

**LE BON USAGE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX
au CHU de CAEN**

**dabigatran PRADAXA[®]
rivaroxaban XARELTO[®]
apixaban ELIQUIS[®]**

Version 10 septembre 2013

**Dr C. LE HELLO
Avec la collaboration d' A. LE QUERREC**

**Comité de lecture : Dr MT BARRELLIER, Pr A COQUEREL, Dr G DACCACHE, Dr S
FEDRIZZI, Dr C HECQUARD, Dr ML LE BELLEC, Pr P MILLIEZ**

SOMMAIRE lien avec la page, idem pour les autres têtes de chapitre

PLUSIEURS INTERETS	p.3
ATTENTION : PLUSIEURS INCONVENIENTS	p.3
QUELQUES DONNEES DE PHARMACOLOGIE	p.3
LE BON USAGE	p.3
PRECAUTIONS D'EMPLOI	p.4
POSOLOGIES	p.6
PAS DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE ROUTINE	p.7
CAT EN CAS D'HEMORRAGIE	p.7
CAT EN CAS DE CHIRURGIE URGENTE	p.9
RELAIS ANTITHROMBOTIQUES	p.10
GESTION PERIOPERATOIRE	p.11
NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX POUR QUI ?	p.13
OUBLI DE COMPRIME	p.13
BILAN DE THROMBOPHILIE	p.14
EFFETS INDESIRABLES	p.14
ABREVIATIONS	p.15
REFERENCES	p.15

PLUSIEURS INTERETS

Rapidité d'action, demi-vie courte, peu d'interaction, pas de surveillance biologique de routine.

ATTENTION : PLUSIEURS INCONVENIENTS

Demi-vie courte (risque de thrombose si oubli de comprimé), pas de surveillance biologique de routine (risque de banalisation, aucun avantage pour les mauvais observants AVK), AUCUN ANTIDOTE SPECIFIQUE, modifications des tests de coagulation (TP, INR, TCA, fibrinogène) ne permettant pas d'adapter une posologie mais de dire si la molécule utilisée exerce encore un effet anticoagulant (voir § hémorragie et chirurgie urgente), attention si âge > 75/80 ans, attention si altération de la fonction rénale, attention si maladie digestive sous-jacente, attention si poids < 50 kg.

QUELQUES DONNEES PHARMACOLOGIQUES

	dabigatran anti IIa direct PRADAXA®	rivaroxaban anti Xa direct XARELTO®	apixaban anti Xa direct ELIQUIS®
Administration	per os	per os	per os
Biodisponibilité	6.5%	80–100% si ingestion pendant les repas	50%
Pic	H0.5–H2	H2–H4	H3–H4
Demi-vie	12–14 heures	5–9 heures si sujet jeune 11–13 heures si sujet âgé	12 heures
Fixation protéique	34–35%	92–95%	87%
Elimination	rénale (85%)	rénale (33%) hépatique (66%)	rénale (27%) hépatique (73%)
AMM	- prévention MTEV pour PTH et PTG programmées - prévention de l'AVC en cas de FA non valvulaire avec CHADS ₂ ≥1 (contre-indication si valve mécanique)	- prévention MTEV pour PTH et PTG programmées - prévention de l'AVC en cas de FA non valvulaire avec CHADS ₂ ≥1 (contre-indication si valve mécanique) - thrombose veineuse profonde - embolie pulmonaire	- prévention MTEV pour PTH et PTG programmées

LE BON USAGE : AVANT DE PRESCRIRE ET REGULIEREMENT EN COURS DE TRAITEMENT, EVALUER :

- 1) le risque hémorragique,
- 2) la fonction rénale selon Cockcroft, NFS plaquettes,
- 3) les interactions médicamenteuses,
- 4) les comorbidités.

Situations majorant le risque hémorragique : âge > 75/80 ans, altération de la fonction rénale même modérée (Cockcroft 30–50 ml/mn) et encore plus avec le dabigatran, inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp), poids < 50 kg, antiplaquettaires (augmentation dose dépendante de la fréquence des hémorragies majeures ou non), AINS classiques et antiCox2, maladie digestive (oesophagite, gastrite, reflux gastro-oesophagien, ulcère, biopsie, traumatisme), hémorragie intracrânienne ou chirurgie récentes (cerveau, rachis, œil), endocardite bactérienne, toute lésion susceptible de saigner.

La fonction rénale doit être évaluée avant de débiter le traitement et être réévaluée au moins une fois par an et dans toute situation intercurrente pouvant provoquer une insuffisance rénale+++ (déshydratation, hypovolémie, molécule néphrotoxique, AINS, interaction avec un nouveau médicament, comorbidités, etc...). Contrôle plus fréquent du Cockcroft (2 fois par an) avec le dabigatran si Cockcroft de base entre 30 et 50 ml/mn, si âge > 75 ans, si patient fragile. Contrôler également la NFS plaquettes (recherche de saignement occulte).

Demander un **bilan hépatique** avant toute prescription (cf contre-indications).

Pour les interactions médicamenteuses, voir tableau correspondant à chaque molécule.

PRECAUTIONS D'UTILISATION

dabigatran PRADAXA®			
RISQUE HEMORRAGIQUE			RISQUE THROMBOTIQUE
CONTRE INDICATIONS en préventif et curatif	NON RECOMMANDE	PRUDENCE	
Cockcroft < 30 ml/mn Transaminases > x 2 Insuffisance hépatique < 18 ans Grossesse Allaitement		< 50 kg > 110 kg	Possible sur-risque d'IDM et de syndrome coronarien aigu, donnée à confirmer
Inhibiteurs Pgp <i>kétoconazole systémique</i> <i>itraconazole</i> <i>ciclosporine</i> <i>tacrolimus</i> dronédarone	Inhibiteurs Pgp <i>vérapamil *</i> <i>quinidine</i> amiodarone ** ritonavir	Inhibiteurs Pgp <i>clarithromycine</i> <i>macrolides</i> AINS ***, antiCox2 Antiplaquettaires	les antiH2 et les IPP diminuent les concentrations de l'ordre de 12 à 30 %

* vérapamil : ▼ la posologie du dabigatran si préventif ou curatif +++ et prendre le dabigatran (PRADAXA®) 2 heures avant le vérapamil. La biodisponibilité du dabigatran peut être multipliée par 3 par blocage de la Pgp,

** amiodarone : ▼ la posologie du dabigatran si préventif,

*** Les AINS présentent un danger particulier car ils entraînent une baisse du flux sanguin rénal, des effets vasoconstricteurs indirects et un effet anti-plaquettaire majorant le risque hémorragique.

rivaroxaban (XARELTO®)			
RISQUE HEMORRAGIQUE			RISQUE THROMBOTIQUE
CONTRE INDICATIONS en préventif et curatif	NON RECOMMANDE	PRUDENCE	
Cockcroft < 30 ml/mn* Atteinte hépatique avec coagulopathie I ^{ce} hépatique Child C < 18 ans Grossesse Allaitement		Child B	
	Inhibiteurs du CYP3A et de la P-gp <i>kétoconazole</i> <i>itraconazole</i> <i>voriconazole</i> <i>posaconazole</i> Inhibiteurs de la P-gp <i>quinidine</i> amiodarone dronédarone ritonavir vérapamil macrolides	AINS, antiCox2 Antiplaquettaires quinidine, ciclosporine, tacrolimus augmentent les concentrations de l'ordre de 50 %	Inducteurs CYP3A4 <i>rifampicine</i> <i>millepertuis</i> <i>carbamazépine</i> <i>phénytoïne</i> <i>phénobarbital</i>

* Avis d'experts différant des RCP car très peu de données dans les études + EHRA 2013

apixaban (ELIQUIS®) POSOLOGIE PREVENTIVE			
RISQUE HEMORRAGIQUE			RISQUE THROMBOTIQUE
CONTRE INDICATIONS	NON RECOMMANDE	PRUDENCE	PRUDENCE
- I ^{ce} hépatique associée à une coagulopathie et un risque hémorragique - < 18 ans - Grossesse - Allaitement	- Cockcroft < 15 ml/mn ou dialyse - I ^{ce} hépatique sévère	- Cockcroft 15–29 ml/mn - Child A ou B - Transas > x 2 - Bili Totale ≥ x 1.5	
	Inhibiteurs du CYP3A et de la P-gp <i>kétoconazole</i> <i>itraconazole</i> <i>voriconazole</i> <i>posaconazole</i>	AINS, antiCox2	Inducteurs CYP3A4 <i>rifampicine</i> <i>millepertuis</i> <i>carbamazépine</i> <i>phénytoïne</i> <i>phénobarbital</i>

	Inhibiteurs de protéase du VIH		
	Antiplaquettaires		

POSOLOGIES dans les AMM (respecter les AMM+++)

dabigatran (PRADAXA [®]) : dépend de l'indication, de la fonction rénale et de l'âge Diminuer la posologie si vérapamil +++ ATTENTION : ne pas ouvrir les gélules car augmentation de la biodisponibilité			
	PTH programmée	PTG programmée	FA non valvulaire (contre-indication si valve mécanique)
Durée	35 jours*	14* voire 35 jours**	
			Pas de traitement parentéral initial
Cockcroft > 50 ml/mn	220 mg x 1 / j	220 mg x 1 / j	150 mg x 2 / j
Cockcroft 30–50 ml/mn	150 mg x 1 / j	150 mg x 1 / j	150 mg x 2 / j ou 110 mg x 2 / j
75–80 ans	150 mg x 1 / j	150 mg x 1 / j	150 mg x 2 / j ou 110 mg x 2 / j
> 80 ans	150 mg x 1 / j	150 mg x 1 / j	110 mg x 2 / j

* grade 1+, ** grade 2+ selon les recommandations de la SFAR 2011

rivaroxaban (XARELTO [®]) : dépend de l'indication et de la fonction rénale Prendre les comprimés au milieu des repas			
	Prévention PTH et PTG programmées	FA non valvulaire (contre-indication si valve mécanique)	Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire
Durée	PTH : 35 jours* PTG : 14* voire 35 jours**		
Cockcroft ≥ 50 ml/mn	10 mg x 1 / j	Pas de trt parentéral à la phase initiale 20 mg x 1 / j	Pas de trt parentéral à la phase initiale 15 mg x 2 / j pdt 21 j puis 20 mg x 1 / j
Cockcroft 30-49 ml/mn	10 mg x 1 / j	Pas de trt parentéral à la phase initiale 15 mg x 1 / j	Pas de trt parentéral à la phase initiale 15 mg x 2 / j pdt 21 j puis 20 mg x 1 / j

Cockcroft 15-29 ml/mn	- Peu de données	- Peu de données	- Peu de données
	- Ne pas utiliser***	- Ne pas utiliser***	- Ne pas utiliser***

* grade 1+, ** grade 2+ selon recommandations SFAR 2011

*** Avis d'experts + EHRA 2013

apixaban (ELIQUIS®)	
	Prévention PTH et PTG programmées
Durée	PTH : 35 jours* PTG : 14 jours* voire 35 jours**
Posologie	2.5 mg x 2 / j

* grade 1+, ** grade 2+ selon recommandations SFAR 2011

PAS DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE ROUTINE

Les tests de coagulation sont modifiés (TP, INR, TCA, fibrinogène) et ne permettent pas d'adapter une posologie. Ils permettent seulement de dire si la molécule utilisée exerce encore un effet anticoagulant (voir § hémorragie et chirurgie urgente).

Situations pouvant justifier une surveillance biologique : suspicion de surdosage et notamment chez les ≥ 75 ans ou < 50 kg, si chirurgie en urgence, si chirurgie programmée.

CAT dans ces situations :

- Bien noter, sur le formulaire de demande de bilan d'hémostase, le nom du médicament, la posologie utilisée, l'heure de la dernière prise et l'heure du prélèvement,
- En plus d'un bilan d'hémostase standard, des tests « spécifiques » à chaque molécule sont disponibles au laboratoire d'Hématologie du CHU 24h/24 (temps de réalisation 60–90 mn),
- Pour le dabigatran (PRADAXA®) : test quantitatif spécifique du temps de thrombine (HEMOCLLOT), résultats exprimés en ng/ml, test non remboursé à ce jour. Boehringer annonce une augmentation du risque hémorragique pour des valeurs > 200 ng/ml si le dosage est réalisé 10 à 16 h après la dernière prise,
- Pour le rivaroxaban (XARELTO®) : antiXa calibré spécifique (ce n'est pas l'antiXa des héparines ni du fondaparinux), résultats exprimés en ng/ml,
- Pour l'apixaban (ELIQUIS®) : antiXa calibré spécifique (a priori sera disponible courant 2013 au CHU).

CAT EN CAS D'HEMORRAGIE (PRADAXA®, XARELTO®, ELIQUIS®)

- Aucun antidote spécifique et peu de données,

- Dans tous les cas : contrôle mécanique et symptomatique de l'hémorragie (transfusions....),
- Charbon activé (Carbomix[®] 50 g/250 ml, per os ou dans sonde gastrique) si ingestion < 2 heures (Pradaxa[®]) et < 2–4 heures (Xarelto[®]),

Les **PROPOSITIONS** qui suivent ont été émises par le **GIHP** (Groupe d'Intérêt en Hémostase péri-opératoire) en novembre 2012 pour le dabigatran et le rivaroxaban (« Prise en charge d'un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban au long cours présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie urgente ») :

- Prévenir le laboratoire d'hémostase en précisant la molécule, la posologie et le nombre de prises, l'heure de la dernière prise, l'indication, l'âge et le poids du patient, les comédications,
- Prélèvements : créatinine (clairance Cockcroft) et dosage spécifique de l'activité de la molécule administrée (laboratoire d'hémostase, antiXa si XARELTO[®] ou ELIQUIS[®], Hémoclot si PRADAXA[®]), mais aussi groupe rhésus, RAI, NFS plaquettes, ionogramme, TP, TCA, fibrinogène,
- Dans tous les cas : hémostase chirurgicale si possible, transfusion pour maintenir Hb > 8 g/dl, gluconate ou chlorure de calcium si transfusions, maintenir une volémie efficace, administrer du fibrinogène si < 1.5 g/l, PFC en fonction du bilan d'hémostase.

Hémorragie dans un organe critique*	Hémorragie grave	
	Si dosage spécifique de l'activité	Si pas de dosage spécifique de l'activité
CCP 50 UI/kg	<ul style="list-style-type: none"> - si dosage < 30 ng/ml : geste hémostatique - si dosage > 30 ng/ml et pas de geste hémostatique possible : discuter antagonisation par CCP 25–50 UI/kg 	<ul style="list-style-type: none"> - si ratio TCA < 1.2 et TP > 80% : pas d'antagonisation, privilégier geste hémostatique - si ratio TCA > 1.2 ou TP < 80% et geste d'hémostase impossible : discuter antagonisation par CCP 25–50 UI/kg et obtenir un dosage spécifique de l'activité

* intra-cérébral, sous-dural aigu, intra-oculaire

NB : pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP.

Estimation du temps pour normalisation de l'hémostase avec le dabigatran

- Si Cockcroft > 80 ml/mn : 12 – 24 h
- Si Cockcroft 50 – 80 ml/ mn : 24 – 36 h
- Si Cockcroft 30 – 50 ml/mn : 36 – 48 h
- Si Cockcroft < 30 ml/mn : ≥ 48 h

Estimation du temps pour normalisation de l'hémostase avec le rivaroxaban : 12 – 24 h

CAT EN CAS DE CHIRURGIE URGENTE

- Se renseigner sur la molécule, la posologie et le nombre de prises, l'heure de la dernière prise, l'indication, l'âge et le poids du patient, les comédications,

- Prélèvements : créatinine (clairance Cockcroft) et dosage spécifique de l'activité de la molécule administrée (laboratoire d'hémostase, antiXa si XARELTO® ou ELIQUIS®, Hémoclot si PRADAXA®), mais aussi groupe rhésus, RAI, NFS plaquettes, ionogramme, TP, TCA, fibrinogène,

- Dans tous les cas : hémostase chirurgicale si possible, transfusion pour maintenir Hb > 8 g/dl, gluconate ou chlorure de calcium si transfusions, maintenir une volémie efficace, administrer du fibrinogène si < 1.5 g/l, PFC en fonction du bilan d'hémostase.

PRADAXA® (dabigatran) ou XARELTO® (rivaroxaban) avec dosage spécifique de l'activité (propositions du GIHP 2012)

Dosage dabigatran ou rivaroxaban			
≤ 30 ng/ml	> 30 ≤ 200 ng/ml	> 200 ≤ 400 ng/ml	> 400 ng/ml
chirurgie	<ul style="list-style-type: none">- retarder chirurgie de 6 h puis 2^{ème} dosage- discuter CAT avec le médecin biologiste- si délai d'attente incompatible avec l'urgence : chirurgie et si saignement anormal, antagoniser avec CCP 25 UI/kg (renouvelable une fois si saignement clinique persistant)	<ul style="list-style-type: none">- retarder chirurgie de 12–24 h puis 2^{ème} dosage- retarder au maximum la chirurgie et notamment si Cockcroft < 50 ml/mn- si délai d'attente incompatible avec l'urgence : <p>DABIGATRAN : discuter dialyse notamment si Cockcroft < 50 ml/ mn ; si saignement anormal lors de la chirurgie, antagoniser avec CCP 25 UI/kg, renouvelable une fois si saignement clinique persistant</p> <p>RIVAROXABAN : si saignement anormal lors de la chirurgie, antagoniser avec CCP 25 UI/kg, renouvelable une fois si saignement clinique persistant</p>	<ul style="list-style-type: none">- risque hémorragique majeur <p>DABIGATRAN : discuter dialyse avant la chirurgie</p>

NB : pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP

PRADAXA® (dabigatran) ou XARELTO® (rivaroxaban) sans dosage spécifique de l'activité (propositions du GIHP 2012)

Tests d'hémostase		
ratio TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 80%	ratio TCA > 1.2 ≤ 1.5 ou TP < 80%	ratio TCA > 1.5
chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> - attendre jusqu'à 12 h puis nouveau dosage TP/TCA ou dosage spécifique de l'activité - si délai incompatible avec l'urgence : chirurgie et si saignement anormal, antagoniser avec CCP 25 UI/kg, renouvelable une fois si saignement clinique persistant 	<ul style="list-style-type: none"> - attendre 12–24 h puis nouveau dosage TP/TCA ou dosage spécifique de l'activité - retarder au maximum la chirurgie - si délai incompatible avec l'urgence : <p>DABIGATRAN : si Cockcroft < 50 ml/mn, dosage spécifique de l'activité pour dépister surdosage et/ou discuter dialyse ; chirurgie et si saignement anormal, antagoniser avec CCP 25 UI/kg, renouvelable une fois si saignement clinique persistant</p> <p>- RIVAROXABAN : chirurgie et si saignement anormal, antagoniser avec CCP 25 UI/kg, renouvelable une fois si saignement clinique persistant</p>

NB : pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP.

LES RELAIS

Relais avec le dabigatran (PRADAXA® , pic à H 0.5–H2, demi-vie de 12–14 heures)

	dabigatran → héparines	héparines SC, HBPM → dabigatran	HNF SE → dabigatran
PREVENTIF	attendre 24 h après la dernière prise de dabigatran	commencer dabigatran 0–2 heures avant l'heure prévue de l'héparine SC ou de l'HBPM	commencer dabigatran au moment de l'arrêt de l'HNF SE
CURATIF	attendre 12 h après la dernière prise de dabigatran		

dabigatran → warfarine COUMADINE® CAT diffère des RCP car PRUDENCE+++	warfarine COUMADINE® → dabigatran
- arrêter dabigatran (l'INR ne sera vraiment fiable qu'après 48 h d'arrêt du dabigatran) - HBPM ou HNF à l'heure prévue du dabigatran - commencer AVK selon schéma habituel	- arrêter COUMADINE® - commencer dabigatran dès INR < 2.0

Relais avec le rivaroxaban (XARELTO®), pic H2–H4, demi-vie de 5–9 heures à 11–13 heures selon l'âge)

rivaroxaban → héparines	héparines SC, HBPM → rivaroxaban	HNF SE → rivaroxaban
HBPM ou HNF à l'heure prévue du rivaroxaban	commencer rivaroxaban 0–2 heures avant l'heure prévue de l'héparine SC ou de l'HBPM	commencer rivaroxaban au moment de l'arrêt de l'HNF SE

rivaroxaban → warfarine COUMADINE® CAT diffère des RCP car PRUDENCE+++	warfarine COUMADINE® → rivaroxaban
- arrêter rivaroxaban (l'INR ne sera vraiment fiable qu'après 24 h d'arrêt du rivaroxaban) - HBPM ou HNF à l'heure prévue du rivaroxaban - commencer AVK selon schéma habituel	- arrêt COUMADINE® - rivaroxaban dès INR ≤ 2.5 ou 3 selon la pathologie

Relais avec l'apixaban (ELIQUIS®), pic H3–H4, demi-vie 12 heures)

apixaban → héparines	héparines SC, HBPM → apixaban	HNF SE → apixaban
HBPM ou HNF à l'heure prévue de l'apixaban	commencer apixaban 0–2 heures avant l'heure prévue de l'héparine SC ou de l'HBPM	commencer apixaban au moment de l'arrêt de l'HNF SE

GESTION PERI-OPERATOIRE

- Beaucoup de facteurs interviennent (absorption, distribution, métabolisme, élimination rénale +/- hépatique, sexe, poids, âge, polymorphismes enzymatiques, interactions médicamenteuses),

- Cette gestion dépend de l'évaluation du risque hémorragique (faible ou élevé) et de la fonction rénale,

- Reprise de PRADAXA® ou XARELTO® quand plus de risque hémorragique (ne pas oublier la prévention de la MTEV+++),

- Ne pas faire de chevauchement avec les antithrombotiques parentéraux car ces nouveaux anticoagulants ont des demi-vies courtes (exposerait à un risque hémorragique).

En pratique, en cas de traitement curatif

→ **La durée d'arrêt** du dabigatran ou du rivaroxaban avant réalisation d'un geste invasif est fonction du risque hémorragique **et** du Cockcroft (EHRA 2013) :

	dabigatran		rivaroxaban	
	Faible risque hémorragique	Haut risque hémorragique	Faible risque hémorragique	Haut risque hémorragique
Cockcroft > 80 ml/mn	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
Cockcroft 50 □ 80 ml/mn	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
Cockcroft 30 □ 50 ml/mn	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h

Eventuellement mesure en pré-opératoire de l'Hémoclot si dabigatran (PRADAXA®) ou de l'activité antiXa si rivaroxaban (XARELTO®).

→ **Classification des chirurgies en fonction du risque hémorragique** (EHRA 2013)

Interventions ne justifiant pas nécessairement un arrêt de l'anticoagulation par nouvel anticoagulant oral

- Interventions dentaires
 - Extraction de 1 à 3 dents
 - Chirurgie parodontale
 - Excision d'abcès
 - Mise en place d'implant
- Ophtalmologie
 - Chirurgie de cataracte et de glaucome
- Endoscopie sans chirurgie
- Chirurgie superficielle (abcès, petites excisions dermatologiques)

Interventions à risque hémorragique faible

- Endoscopie avec biopsie
- Biopsie de prostate ou de vessie
- Etude électrophysiologique ou ablation par radiofréquence de tachycardie supra-ventriculaire (incluant les ablations par ponction trans-septale unique)
- Angiographie
- Pace maker ou implantation de défibrillateur (sauf si anatomie complexe)

Interventions à risque hémorragique élevé

- Ablation complexe par cœur G
- Anesthésie spinale ou épidurale, ponction lombaire
- Chirurgie thoracique
- Chirurgie abdominale
- Chirurgie orthopédique majeure
- Biopsie hépatique
- Résection trans-urétrale de prostate
- Biopsie de rein

→ **Reprise** du dabigatran (PRADAXA®) ou du rivaroxaban (XARELTO®) :

- si pas de risque hémorragique ni nausées ni vomissements : 6 à 8 heures après le geste,
- si risque hémorragique persistant : traitement antithrombotique parentéral par HBPM ou HNF à dose préventive pour la prévention de la MTEV,
- reprise quand pas de risque hémorragique : commencer 0–2 heures avant l’heure prévue de l’héparine SC ou de l’HBPM ; commencer au moment de l’arrêt de l’HNF IV.

→ **Anesthésie loco-régionale, rachi-anesthésie, péridurale et ponction lombaire contre-indiquées.**

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX POUR QUEL PATIENT ?

Bons candidats	Mauvais candidats
<ul style="list-style-type: none"> - Mauvais équilibre inexpliqué avec les AVK - Interactions AVK-autres médicaments non évitables - Patients naïfs vis-à-vis des AVK 	<ul style="list-style-type: none"> - FA et bon équilibre INR (cible INR > 66%) - Clairance créatinine Cockcroft < 30 ml/mn - Valve mécanique = contre-indication - Valvulopathie - Maladie gastro-intestinale - > 75 ans (peu de données pour les plus de 80 ans dans les études) - Non compliant AVK - < 50 kg
Adapté de Schulman S. Blood 2012;119(13):3016-23	

OUBLI DE COMPRIME

Les demi-vies étant courtes, cette situation expose à un risque de thrombose +++. Bien l’expliquer au patient.

- Si 2 prises quotidiennes, prendre le comprimé oublié jusqu’à 6 heures après l’heure prévue du comprimé oublié,
- Si 1 prise quotidienne, prendre le comprimé oublié jusqu’à 12 heures après l’heure prévue du comprimé oublié,
- Ne pas doubler la dose lors de la prise suivante pour compenser une dose oubliée.

	PREVENTIF	CURATIF
rivaroxaban XARELTO®	Prendre le cp oublié et continuer le traitement le lendemain La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée	Prendre le cp oublié et continuer le traitement comme prévu La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée à l’exception du traitement initial de la thrombose veineuse profonde (J1–J21) où il est possible de

		prendre simultanément 2 comprimés de 15 mg
Apixaban ELIQUIS®	Prendre le cp oublié et continuer le traitement en 2 prises quotidiennes	Non indiqué
dabigatran PRADAXA®	Ne pas prendre la dose oubliée et continuer le traitement à l'heure initialement prévue (pas de double dose un même jour)	Prendre le cp jusqu'à 6 heures avant la prise suivante Pas de double dose le même jour à aucun moment même si oubli > 6 h

BILAN DE THROMBOPHILIE

- Seuls tests réalisables pendant un traitement par dabigatran ou rivaroxaban ou apixaban : Facteur V Leiden et variant 20 210 du gène de la prothrombine

- Les autres tests (antithrombine, protéines C et S, antiprothrombinase, anticardiolipines et antibêta 2 GPI) nécessitent l'arrêt du traitement par dabigatran ou rivaroxaban ou apixaban pendant 2 à 3 jours (selon demi-vie et clairance Cockcroft)

EFFETS INDESIRABLES FREQUENTS

Déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable, en particulier hémorragique ou thrombotique quelle que soit sa sévérité et envoyer des tubes au laboratoire d'Hémostase pour dosage / congélation (demander au labo pour nombre et type de tubes).

dabigatran (PRADAXA®)

- Hémorragies et notamment gastro-intestinales,
- Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées,
- Anémie.

rivaroxaban (XARELTO®)

- Hémorragies,
- Dyspepsie, troubles du transit,
- Vertiges, céphalées, syncopes,
- Prurit, éruption,
- Tachycardie, hypotension,
- Fièvre, oedèmes.

apixaban (ELIQUIS®)

- Anémie,
- Nausées.

ABREVIATIONS

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : autorisation de mise sur le marché

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamine K

CCP : concentrés prothrombiniques

cp : comprimé

CAT : conduite à tenir

CHADS2 : C = insuffisance cardiaque congestive (1 point), H = hypertension (1 point), A = âge > 75 ans (1 point), D = diabète (1 point), S = AVC d'origine cardio-embolique ou ATCD (2 points)

CYP3A4 : cytochrome P 450, sous type 3A4

FA : fibrillation auriculaire (ou atriale)

GIHP : groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire

H : heure

HAS : haute autorité de santé

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

IDM : infarctus du myocarde

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse

P-gp : glycoprotéine P

PTG : prothèse totale de genou

PTH : prothèse totale de hanche

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SC : sous-cutané

SE : seringue électrique

REFERENCES

EHRA 2013. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013 ; 15 : 625-651.

GIHP 2012. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Arch Cardiovasc Dis* 2013 ; 106 : 382-393.

SFAR 2011 : Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text. *Ann Fr Anesth Réanim* 2011 ; 30 : 947-951.