

# Accidents hémorragiques et anticoagulants

Yann-Erick Claessens

Département de Médecine d'Urgence  
Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco

# Liens d'intérêt

- LFB
- Bayer
- BMS – Pfizer
- Boehringer



EMERGENCY AND MASTER CLASS  
IN MONTE-CARLO

Jeudi 12 & Vendredi 13 septembre 2019  
Novotel Monte-Carlo, MONACO

# AOD vs. AVK – Moins de consommation de soins

- Oct 2010 – Sept 2012
- > 18 ans
- Anticoagulant de novo
- NV-FA



**10% - 20% hospitalisations** (1.07 vs. 1.02)



**13% jours d'hospitalisation** (4.0 vs. 4.6)



**22% - 41% consultations** (10.64 vs. 18.13)

- 70ans
- 58/42% H/F
- 1945 warfarine; 1945 dabigatran

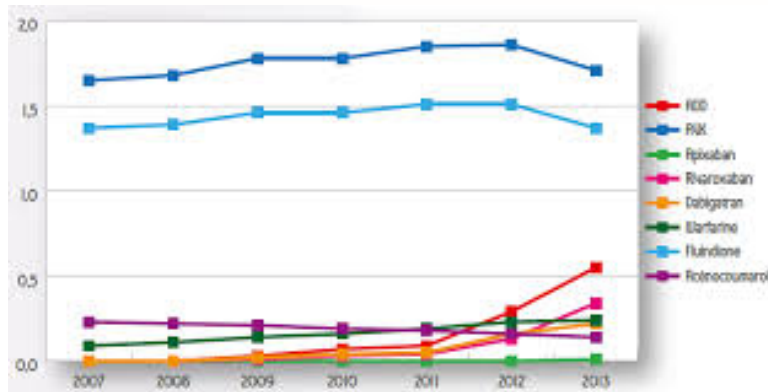
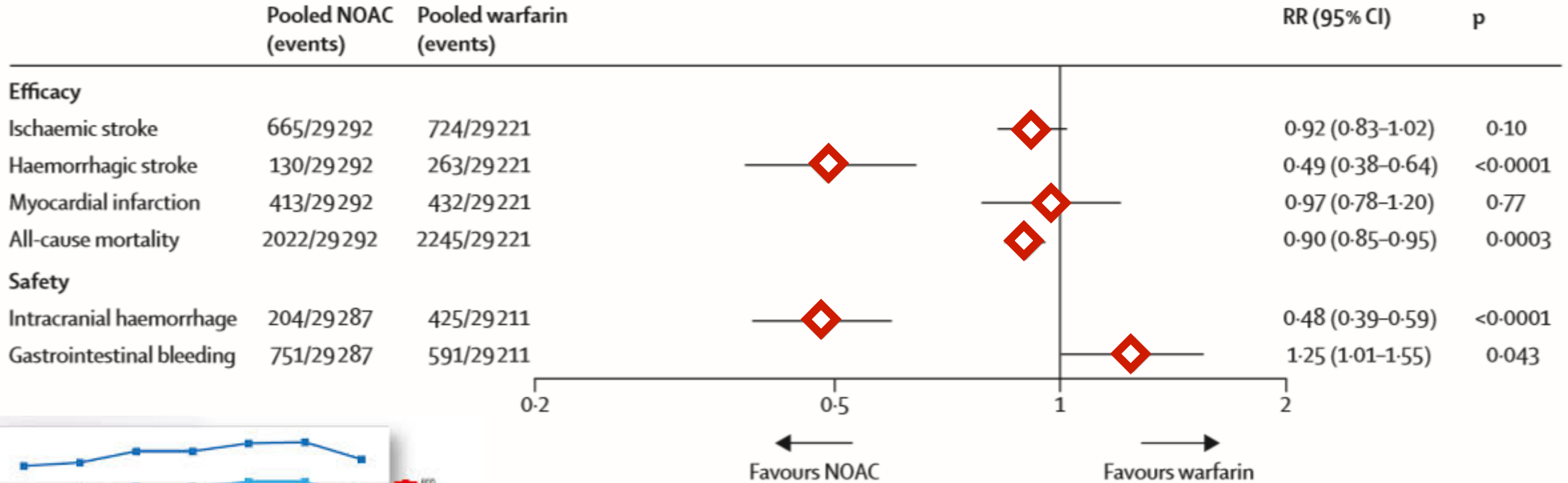


**10% - 29% urgences** (0.36 vs. 0.51)



**\$8,431 économies** (\$13,825 vs. \$22,256)

# AOD vs. AVK – Meilleur rapport bénéfice / risque



AOD  
sans stratégie de réversion

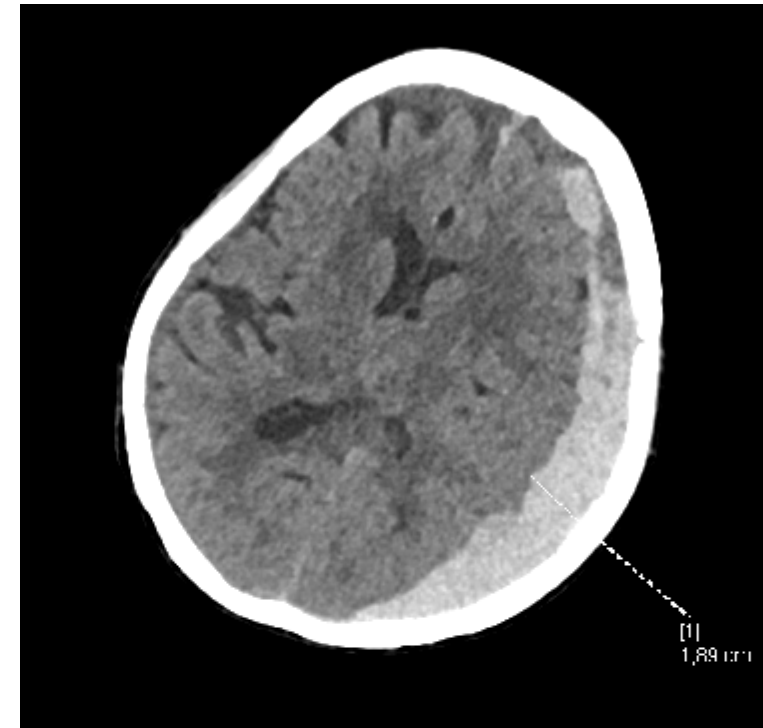
WARFARINE  
avec stratégie de réversion



# Mme A, 86 ans.



- Antécédents
  - EP apixaban
  - HTA candésartan
- Anamnèse
  - Chute accidentelle datant de 48h. Nouvelle chute
  - Troubles de vigilance non connus et d'apparition récente
- 16h54.IAO; 16h59.médecin
  - Collection oedémato-hématisque pariétale gauche
  - Points de compression de la face antérieure des deux jambes
  - Score de Glasgow 10-11; E3/4 V2 M5
  - Myosis réactif
- 17h21. TP 54%. TCA 39/28sec
- 17h28. Scanner cérébral
- 17h54. apixaban 363ng/ml



# Anticoagulants & Gestion de l'Accident Hémorragique

# Anticoagulants et accidents hémorragiques

- Stratification de la sévérité

- intracrânienne; intra-spinale
- intra- et rétro-orbitaire
- hémothorax / -péritoine / -péricarde
- musculaire profond / syndrome loge
- hémorragie digestive aiguë
- hémarthrose

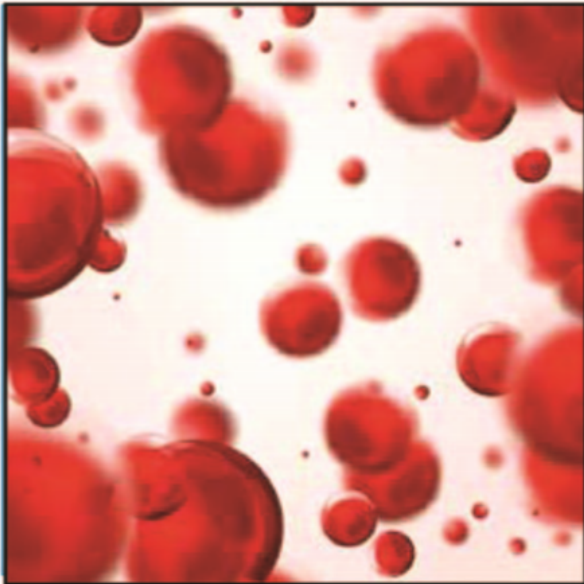
## Hémorragie grave (1 seul critère suffit)

- Abondance et retentissement hémodynamique
- Localisation pouvant engager le pronostic vital
- Non contrôlable par mesures usuelles
- Transfusion ou transfert hospitalier pour geste d'hémostase

# Anticoagulants et accidents hémorragiques

- Stratification de la sévérité
  - Saignement externe Non contrôlé par les mesures usuelles
  - Localisation mettant en jeu Le pronostic fonctionnel ou vital
- Instabilité hémodynamique
  - PAS<90mmHg ou diminution de PAS  $\geq$ 40mmHg
  - ou PAM<65mmHg
  - ou tout signe De choc
- Hémorragie nécessitant une transfusion
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent

# Anticoagulants et accidents hémorragiques



*“When life-threatening bleeding occurs with any anticoagulant, a multimodal approach should be considered with hemodynamic and hemostatic resuscitation.”*

# Anticoagulants et accidents hémorragiques

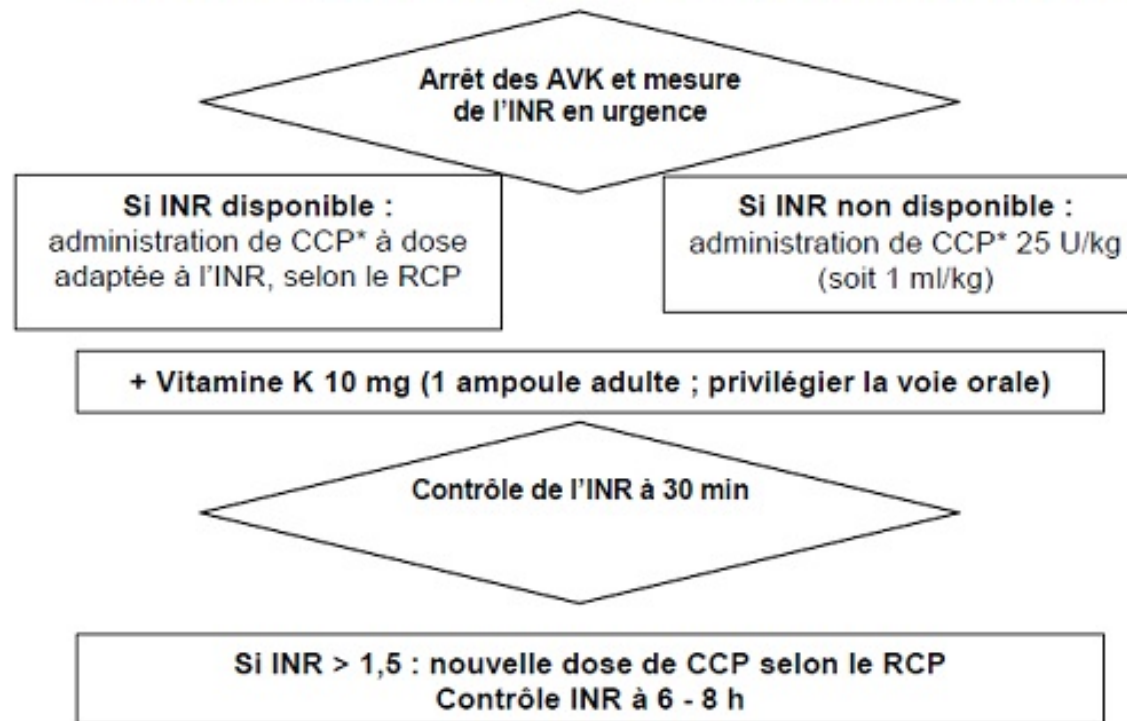
- Mécanique
  - Compression
  - Tamponnement
  - Suture
- Interventionnelle
  - Chirurgie
  - Radiologie

*“When life-threatening bleeding occurs with any anticoagulant, a multimodal approach should be considered with hemodynamic and hemostatic resuscitation.”*

# AVK & Gestion de l'Accident Hémorragique

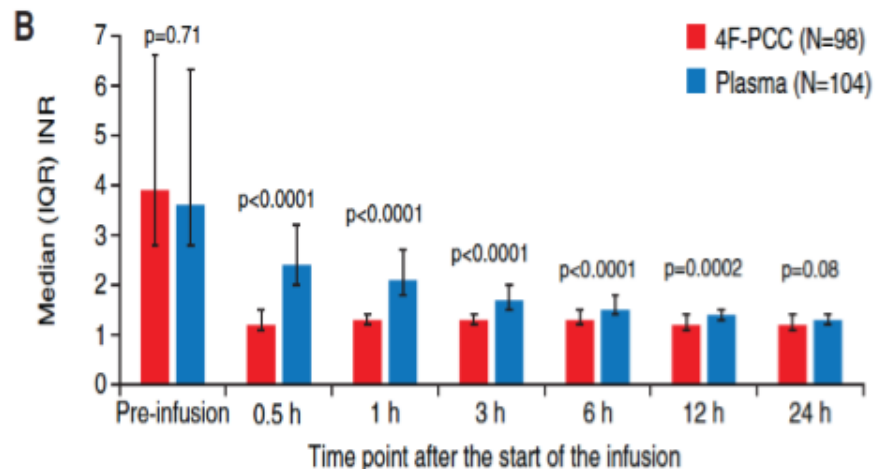
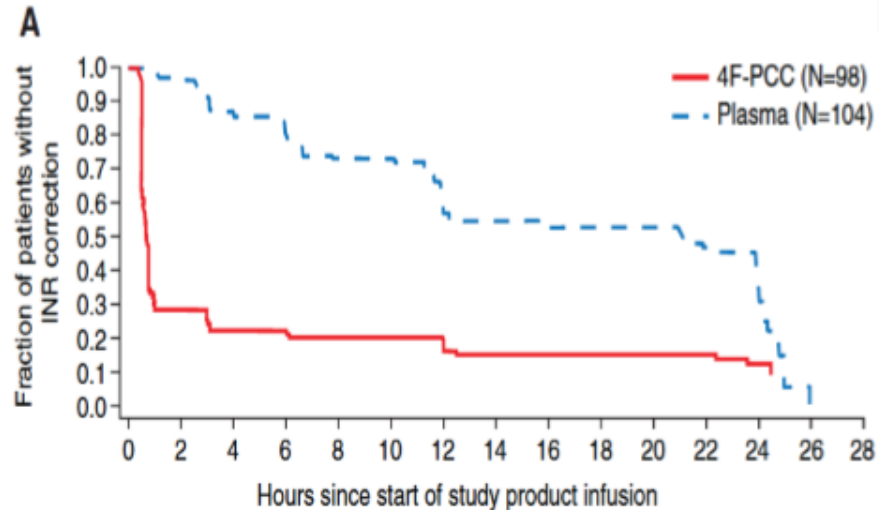
# AVK et Hémorragie – HAS avril 2008

**Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (objectif INR < 1,5)**





# AVK et Hémorragie – Efficacité des CCP

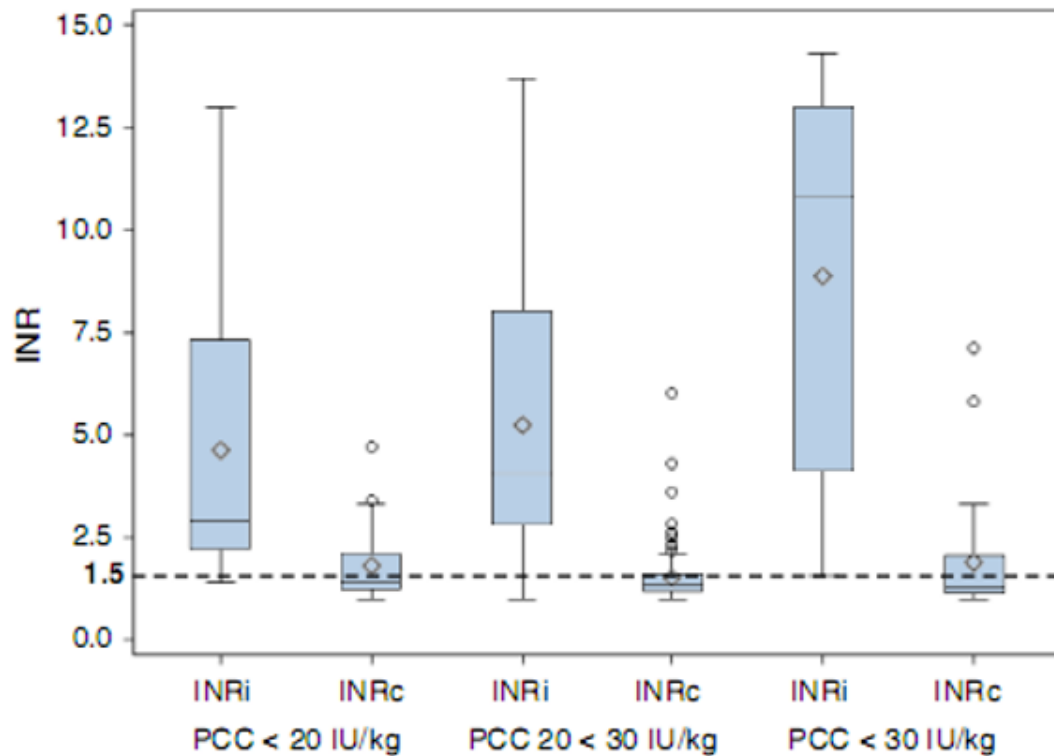


202 patients sous AVK  
Hémorragie sévère

Normalisation INR (<1.5)

- CCP 62.2%
- Plasma 9.6%

# AVK et Hémorragie – Impact des Recommandations



## Epahk study

Hémorragie sévère sous AVK (n=822)

Suivi des recommandations

- CCP : au moins 20ui/kg
- Vit. K : au moins 5 mg
- au moins dans les 8 heures

Mortalité J7 toute cause ÷2

Mortalité J7 Hie intracrânienne ÷3

# AVK et Réversion – Risque thrombotique

| AEs of interest             | 4F-PCC<br>(n=103) | Plasma<br>(n=109) |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| Deaths to day 30            | 6 (5.8)           | 5 (4.6)           |
| Deaths to day 45            | 10 (9.7)          | 5 (4.6)           |
| Related deaths (to day 45)‡ | 1 (1.0)           | 0                 |
| Thromboembolic AE           | 8 (7.8)           | 7 (6.4)           |
| Related thromboembolic AE†  | 4 (3.9)           | 3 (2.8)           |

202 patients sous AVK  
Hémorragie sévère

Normalisation INR (<1.5)

- CCP 62.2%
- Plasma 9.6%

# AOD et accidents hémorragiques – Stratégies

# AOD & accidents hémorragiques – Arrêt du traitement

| ClCréatinine | Dabigatran | Apixaban | Edoxaban | Rivaroxaban |
|--------------|------------|----------|----------|-------------|
| >60mL/min    | 14h        | 12-15h   | 6.5h     | 8.5h        |
| 30-60mL/min  | 18h        | 12-15h   | 9.4h     | 9h          |
| 15-30mL/min  | 28h        | 12-15h   | 16.9h    | 9.5h        |
| <15mL/min    | inconnu    | inconnu  | inconnu  | inconnu     |

**Contre-indication : clairance créatinine < 30 mL/min**

# AOD & accidents hémorragiques - Stratégies

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique  
de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®)

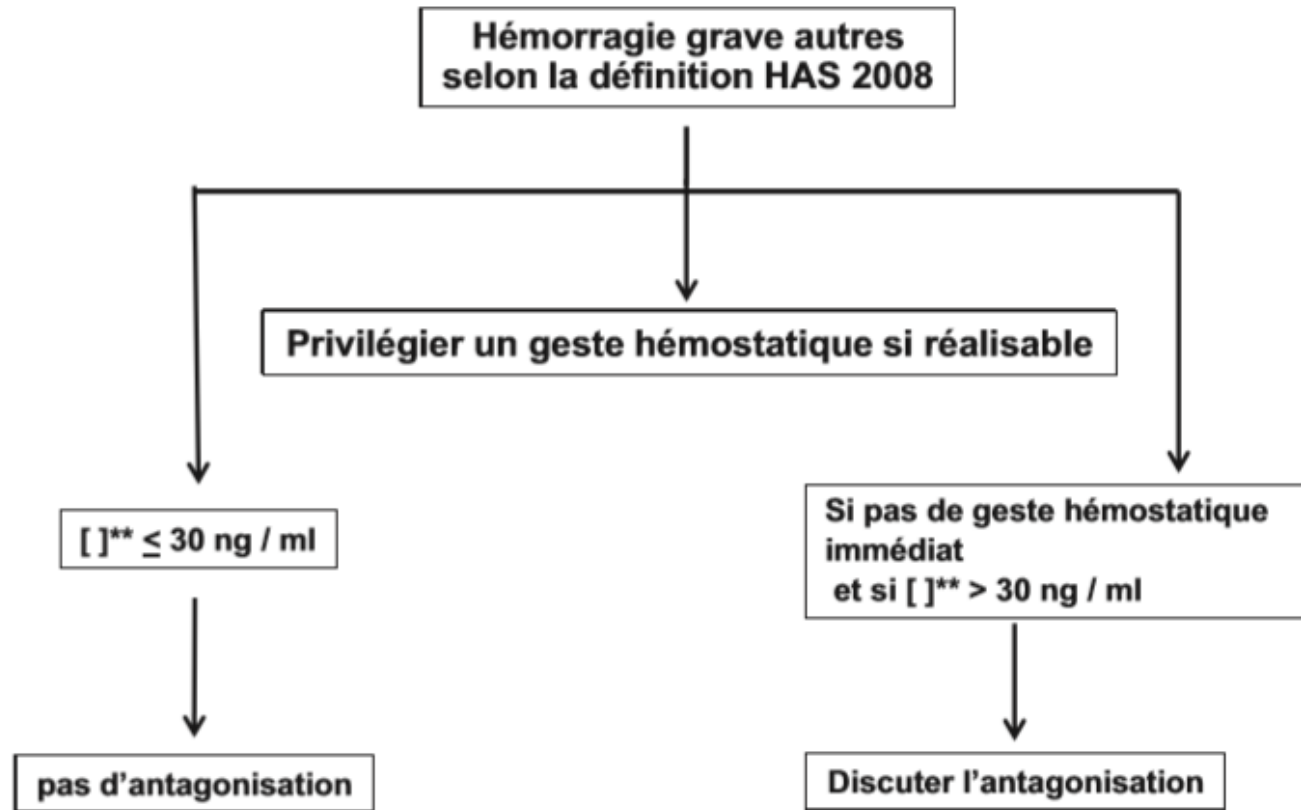
**Hémorragie dans un organe critique  
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)**



**1) FEIBA® 30-50 UI / kg\*  
ou  
2) CCP 50 UI / kg\***

# AOD & accidents hémorragiques - Stratégies

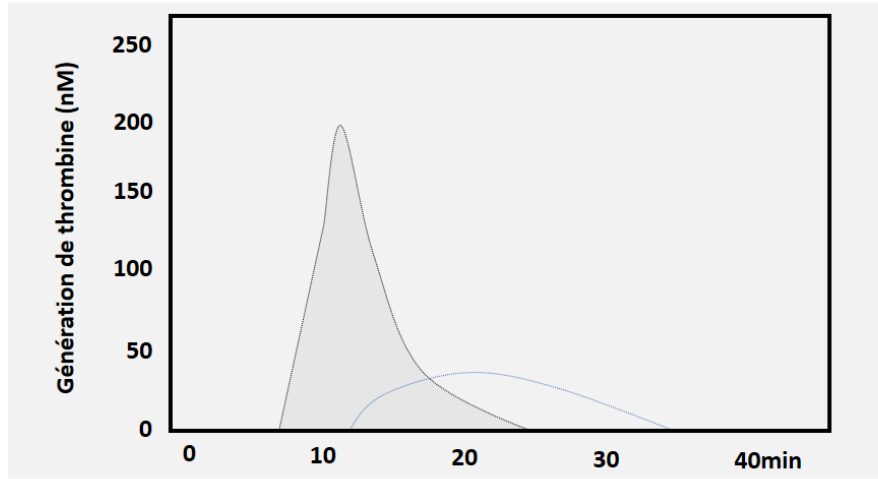
Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®)



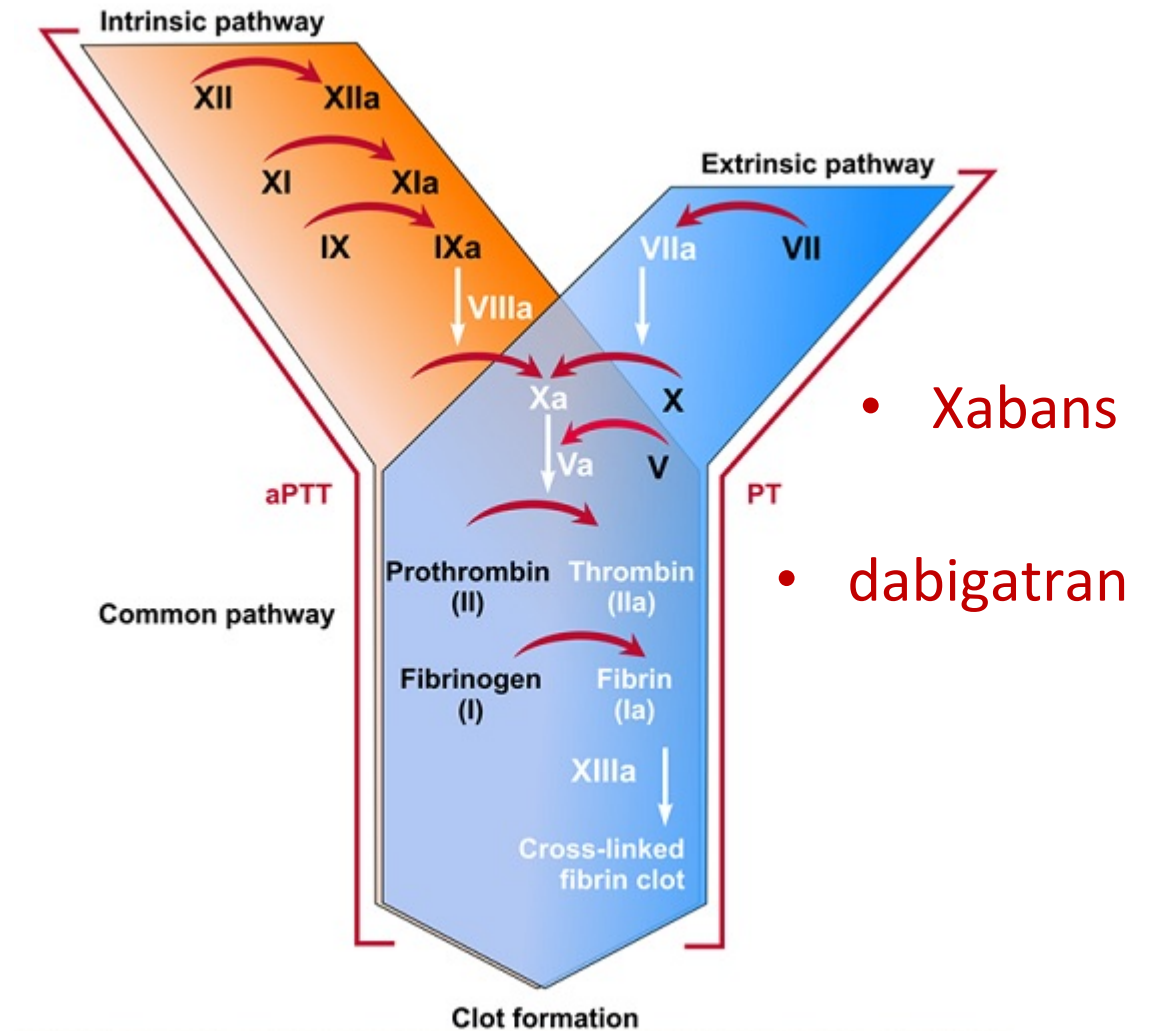
AOD et accidents hémorragiques – réversion non spécifique



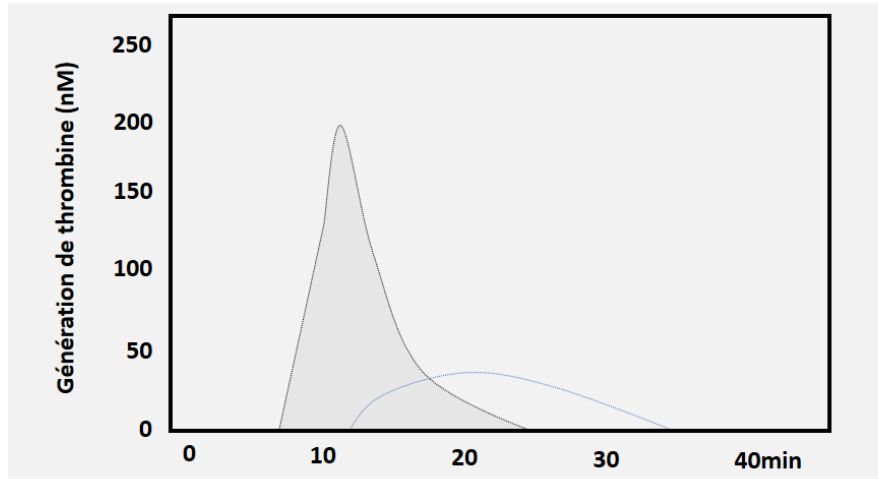
# AOD et accidents hémorragiques – réversion non spécifique



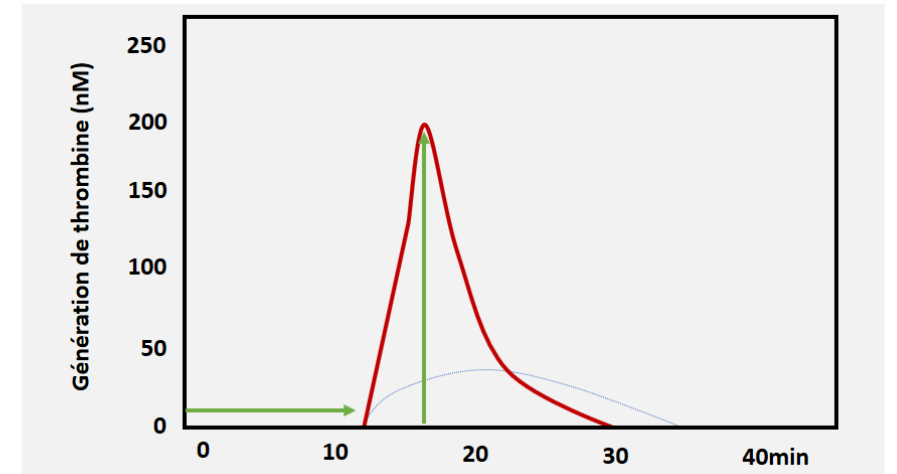
AOD forte concentration



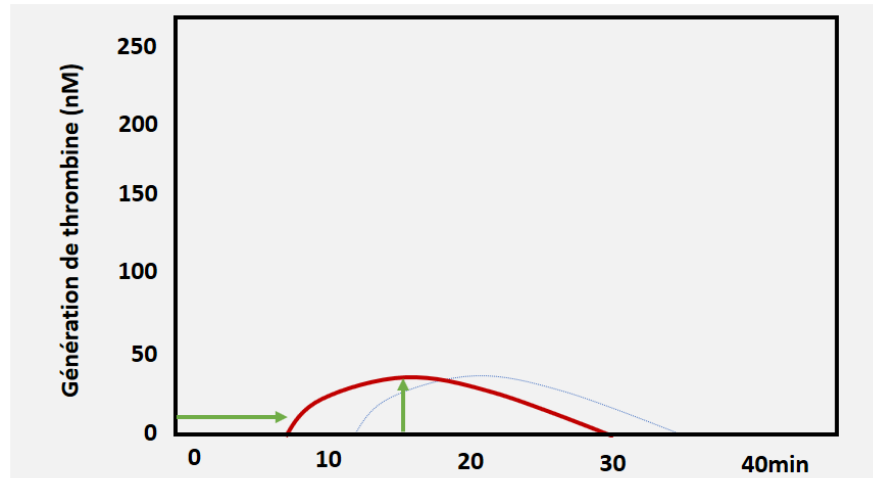
# AOD et accidents hémorragiques – réversion non spécifique



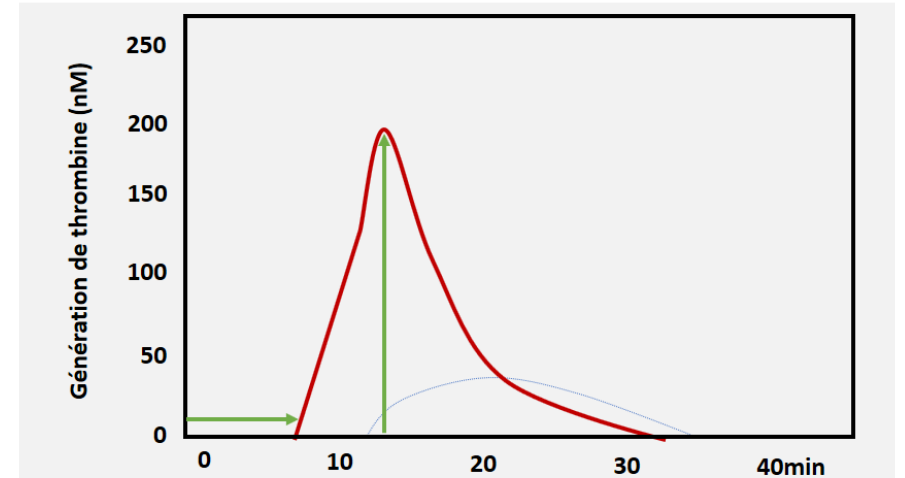
AOD forte concentration



AOD forte concentration + CPP (50U/kg)

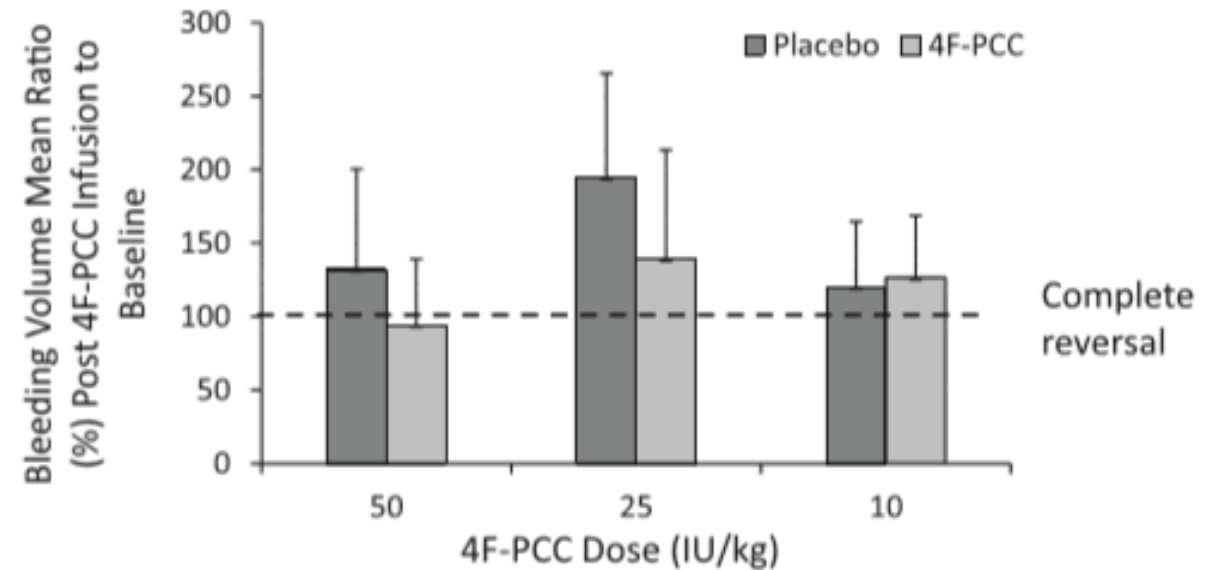
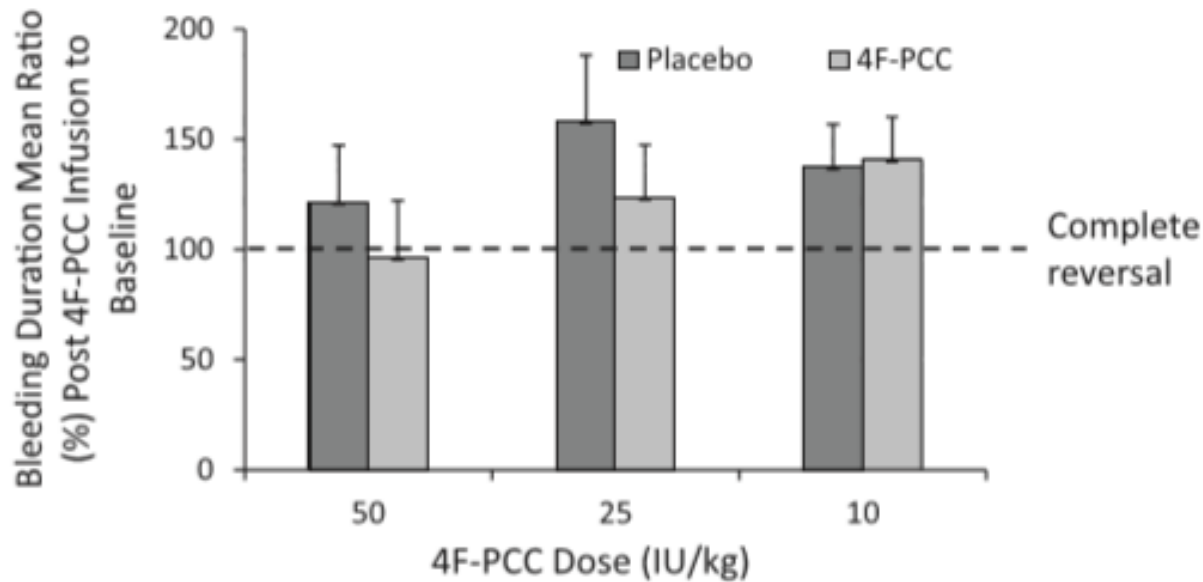


AOD forte concentration + rfVII (90µg/kg)



AOD forte concentration + CPPa (50U/kg)

# AOD et accidents hémorragiques – réversion non spécifique



- 110 sujets sains
- 18-45 ans
- Biopsie punch
- 5x5mm

# AOD et accidents hémorragiques – réversion non spécifique

| Management given                     | Apixaban         | Rivaroxaban      | Total            | P value |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| Type of PCC given, n (%)             |                  |                  |                  | 0.23    |
| Confidex                             | 23 (60.0)        | 21 (46.7)        | 44 (52.4)        |         |
| Ocplex                               | 15 (38.5)        | 24 (53.3)        | 39 (46.4)        |         |
| Undefined                            | 1 (2.6)          | 0 (0.0)          | 1 (1.2)          |         |
| PCC dose, IU factor IX, median (IQR) |                  |                  |                  |         |
| Total dose                           | 2000 (2000-2000) | 2000 (1500-2000) | 2000 (1500-2000) | 0.26    |
| Dose, IU/kg                          | 26.7 (22.0-29.9) | 26.7 (20.8-29.4) | 26.7 (21.4-29.9) | 0.62    |
| Transfusions given, n (%)            |                  |                  |                  |         |
| Red cells concentrate                | 9 (23.1)         | 11 (24.4)        | 20 (23.8)        | 1.00    |
| Plasma                               | 2 (5.1)          | 8 (17.8)         | 10 (11.9)        | 0.10    |
| Platelets                            | 2 (5.1)          | 8 (17.8)         | 10 (11.9)        | 0.10    |
| Transfusion units, median (range)    |                  |                  |                  |         |
| Red cells concentrate                | 0 (6)            | 0 (19)           | 0 (19)           | 0.66    |
| Plasma                               | 0 (2)            | 0 (12)           | 0 (12)           | 0.06    |
| Platelets                            | 0 (1)            | 0 (4)            | 0 (4)            | 0.07    |
| Any intervention, n (%)              |                  |                  |                  | 0.76    |
| None                                 | 25 (64.1)        | 31 (68.9)        | 56 (66.6)        |         |
| Craniotomy                           | 7 (18.0)         | 6 (13.3)         | 13 (15.5)        |         |
| Gastroscopy                          | 4 (10.3)         | 3 (6.7)          | 7 (8.3)          |         |
| Embolization#                        | 2 (5.1)          | 2 (4.4)          | 4 (4.8)          |         |
| Laparotomy*                          | 0 (0.0)          | 2 (4.4)          | 2 (2.4)          |         |
| Fasciotomy                           | 2 (2.6)          | 0 (0.0)          | 1 (1.2)          |         |
| Thoracotomy\$                        | 0 (0.0)          | 1 (2.2)          | 1 (1.2)          |         |

84 hémorragies graves rivaroxaban / apixaban

59 hémorragies intracrâniennes

13 hémorragies digestives

58 efficaces

26 inefficaces

dont 16 hémorragies intracrâniennes

2 AVC ischémiques (J5 et J10)

AOD et accidents hémorragiques – réversion spécifique

Inhiber l'effet de l'anticoagulant

Préserver l'équilibre physiologique des facteurs de coagulation

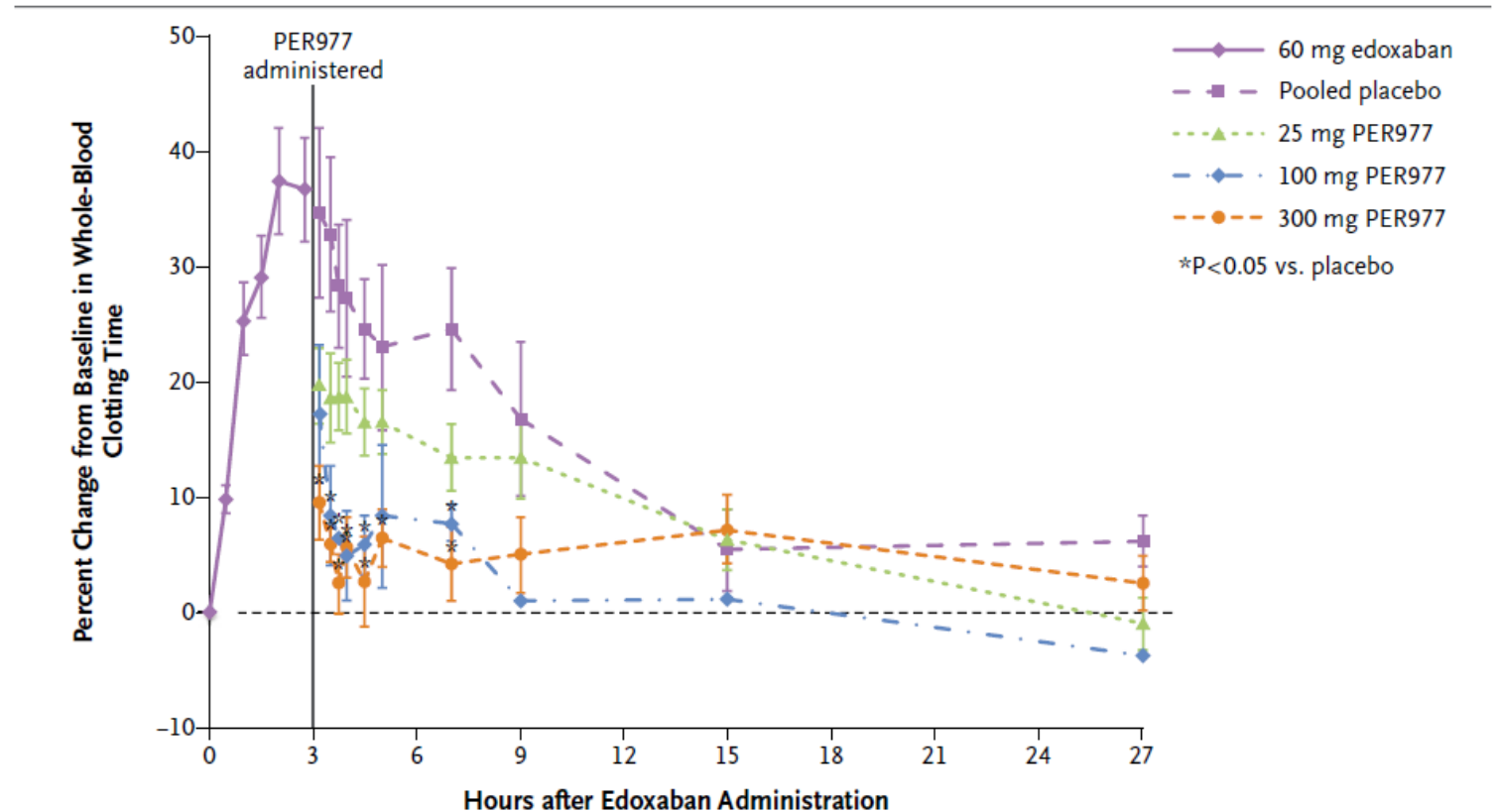
# AOD et accidents hémorragiques - antidotes

- 3 antidotes, 3 philosophies

| Antidote                    | Cible                                                       | Mode d'action                                                   | Disponibilité     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|
| Idarucizumab<br>(Praxbind®) | dabigatran                                                  | Fab humanisé anti-dabigatran<br>Affinité x300 / thrombine       | AMM               |
| Andexanet $\alpha$          | Activité anti-Xa<br>. HBPM / fondaparinux<br>. Xabans       | rFX activé/désactivé<br>Compétition FXa                         | FDA<br>AMM Europe |
| PER977<br>(Ciraparantag)    | Activité anti-Xa<br>. HBPM / fondaparinux<br>. Tous les AOD | Synthèse<br>. Liaison H avec AOD<br>. Interaction +/- héparines | développement     |

# AOD et accidents hémorragiques – pan-antidote

- Arizapine (PER977)
  - Pan-antidote
  - Liaisons H covalentes
  - Affinité
  - phase 2

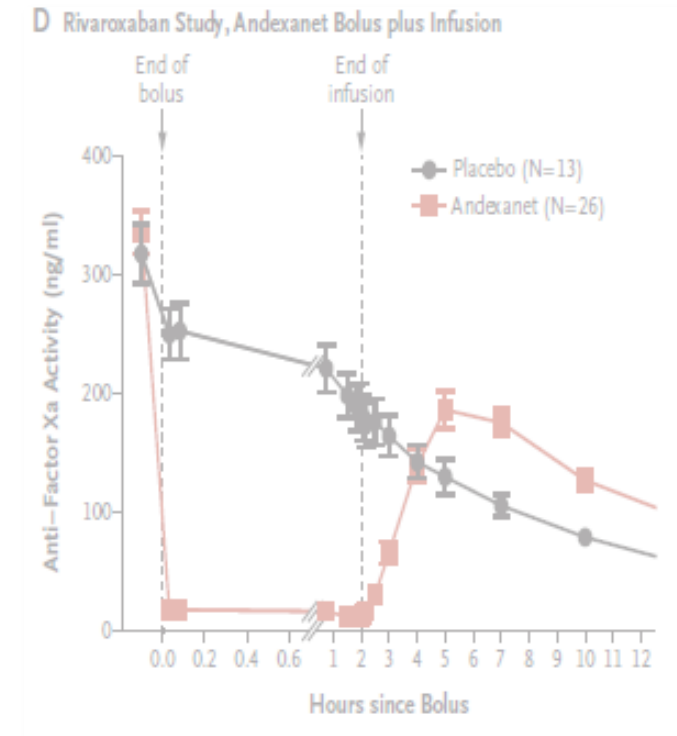
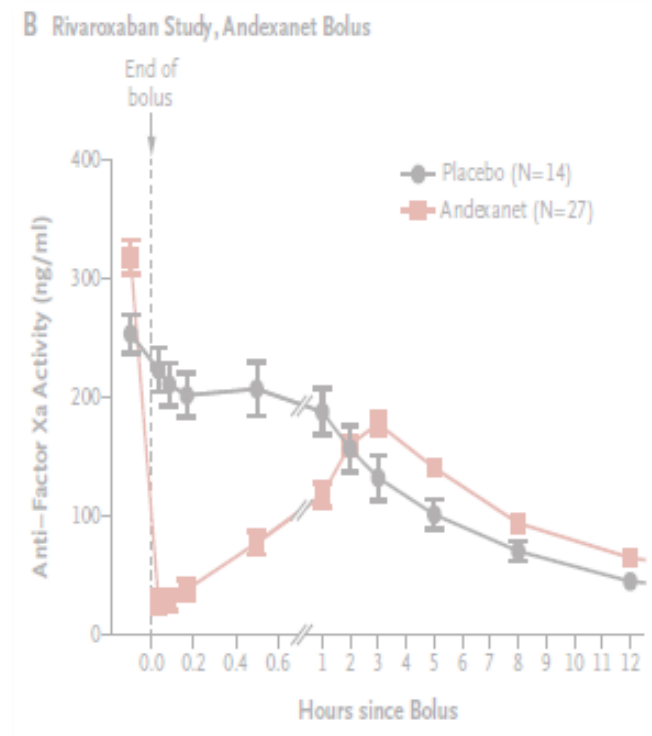
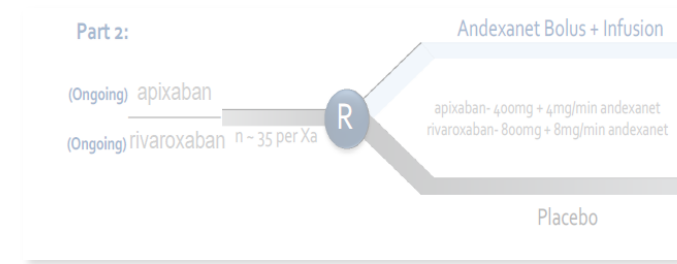
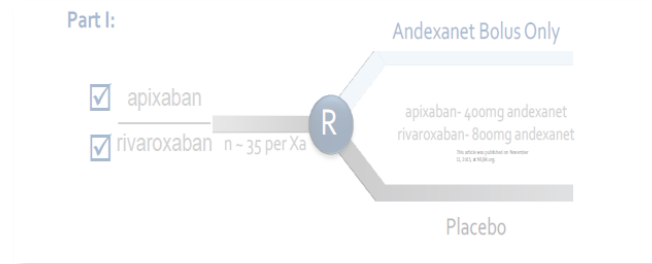


# AOD et accidents hémorragiques – andexanet $\alpha$

- Résultats volontaires sains

- rFX activé/désactivé
- Compétition FXa
- Affinité
- Efficacité en 2-5min
- Demi-vie 1h

- phase 3 ANEXA-R  
ANEXA-A





# AOD et accidents hémorragiques – andexanet $\alpha$

- Résultats patients
  - Multicentrique ouvert ANEXA-4
    - Bolus (400-800mg) + 2h (480-960mg)
    - 47 patients
    - [AOD]>75ng/ml + saignement actif
    - Saignement digestif + HIC
    - Hémostase H1 37 pts
    - Décès 15%
    - Thrombose J30 18%

# AOD et accidents hémorragiques – andexanet $\alpha$

[www.medscape.com](http://www.medscape.com)

## FDA Approves First Factor Xa Inhibitor Antidote, *Andexxa*

Patrice Wendling

May 04, 2018

Approval of the agent was supported by data from two phase 3 ANNEXA studies, [ANNEXA-R](#) and [ANNEXA-A](#), which demonstrated a median decrease in anti-factor Xa activity from baseline of 97% for rivaroxaban and 92% for apixaban, according to a company news release, posted May 3.

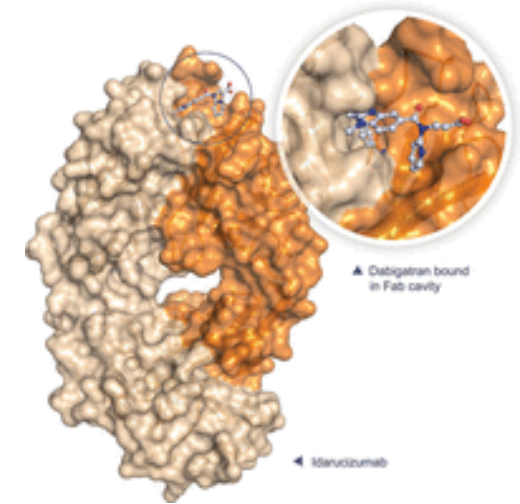
As part of its review, the FDA also assessed interim data from the ongoing [ANNEXA-4 study](#). Among the 185 evaluable high-risk patients in the open-label study, the agent was shown to provide effective clinical hemostasis in 83% of patients out to 12 hours, as recently reported by [theheart.org | Medscape Cardiology](#). The median decrease in anti-factor Xa activity from baseline was 90% for rivaroxaban and 93% for apixaban.

**Andexxa was approved with a **boxed warning** for thromboembolic risks, ischemic risks, cardiac arrest, and sudden death.**

**Treatment with the agent has been associated with **serious and life-threatening adverse events, including arterial and venous thromboembolic events, cardiac arrest, sudden deaths, and ischemic events, such as myocardial infarction and ischemic stroke.****

# AOD et accidents hémorragiques - idarucizumab

- Caractéristiques
  - Fraction Fab
  - Fixation dabigatran
  - Compétition avec thrombine (affinité x 350)
  - Pas d'effet direct sur l'hémostase
  - Demi-vie courte



# AOD et accidents hémorragiques - idarucizumab

- Résultats cliniques

- Hémorragies sévères (n=202)**

- hémorragie digestive (n=137)

- hémorragie intracrânienne (n=98)

- délai avant arrêt de saignement : 2.5h

- accidents thrombotiques J90 : 6.3%

- mortalité : 18.8%

- Chirurgie urgente (n=301)**

- délai de procédure : 1.6h

- hémostase périopératoire

- 'normale' : 93.4%

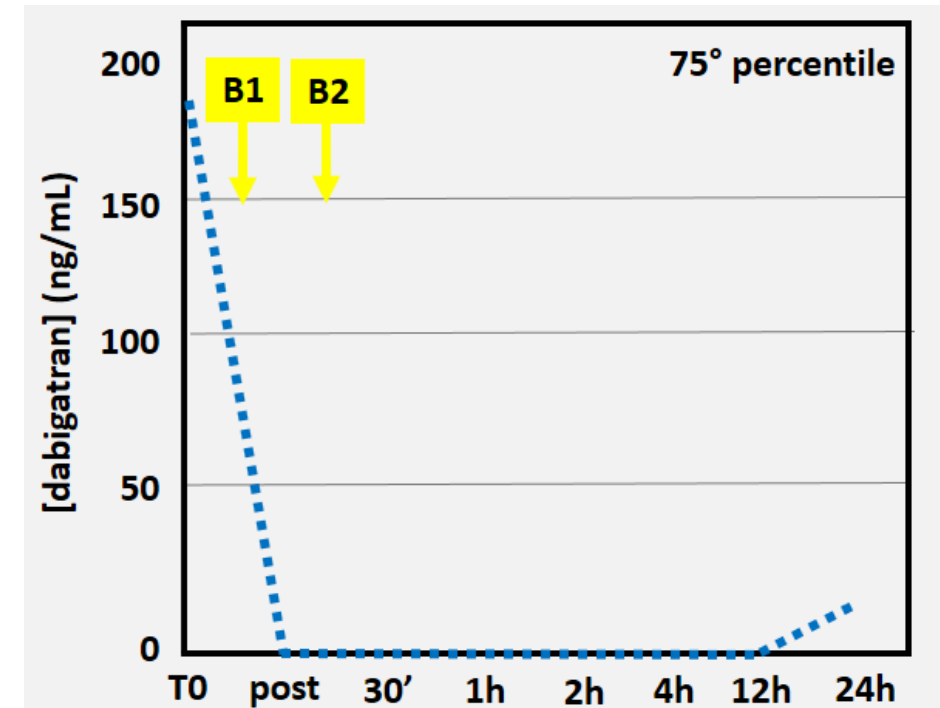
- 'anormale' : 5.1%

- 'très anormale' : 1.5%

- accidents thrombotiques J90 : 7.4%

- mortalité : 18.9%

## Posologie fixe 5 g (15min)

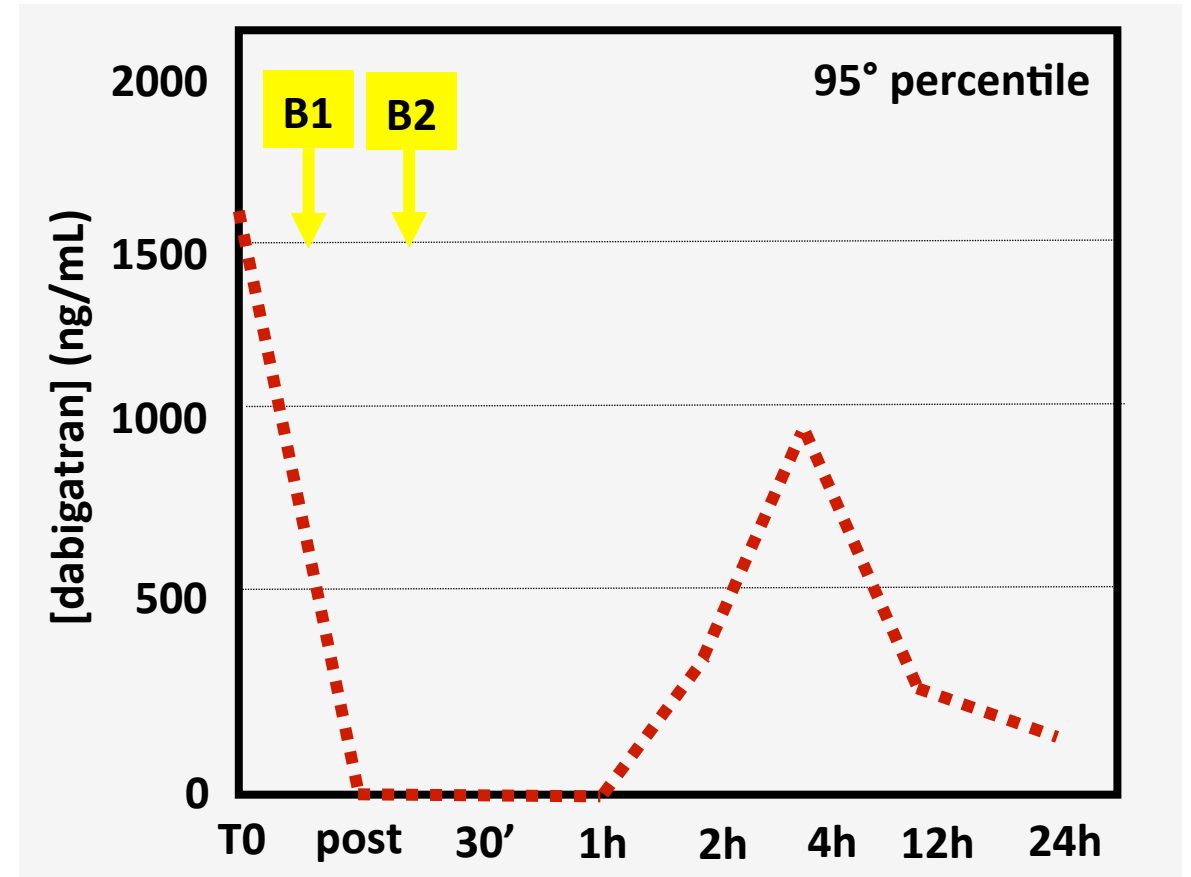
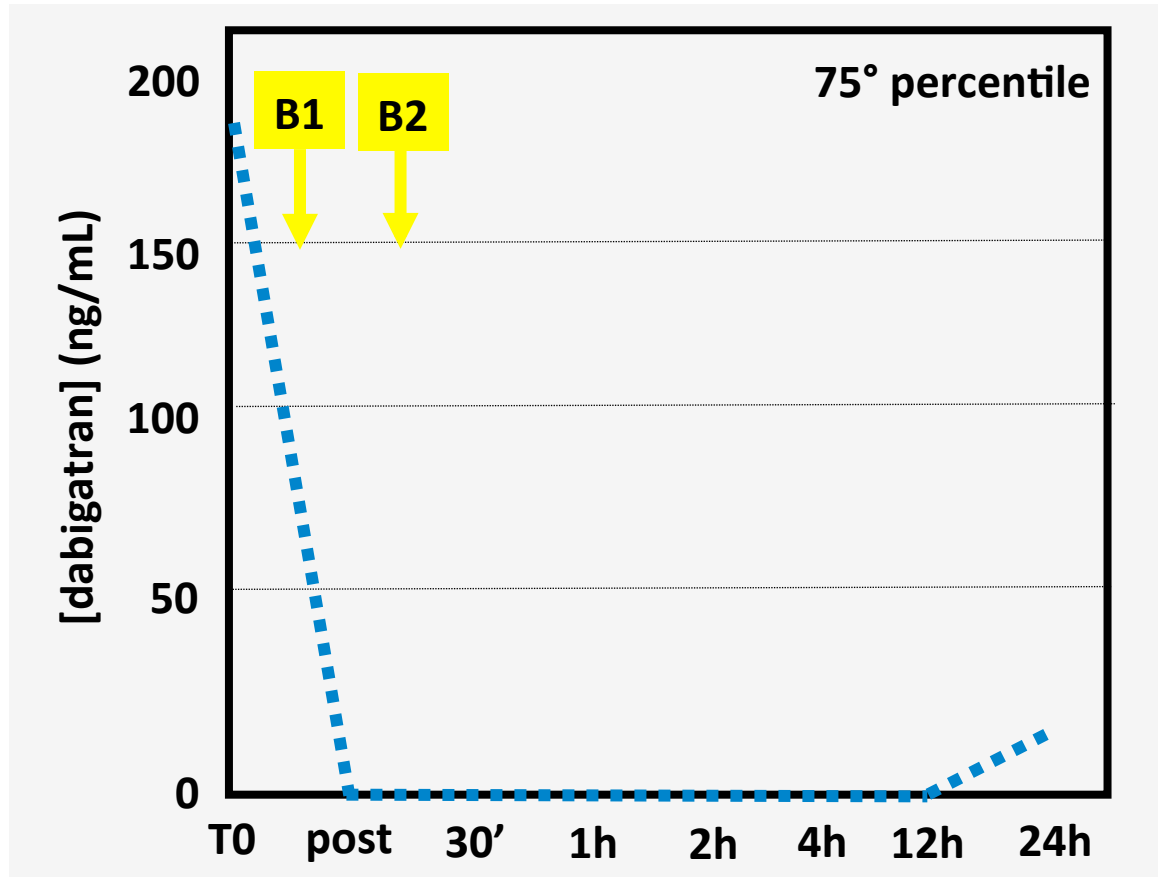


Pollack CV et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med. 2015;373:511-20 .

Pollack CV et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. Full cohort study. N Engl J Med. 2017;377:431-41.

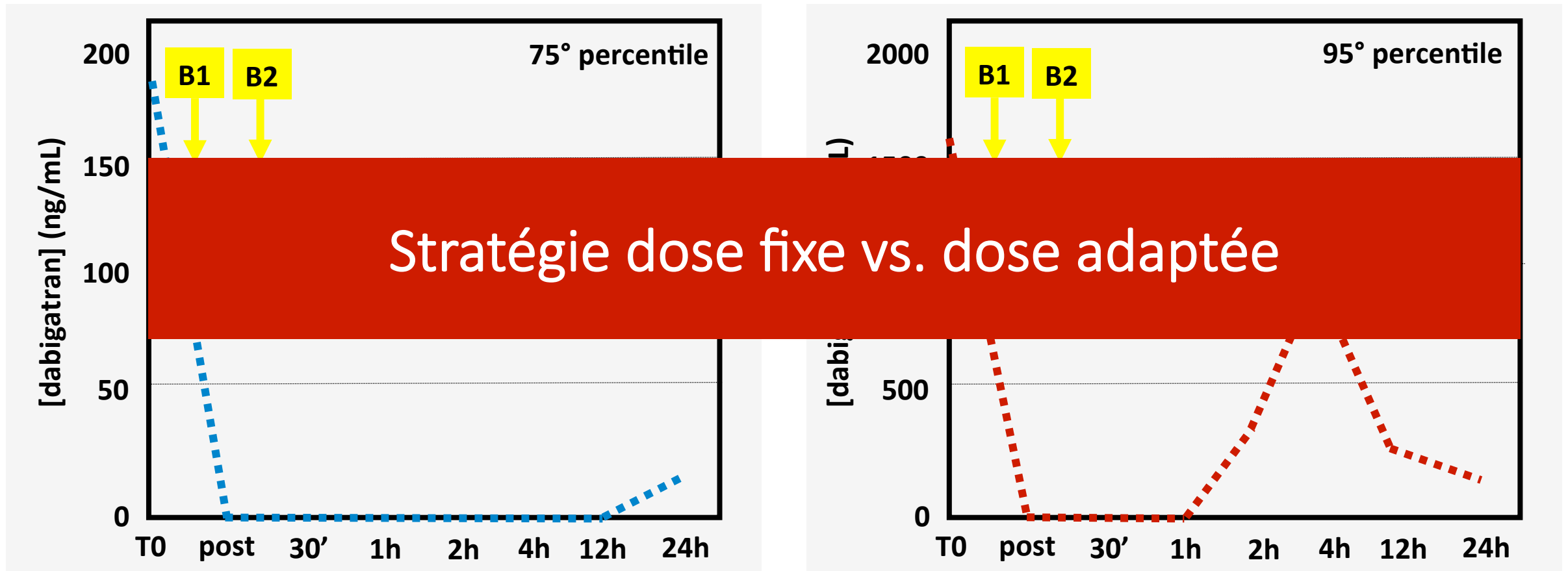
# AOD et accidents hémorragiques - idarucizumab

- Réversion standardisée et fortes concentrations



# AOD et accidents hémorragiques - idarucizumab

- Réversion standardisée et fortes concentrations



# AOD et accidents hémorragiques – stratégies alternatives

Procoagulation & Epuration

# AOD et accidents hémorragiques – stratégies pro-coagulantes

- Registre GHIP
  - Jun 2013-Nov 2015
  - 732 patients
  - Dosage 452 pts
    - <50 ng/ml 9.2%
    - 50-400ng/ml 84.2%
    - >400 ng/ml 6.6%

|                                         | Dabigatran<br>(n = 207) | Rivaroxaban<br>(n = 472) | Apixaban<br>(n = 53) | All<br>(n = 732)    |
|-----------------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| Transfusion, n (%)                      | 94 (45)                 | 150 (32)                 | 17 (32)              | 261 (36)            |
| Packed erythrocyte, n (%)               | 86 (42)                 | 143 (30)                 | 14 (26)              | 243 (33)            |
| Platelets, n (%)                        | 12 (5.8)                | 16 (3.4)                 | 4 (7.5)              | 32 (4.4)            |
| Fresh frozen plasma, n (%)              | 32 (16)                 | 32 (6.8)                 | 6 (11)               | 70 (9.6)            |
| Fibrinogen concentrate, n (%)           | 5 (2.4)                 | 6 (1.3)                  | —                    | 11 (1.5)            |
| PCC, n (%)                              | 60 (29)                 | 129 (27)                 | 19 (36)              | 208 (28)            |
| Total dose                              |                         |                          |                      |                     |
| Median [25th–75th], U                   | 3,000 [1,700–4,000]     | 3,000 [2,000–4,000]      | 3,000 [2,000–3,500]  | 3,000 [2,000–4,000] |
| Median [25th–75th], U/kg                | 40 [24–50]              | 44 [25–50]               | 42 [29–49]           | 43 [25–50]          |
| Second dose, n (%)                      | 5 (8.3)                 | 20 (16)                  | 2 (11)               | 27 (13)             |
| aPCC, n (%)                             | 26 (13)                 | 41 (8.7)                 | 6 (11)               | 73 (10)             |
| Total dose                              |                         |                          |                      |                     |
| Median [25th–75th], U                   | 3,500 [2,500–4,000]     | 3,000 [2,500–3,575]      | 3,500 [3,000–4,000]  | 3,000 [2,500–4,000] |
| Median [25th–75th], U/kg                | 46 [40–52]              | 44 [37–50]               | 48 [46–48]           | 46 [38–50]          |
| Second dose, n (%)                      | 2 (7.7)                 | 3 (7.3)                  | —                    | 5 (6.8)             |
| Recombinant factor VIIa                 | —                       | —                        | —                    | —                   |
| Tranexamic acid (%)                     | 13 (6.3)                | 18 (3.8)                 | 3 (5.8)              | 34 (4.7)            |
| Hemodialysis (%)                        | 7 (3.4)                 | 2 (0.4)                  | —                    | 9 (1.2)             |
| Mechanical means (%)*                   | 60 (29)                 | 151 (32)                 | 13 (25)              | 224 (31)            |
| Intervention for hemostasis control (%) | 48 (23)                 | 119 (25)                 | 8 (15)               | 175 (24)            |
| Endoscopy (%)                           | 26 (13)                 | 64 (14)                  | 7 (13)               | 97 (13)             |
| Surgery (%)                             | 4 (1.9)                 | 17 (3.6)                 | 1 (1.9)              | 22 (3)              |
| Embolization (%)                        | 18 (8.7)                | 38 (8.1)                 | —                    | 56 (7.7)            |

\*Compression, gauze packing.

aPCC = activated PCC; PCC = prothrombin complex concentrate.

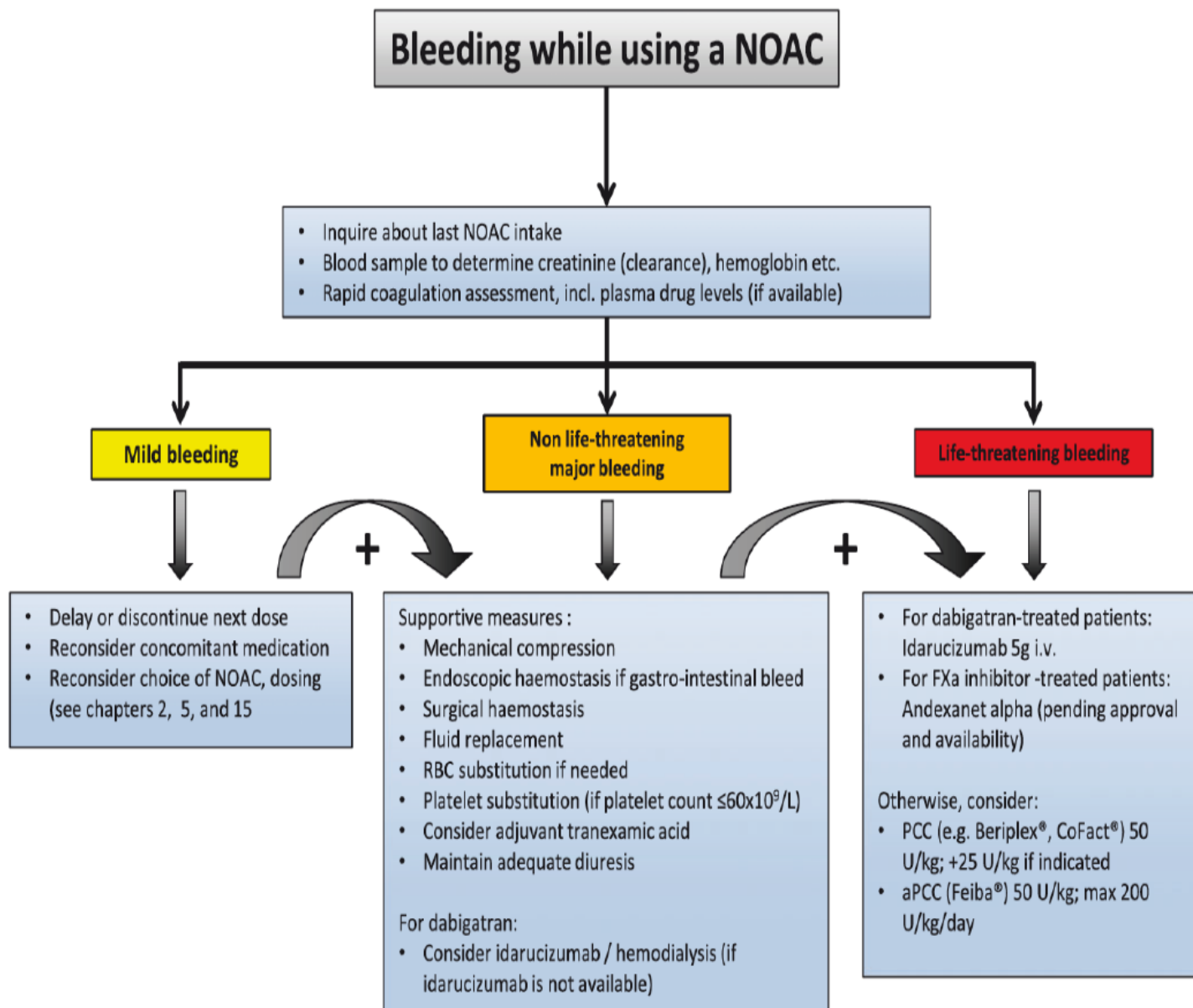


# AOD et accidents hémorragiques – épuration

- Élimination rénale – dialyse
  - Dabigatran
  - 7 patients dialysés chroniques
  - 3 doses : 150mg ; 110mg ; 75mg
    - 48.8% EER 200mL/min x 4h ➔ 147 vs. 74.6ng/mL
    - 59.3% EER 400mL/min x 4h ➔ 140 vs. 56.5ng/mL
  - Effet rebond non significatif

# AOD et accidents hémorragiques – épuration

- Élimination digestive - charbon
  - Apixaban
  - 18 volontaires sains
  - 20mg dose unique
    - Apixaban ➔ demi-vie 13.4 (5.1) heures
    - Apixaban + charbon H2 ➔ demi-vie 5.3 (1.1) heures
    - Apixaban + charbon H6 ➔ demi-vie 4.9 (1.1) heures



# Anticoagulants et accidents hémorragiques – résumé

- Hémorragies mineures / gestes invasifs :
  - [molécule]
  - Tests d'hémostase
- Hémorragie d'organe critique ou sévère : réversion
  - Mesures générales
  - CCP
  - Antidotes [idarucizumab – dabigatran]
- Stratégie de site
  - Intégration des outils disponibles
  - Discussion anticipée entre cliniciens - biologistes - pharmaciens



## Mme C, 68 ans.

- Embolie pulmonaire récidivante
- Indication d'anticoagulation au long cours
- Rivaroxaban 15mg une fois par jour depuis 6 mois
- Bonne observance
- Chute accidentelle en randonnée
- Traumatisme crânio-facial sans perte de connaissance

## Mme C, 68 ans.

- Plaie de l'aile du nez droite
- Épistaxis tari de narine droite
- Pas de signe neurologique



# Interrompre le traitement anticoagulant ?

- Balance bénéfice – risque
  - Risque thrombotique de l'EP durant les 4 premières semaines
  - Réalité d'une lésion traumatique
- Réaliser un scanner cérébral
  - Éliminer les complications traumatiques
  - Suivre les recommandations de TC sous anticoagulant

# Interrompre le traitement anticoagulant ?

- Scanner cérébral en contraste spontané dans un délai de 4-8heures
  - amnésie rétrograde de plus de 30 minutes,
  - perte de conscience ou amnésie des faits associées à :
    - un mécanisme à risque (piéton renversé par un véhicule motorisé, éjection d'un véhicule, chute de plus d'un mètre),
    - un âge > 65 ans,
    - des troubles de la coagulation, notamment l'utilisation d'un traitement anti-agrégant plaquettaire, un traitement anticoagulant.



30/07/1947  
20/03/2016  
19:05:26

F  
CEREBRAL  
Cerebral S.I. 1.0 J30s 4

Zoom 10.7%  
WC 40 WW 120

CT SOMATOM Definition Flash  
512 x 512 12 B

0/07/1947  
0/03/2016  
9:10:33

F  
CEREBRAL  
<VRT Collection>

Zoom 10.7%  
WC 127 WW 255

CT SOMATOM Definition Flash  
484 x 484 8 B

Se 2  
HEAD  
MANCOSU^ANTONIO

Im 204

Se 603  
HEAD  
MANCOSU^ANTONIO

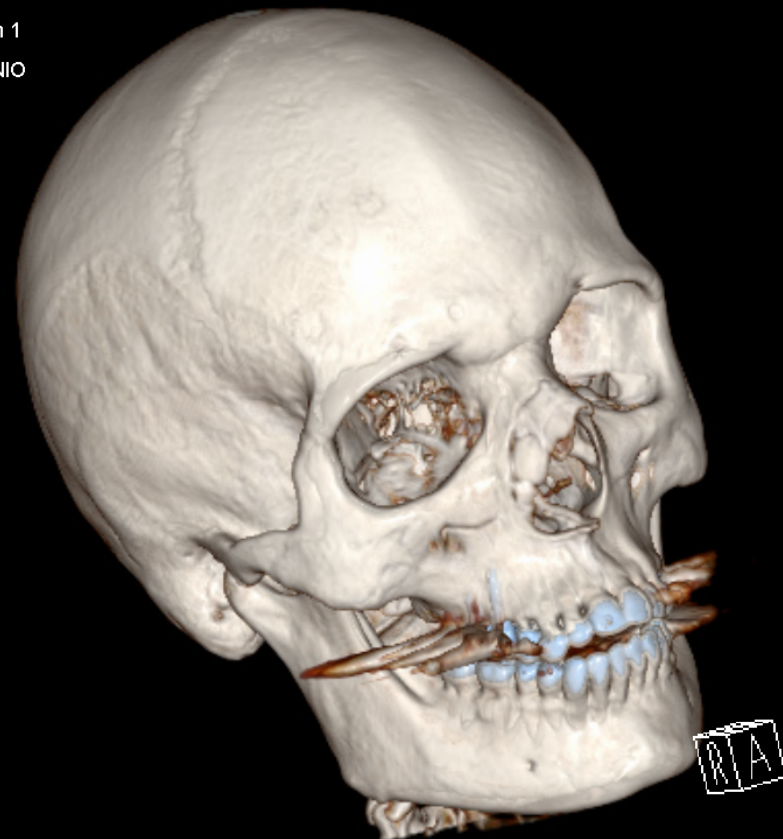
Im 1



R

0.0 Gantry Tilt  
1.0 mm Thk  
HFS Pat. Position  
173.7 Slice Location

10 cm



Gantry Tilt  
mm Thk  
IFS Pat. Position  
Slice Location



## Mme C, 68 ans.

- Scanner cérébral : pas de lésion hémorragique
- Surveillance évolutive (12-24h)
- Soins de plaie et antibioprophylaxie (fracture OPN)
- Maintenir le traitement anticoagulant
- Autosurveillance ambulatoire, suivi par le médecin traitant



M. B, 50 ans.

- FA; Dabigatran 150 mg deux fois par jour
- Diabète non insulino-dépendant; metformine 500mg deux fois par jour
- Abscès dentaire
- Collègue dentiste
  - Antibiothérapie péri-opératoire
  - Prévoir le risque hémorragique

# AOD et interactions médicamenteuses

|                                                           | Par                                            | Dabigatran                                                 | Apixaban               | Edoxaban*                                               | Rivaroxaban            |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------|
| Vérapamil                                                 | P-gp compétition (et CYP3A4 inhibition faible) | + 20 à 150 %<br>(réduire la dose et prendre simultanément) | Pas encore de données§ | + 53 %<br>(forme LP)<br>(réduire la dose de 50 %)<br>)* | Effet mineur           |
| Quinidine                                                 | P-gp compétition                               | + 50 %                                                     | Augmentation mineure   | + 80 %<br>(réduire la dose de 50 %)<br>)*               | + 50 %                 |
| Dronédarone                                               | P-gp et CYP3A4 inhibiteur                      | + 70 % - 140 %                                             | Pas encore de données§ | + 85 %<br>(réduire la dose de 50 %)<br>)*               | Pas encore de données§ |
| Kétoconazole ; itraconazole ; voriconazole ; posaconazole | P-gp et BCRP compétition ; CYP3A4 inhibition   | +140 %-150 %                                               | +100 % <sup>RCP</sup>  | Pas encore de données                                   | Jusqu'à +160 %         |

|                                                                         | Par                                                       | Dabigatran             | Apixaban                            | Edoxaban*               | Rivaroxaban    |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------|
| Cyclosporine ; tacrolimus                                               | P-gp compétition                                          | Pas encore de données§ | Pas encore de données§              | Pas encore de données§  | + 50 %‡        |
| Clarithromycine ; érythromycine                                         | P-gp compétition et CYP3A4 inhibition                     | + 15 %-20 %            | Pas encore de données§              | Pas encore de données‡§ | + 30 % - 54 %  |
| Inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple : ritonavir)             | P-gp et BCRP compétition ou inducteur ; CYP3A4 inhibition | Pas encore de données§ | Forte augmentation <sup>RCP</sup> § | Pas encore de données§  | Jusqu'à +153 % |
| Rifampicine ; millepertuis ; carbamazépine ; phénytoïne ; phénobarbital | P-gp/BCRP et CYP3A4/CYP2J2 inducteurs                     | - 66 %                 | - 54 % <sup>RCP</sup>               | - 35 %                  | Jusqu'à - 50 % |

# Prévoir le risque hémorragique

## Spécificités de la prise en charge d'un patient traité par AOD

- 17 La poursuite du traitement par anticoagulants oraux directs (AOD) est recommandée en cas de chirurgie orale à faible risque hémorragique : avulsions dentaires, pose d'implants et AE pour tous les autres actes.
- 18 En cas de chirurgie orale à risque hémorragique élevé (cf annexe 1), l'avis du médecin prescripteur est indispensable afin d'évaluer le risque thrombotique. En cas de risque thrombotique faible, les AOD peuvent être arrêtés par le médecin la veille de l'intervention et repris le lendemain de l'intervention (fenêtre thérapeutique de 48h) AE. Dans les rares cas de chirurgie à risque hémorragique élevé chez un patient présentant un risque thrombotique élevé, un arrêt plus prolongé du traitement par AOD avec un relais par une héparine (héparine de bas poids moléculaire ou héparine non fractionnée) en milieu hospitalier est possible mais doit rester exceptionnel AE.
- 19 A ce jour, il n'existe pas d'examen biologique prédictif du risque hémorragique chirurgical lié à la prise d'un AOD A.
- 20 La prescription de clarithromycine chez un patient traité par AOD doit être évitée C.

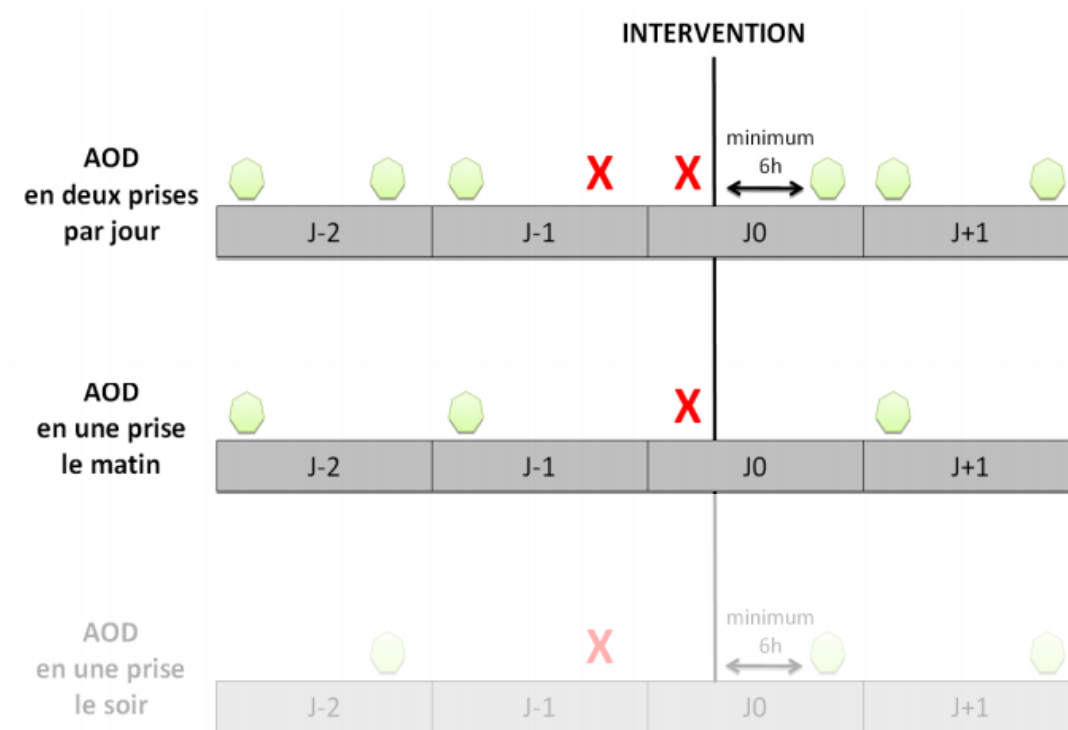
| Actes sans risque hémorragique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Anesthésie locale</li><li>• Détartrage</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| Chirurgies et actes à faible risque hémorragique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| (Chirurgies pour lesquelles une hémorragie extériorisée est facilement contrôlable par une hémostase chirurgicale)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Avulsion simple</li><li>• Avulsions multiples dans 1 même quadrant</li><li>• Chirurgie endodontique, périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion &lt; 3cm)</li><li>• Chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin)</li><li>• Chirurgie pré-orthodontique d'une dent enclavée, incluse</li><li>• Implant unitaire</li><li>• Dégagement implant(s) (pilier cicatrisation)</li><li>• Biopsie-exérèse muqueuse orale (≤1 cm)</li></ul>                                                                                                                                                                                 |  |
| Chirurgies et actes invasifs à risque hémorragique élevé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| (Chirurgies pour lesquelles des pertes sanguines significatives et/ou transfusions plaquettaires sont rapportées (localisations (sinus maxillaire, plancher buccal) et/ou difficilement contrôlables par une hémostase chirurgicale)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Avulsions multiples dans plusieurs quadrants</li><li>• Avulsion de dent(s) incluse(s)</li><li>• Implants multiples dans plusieurs quadrants</li><li>• Elévation du sinus (voie crestale, voie latérale)</li><li>• Greffes osseuses d'apposition (en onlay)</li><li>• Greffe osseuse particulaire et régénération osseuse guidée</li><li>• Chirurgie des tissus mous (lithiase salivaire)</li><li>• Chirurgie endodontique, périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion &gt; 3cm)</li><li>• Fermeture d'une communication bucco-sinusienne</li><li>• Exérèse des pseudotumeurs et tumeurs bénignes de la muqueuse buccale (&gt; 1 cm)</li></ul> |  |

# Prévoir le risque hémorragique

Liste des gestes à faible risque hémorragique (HAS 2008)

- Chirurgie bucco-dentaire
- Chirurgie cutanée
- Chirurgie de la cataracte
- Actes rhumatologiques
- Endoscopie digestive

# Prévoir le risque hémorragique



| GIHP<br>Groupe d'intérêt<br>en hémostase<br>péri-opératoire | Risque hémorragique faible                                                  |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Avant le geste                                              | Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif                |
|                                                             | Pas de relais<br>Pas de dosage                                              |
| Après le geste                                              | Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif |

# Savoir reprendre le traitement par AOD

541 patients / dabigatran

- 60% risque « standard »
- 40% risque « élevé »

10 (1.8%) Hies majeures

- 9 hommes, 78 ans
- 8 haut risque

28 patients

- 35 Hies mineurs
- 8 Hies urologiques

| CL <sub>CR</sub> mL/min                   | n    | Planned Stopping Time, h | Last Dose Before Procedure |                |              |
|-------------------------------------------|------|--------------------------|----------------------------|----------------|--------------|
|                                           |      |                          | As Planned, n (%)*         | Earlier, n (%) | Later, n (%) |
| Procedures with standard risk of bleeding |      |                          |                            |                |              |
| >50                                       | 274† | 24                       | 249 (91)                   | 15 (5)         | 2 (0.7)      |
| >30–≤50                                   | 47†  | 48                       | 43 (91)                    | 2 (4)          | 1 (2)        |
| ≤30                                       | 3    | 96                       | 3 (100)                    | 0              | 0            |
| Procedures with high risk of bleeding     |      |                          |                            |                |              |
| >50                                       | 177† | 48                       | 155 (88)                   | 11 (6)         | 9 (6)        |
| >30–≤50                                   | 39†  | 96                       | 29 (74)                    | 2 (5)          | 8 (21)       |
| ≤30                                       | 1    | 154                      | 0                          | 0              | 1 (100)      |
| Overall                                   | 541  |                          | 479 (89)                   | 30 (6)         | 21 (4)       |



# Savoir reprendre le traitement par AOD

541 patients / dabigatran

- 60% risque « standard »
- 40% risque « élevé »

10 (1.8%) Hies majeures

- 9 hommes, 78 ans
- 8 haut risque

28 patients

- 35 Hies mineurs
- 8 Hies urologiques

| CL <sub>CR</sub> mL/min                   | n    | Planned Stopping Time, h | Last Dose Before Procedure |                |              |
|-------------------------------------------|------|--------------------------|----------------------------|----------------|--------------|
|                                           |      |                          | As Planned, n (%)*         | Earlier, n (%) | Later, n (%) |
| Procedures with standard risk of bleeding |      |                          |                            |                |              |
| >50                                       | 274† | 24                       | 249 (91)                   | 15 (5)         | 2 (0.7)      |
| >30–≤50                                   | 47†  | 48                       | 43 (91)                    | 2 (4)          | 1 (2)        |
| ≤30                                       | 3    | 96                       | 3 (100)                    | 0              | 0            |
| Procedures with high risk of bleeding     |      |                          |                            |                |              |
| >50                                       | 177† | 48                       | 155 (88)                   | 11 (6)         | 9 (6)        |
| >30–≤50                                   | 39†  | 96                       | 29 (74)                    | 2 (5)          | 8 (21)       |
| ≤30                                       | 1    | 154                      | 0                          | 0              | 1 (100)      |
| Overall                                   | 541  |                          | 479 (89)                   | 30 (6)         | 21 (4)       |

# Savoir reprendre le traitement par AOD

541 patients / dabigatran

- 60% risque « standard »
- 40% risque « élevé »

10 (1.8%) Hies majeures

- 9 hommes, 78 ans
- 8 haut risque

28 patients

- 35 Hies mineurs
- 8 Hies urologiques

| CL <sub>CR</sub> mL/min                   | n    | Planned Stopping Time, h | First Dose After Procedure |                |              |
|-------------------------------------------|------|--------------------------|----------------------------|----------------|--------------|
|                                           |      |                          | As Planned, n (%)          | Earlier, n (%) | Later, n (%) |
| Procedures with standard risk of bleeding |      |                          |                            |                |              |
| >50                                       | 274† | 24                       | 226 (82)                   | 3 (1)          | 32 (12)      |
| >30–≤50                                   | 47†  | 48                       | 43 (91)                    | 0              | 3 (6)        |
| ≤30                                       | 3    | 96                       | 3 (100)                    | 0              | 0            |
| Procedures with high risk of bleeding     |      |                          |                            |                |              |
| >50                                       | 177† | 48                       | 117 (66)                   | 10 (6)         | 35 (20)      |
| >30–≤50                                   | 39†  | 96                       | 27 (69)                    | 2 (5)          | 6 (15)       |
| ≤30                                       | 1    | 154                      | 0                          | 1 (100)        | 0            |
| Overall                                   | 541  |                          | 415 (77)                   | 16 (3)         | 77 (14)      |

# Savoir reprendre le traitement par AOD

541 patients / dabigatran

- 60% risque « standard »
- 40% risque « élevé »

10 (1.8%) Hies majeures

- 9 hommes, 78 ans
- 8 haut risque

28 patients

- 35 Hies mineurs
- 8 Hies urologiques

| CL <sub>CR</sub> mL/min                   | n    | Planned Stopping Time, h | First Dose After Procedure |                |              |
|-------------------------------------------|------|--------------------------|----------------------------|----------------|--------------|
|                                           |      |                          | As Planned, n (%)          | Earlier, n (%) | Later, n (%) |
| Procedures with standard risk of bleeding |      |                          |                            |                |              |
| >50                                       | 274† | 24                       | 226 (82)                   | 3 (1)          | 32 (12)      |
| >30–≤50                                   | 47†  | 48                       | 43 (91)                    | 0              | 3 (6)        |
| ≤30                                       | 3    | 96                       | 3 (100)                    | 0              | 0            |
| Procedures with high risk of bleeding     |      |                          |                            |                |              |
| >50                                       | 177† | 48                       | 117 (66)                   | 10 (6)         | 35 (20)      |
| >30–≤50                                   | 39†  | 96                       | 27 (69)                    | 2 (5)          | 6 (15)       |
| ≤30                                       | 1    | 154                      | 0                          | 1 (100)        | 0            |
| Overall                                   | 541  |                          | 415 (77)                   | 16 (3)         | 77 (14)      |

## Mme A, 83 ans.

- Douleurs abdominales depuis 1 semaine
- Vomissements et intolérance digestive
- A poursuivi une partie du traitement
  
- Dabigatran 110 mg deux fois par jour
- Aldactone 25 mg par jour
- Furosémide 40 mg deux fois par jour
- AAS 75mg par jour



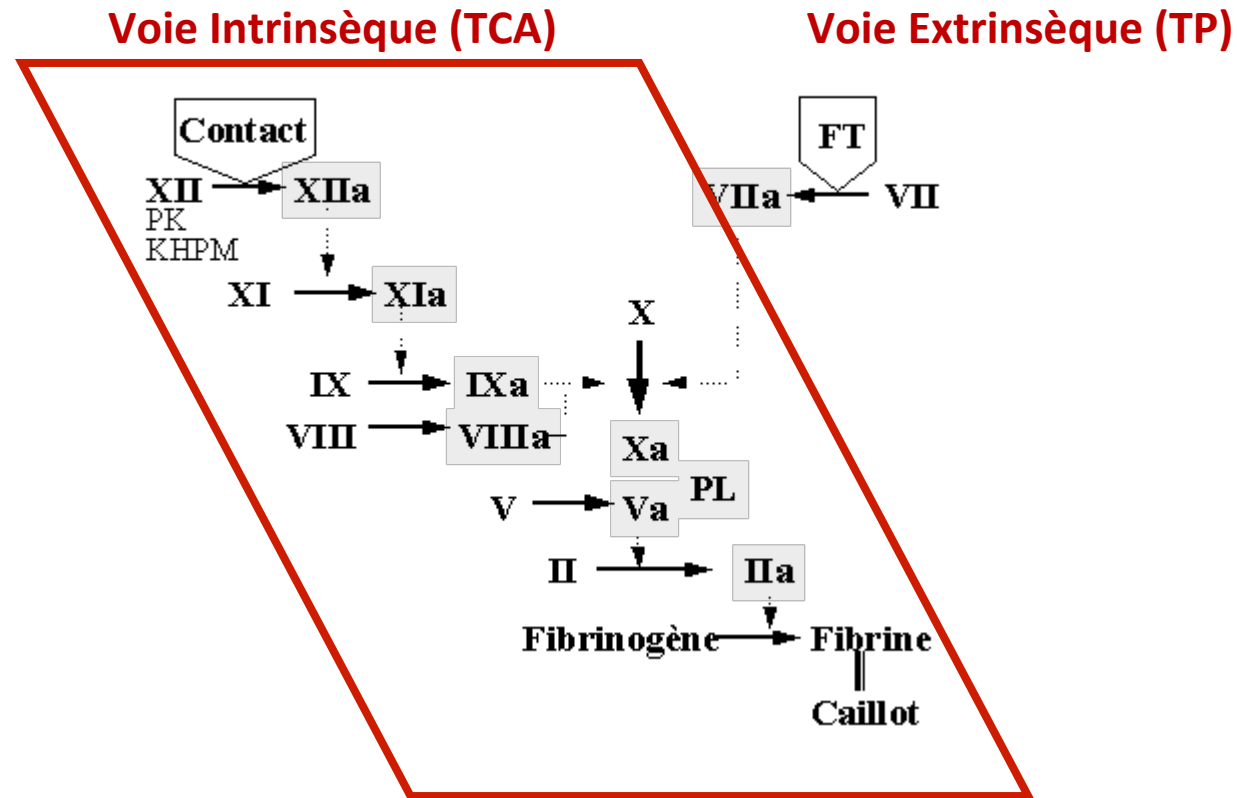
## Mme A, 83 ans.

- Douleur abdominale aiguë fébrile
- Cholécystite; épanchement péri-vésiculaire
- PA 110/60mmHg; FC 100/min (irrégulière)
- Avis du chirurgien : il faut opérer la patiente

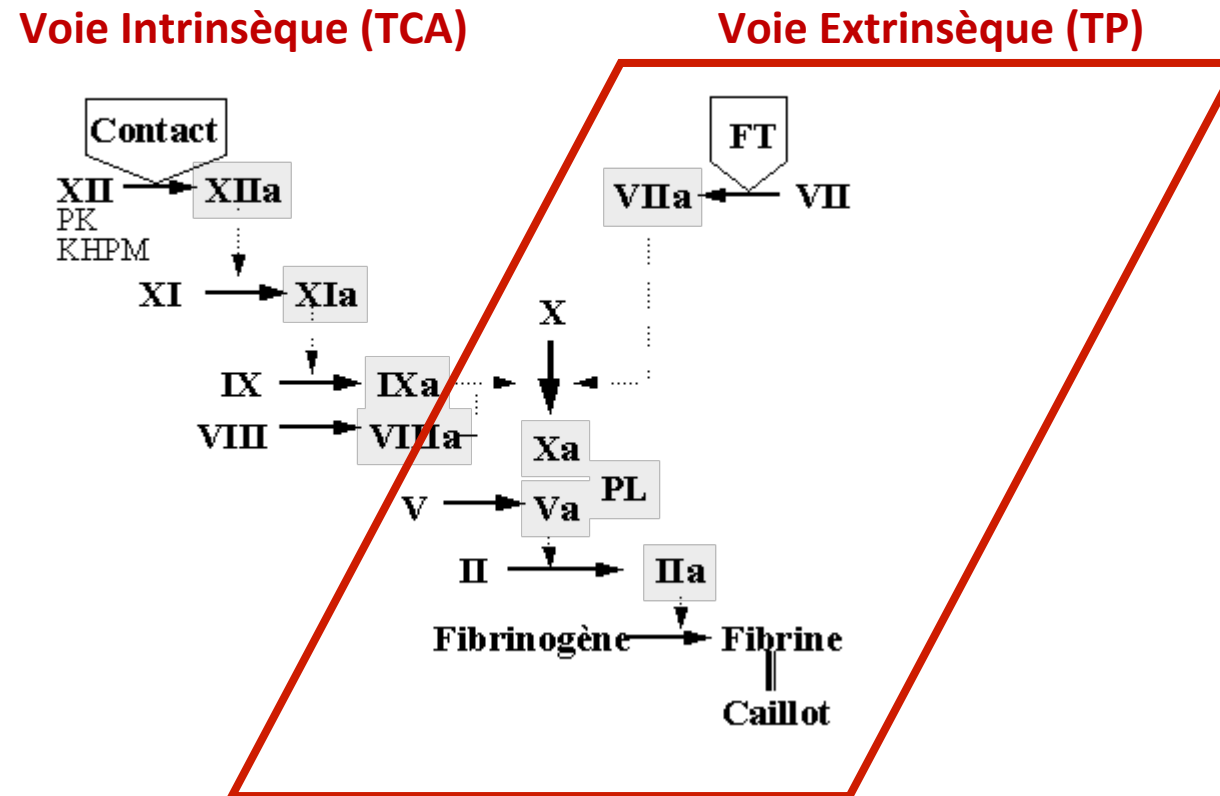


Je ne peux pas doser [dabigatran].

Je ne peux pas doser [dabigatran].



Je ne peux pas doser [dabigatran].





# AOD et tests de coagulation

| Molécule                                   | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban | Dabigatran |
|--------------------------------------------|-------------|----------|----------|------------|
| Activité                                   |             | Anti X   |          | Anti II    |
| TCA<br>(VII, IX, XI, XII, Ia, PK, Kng, II) | ↗           | ↗        | (↗)      | ↗↗↗        |
| TP<br>(I, II, V, VII, X)                   | ↗↗          | (↗)      | (↗)      | ↗          |
| TT                                         | →           | →        | (↗)      | ↗↗↗        |

Mme A, 83 ans.

- TP 74%
- TCA 61 sec (témoin 28 sec)
- Ratio 2.18



# Je ne peux pas doser [dabigatran].

- AOD et impact sur les tests d'hémostase

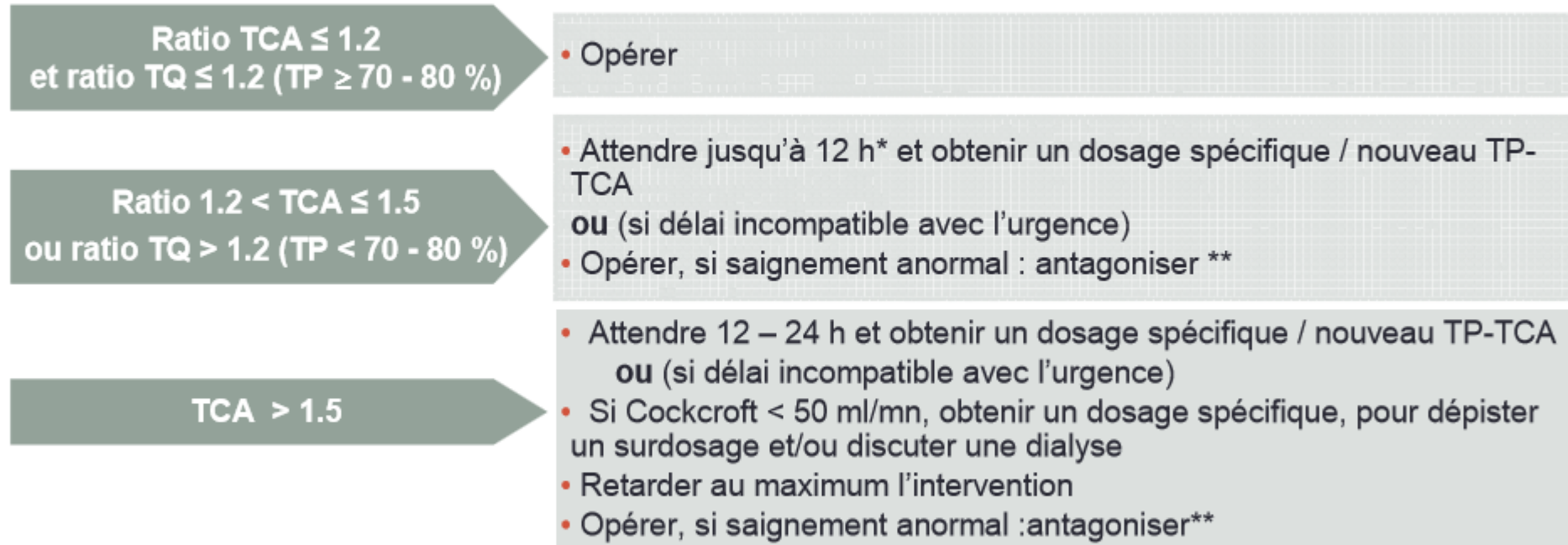
Prédiction [AOD]<30 ng/mL

TP > 70% & TCA < 1,2

VPP 96%; VPN 73%

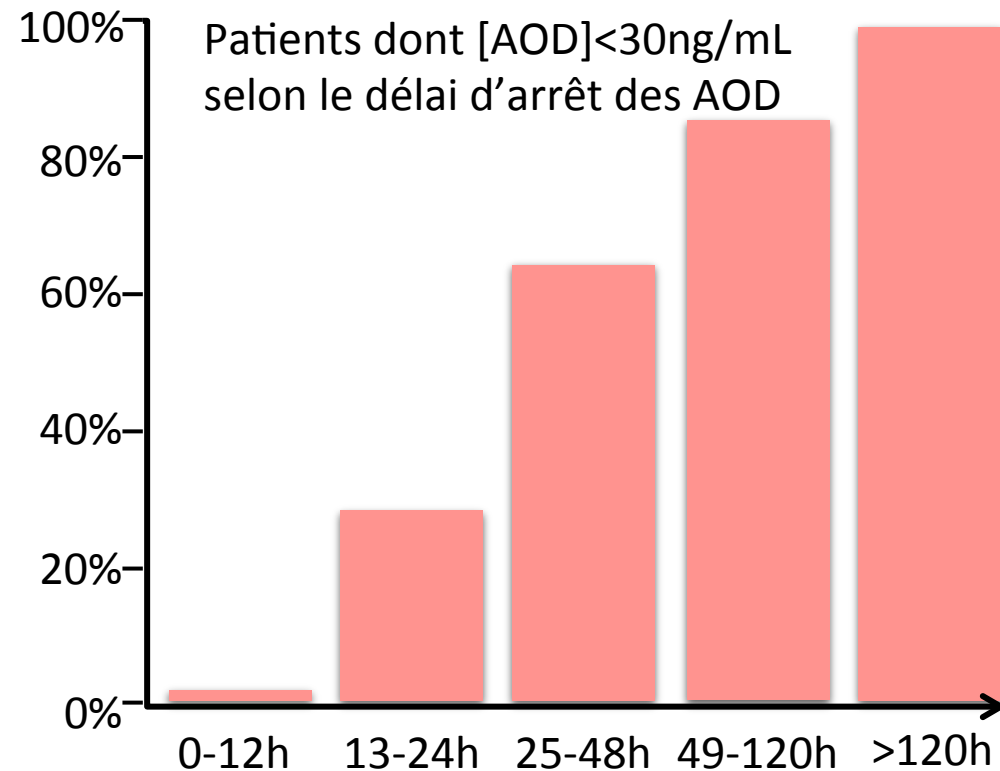
# Je ne peux pas doser [dabigatran].

- Algorithme de décision sur les tests d'hémostase



# Je ne peux pas doser [dabigatran].

- AOD et impact sur les tests d'hémostase



Prédiction [AOD]<30 ng/mL

TP > 70% & TCA < 1,2

VPP 96%; VPN 73%

Godier A *et al.* Peri-procedural management of dabigatran and rivaroxaban : duration of anticoagulant discontinuation and drug concentrations. *Thromb Haemost.* 2010;103:1416-23

# Je peux doser [dabigatran].

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [Dabigatran] $\leq$ 30 ng /ml             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Opérer</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 30 ng/ml < [Dabigatran] $\leq$ 200 ng/ml  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage**<br/>ou (si délai incompatible avec l'urgence)</li><li>• Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***</li></ul>                                                                                       |
| 200 ng/ml < [Dabigatran] $\leq$ 400 ng/ml | <ul style="list-style-type: none"><li>• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage**<br/>ou (si délai incompatible avec l'urgence)</li><li>• Retarder au maximum l'intervention</li><li>• Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft &lt; 50 ml/mn</li><li>• Opérer, si saignement anormal : antagoniser***</li></ul> |
| [Dabigatran] > 400 ng/ml                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Surdosage – Risque hémorragique majeur</li><li>• Discuter la dialyse avant la chirurgie</li></ul>                                                                                                                                                                          |

Mme A, 83 ans.

• [dabigatran] 224 ng/mL



200 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 400 ng/ml

- Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage\*\*  
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Retarder au maximum l'intervention
- Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft < 50 ml/mn
- Opérer, si saignement anormal :antagoniser\*\*\*

**Praxbind 5 grammes IV**

Mme A, 83 ans.



- [dabigatran] 224 ng/mL

- **TP 74%**

- **TCA 61 sec (témoin 28 sec)**

- **Ratio 2.18**

Prédiction [AOD]<30 ng/mL

VPP 96%; VPN 73%

**TP > 70% & TCA < 1,2**

TCA > 1.5

- Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Si Cockcroft < 50 ml/mn, obtenir un dosage spécifique, pour dépister un surdosage et/ou discuter une dialyse
- Retarder au maximum l'intervention
- Opérer, si saignement anormal :antagoniser\*\*



## Mme A, 83 ans.



- FA
- Cardiopathie réputée ischémique
- Créatininémie  $95\mu\text{M/L}$  (MDRD  $65\text{ml/min/m}^2$ )
- Dabigatran 110 mg deux fois par jour
- Aldactone 25 mg par jour
- Furosémide 40 mg deux fois par jour
- AAS 75mg par jour
- Bisoprolol 5 mg par jour
- Amiodarone 200 mg par jour
- Esomeprazole 40 mg par jour
- Potassium 1000mg par jour
- Atorvastatine 10 mg par jour

## Mme A, 83 ans.

- Majoration récente des OMI
- Majoration du traitement diurétique

- Rivaroxaban 20 mg une fois par jour
- Aldactone 75 mg par jour
- Furosémide 125 mg par jour
- AAS 75mg par jour

- Bisoprolol 5 mg par jour
- Amiodarone 200 mg par jour
- Esomeprazole 40 mg par jour
- Potassium 1000mg par jour
- Atorvastatine 10 mg par jour



Mme A, 83 ans.



J7. Fatigue inhabituelle

Examen initial

- Asthénie, Pâleur
- PA 120/65mmHg
- FC 90/min, irrégulier
- SpO2 95% VSAA

Mme A, 83 ans.

Biochimie

Na 127 mM/L

K 5.5 mM/L

RA 17 meq/L

**Urée 31.8 mM/L**

**Créatinine 327  $\mu$ M/L**

**MDRD 12 mL/min/m<sup>2</sup>**



Mme A, 83 ans.

Pharmacochimie

Dosage rivaroxaban 560 mg/L



# AOD et surdosage – gérer le risque de saignement

- Arrêt du traitement par AOD
  - Concentration d'AOD circulant
    - Dose supposée ingérée
    - Type d'élimination (fonction rénale)
    - Délai de la dernière prise
    - Demi-vie de l'AOD
  - Traitements concomitants (anti-agrégants plaquettaires)

Mme A, 83 ans.



Tests hémostase

|             |               |
|-------------|---------------|
| TP          | 20%           |
| Temps Quick | 41.7sec       |
| TCA         | 71sec (28sec) |
| Fibrinogène | 4.95g/L       |

Mme A, 83 ans.

**Hémoglobine 4.2g/dL**

VGM 76fL

Érythroblastes circulants 4.3%

Melaena mêlé de sang non digéré





## Mme A, 83 ans.

- Arrêt du rivaroxaban (et AAS)
- CPP 50 U/kg
- Transfusion de concentrés érythrocytaires
- Ajustement du traitement de l'insuffisance cardiaque
- Endoscopie digestive haute (gastrite)





Mme A, 83 ans.

Tests hémostase

|                    | Baseline       | H12 CPP              |
|--------------------|----------------|----------------------|
| <b>TP</b>          | <b>20%</b>     | <b>37%</b>           |
| <b>Temps Quick</b> | <b>41.7sec</b> | <b>25.1sec</b>       |
| <b>TCA</b>         | <b>71sec</b>   | <b>42sec (28sec)</b> |
| <b>Fibrinogène</b> | <b>4.95g/L</b> | <b>4.54g/L</b>       |

## Attention

un patient anticoagulé a souvent une bonne raison de l'être

l'utilisation de facteurs de coagulation est pro-thrombotique (7%)

et si l'AOD avait été dabigatran ?

- Arrêt du dabigatran (et AAS)
- **Idarucizumab (PRAXBIND® 5g iv)**
- Transfusion de concentrés érythrocytaires
- Ajustement du traitement de l'insuffisance cardiaque
- Endoscopie digestive haute (gastrite)



# AOD et accidents hémorragiques – résumé

- Hémorragies mineures / gestes invasifs :
  - [molécule]
  - Tests d'hémostase
- Hémorragie d'organe critique ou sévère : réversion
  - Mesures générales
  - CCP
  - Antidotes [idarucizumab – dabigatran]
- Stratégie de site
  - Intégration des outils disponibles
  - Discussion anticipée entre cliniciens - biologistes - pharmaciens



**Emergency  
Medicine  
and Cardiology  
in Monte Carlo**

**SAVE THE DATE**

**15 & 16 septembre 2016**

Novotel Monte Carlo - Monaco

# AOD et chirurgie d'urgence - stratégies

bleeding risk assessment, the ACCP identifies the following as high risk procedures:

- Urologic surgery (transurethral resection of the prostate, bladder resection, tumor ablation, nephrectomy, kidney biopsy)
- Cardiac device procedures (implantation of a pacemaker or internal cardiac defibrillator)
- Colon polypectomy (particularly >1-2 cm in length)
- Surgery on highly vascular organs
- Bowel resection in which bleeding may occur at the anastomotic site
- Major surgery with extensive tissue injury
- Cardiac, intracranial, or spinal surgery.

# AOD et accidents hémorragiques – épuration

- Élimination rénale – dialyse
  - Dabigatran
  - 7 patients dialysés chroniques
  - 3 doses : 150mg ; 110mg ; 75mg
    - 48.8% EER 200mL/min x 4h → 147 vs. 74.6ng/mL
    - 59.3% EER 400mL/min x 4h → 140 vs. 56.5ng/mL
  - Effet rebond non significatif

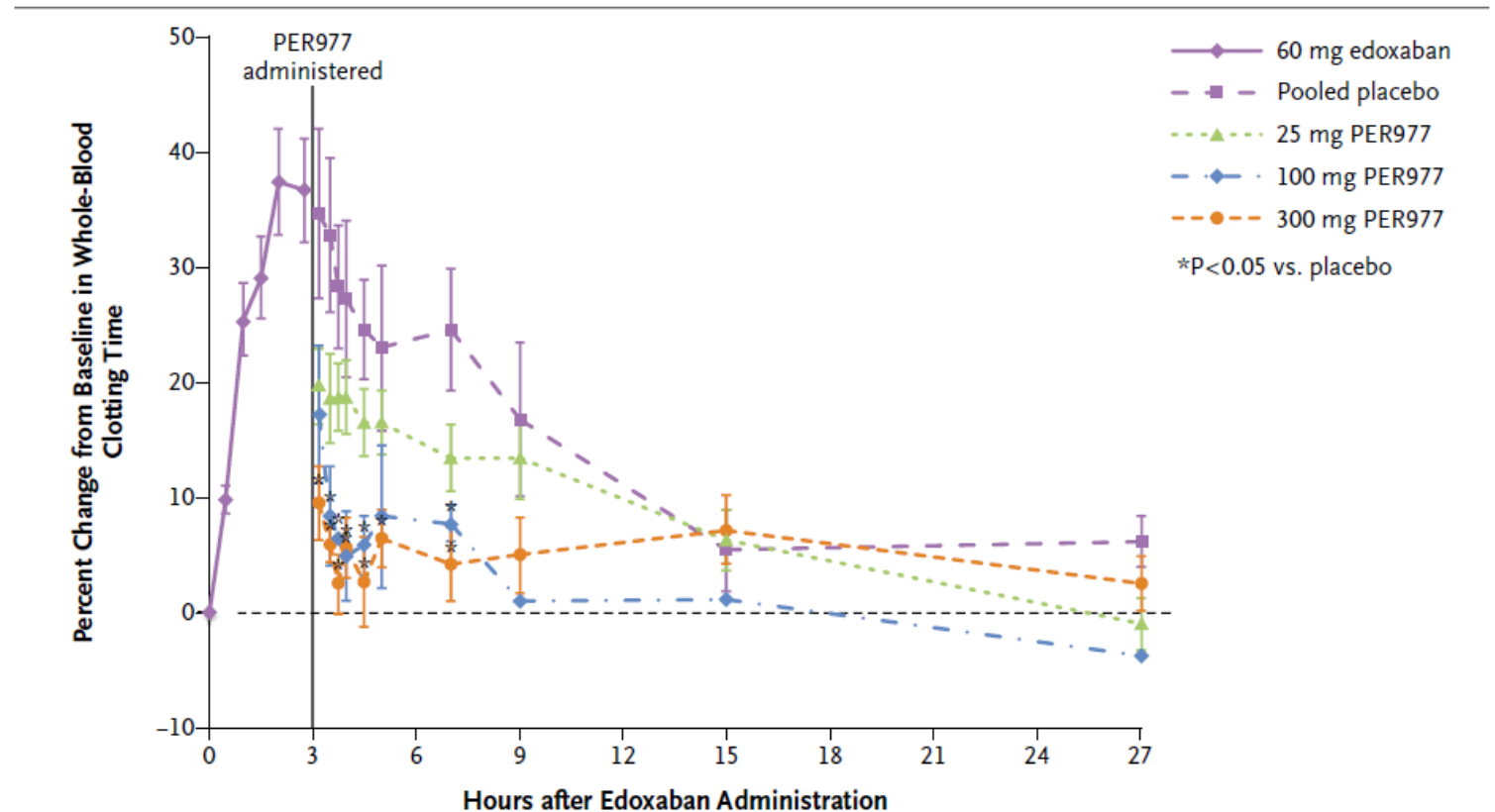


# AOD et accidents hémorragiques – épuration

- Élimination digestive - charbon
  - Apixaban
  - 18 volontaires sains
  - 20mg dose unique
    - Apixaban ➔ demi-vie 13.4 (5.1) heures
    - Apixaban + charbon H2 ➔ demi-vie 5.3 (1.1) heures
    - Apixaban + charbon H6 ➔ demi-vie 4.9 (1.1) heures

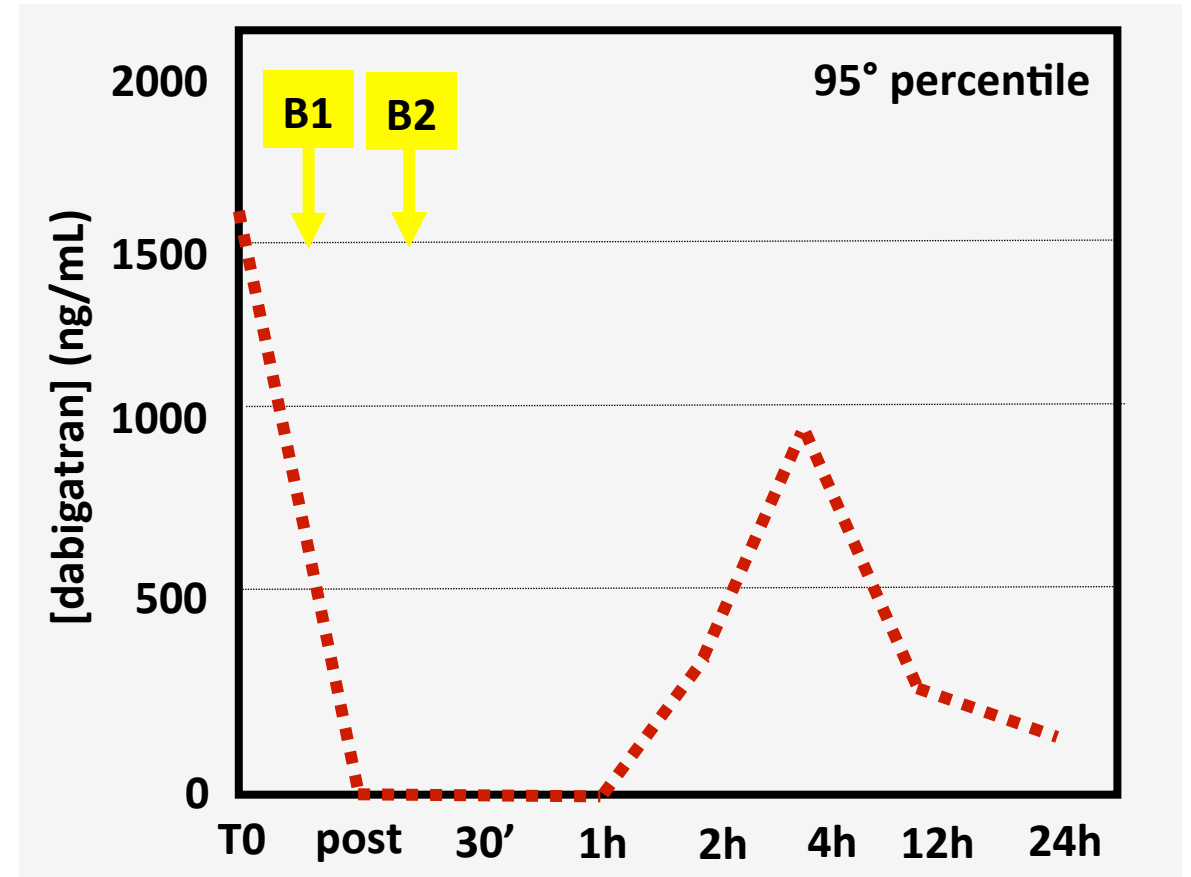
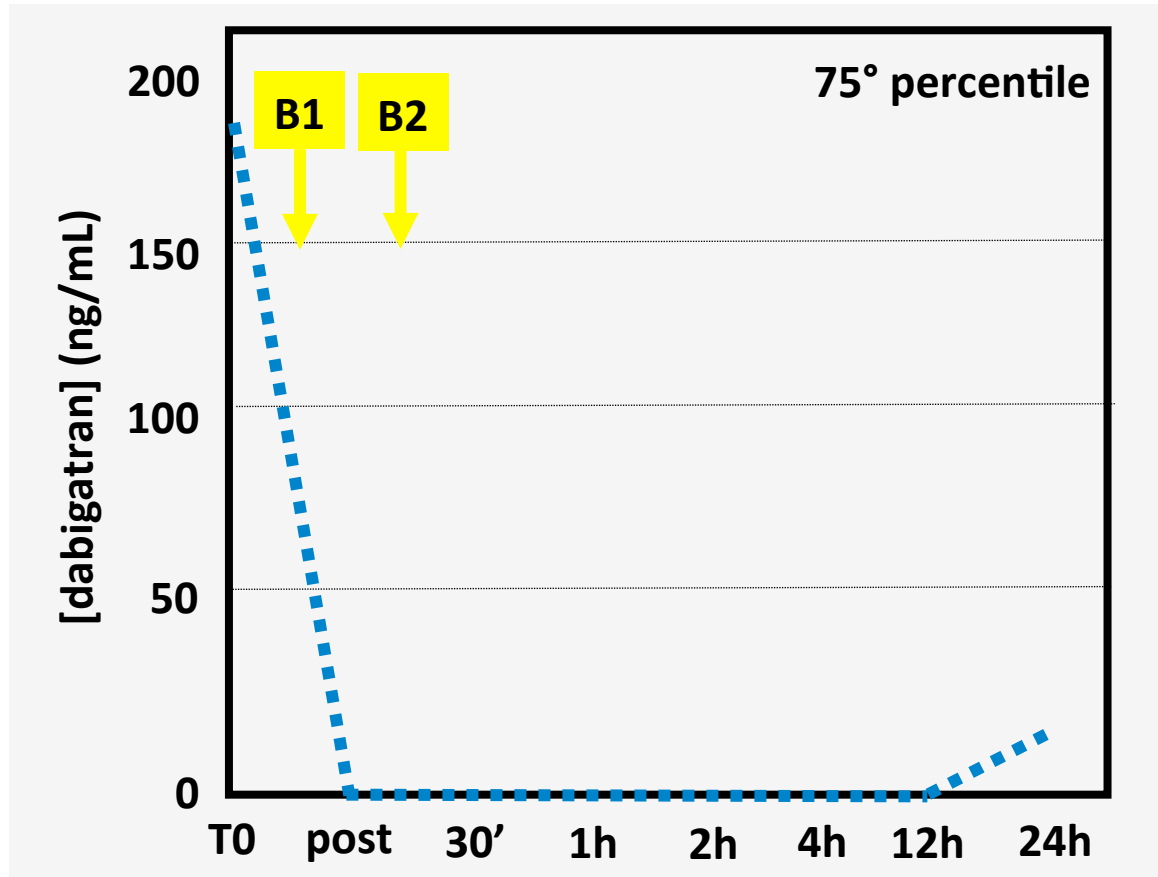
# AOD et accidents hémorragiques - antidotes

- Arizapine (PER977)
  - Pan-antidote
  - Liaisons H covalentes
  - Affinité
  - phase 2



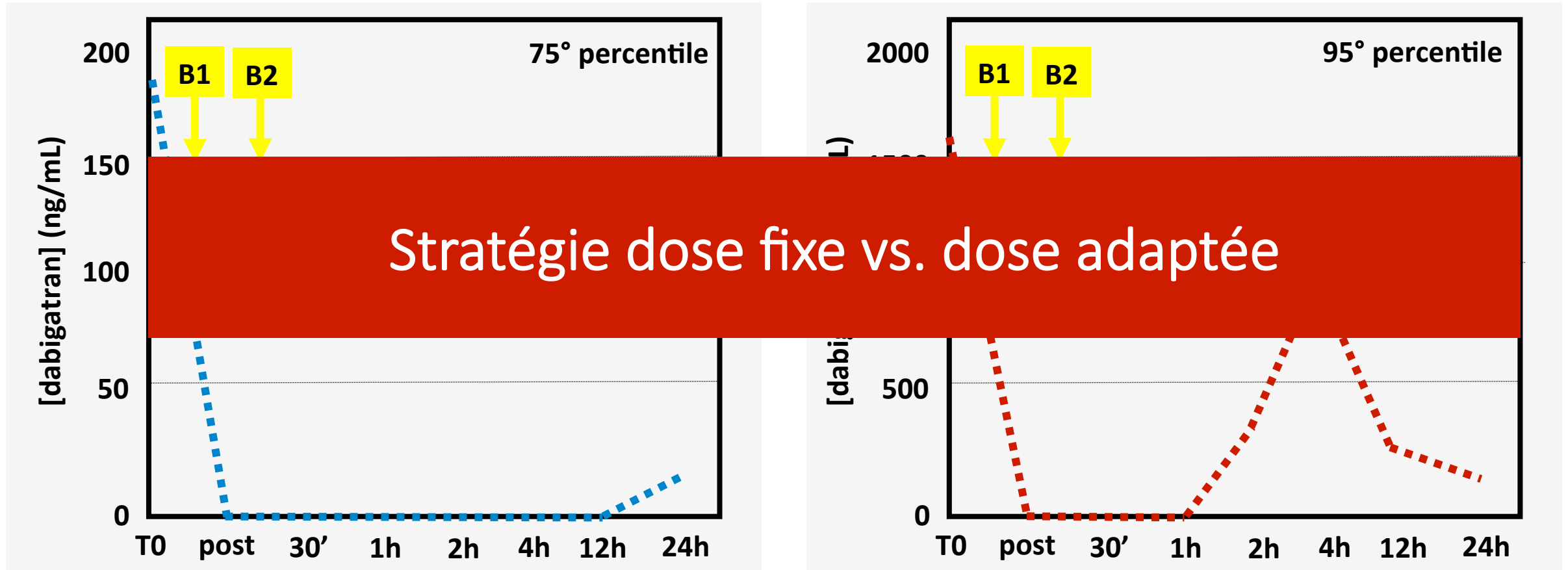
# AOD et accidents hémorragiques - antidotes

- Idarucizumab (Praxbind®)



# AOD et accidents hémorragiques - antidotes

- Idarucizumab (Praxbind®)



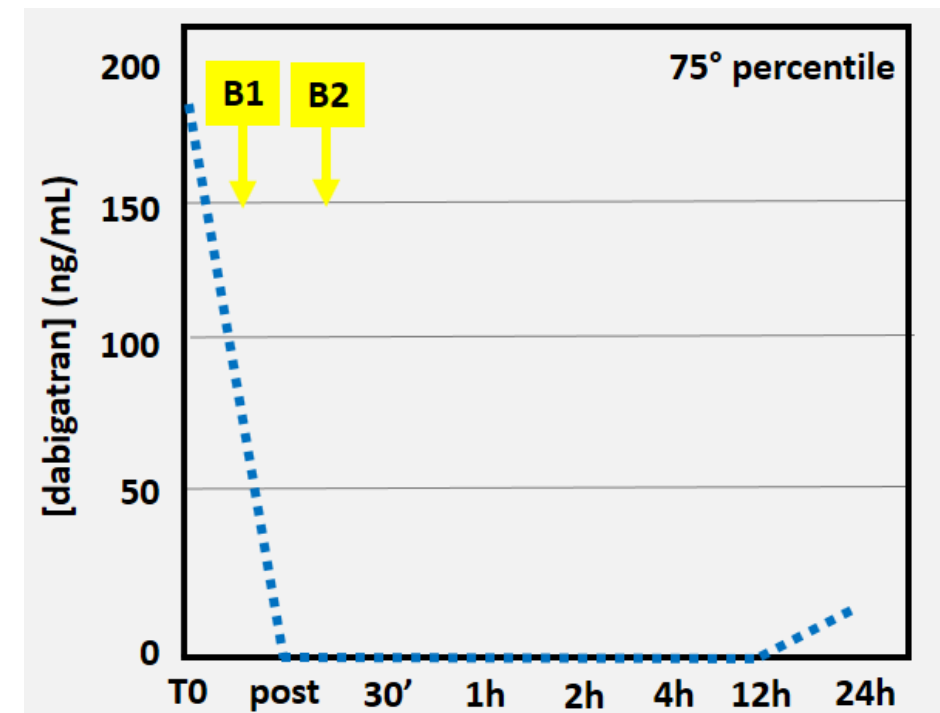
# AOD et accidents hémorragiques - antidotes

- Idarucizumab (Praxbind®)

Résultats intermédiaires 90/300 patients

| Antidote                   | Hémorragie (n=51) | Chirurgie urgente (n=39) |
|----------------------------|-------------------|--------------------------|
| Âge médiane [extrêmes]     | 77 [48-93]        | 76 [56-93]               |
| Hémorragie cérébrale       | 35%               |                          |
| Traumatisme                | 18%               |                          |
| Hémorragie digestive       | 39%               |                          |
| Fracture                   |                   | 18%                      |
| Chirurgie digestive        |                   | 9%                       |
| Chirurgie cardiovasculaire |                   | 20%                      |

Posologie fixe 5 g (15min)



# AOD et accidents hémorragiques - antidotes

- Idarucizumab (Praxbind®)
- 18 décès (âge médian 80ans)
- 5 événements thrombotiques
  - 1 précoce (<72h)
  - 4 tardifs (>72h)

# AOD et accidents hémorragiques – réversion spécifique

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique  
de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®)

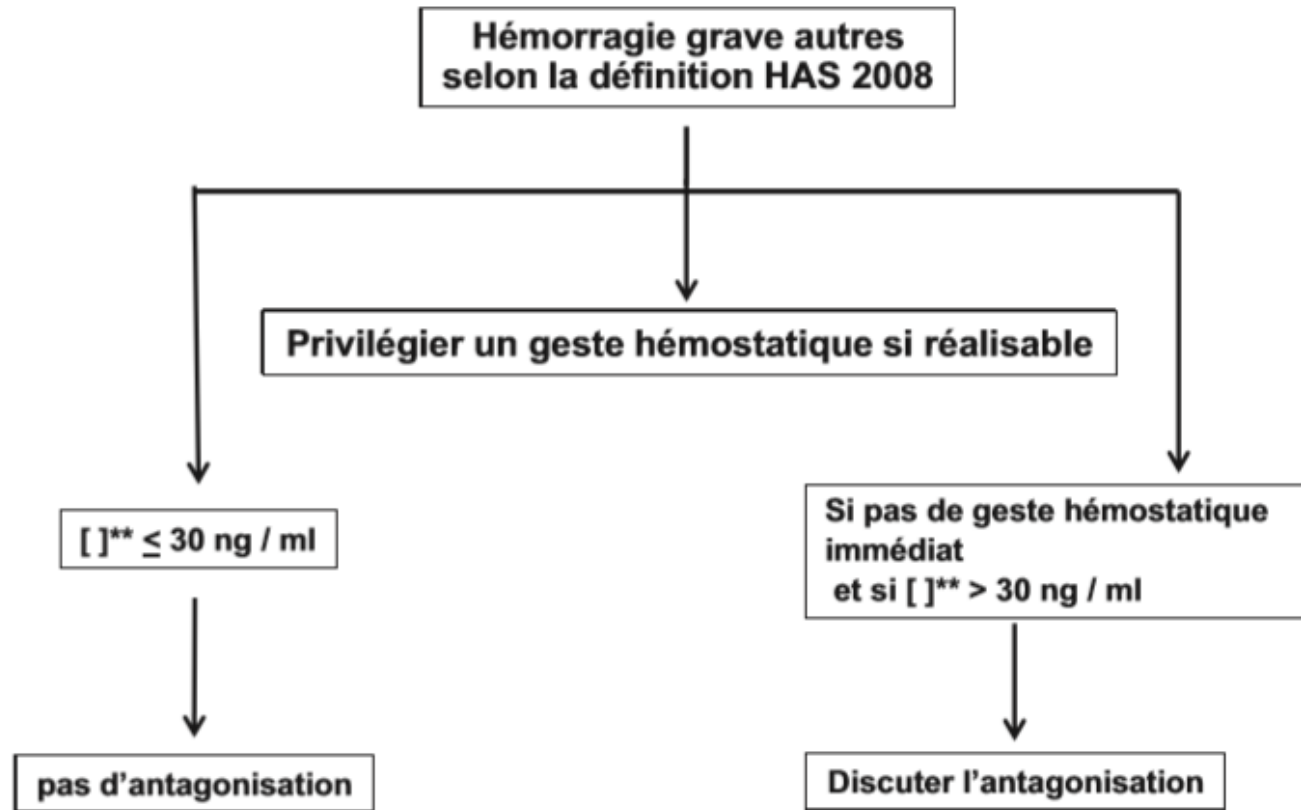
**Hémorragie dans un organe critique  
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)**



**1) FEIBA® 30-50 UI / kg\*  
ou  
2) CCP 50 UI / kg\***

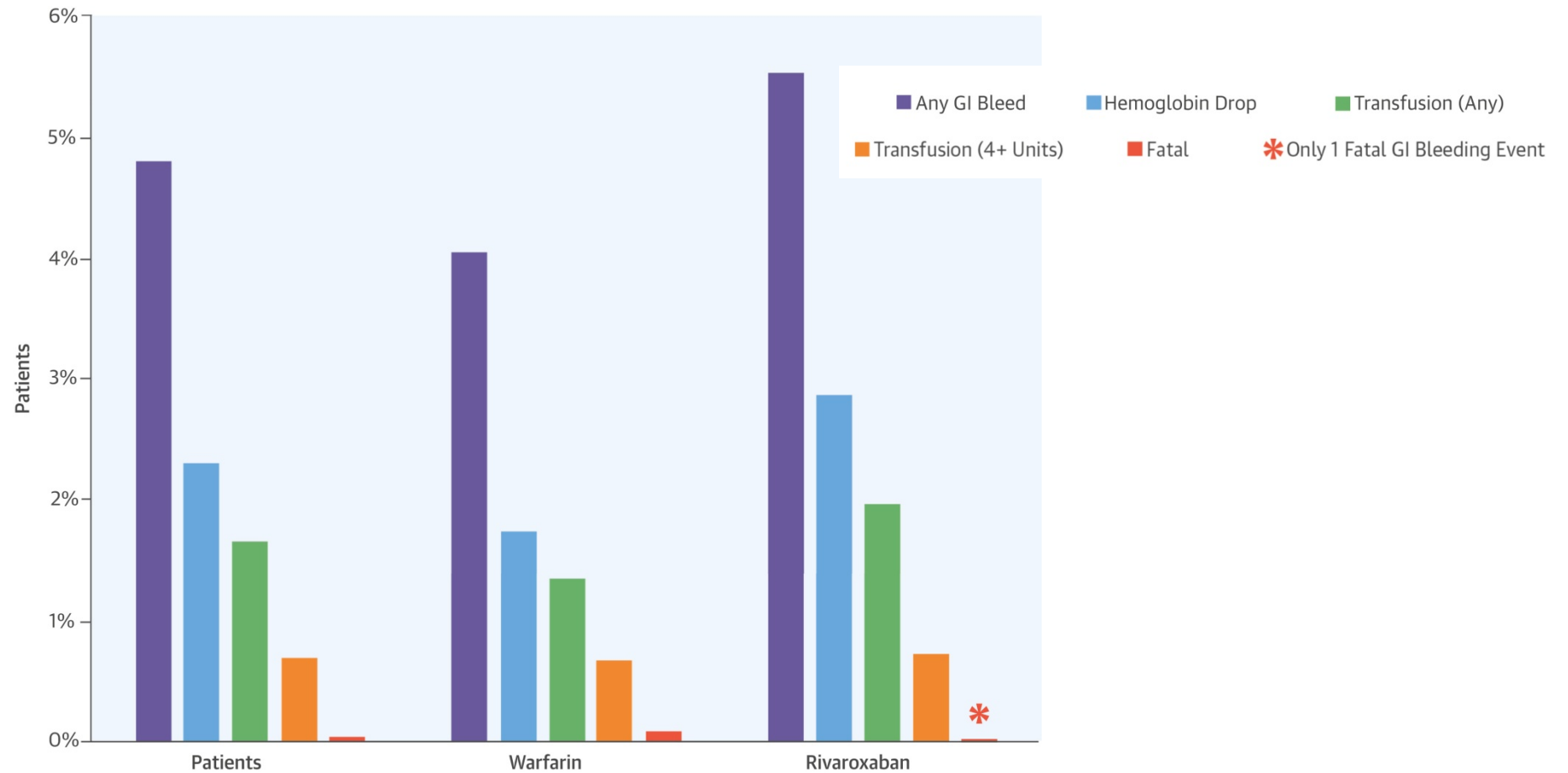
# AOD et accidents hémorragiques - stratégies

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®)





# AOD et accidents hémorragiques – tube digestif

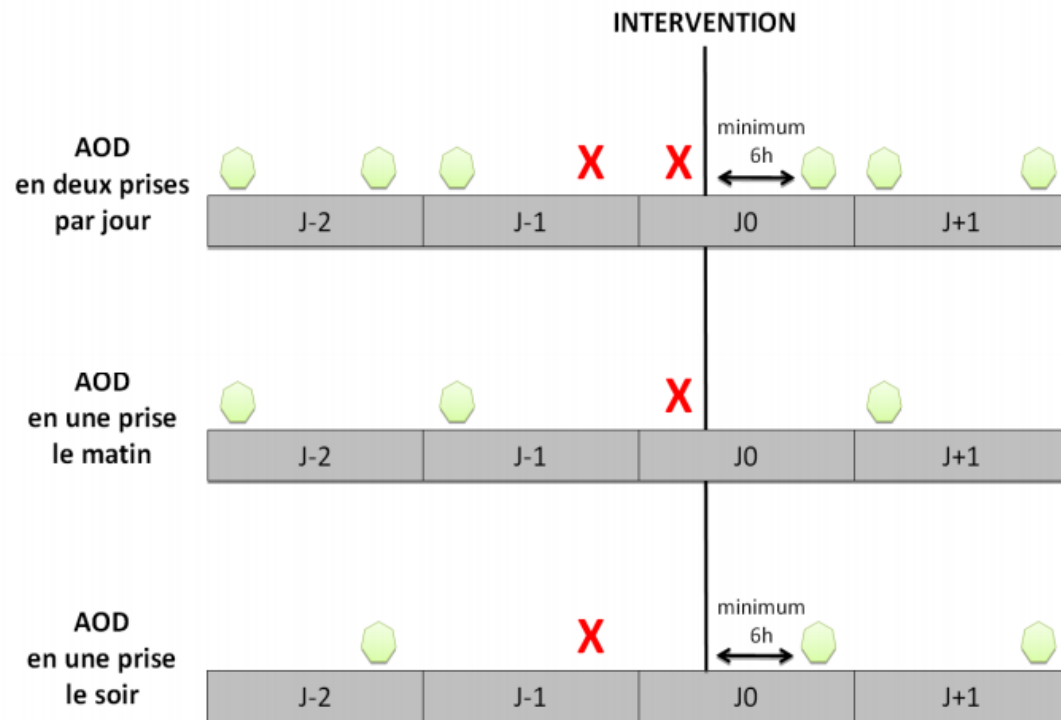


Connolly SJ et al. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. N Engl J Med 2010;363:1875–6.

Giugliano RP et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093–104.

Sherwood MW *et al.* Gastrointestinal Bleeding in Patients With AF Treated With Rivaroxaban or Warfarin. J Am Coll Cardiol 2015;66:2271–81.

# Prévoir le risque hémorragique



| GIHP <small>Groupe d'Intérêt en Hémostase péri-opératoire</small> | Risque hémorragique faible                                                  | Risque hémorragique élevé                                                                                                          |                          |                      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|
|                                                                   |                                                                             |                                                                                                                                    |                          |                      |
| Avant le geste                                                    | Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif                | rivaroxaban<br>apixaban<br>edoxaban                                                                                                | Cockcroft<br>≥ 30 ml/mn  | Dernière prise à J-3 |
|                                                                   |                                                                             | dabigatran                                                                                                                         | Cockcroft<br>≥ 50 ml/mn  | Dernière prise à J-4 |
|                                                                   |                                                                             |                                                                                                                                    | Cockcroft<br>30-49 ml/mn | Dernière prise à J-5 |
| Après le geste                                                    | Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif | Pas de relai<br>Pas de dosage                                                                                                      |                          |                      |
|                                                                   |                                                                             | Anticoagulant à dose « prophylactique »<br>au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée |                          |                      |
|                                                                   |                                                                             | Anticoagulant à dose « curative »<br>dès que l'hémostase le permet<br>(à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)                   |                          |                      |