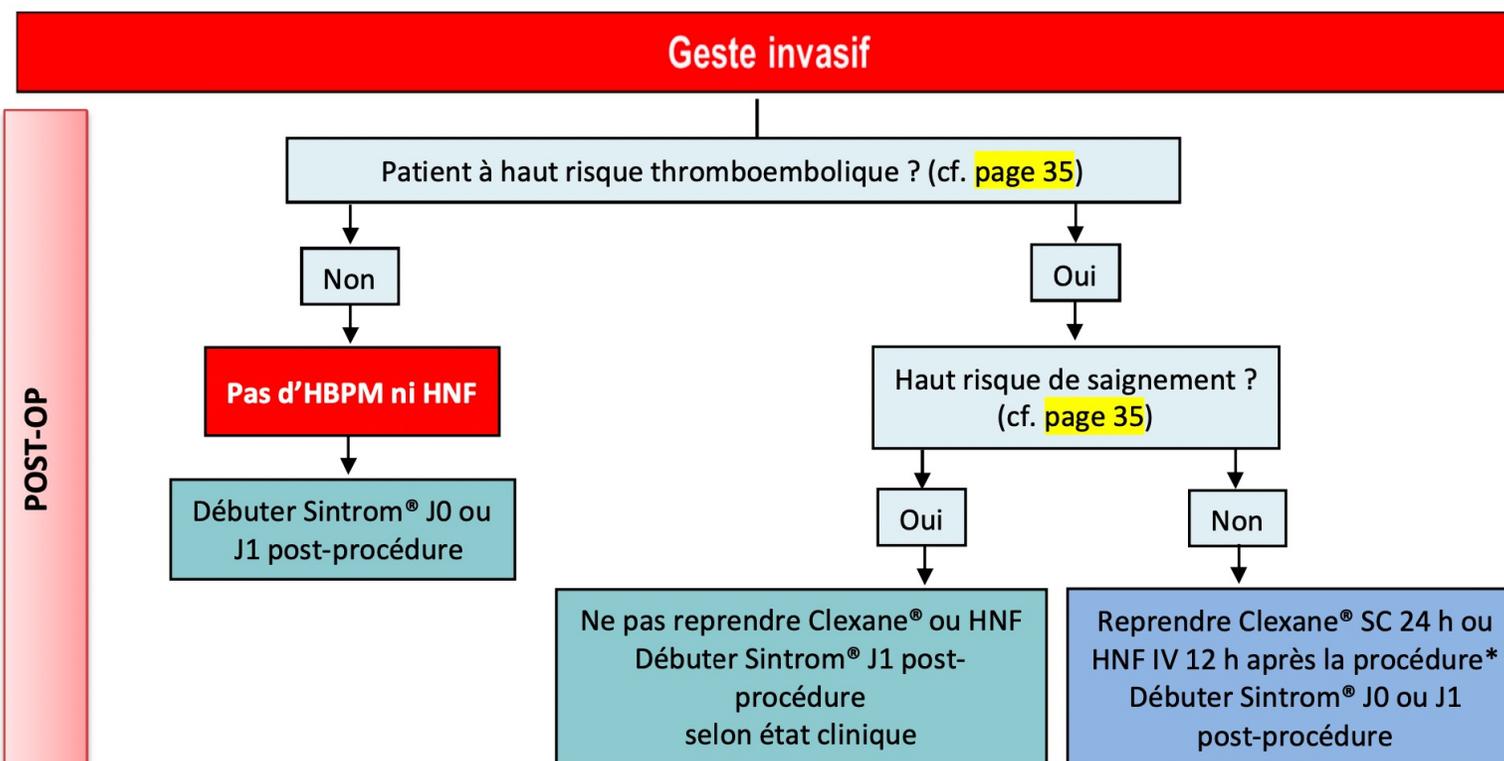
GUIDELINES

Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

Second update 2022

Sibylle Kietzabl, Aamer Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Giedrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Anne Godier, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V. Llau, Jens Meier, Zsolt Molnar, Lidia Mora, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Ecaterina Scarlatescu, Christoph Schlimp, Anne J. Wikkelsø and Kai Zacharowski

Conduite post-opératoire du traitement par Sintrom® (acénocoumarol)



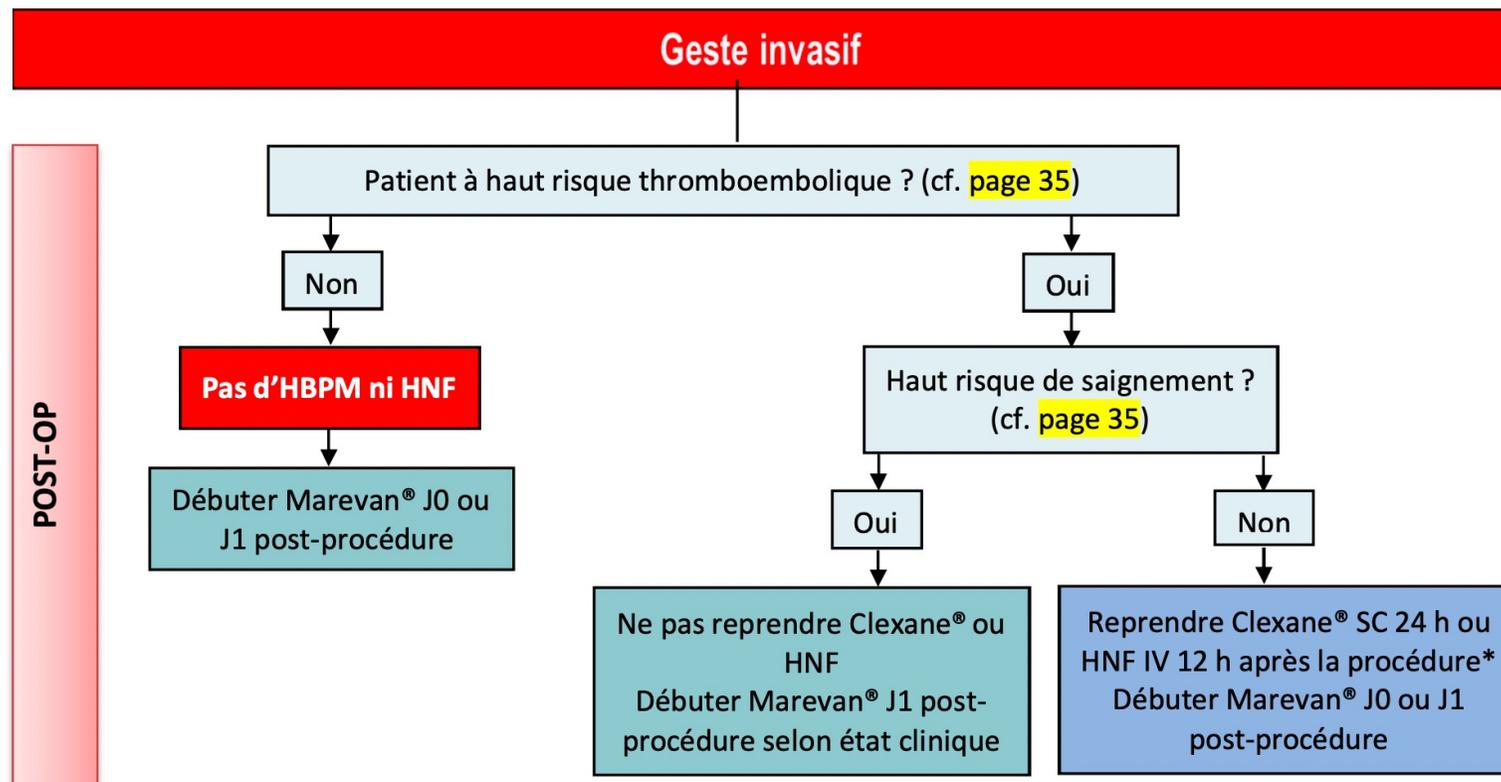
* Clethane® 1 mg/kg/12 h

HNF iv : héparine non fractionnée, dose d'entretien pré-opératoire (pas de bolus)

Les anticoagulants

Guide d'utilisation
en pratique courante

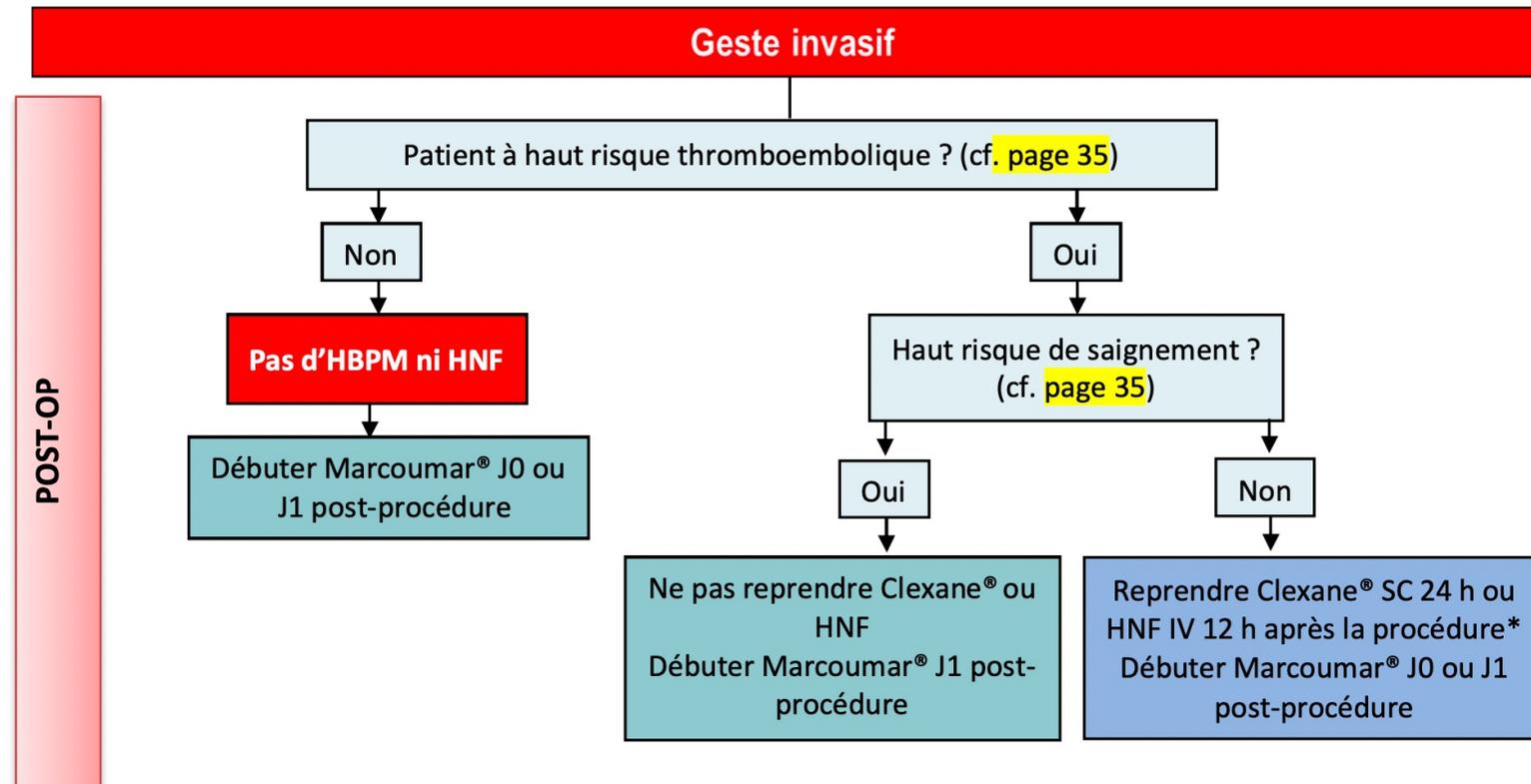
Conduite post-opératoire du traitement par Marevan® (warfarine)



* Clexane® 1 mg/kg/12 h

HNF iv : héparine non fractionnée, dose d'entretien pré-opératoire (pas de bolus)

Conduite post-opératoire du traitement par Marcoumar® (phenprocoumone)



* Clethane® 1 mg/kg/12 h

HNF iv : héparine non fractionnée, dose d'entretien pré-opératoire (pas de bolus)

Les anticoagulants

Guide d'utilisation
en pratique courante

Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant

Figure. Perioperative Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Management Protocol

DOAC	Surgical Procedure-Associated Bleeding Risk	Preoperative DOAC Interruption Schedule					Day of Surgical Procedure (No DOAC)	Postoperative DOAC Resumption Schedule			
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1		Day +1	Day +2	Day +3	Day +4
Apixaban	High	→							2-3J	→	
	Low	→						1J	→		
Dabigatran etexilate (CrCl ≥50 mL/min)	High	→							2-3J	→	
	Low	→						1J	→		
Dabigatran etexilate (CrCl <50 mL/min) ^a	High	→							2-3J	→	
	Low	→						1J	→		
Rivaroxaban	High	→							2-3J	→	
	Low	→						1J	→		

 <small>GIHP</small> Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire	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	Dernière prise à J-3
		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 <hr/> Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)		

We suggest that for low-bleeding-risk procedures, when haemostasis is achieved, DOACs should be restarted about 6h after the procedure without LMWH administration. 2C

We suggest that for intermediate-bleeding and high-bleeding-risk procedures, prophylactic doses of LMWH or DOACs (according to specific indications) should be given postoperatively whenever thromboprophylaxis is requested, and then the full therapeutic dose of DOAC should be resumed up to 72 h postoperatively, when surgical haemostasis is achieved. 2C

EJA

Eur J Anaesthesiol 2023; 40:226–304

GUIDELINES

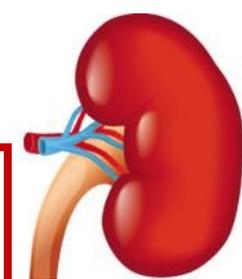
Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

Second update 2022

Sibylle Kietaibl, Aamer Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Giedrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Anne Godier, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V. Llau, Jens Meier, Zsolt Molnar, Lidia Mora, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Ecaterina Scarlatescu, Christoph Schlimp, Anne J. Wikkelsø and Kai Zacharowski

Table 4 Summary of recent propositions for perioperative management of DOACs

DOAC			Dabigatran		Rivaroxaban - Apixaban		Edoxaban	
Bleeding risk of invasive procedure			LOW Bleeding risk	HIGH Bleeding risk	LOW Bleeding risk	HIGH Bleeding risk	LOW Bleeding risk	HIGH Bleeding risk
GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire)	Preoperative interruption <i>No bridging (except patients with high risk of TE)</i>	CrCl ≥50 ml/min	Last dose ≥ 24 h before surgery	Last dose 4 days before surgery	Last dose ≥ 24 h before surgery	Last dose 3 days before surgery	Last dose ≥ 24 h before surgery	Last dose 3 days before surgery
		CrCl >30 ml/min		Last dose 5 days before surgery				
		For very high risk procedure (neuraxial anaesthesia)			Last dose 5 days before surgery			



Resumption after invasive procedure or surgery

LOW Bleeding Risk:
Resume minimum 6 h after invasive procedure or surgery

HIGH Bleeding Risk:
Prophylactic dose of LMWH, UFH or fondaparinux minimum 6 h after invasive procedure or surgery if venous thromboprophylaxis is indicated

Therapeutic dose of DOACs when hemostasis is controlled (24-72 h)

For neuraxial anesthesia with indwelling catheter:
Resumption with LMWH or UFH until indwelling catheter is out

Heidbuchel et al.	Preoperative interruption <i>No bridging</i>	CrCl ≥80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
		CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
		CrCl 30–50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
		CrCl 15–30 ml/min	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h	≥ 36 h	≥ 48 h
		CrCl <15 ml/min	No official indication for use					

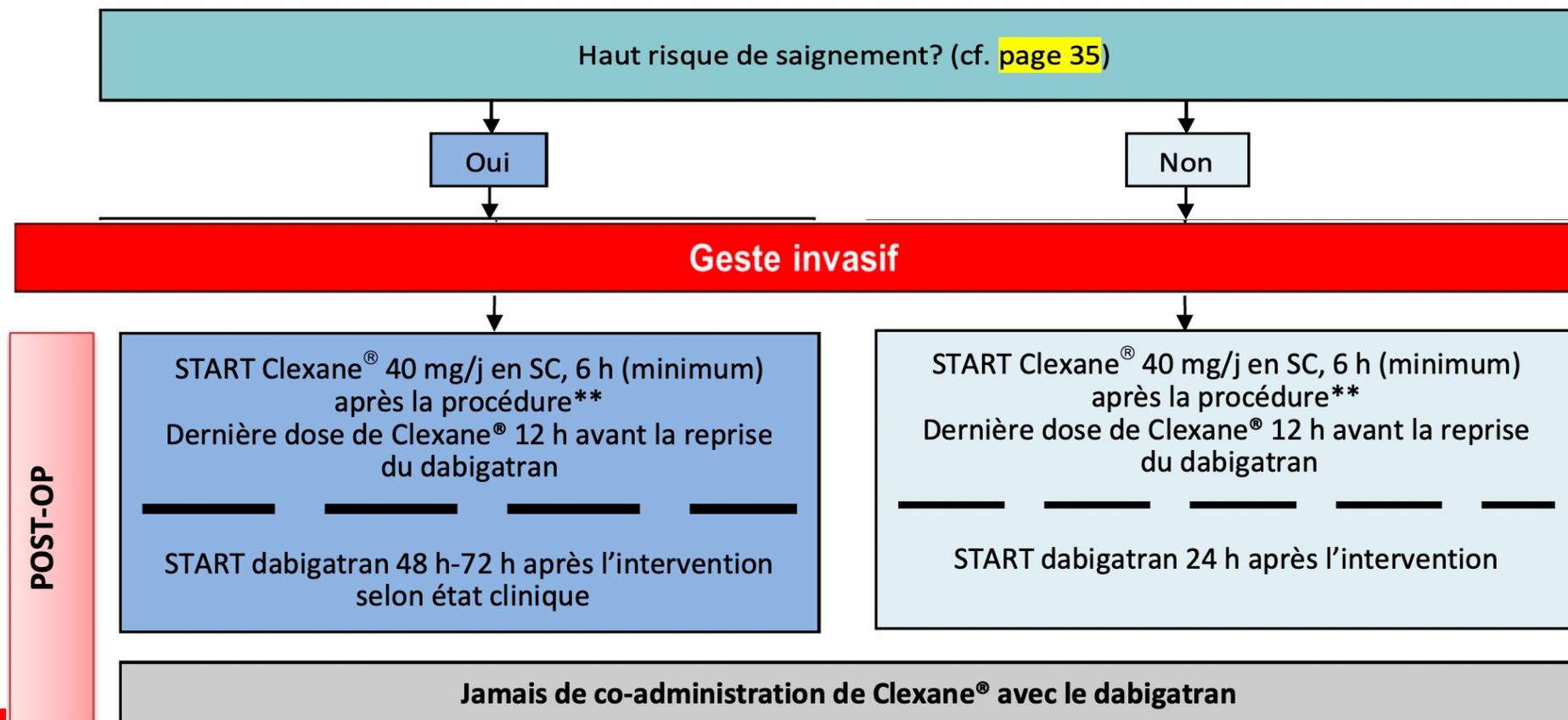
Resumption after invasive procedure or surgery

LOW Bleeding Risk:
• DOACs 6-8 h

HIGH Bleeding Risk:
• Low TE risk → resume DOACs 48-72 h after procedure
• High TE risk → prophylactic or intermediate dose of LMWH 6-8 h after procedure, resume DOACs when hemostasis is controlled (48-72 h)

Spyropoulos et al.	Preoperative interruption <i>No bridging</i>	CrCl >50 mL/min	Last dose 2 days before surgery	Last dose 3 days before surgery	Last dose 2 days before surgery	Last dose 3 days before surgery	Last dose 2 days before surgery	Last dose 3 days before surgery
		CrCl 30–50 mL/min	Last dose 3 days before surgery	Last dose 4–5 days before surgery	Last dose 2 days before surgery	Last dose 3 days before surgery		
		CrCl 15–29 mL/min			Depends on patient and procedural factors	Depends on patient and procedural factors		

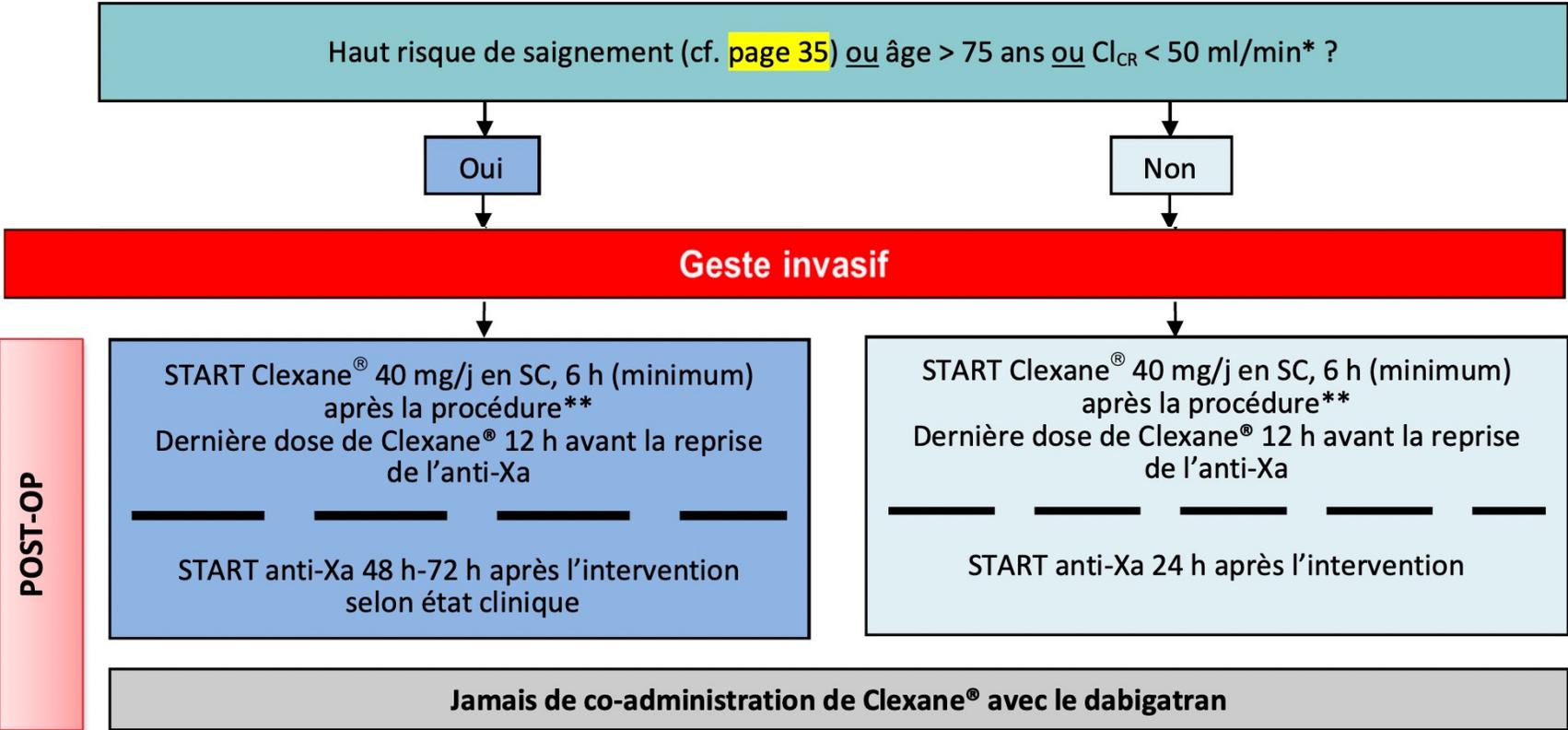
Conduite post-opératoire du traitement par Pradaxa® (Dabigatran)



*Cl_{CR} : clairance de la créatinine selon formule de Cockcroft & Gault

** Prévention de la thrombose veineuse

Conduite post-opératoire du traitement par anti-Xa : Xarelto® (Rivaroxaban) et Eliquis® (Apixaban)



* Cl_{CR} : clairance de la créatinine selon formule de Cockcroft & Gault

** Prévention de la thrombose veineuse

Perioperative Management of Antithrombotic Therapy

An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline



James D. Douketis, MD, FCCP; Alex C. Spyropoulos, MD, FCCP; M. Hassan Murad, MD, MPH; Juan I. Arcelus, MD; William E. Dager, PharmD; Andrew S. Dunn, MD, MPH; Ramiz A. Fargo, MD, FCCP; Jerrold H. Levy, MD; C. Marc Samama, MD; Sahrish H. Shah, MBBS; Matthew W. Sherwood, MD; Alfonso J. Tafur, MD; Liang V. Tang, MD; and Lisa K. Moores, MD, FCCP

Direct Oral Anticoagulant	Procedure Bleeding Risk	Pre-Procedure DOAC Interruption						Surgery/Procedure (Day 0)	Post-Procedure Resumption*			
		Day -6	Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1		Day +1	Day +2	Day +3	Day +4
Apixaban	High	→					→	Surgery/Procedure (Day 0)	→			
	Low/Mod	→					→		→			
Dabigatran (CrCl ≥ 50 ml/min)	High	→					→		→			
	Low/Mod	→					→		→			
Dabigatran (CrCl < 50 ml/min)	High	→	→						→			
	Low/Mod	→					→		→			
Edoxaban	High	→					→		→			
	Low/Mod	→					→		→			
Rivaroxaban	High	→					→		→			
	Low/Mod	→					→		→			

No DOAC administered that day

*DOAC can be resumed ~24 hours after low/moderate-bleed-risk procedures, and 48-72 hours after high-bleed-risk procedures. In selected patients at high risk for VTE, low-dose anticoagulants (i.e., enoxaparin, 40 mg daily or dalteparin, 5,000 IU daily) can be given for the first 48-72 hours post-procedure.



DOAC

Dabigatran (Pradaxa®)

J-7	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0	J+1	J+2	J x
ClCr ≥ 90 ml/min					STOP	STOP				
ClCr 50 - 79 ml/min				STOP	STOP					
ClCr 30 - 49 ml/min			STOP	STOP						

Rivaroxaban (Xarelto®)

J-7	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0	J+1	J+2	J x
ClCr ≥ 50 ml/min					STOP	STOP				
ClCr 30-49 ml/min				STOP	STOP					

Apixaban (Eliquis®)

J-7	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0	J+1	J+2	J x
ClCr ≥ 50 ml/min					STOP	STOP				
ClCr 30-49 ml/min					STOP	STOP				

Edoxaban (Lixiana®)

J-7	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0	J+1	J+2	J x
ClCr ≥ 50 ml/min					STOP	STOP				
ClCr 30-49 ml/min					STOP	STOP				

AVK

J-9	J-8	J-7	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0	J+1	J+2	J x
Acénocoumarol (Sintrom®)					STOP							
Warfarine (Warfarin®)				STOP								
Phenprocoumone (Marcoumar®)	STOP											

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM); dosage thérapeutique

Nadroparine (Fraxiparine®)	Enoxaparine (Clexane®)	Daltéparine (Fragmin®)	Fondaparinux (Arixtra®)
J-4 J-3 J-2 J-1 J0	J-4 J-3 J-2 J-1 J0	J-4 J-3 J-2 J-1 J0	J-5 J-4 J-3 J-2 J-1 J0
ClCr ≥ 30 ml/min 171 U.I./Kg SC 1x/j	ClCr ≥ 30 ml/min 1 mg/Kg SC 2x/j	ClCr ≥ 30 ml/min 200 U.I./Kg SC 1x/j	ClCr ≥ 30 ml/min 5 mg SC 1x/j
ClCr < 30 ml/min 171 U.I./Kg SC 1x/j	ClCr < 30 ml/min 1 mg/Kg SC 1x/j	ClCr < 30 ml/min xx U.I./Kg mg SC à ajuster selon Anti-Xa	ClCr < 30 ml/min 3-5 mg SC 1x/j

Dosage thérapeutique d'HBPM ou liquémine iv continu selon risque hémorragique

STOP Risque hémorragique élevé et intermédiaire

STOP Risque hémorragique faible

Algorithme de substitution

Risque thrombo-embolique

- Bas**
 - TVP/EP 2^e avec FR transitoire > 3 mois
 - Valve aortique double ailette en rythme sinusal
 - FA non valvulaire, sans thrombus ou embolisation avec CHADS₂ ≤ 2
- intermédiaire**
 - FA non-valvulaire avec CHADS₂ 3 à 4
 - Valve aortique double ailette et CHADS₂ ≥ 1
 - TVP/EP avec FR thrombo-embolique persistant*
 - Mutations du gène de prothrombine
 - Thrombophilie sans atcd thromboembolique
 - Malignité avec Kohrana Score ≥ 3
- Haut**
 - TVP/EP < 3 mois
 - AVC, AIT < 3 mois et FA
 - AVC, AIT < 6 mois et valve mécanique
 - Valve mitrale mécanique tous types
 - Valve aortique type bille ou monodisc
 - FA valvulaire (sténose mitrale, RAA)
 - FA non-valvulaire si CHADS₂ ≥ 5
 - Syndrôme antiphospholipides
 - Plastie mitrale < 3 mois
 - Valve biologique < 3 mois
- Très-Haut**
 - TE < 1 mois
 - Autre cas particulier

Considérer:

- 1) Balance risque/récidive
- 2) Présence de FR persistants *
- 3) Localisation thrombose
- 4) Idiopathique vs secondaire

Bip thrombose en cas de doute

Interruption anticoagulation sans substitution

Interruption anticoagulation substitution HBPM

HNF iv perfusion continu
Filtre veine cave pré-opératoire

Insuffisance cardiaque / dysfonction VG	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	1
AVC / AIT	2
Diabète	1

*Facteurs de risque TE persistants

- Étiologie MTEV idiopathique
- Age
- Obésité
- Hormonothérapie
- Maladies inflammatoires (Crohn, RCHU,...)
- Cancer actif
- Thrombophilie (facteur V Leiden homozygote, déficit AT <70%, déficit prot. C ou S)

Site of cancer	
Estomac, pancréas, cérébral	2
Poumon, lymphom. gyn. vessie, rein, testiculaire	1
Thrombocytes ≥ 350 G/L	
Hb < 10 g/dL ou utilisation EPO	1
Leucocytes > 11 G/L	
BMI ≥ 35	1

Substitution Anti Vitamine K

J0	J+1	J+2	J+3	J+4	J+5	J+6
Interruption selon recommandation	STOP					
		Reprise selon risque hémorragique				
			Dès INR ≤ 2.5			
				Jusqu'à 2 fois INR > 2,0 à 24h d'intervalle		

Substitution DOAC

Pas de substitution des DOAC sauf en cas de très haut risque thrombo-embolique → Bip Thrombose / hospitalisation / liquémine iv

Thromboprophylaxie post-opératoire...

EJA *Eur J Anaesthesiol* 2018; **35**:77-83

GUIDELINES

European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis

Executive summary

Arash Afshari, Walter Ageno, Aamer Ahmed, Jacques Duranteau, David Faraoni, Sibylle Kozek-Langenecker, Juan Llau, Jacky Nizard, Maurizio Solca, Jakob Stensballe, Emmanuel Thienpont, Eleftherios Tsiridis, Linas Venclauskas and Charles Marc Samama, for the ESA VTE Guidelines Task Force

- Cardiovasculaire-thoracique
- Neurochirurgie
- Coagulopathie préexistante
- Filtre VCI
- Prophylaxie mécanique
- Patient âgé
- Patient obèse
- Grossesse - PP
- HDJ
- Avec traitement antiagrégants plaquettaire



Commentaires et propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) sur les recommandations de la Société Européenne d'Anesthésie : « European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis » (*Eur J Anaesthesiol* 2018;35:77-83)

Pierre Albaladejo, Anne Godier, Patrick Mismetti, Stéphanie Rouillet, Annick Steib et le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire.

CLINICAL GUIDELINES 

American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients

David R. Anderson,¹ Gian Paolo Morgano,² Carole Bennett,³ Francesco Dentali,⁴ Charles W. Francis,⁵ David A. Garcia,⁶ Susan R. Kahn,⁷ Maryam Rahman,⁸ Anita Rajasekhar,⁹ Frederick B. Rogers,¹⁰ Maureen A. Smythe,^{11,12} Kari A. O. Tikkinen,^{13,14} Adolph J. Yates,¹⁵ Tejan Baldeh,² Sara Balduzzi,¹⁶ Jan L. Brożek,^{2,17} Itziar Etxeandia-Ikobaltzeta,² Herman Johal,¹⁸ Ignacio Neumann,¹⁹ Wojtek Wierciocih,² Juan José Yepes-Nuñez,²⁰ Holger J. Schünemann,^{2,17} and Philipp Dahm^{21,22}

3. Gestion d'une hémorragie sous médicaments anticoagulants



Classification des hémorragies

<p>Hémorragie grave, ou potentiellement grave : <u>au moins</u> un des critères suivants:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels▪ Instabilité hémodynamique : - PAS < 90 mmHg<ul style="list-style-type: none">- ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle- ou PAM < 65 mmHg- ou tout signe de choc▪ Nécessité d'un geste hémostatique urgent: chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie▪ Nécessité de transfusion de culots globulaires▪ Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel:<ul style="list-style-type: none">• hémorragie intracrânienne et intraspinal• hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire• hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde• hématome musculaire profond, syndrome de loge...▪ Hémorragie digestive aiguë▪ Hémarthrose
<p>Hémorragie non grave : aucun de ces critères</p>

1) Héparines

- La protamine neutralise l'effet de l'héparine par liaison électrostatique dans un rapport 1:1
- La liaison de la protamine à l'héparine dissocie le complexe AT / héparine, conduisant à la récupération de l'activité de l'AT d'origine
- Effet dans les 5 min pour l'HNF, ½ vie courte d'environ 10 min (difficulté d'antagonisation si HBPM car fragments d'héparine)
- ! E2 => Administration lente!
- ! Risque de formation d'Ac dans le mois suivant la chirurgie

We recommend that severe bleeding associated with i.v. unfractionated heparin (UFH) should be treated with i.v. protamine at a dose of 1 mg per 100 IU UFH given in the preceding 2 to 3 h. 1A

We suggest that severe bleeding associated with subcutaneous UFH unresponsive to i.v. protamine at a dose of 1 mg per 100 IU UFH could be treated by continuous administration of i.v. protamine, with the dose guided by anti-Xa activity and if not available by activated partial thromboplastin time (aPTT). 2C

We suggest that severe bleeding related to subcutaneous low-molecular-weight heparin (LMWH) should be treated with i.v. protamine at a dose of 1 mg per 100 anti-FXa units of LMWH administered and, if unresponsive, anti-Xa activity should be measured. 2C

We suggest that the administration of rFVIIa could be considered to treat severe bleeding associated with subcutaneous administration of fondaparinux (off-label treatment). 2C

EJA

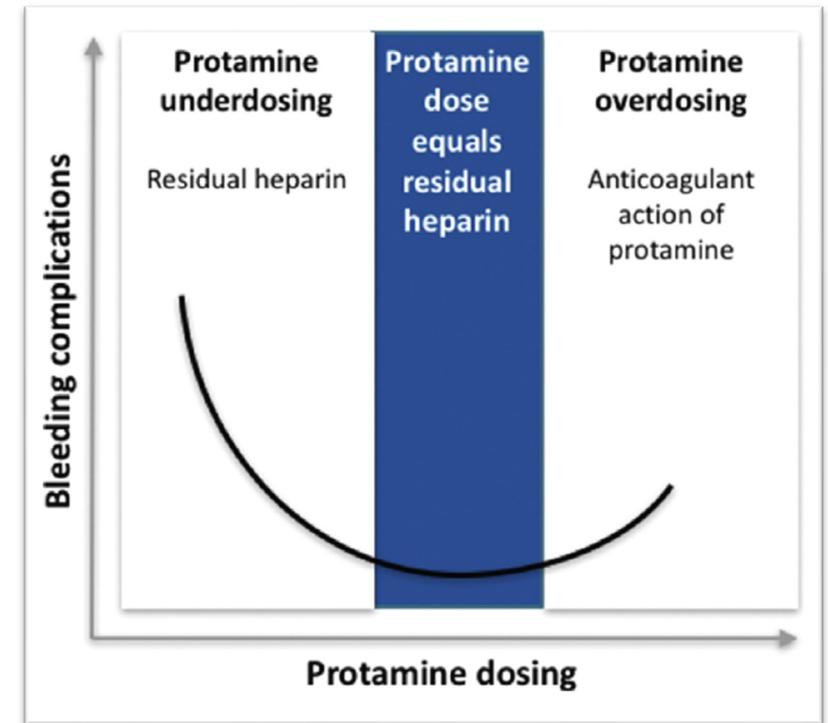
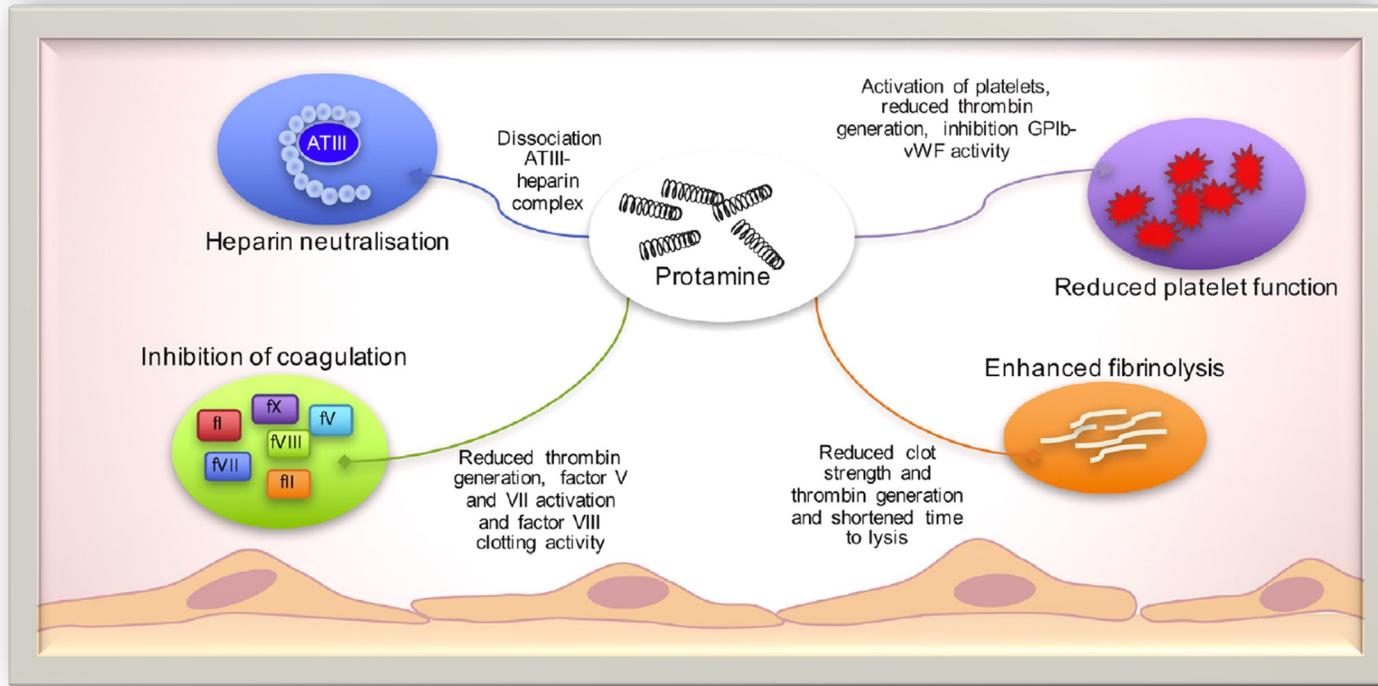
Eur J Anaesthesiol 2023; 40:226-304

GUIDELINES

Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

Second update 2022

Sibylle Kietzbl, Aamer Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Giedrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Anne Godier, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V. Llau, Jens Meier, Zsolt Molnar, Lidia Mora, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Ecaterina Scarlatescu, Christoph Schlimp, Anne J. Wilkelsa and Kai Zacharowski



2) AVK

Que faire ?

Administrer Vitamine K (Konakion®) : 5 mg IV ou per os si intervention dans ≥ 6 heures

Retarder au maximum l'intervention jusqu'à **INR < 1,5**

Opérer :

Si saignement anormal : antagoniser avec Cofact® 25 UI/kg

Les anticoagulants

Guide d'utilisation
en pratique courante

Hôpital Erasme | Octobre 2019

Critères d'hémorragies graves, neutralisation des AVK

Hémorragie grave sous AVK

1 critère suffit (d'après 1) :

- Abondance du saignement et retentissement hémodynamique
- Localisation pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel
- Non contrôlable par les moyens usuels
- Nécessité de transfuser ou de pratiquer un geste hémostatique en milieu hospitalier



• intracrânienne et intraspinale



• intraoculaire et rétro-orbitaire



• hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde



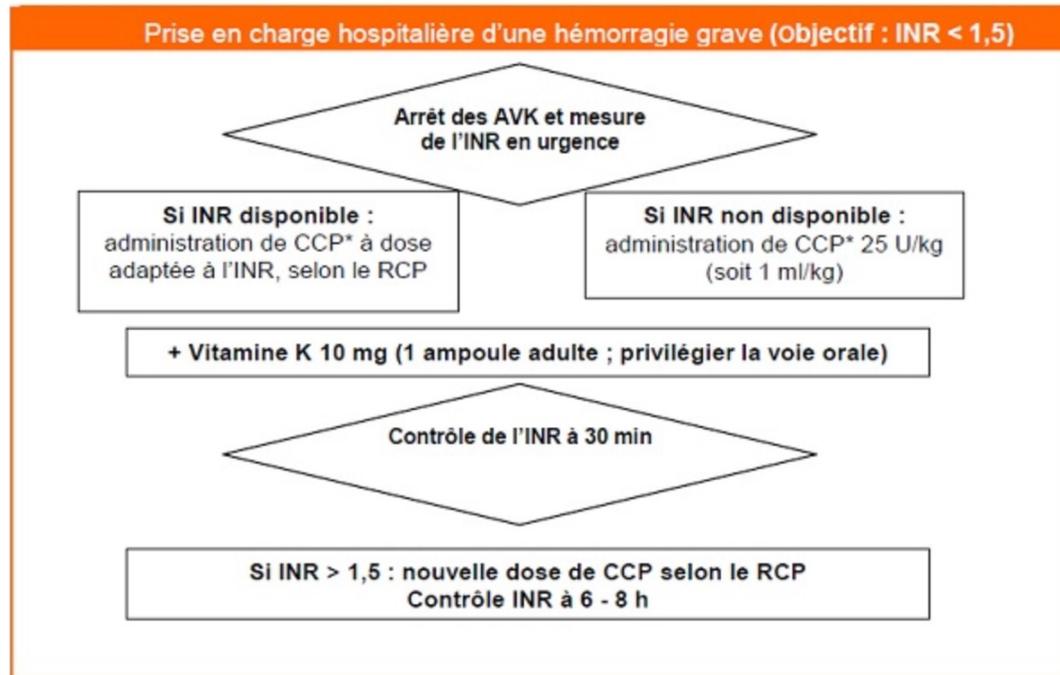
• hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge



• hémorragie digestive aiguë



• hémarthrose



En simultanée, assurer le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (hypovolémie, UGR,...)

In VKA-treated patients undergoing an **emergency moderate-to-high bleeding-risk procedure**, we recommend that **INR must be measured** on the patient's admission to hospital, with the administration of four-factor **PCC to reverse VKA anticoagulant effects (at an initial dose of 25 IU factor IX per kg at an INR of 4)** over the transfusion of plasma. 1B

In **bleeding patients where VKA-induced coagulopathy** is considered a contributing factor, we recommend the administration of four-factor **PCC 25 to 50 IU factor IX kg⁻¹ plus 5 to 10 mg i.v. vitamin K**. 1B

If **PCC is not available**, in bleeding patients where VKA-induced coagulopathy is considered a contributing factor, we recommend the transfusion of **plasma 15 to 20 ml kg⁻¹ plus 5 to 10 mg i.v. vitamin K**. 1C

3) AOD

- Every hospital should develop a protocol for management of bleeding in patients taking anticoagulants, including the DOACs
- These protocols should incorporate indications for antidote administration
- A team approach to patient management is important
- Adjunctive treatment with
- Antifibrinolytic agents may be useful, and there may be a role for prothrombin complex concentrate or recombinant FVIIa in patients with continued bleeding or in centers without access to antidotes

Dabigatran



Idarucizumab
(Praxbind®)
5 G IV
(2 flacons de 2,5
g, en 15 min)

Si non:
PPSB 50 UI/kg

- Humanized monoclonal antibody fragment
- Binds dabigatran with 350-fold higher affinity than that of dabigatran for thrombin
- Idarucizumab and idarucizumab-dabigatran complexes are cleared by the kidneys, as is dabigatran
- Onset of action: 2-5 min
- Route of elimination: renal
- $\frac{1}{2}$ life: 45 min (with normal renal function)
- Although the half-life of idarucizumab is prolonged in patients with renal impairment, the greater idarucizumab exposure may be advantageous because these patients also have elevated plasma dabigatran levels

Ongoing redistribution of dabigatran necessitates repetitive application of idarucizumab

I. Hegemann*, C. Ganter, C. C. Widmer, M. Becker, D. Müller and D. R. Spahn

Zurich, Switzerland

- Femme de 81 ans, 70 kg, 165 cm
- Dabigatran 110 mg/J (prévention secondaire pour EP)
- Rectorragies => stop dabigatran
- 2 jours plus tard, admission aux urgences car tjs HH
- Hb: 9,1 g/dL, INR >9,5, APTT 139s, Fg < 0,5 g/L
- activité anti-II: 2044 ng/ml
- Idarucizumab administré: 5G (+ Fg 2G)... => activité anti-II: < 3 ng/ml
- 4h plus tard... Rebond d'activité : activité anti-II 551 ng/ml!!
- Nv sgt, Hb: 6 g/dL...=> 2,5g réadministré et suivi... Total: 15g!

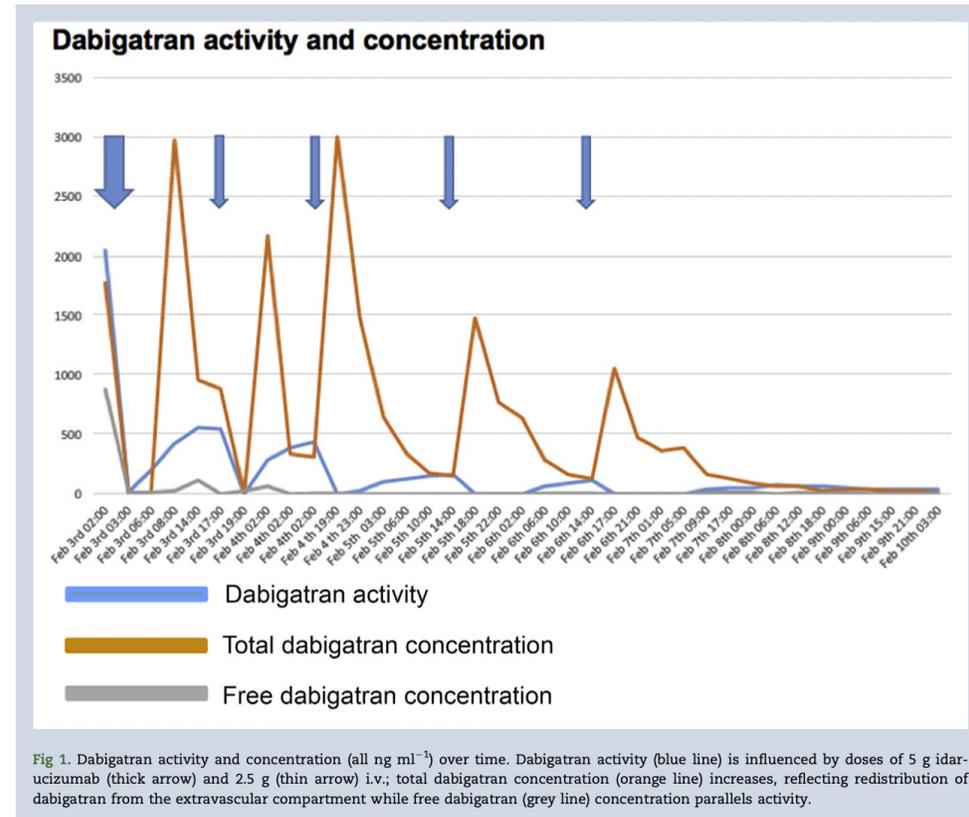


Fig 1. Dabigatran activity and concentration (all ng ml⁻¹) over time. Dabigatran activity (blue line) is influenced by doses of 5 g idarucizumab (thick arrow) and 2.5 g (thin arrow) i.v.; total dabigatran concentration (orange line) increases, reflecting redistribution of dabigatran from the extravascular compartment while free dabigatran (grey line) concentration parallels activity.

Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban



PPSB: 50 UI/kg
Futur?
Andexanet alpha

- Recombinant human FXa
- Binds FXa inhibitors with affinities similar to those of native FXa
- Onset of action: < 5 min
- Route of elimination: unknow

J.H.Levy et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis, (2015) 14: 623–627

Table 2. Dosing of andexanet alfa.

Administration	Low Dose	High Dose
Bolus	400 mg at 30 mg/min	800 mg at 30 mg/min
Infusion	4 mg/min for 120 mins	8 mg/min for 120 mins
Number of vials	Bolus = 400 mg → 4 vials Infusion = 480 mg → 5 vials Total = 9 vials of 100 mg	Bolus = 800 mg → 8 vials Infusion = 960 mg → 10 vials Total = 18 vials of 100 mg OR 9 vials of 200 mg

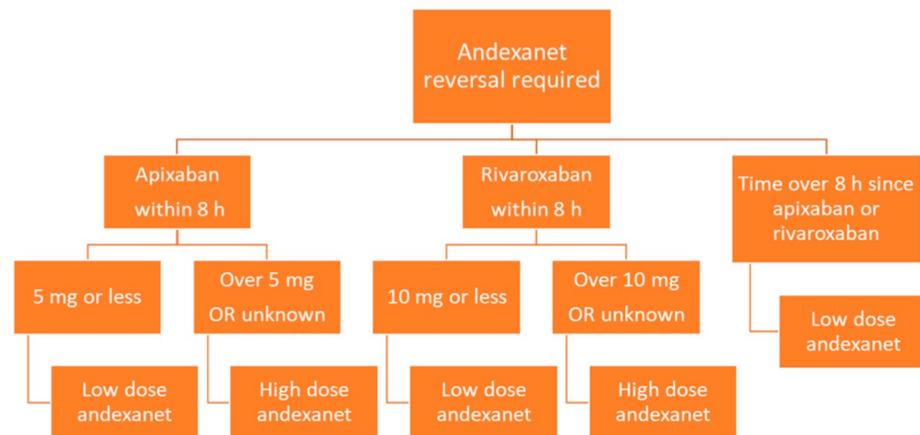


Figure 3. Flow diagram of andexanet dosing based on factor Xa inhibitor, dose, and time since last dose.

Future???

Dabigatran



Ciraparantag
Universal antidote

- A synthetic, cationic small molecule
- Binds dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban via hydrogen bonds

Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban



We suggest that in severe bleeding patients treated with **dabigatran**, a specific **antidote (idarucizumab)** could be considered. 2C

We suggest the use of **PCC (25 IU kg⁻¹** at first) rather than andexanet alpha in bleeding patients treated with **anti-Xa agents** (rivaroxaban, apixaban and edoxaban). 2C

EJA

Eur J Anaesthesiol 2023; **40**:226–304

GUIDELINES

Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

Second update 2022

Sibylle Kietai, Aamer Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Giedrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Anne Godier, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V. Llau, Jens Meier, Zsolt Molnar, Lidia Mora, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Ecaterina Scarlatescu, Christoph Schlimp, Anne J. Wikkelsø and Kai Zacharowski

Gestion des situations avec procédure en urgence (dans les 8 heures) chez un patient sous AOD



Questions clés :

- Quel est le degré d'urgence ?
- Quel est le délai depuis la dernière prise du médicament (DDP)
- Quelle est la clairance à la créatinine (ClCr) du patient ?
- La mesure de la concentration circulante de l'AOD va-t-elle influencer la prise en charge du patient ?

<ul style="list-style-type: none"> • Risque hémorragique très élevé (hémostase incontrôlable) et [AOD] > 30 ng/ml ou inconnue 	Réversion immédiate puis réaliser le geste
<ul style="list-style-type: none"> • Risque hémorragique élevé (hémostase contrôlable) et [AOD] > 50 ng/ml ou [AOD] inconnue et DDP ≤ 24h ou ClCr ≤ 50 ml/min 	Réaliser le geste et si saignement per/postop : réversion
<ul style="list-style-type: none"> • Risque hémorragique faible • Risque hémorragique élevé et [AOD] ≤ 50 ng/ml ou [AOD] inconnue et DDP > 24h et ClCr > 50 ml/min • Risque hémorragique très élevé et [AOD] ≤ 30 ng/ml 	Réaliser le geste sans délai

Moyens de réversion	
Pradaxa®	Praxbind®: 2 x 2,5 gr en 15 min Si pas de Praxbind® : Cofact® 50 UI/kg
Eliquis® / Lixiana® / Xarelto®	Cofact® 50 UI/kg

Les anticoagulants

Guide d'utilisation
en pratique courante

Hôpital Erasme | Octobre 2019

Conclusion

- Connaissances des médicaments
- Déterminer les situations à risque hémorragique
- Déterminer le risque thrombotique
- Variabilité inter-individuelle
- Guidelines institutionnelles
- Discussion multi-disciplinaire



MERCI