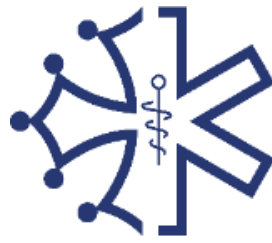


Hémorragie grave sous anti-coagulant chez le sujet âgé traumatisé

Vincent Bounes
Toulouse, France.

Conflits d'intérêt

- Aucun.
- Bounes.v@chu-toulouse.fr



SAMU 31

Hémorragie grave sous
anti-coagulant chez le sujet âgé
traumatisé

Vincent Bounes
Toulouse, France.

Trauma in elderly patients: a study of prevalence, comorbidities and gender differences

M. GIOFFRÈ-FLORIO¹, L.M. MURABITO¹, C. VISALLI², F.P. PERGOLIZZI³, F. FAMÀ³

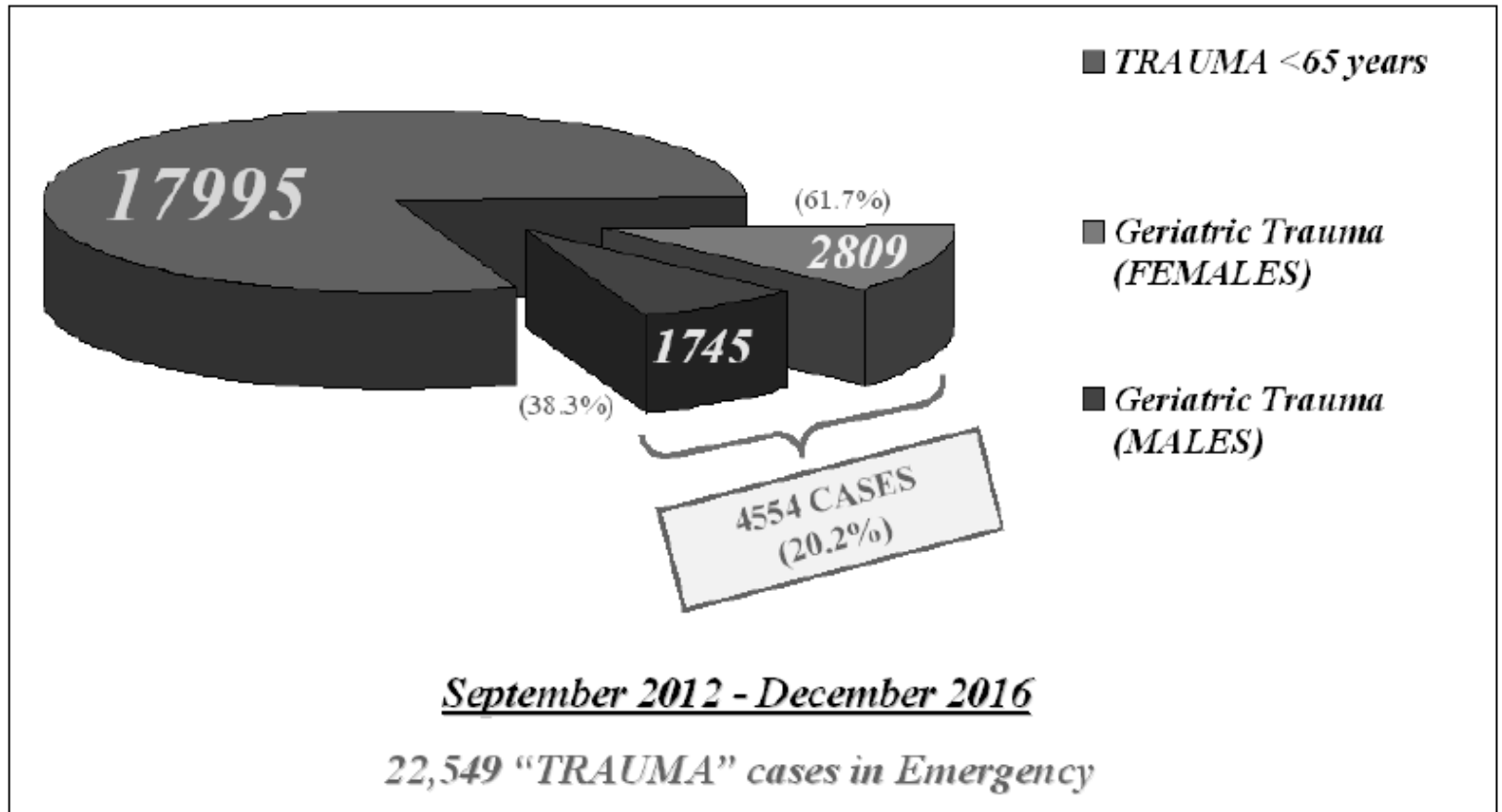


Figure 1 - Complex Trauma Card.

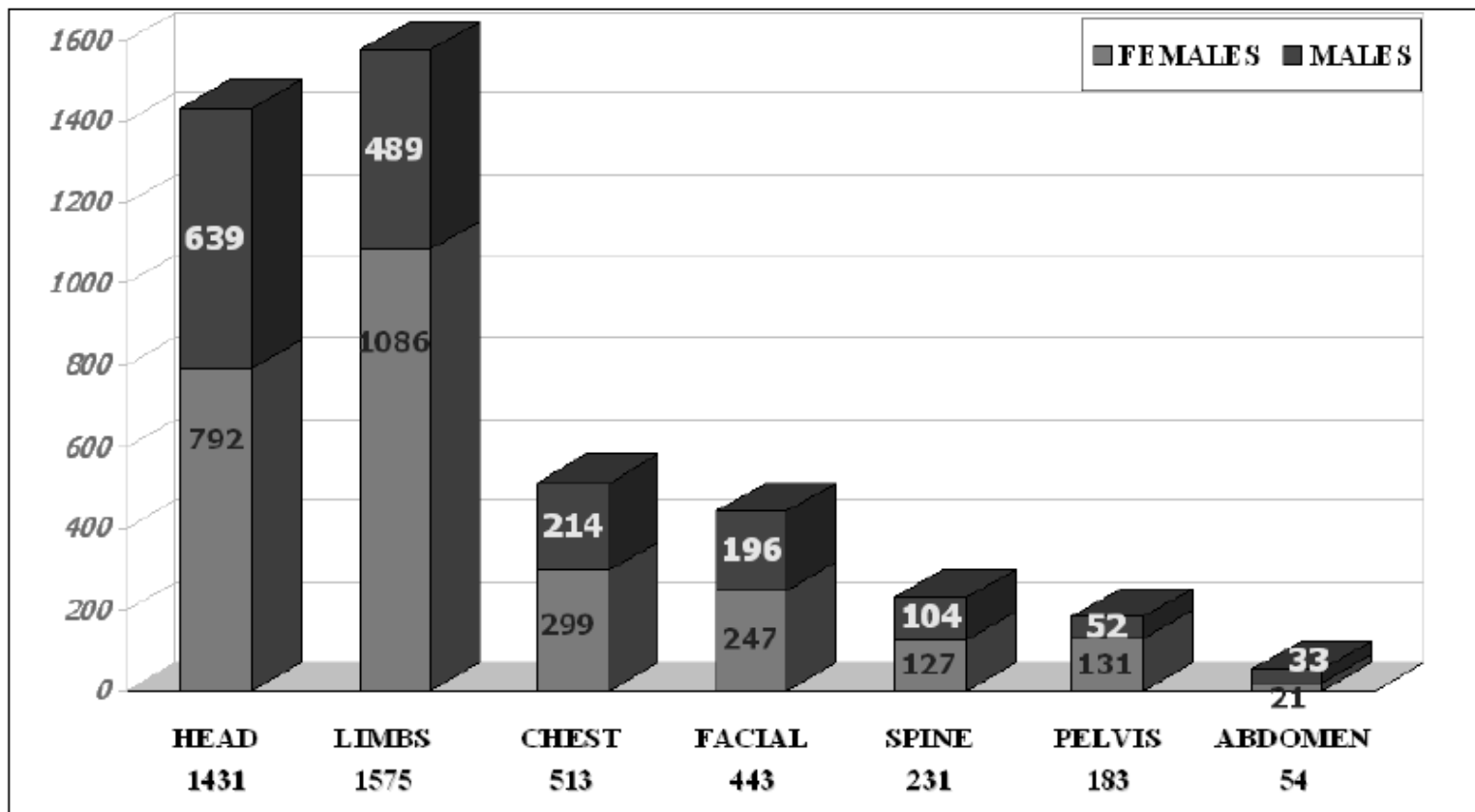
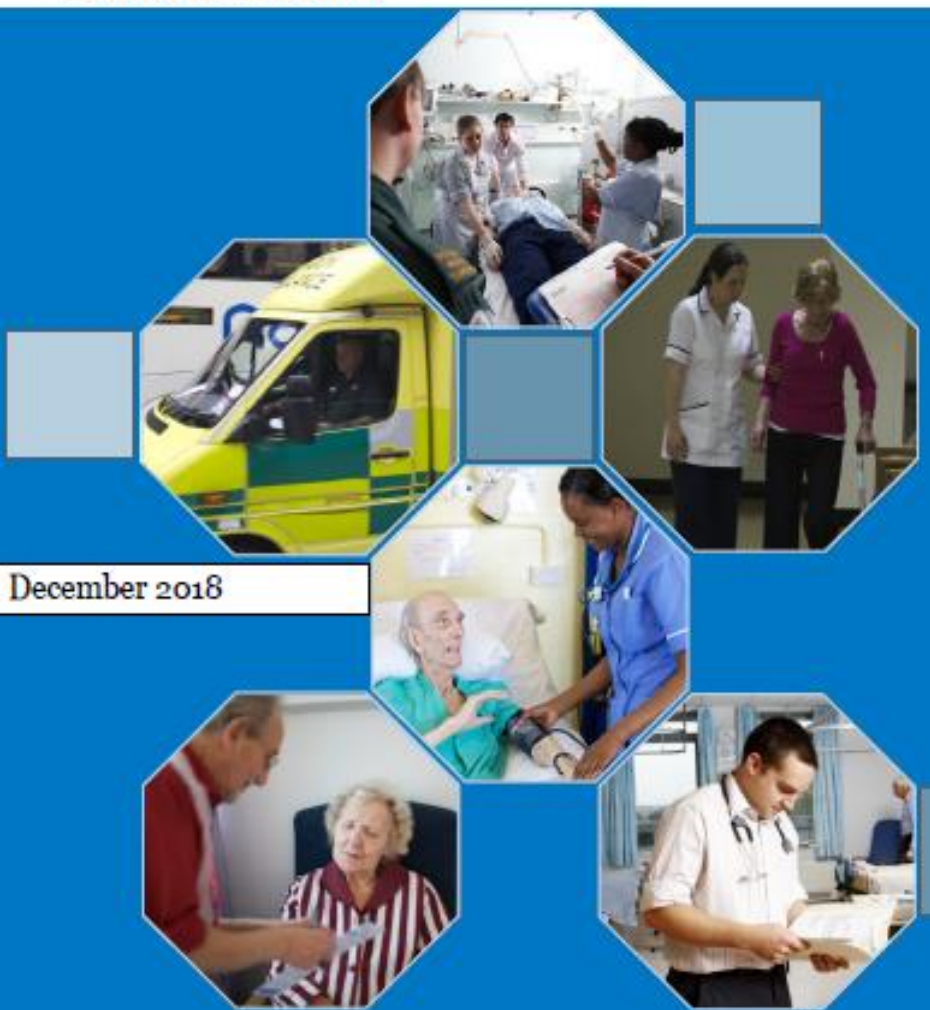


Figure 2 - Causes of multiple traumas.

TABLE 1 - REPORT PREVALENCE COMORBIDITIES.

COMORBIDITY (%/patients)	PREVALENCE COMORBIDITIES (%/patients)		
	65-74 years	75-84 years	≥ 85 years
Diabetes	9% (409)	10% (455)	10% (455)
Hypertension	60% (2732)	75% (3415)	76%(3461)
Coronary Artery Disease	23% (1047)	31% (1411)	33% (1502)
Dementia	4% (182)	14% (637)	26% (1184)
Reversible anticoagulant therapy	11% (501)	19% (865)	19% (865)
Antiplatelet therapy	11% (501)	13% (592)	13% (592)
Cerebral vascular disease	8% (364)	12.2% (552)	12.5% (569)

London Major Trauma System:
**Management of elderly
major trauma patients –
Second Edition**



December 2018

Key principles in the management of elderly trauma

- Ageing, comorbid disease, medications and frailty may all affect the expected physiological presentation of major trauma in elderly people.
- Elderly trauma patients may not present with an obviously significant mechanism, use of trauma teams to allow early identification of all injuries, preferably at the Emergency Department stage, will require early experienced clinician review or use of screening tools.
- Consider timely anticoagulant reversal during the initial assessment of all elderly trauma patients.
- All clinical, nursing and therapies assessment should identify the presence of pain. In elderly trauma patients with cognitive impairment, staff should look for the non-verbal manifestations of pain.
- Obtain a collateral history and medicines review as soon as possible after admission.
- Involve therapists early in the patient pathway. Specialised assessment and intervention with help to maximise recovery and minimise adverse outcomes.
- Prioritise early, appropriate repatriation to ensure elderly patients receive care closer to home.
- In cases of futility and for those requiring palliative care post injury, early discussion with the relatives is essential.
- Improving outcomes in elderly major trauma care in trauma units and major trauma centres will require multi-disciplinary working, site specific agreements must facilitate this.



ACS TQIP GERIATRIC TRAUMA[^] MANAGEMENT GUIDELINES



Background and Introduction

Traumatic injury in the geriatric population is increasing in prevalence and is associated with higher mortality and complication rates compared with younger patients. An appreciation for the decreased physical reserve, presence of various comorbid diseases, and increased risk of elderly-specific complications such as delirium that are more common in elderly patients has prompted development of elderly-specific care protocols within the multidisciplinary trauma service model. The aim is to employ better risk assessment, adherence to key preventive strategies, active surveillance, and prompt recognition and treatment of complications when they occur to reduce mortality and morbidity in this patient population. This document serves to consolidate recommendations from existing guidelines to provide concise, evidence-based, expert panel rated lists of protocols and practices to improve trauma care among elderly patients.

Trauma Team Activation

Elderly patients can experience significant injury in spite of a relatively trivial mechanism. Because of altered baseline vital signs due to changes associated with aging, preexisting disease (for example, hypertension), or medications (for example, beta-blockers), the physiologic response to injury might differ from that seen in younger patients. Alterations in mentation may be attributed to dementia or delirium, leading to the potential for late recognition of shock or traumatic brain injury. These factors increase the risk for undertriage by both emergency medical services (EMS) and emergency department (ED) personnel. Undertriage of the elderly is associated with a two-fold increase in the risk of death. To mitigate late recognition of significant injuries, a lower threshold for trauma team activation should be used for elderly trauma patients. In many cases, this approach would require elevating the level of activation by one tier based on age.

- Ensure trauma team activation for all elderly injured patients meeting trauma criteria (first or second tier).

Initial Evaluation

The primary survey for the elderly is the same as for any injured patient, but the secondary survey should emphasize the following:

- Determine medications that affect initial evaluation and care.
 - Coumadin
 - Clopidogrel
 - Other anticoagulants
 - ASA
 - Beta blockers
 - ACE inhibitors
- Consider common, acute, nontraumatic events that could complicate the patient's presentation, including:
 - Acute coronary syndrome (EKG)
 - Hypovolemia/dehydration
 - Urinary tract infection
 - Pneumonia
 - Acute renal failure
 - Cerebrovascular event
 - Syncope
- Lab assessment:

Hypoperfusion is often underappreciated in the elderly. Base deficit should be assessed expediently to identify those patients in occult shock who need resuscitation, abbreviated evaluation, and admission to an intensive care unit. The following panel of laboratory studies is suggested for all elderly patients with injury:

- Lactic acid or blood gas (arterial or venous) for baseline base deficit
- PT/PTT/INR
- Renal function (BUN, Cr, estimated GFR)
- Blood alcohol level
- Urine toxicology screen
- Serum electrolytes



AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS

Inspiring Quality.
Highest Standards. Better Outcomes



COMMITTEE
ON TRAUMA

Released October 2013

Quels anticoagulants chez la personne âgée ?

Type d'anticoagulation orale		N (%)	
AVK	Fluindione	26 (52%)	24 (48%)
	Warfarine		2 (4%)
	Acenocoumarol		0
AOD	Apixaban	24 (48%)	14 (28%)
	Rivaroxaban		10 (20%)
	Dabigatran		0

Tableau 9 : Anticoagulation à l'admission aux urgences

Thèse de médecine générale : Hémorragie chez la personne âgée sous anticoagulant oral en EHPAD passant par le service des urgences de Mulhouse, 2020.

Type d'événement hémorragique		N (%)	
Digestif	Rectorragies/Mélaena	16 (32%)	12 (24%)
	Hématémèse		3 (6%)
	Gingivorragie		1 (2%)
Cérébral		8 (16%)	
Anémie		7 (14%)	
ORL		6 (12%)	
Dermatologique		6 (12%)	
Urologique		4 (8%)	
Rhumatologique		1 (2%)	
Pulmonaire		1 (2%)	
Gynécologique		1 (2%)	

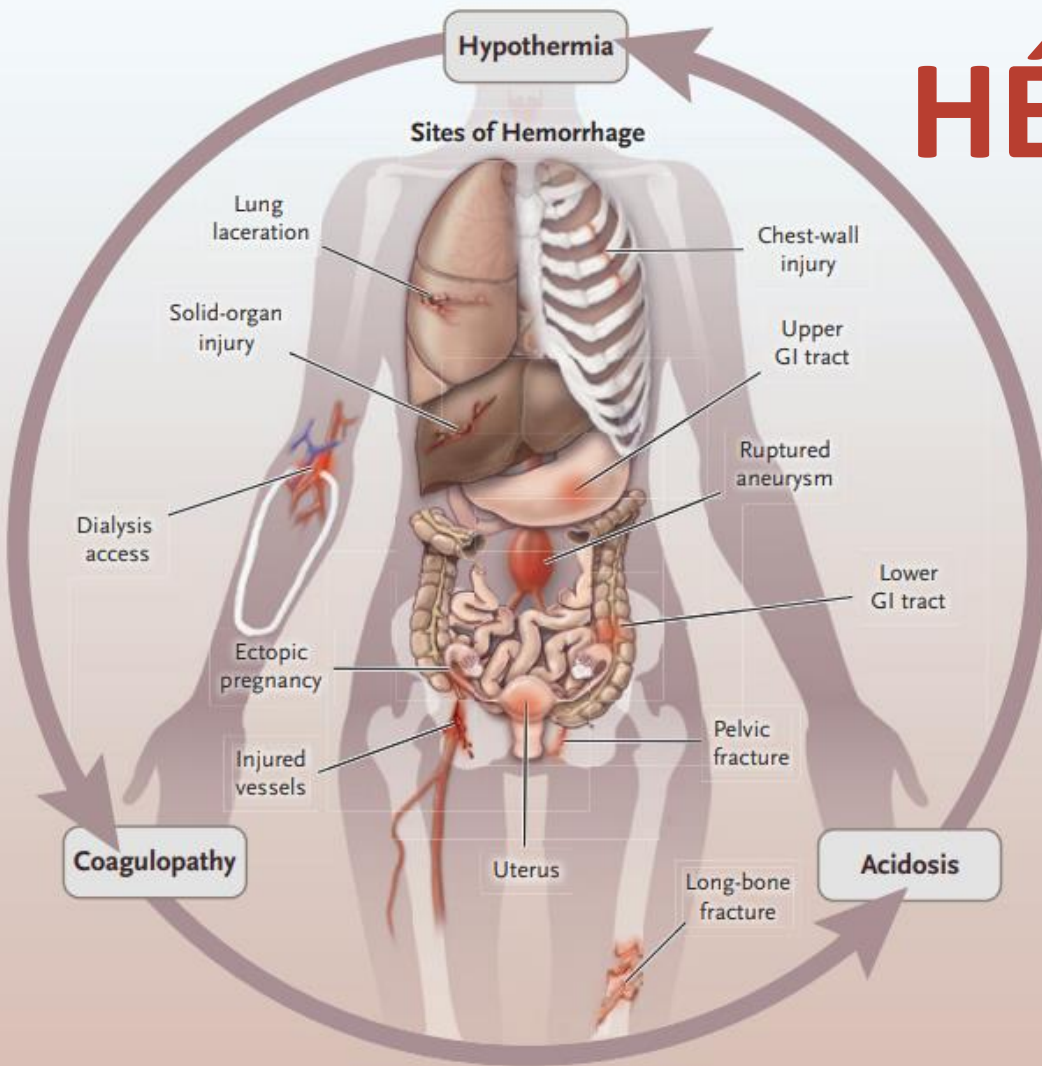
Tableau 10 : Type d'évènements hémorragiques aux urgences

Traumatisme retrouvé	N (%)
oui	11 (22%)
non	39 (78%)

Tableau 11 : Traumatisme concomitant à l'événement hémorragique

HÉMORRAGIE(S)


De multiples sites



PRIORITÉ : déterminer l'origine du saignement **et** le contrôler.
OBJECTIFS : limiter l'hypoperfusion tissulaire, **la** coagulopathie,
l'inflammation **et les** dysfonctions d'organes.

Choc hémorragique

Objectifs tensionnels



Recommendation 12 We recommend permissive hypotension with a target systolic blood pressure of 80–90 mmHg (mean arterial pressure 50–60 mmHg) until major bleeding has been stopped in the initial phase following trauma without brain injury. (Grade 1C)

In patients with severe TBI (GCS \leq 8), we recommend that a mean arterial pressure \geq 80 mmHg be maintained. (Grade 1C)



Recommandation

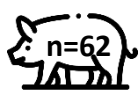


Il faut probablement tolérer un certain degré d'hypotension artérielle pour minimiser les risques d'aggravation du saignement tant que l'hémostase chirurgicale et/ou radio-interventionnelle n'est pas réalisée avec un objectif de pression artérielle systolique entre 80–90 mmHg (ou pression artérielle moyenne entre 60–65 mmHg), en l'absence de traumatisme crânien grave, tant que le saignement n'est pas contrôlé (GRADE 2+).

Blood Pressure at which Rebleeding Occurs after Resuscitation in Swine with Aortic Injury

Sondeen, Jill L. PhD; Coppes, Valerie G. BS; Holcomb, John B. MD

J Trauma 2003



Aortotomie – choc hémorragique
P° de re-saignement PAm=64 \pm 2mmHg.

Published in final edited form as:

J Trauma Acute Care Surg. 2015 April ; 78(4): 687–697. doi:10.1097/TA.0000000000000600.

A CONTROLLED RESUSCITATION STRATEGY IS FEASIBLE AND SAFE IN HYPOTENSIVE TRAUMA PATIENTS: RESULTS OF A PROSPECTIVE RANDOMIZED PILOT TRIAL

Martin A. Schreiber, MD¹, Eric N. Meier, MS², Samuel A. Tisherman, MD³, Jeffrey D. Kerby,

Damage control
resuscitation
Restricted volume
replacement
& permissive hypotension



Solutés remplissage

Type of fluid

Recommendation 15 We recommend that fluid therapy using isotonic **crystalloid solutions** be initiated in the hypotensive bleeding trauma patient. (Grade 1A)

We recommend the use of **balanced electrolyte solutions** and the avoidance of saline solutions. (Grade 1B)

We recommend that hypotonic solutions such as Ringer's lactate be avoided in patients with severe head trauma. (Grade 1B)

We recommend that the use of colloids be restricted due to the adverse effects on haemostasis. (Grade 1C)



Recommandations Formalisées d'Experts



« Choix du Soluté pour le remplissage vasculaire en situation critique »

Intravenous fluids for vascular loading



2021



RFE commune SFAR - SFMU



Question 1 : Chez les patients en situation de choc hémorragique, l'utilisation d'un soluté colloïde, comparativement aux cristalloïdes, permet-elle de diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : D. Chaiba (SFMU), E. Futier (SFAR), A. Harrois (SFAR), E. Meaudre (SFAR), G. Rousseau (SFMU), D. Savary (SFMU)

R2.1 – Chez les patients en situation de choc hémorragique, quel que soit le contexte, il n'est probablement pas recommandé d'utiliser un colloïde comme soluté de remplissage vasculaire, comparativement aux cristalloïdes non hypertoniques, pour diminuer la mortalité et/ou le recours à l'épuration extrarénale

GRADE 2-, accord FORT



Solutés remplissage

Question 2 : Chez les patients en situation de choc hémorragique, l'utilisation d'un type particulier de cristalloïde permet-elle de diminuer la morbi-mortalité?

Experts : D. Chaiba (SFMU), E. Futier (SFAR), A. Harrois (SFAR), E. Meaudre (SFAR), G. Rousseau (SFMU), D. Savary (SFMU)

R2.2 – Chez les patients en situation de choc hémorragique, il est probablement recommandé d'utiliser des solutés cristalloïdes balancés en première intention plutôt que du NaCl 0,9% comme soluté de remplissage vasculaire pour diminuer la mortalité et/ou les évènements indésirables rénaux.

GRADE 2+, accord FORT

R2.3 – Chez les patients en situation de choc hémorragique, il n'est pas recommandé d'administrer un soluté salé hypertonique à 3% ou 7,5% en première intention comme soluté de remplissage vasculaire pour diminuer la mortalité.

GRADE 1-, accord FORT

Argumentaire : De nombreuses études pré-cliniques ont suggéré que le remplissage vasculaire avec un petit volume de sérum salé hypertonique (SSH) pouvait restaurer une stabilité hémodynamique et diminuer la mortalité. Toutes les méta-analyses sur les données cliniques, dont 3 publiées en 2017, sont univoques et concluent à une absence de bénéfice

Ainsi, les données disponibles sont insuffisantes pour recommander de façon formelle à ce jour (recommandation GRADE 1) un type de soluté cristalloïde au cours du choc hémorragique. Toutefois, le caractère potentiellement néfaste sur la survie et la fonction rénale de l'administration de hauts volumes de solutés riches en chlore guident probablement le choix vers les solutés balancés en première intention, dans l'attente d'études plus robustes dans le contexte du choc hémorragique.

Recommandations Formalisées d'Experts



« Choix du Soluté pour le remplissage vasculaire en situation critique »

Intravenous fluids for vascular loading



2021



RFE commune SFAR - SFMU



2013

Hyperchloremia After Noncardiac Surgery Is Independently Associated with Increased Morbidity and Mortality: A Propensity-Matched Cohort Study

Stuart A. McCluskey, PhD, MD,* Keyvan Karkouti, MSc, MD,*† Duminda Wijeyesundera, PhD, MD,* Leonid Minkovich, PhD, MD,* Gordon Tait, PhD,* and W. Scott Beattie, PhD, MD*

Table 2. Outcomes for Entire and Propensity-Matching Cohorts

Outcomes	Entire cohort		P
	Hyperchloremia (n = 4995)	Normal chloride (n = 17,860)	
Mortality (30 d)	172 (3.4%)	229 (1.3%)	<0.01
Length of hospital stay	7.1 (IQR 4.2–13.1)	5.2 (IQR 3.2–9.0)	<0.01
Renal function (day 1–5)			
Risk (>25% ↓ eGFR)	687 (14.0%)	1248 (7.0%)	<0.01

HYPERCHLOREMIE : Augmentation mortalité J30 et morbidité rénale
En post-op de chir lourde non cardiaque

Published in final edited form as:

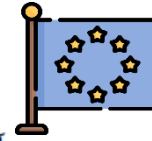
Crit Care Med. 2017 February ; 45(2): e146–e153. doi:10.1097/CCM.0000000000002063.

Chloride content of fluids used for large volume resuscitation is associated with reduced survival

Ayan Sen, MD, MS, FCCP*, Christopher M Keener, MS, Florentina E Sileanu, MS, Emily

Quartile	Q1	Q2	Q3	Q4	P-value
mEq	323–491	492–635	636–848	849–5432	
Max KDIGO					
No AKI	329 (27.9%)	245 (20.8%)	226 (19.2%)	163 (13.9%)	
Stage 1	221 (18.8%)	211 (17.9%)	165 (14.0%)	151 (12.8%)	<0.001
Stage 2	371 (31.5%)	421 (35.7%)	433 (36.8%)	362 (30.8%)	
Stage 3	256 (21.7%)	301 (25.5%)	354 (30.1%)	499 (42.5%)	
Hospital Mortality	226 (19.2%)	285 (24.2%)	298 (25.3%)	417 (35.4%)	<0.001
Mortality after ICU Admission					
30 Days	207 (17.6%)	266 (22.6%)	289 (24.5%)	387 (32.9%)	<0.001
90 Days	294 (24.9%)	343 (29.1%)	374 (31.7%)	480 (40.8%)	<0.001
365 Days	407 (34.6%)	432 (36.7%)	481 (40.8%)	553 (46.9%)	<0.001

Mais hors situation choc hémorragique !



Vasopressors and inotropic agents

Recommendation 14 In the presence of life-threatening hypotension, we recommend administration of vasopressors in addition to fluids to maintain target arterial pressure. (Grade 1C)

We recommend infusion of an inotropic agent in the presence of myocardial dysfunction. (Grade 1C)



Noradrénaline

Recommandation



Après avoir débuté un remplissage vasculaire, il faut probablement administrer un vasopresseur en cas de persistance d'une hypotension artérielle (PAS < 80 mmHg) (GRADE 2+).

Recommandation

Il faut probablement administrer la noradrénaline en première intention (GRADE 2+).



Seuil transfusionnel

Erythrocytes

Recommendation 16 We recommend a target Hb of 70 to 90 g/L. (Grade 1C)



Recommandation

Il faut probablement avoir un objectif d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dL (GRADE 2+).

ANÉMIE AIGUË

Indication, modalités et seuil transfusionnel en anesthésie

La notion de seuil transfusionnel correspond à la valeur de la concentration d'hémoglobine en dessous de laquelle il est recommandé de ne pas descendre.

Elle a ses limites car d'autres facteurs doivent être pris en compte :

- La cinétique du saignement,
- Le degré de correction de la volémie,
- La tolérance clinique de l'anémie (signes d'insuffisance coronaire, d'insuffisance cardiaque, tachycardie, hypotension, dyspnée, confusion mentale,...).

7-9 g/dL

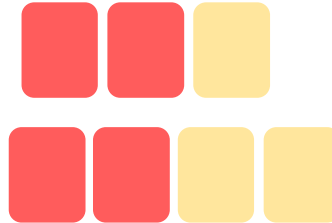


Ratio

Initial coagulation resuscitation

Recommendation 24 In the initial management of patients with expected massive haemorrhage, we recommend one of the two following strategies:

- FFP or pathogen-inactivated FFP in a FFP:RBC ratio of at least 1:2 as needed. (Grade 1C)
- Fibrinogen concentrate and RBC. (Grade 1C)



Recommandation



Il est recommandé de débiter la transfusion de plasma rapidement, idéalement en même temps que celle des CGR (GRADE 1+).

Recommandation

Il faut probablement transfuser le plasma frais congelé en association avec les CGR avec un ratio PFC:CGR compris entre 1/2 et 1/1 (GRADE 2+).



Anticipation +++



Ratio 2:1 ou 1:1



Question 1 : Pour une hémorragie sans urgence vitale, la transfusion de PLYO en lieu et place de PFC permet-elle une diminution de la morbi-mortalité ?

Experts : H Lefort, A Godier

R1 – Pour une hémorragie sans urgence vitale, nécessitant une transfusion de plasma, les experts suggèrent d'utiliser des PFC.

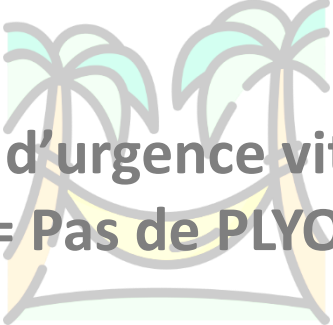
Accord FORT

Question 3 : Pour un patient en choc hémorragique ou à risque de transfusion massive, une transfusion intra-hospitalière de PLYO, par rapport à une stratégie n'en intégrant pas, permet-elle une diminution de la morbi-mortalité, une épargne transfusionnelle et /ou un avantage logistique ?


Experts : A Depil-Duval, P Bouzat, B Prunet, L Soulat, P Pasquier, C Milesi

R3 – Les experts suggèrent de débiter, immédiatement, la transfusion de 2 à 4 plasmas lyophilisés pour tout adulte présentant un choc hémorragique, nécessitant l'activation d'un protocole de transfusion massive, dans un ratio plasma : CGR \geq 1:2, dans l'attente de plasma décongelé disponible.

Accord FORT

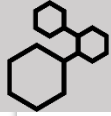


**Pas d'urgence vitale
= Pas de PLYO**



**Choc hémorragique
et/ou risque de TM
= suggestion de 2 à
4 PLYO**





Acide tranexamique - Fibrinogène - Plaquettes

RESEARCH

Open Access

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition



Coagulation bundle

- Tranexamic acid administered as early as possible
- Acidosis, hypothermia and hypocalcaemia treated
- Fibrinogen maintained at 1.5–2 g/L
- Platelets maintained at $> 100 \times 10^9/L$
- Prothrombin complex concentrate administered in patients pre-treated with warfarin or direct-acting oral coagulants (until antidotes are available)



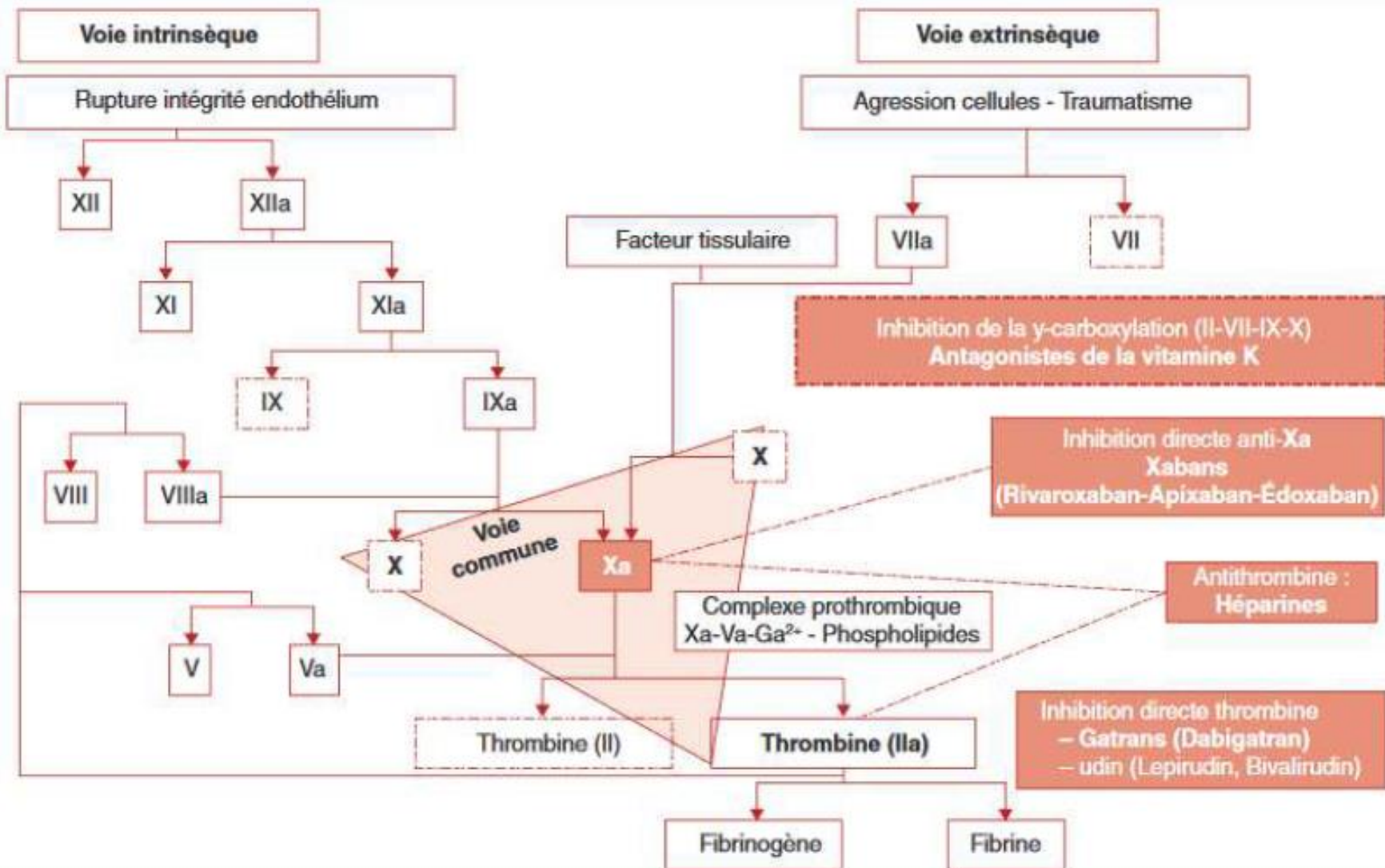
Recommandation



Il est recommandé de mettre en œuvre une transfusion plaquettaire précoce, généralement lors de la deuxième prescription transfusionnelle, pour maintenir la numération des plaquettes au-dessus de 50 G/L (GRADE 1 +). Ce chiffre doit probablement être porté à 100 G/L en cas de traumatisme crânien associé ou de persistance du saignement (GRADE 2 +).

Recommandation

L'administration de concentrés de fibrinogène est probablement recommandée en cas de fibrinogénémie $\leq 1,5$ g/L (GRADE 2 +), ou de paramètres thromboélastographiques (-métriques) de déficit en fibrinogène fonctionnel (GRADE 2 +). Une dose initiale de 3 g est suggérée chez un adulte de 70 kg.



AVK

- Deux classes :
 - dérivés coumariniques : acénocoumarol, warfarine ;
 - dérivé de l'indanedione : fluindione.
- Efficacité démontrée et usage ancien.
- Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.
- Mesure du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR (*International normalized ratio*)
- Suivi du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR
- Ajustement de la dose basée sur l'INR cible

AOD

- Deux classes :
 - inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban.
 - inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran.
- Efficacité démontrée et usage plus récent que les AVK.
- Interactions médicamenteuses moins nombreuses qu'avec les AVK.
- Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anti-coagulation.
- Absence de suivi du degré d'anticoagulation en pratique courante.
- Dose fixe

AVK

- Modalités de prescription communes aux AVK (INR cible)

- Demi-vie :

- acénocoumarol : 8 h ;
- fluindione ; 31 h ;
- warfarine : 35 à 45 h.

- Délai long à partir duquel les patients sont anticoagulés.

- Les interactions médicamenteuses et alimentaires induisent une variabilité du niveau d'anticoagulation.

- Les AVK et les AOD exposent à un risque d'hémorragie potentiellement grave, corolaire de l'anticoagulation.

AOD

- Modalités de prescription différentes selon l'AOD (profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents : $\frac{1}{2}$ vie, élimination rénale, biodisponibilité, etc.).

- Demi-vie :

- apixaban : 8 à 15 h ;
- dabigatran ; 12 à 14 h ;
- edoxaban : 8 à 10 h ;
- rivaroxaban : 9 à 13 h.

AVK

- **Les antivitamines K sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire valvulaire et non valvulaire.**
- On distingue deux classes d'AVK : les dérivés coumariniques, l'acénocoumarol (Sintrom[®] et Minisintrom[®]) et la warfarine (Coumadine[®]), et les dérivés de l'indanedione, par la fluindione (Previscan[®]).
- De manière singulière, la prescription de la fluindione est très majoritaire en France (près de 70 % des patients sous AVK). La warfarine est globalement l'AVK le plus prescrit dans le reste du monde.

Epidémiologie

- Risque d'hémorragie grave sous AVK est de 1,1 à 4,9% par an et par malade, soit environ 5000 hémorragies mortelles par an sous AVK, ce risque augmentant proportionnellement avec l'INR.

CCP

- Les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP), anciennement appelés prothrombine proconvertine Stuart B (PPSB), communément utilisés en France, sont composés de 4 facteurs de la coagulation, les facteurs vitamine K dépendants : II, VII, IX et X sous forme inactive (Kanokad[®], Octaplex[®], Kaskadil[®] et Confidex[®]).
- Les CCP représentent l'antidote de choix pour la réversion rapide de l'effet des AVK à la dose de 25 UI/ kg.

Facteur Eight Inhibitor Bypassing Agent

- Le FEIBA[®] correspond à un concentré de complexes prothrombiniques composé de facteurs sous forme inactive et sous forme activée.
- Le FEIBA[®] à la posologie de 35 à 50 UI/kg permet de neutraliser l'effet des AVK.

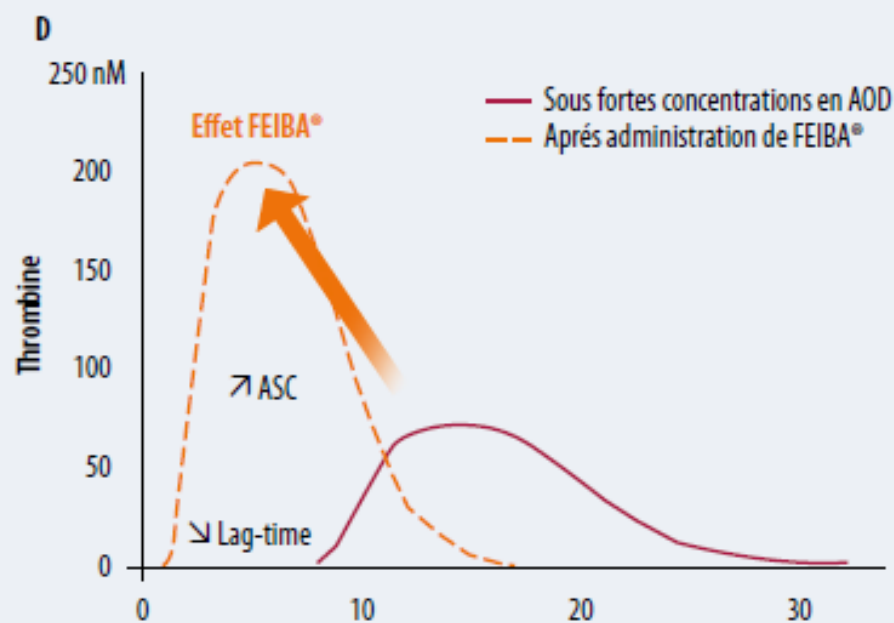
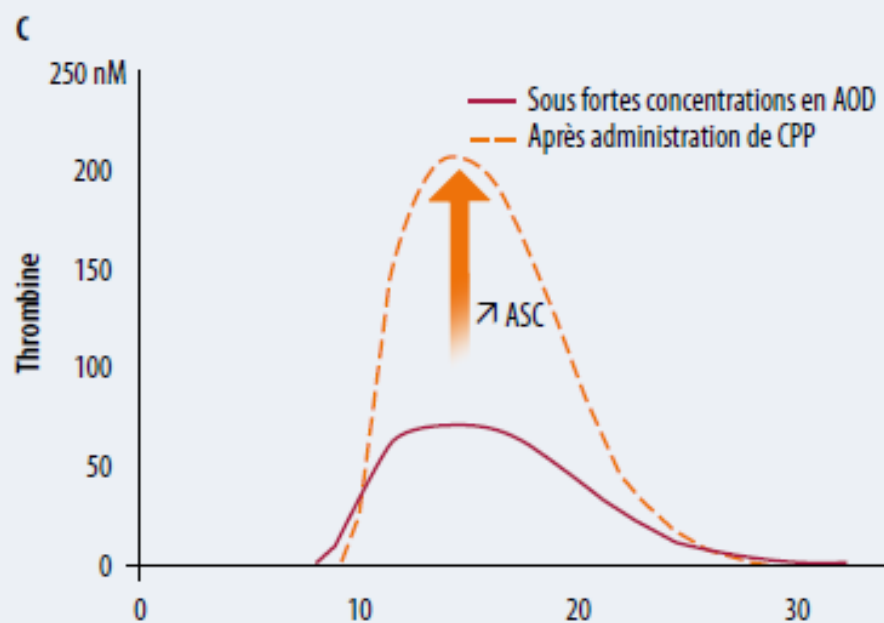
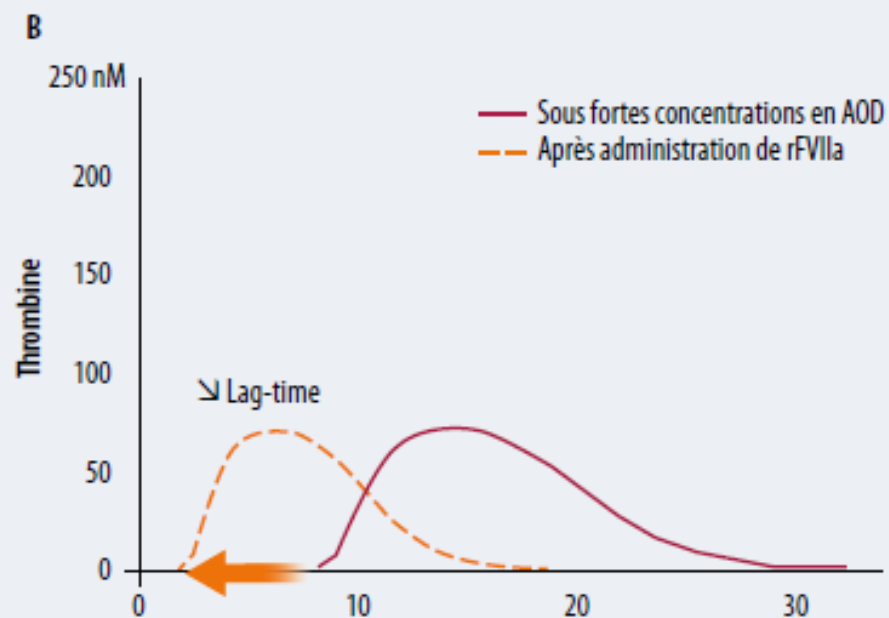
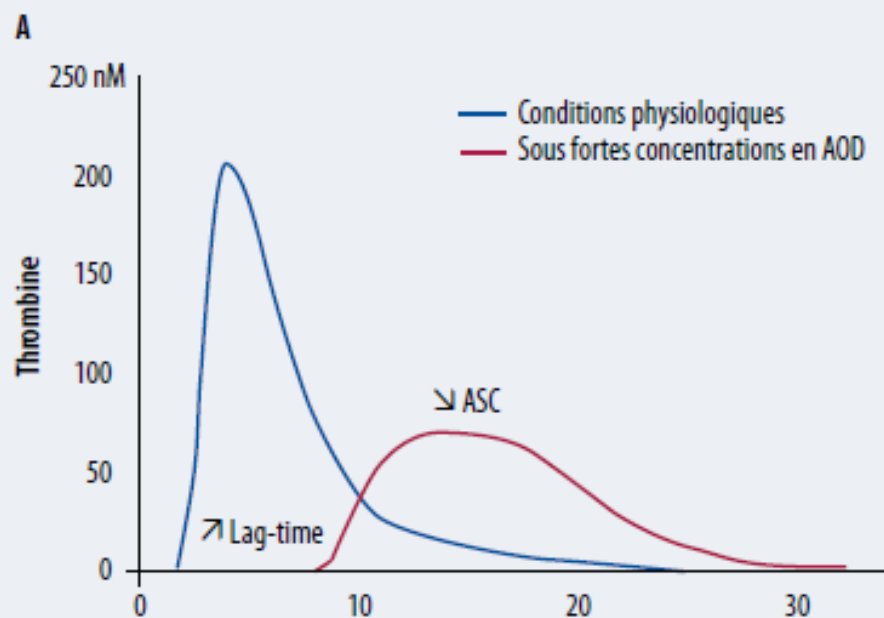


Figure 1. Effet théorique de différentes formes d'apport de facteurs de coagulation (CCP, FEIBA®, rFVIIa) sur le test de thrombinographie obtenu sous fortes concentrations en AOD.

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

**Arrêt des AVK et mesure
de l'INR en urgence**

Si INR disponible :
administration de CCP* à dose
adaptée à l'INR, selon le RCP

Si INR non disponible :
administration de CCP* 25 U/kg
(soit 1 ml/kg)

+ Vitamine K 10 mg (1 ampoule adulte ; privilégier la voie orale)

Contrôle de l'INR à 30 min

**Si INR > 1,5 : nouvelle dose de CCP selon le RCP
Contrôle INR à 6 - 8 h**

AOD

- **Quatre anticoagulants oraux non antivitamine K d'action directe (AOD)** sont actuellement utilisables :
- On distingue deux modes d'anticoagulation directe :
 - les inhibiteurs directs du facteur Xa : apixaban (Eliquis[®]), rivaroxaban (Xarelto[®]) et edoxaban (Lixiana[®]).
 - et un inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran (Pradaxa[®]).
- Tous ont été comparés à la warfarine et ont obtenu un avis favorable au remboursement.

Saignement sous AOD

- Il est important de bien faire préciser l'heure de la dernière prise et la dose utilisée.
- La prise en charge des saignements repose sur des mesures non spécifiques qui devront être adaptées à la situation clinique : compression mécanique, geste hémostatique, transfusions de culots globulaires ou plaquettaires, remplissage vasculaire, etc. Si la dernière prise de l'AOD est récente, l'administration de charbon actif peut être envisagée pour en limiter l'absorption digestive.
- Avec l'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures.
- Avec le dabigatran, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée. Il faut maintenir la diurèse. Une hémodialyse est envisageable.

CCP

- Les CCP sont également capables de réduire l'effet anti-coagulant des AOD, mais les posologies nécessaires sont a priori 2 fois plus élevées que pour les AVK soit 50 UI/ kg.

Facteur Eight Inhibitor Bypassing Agent

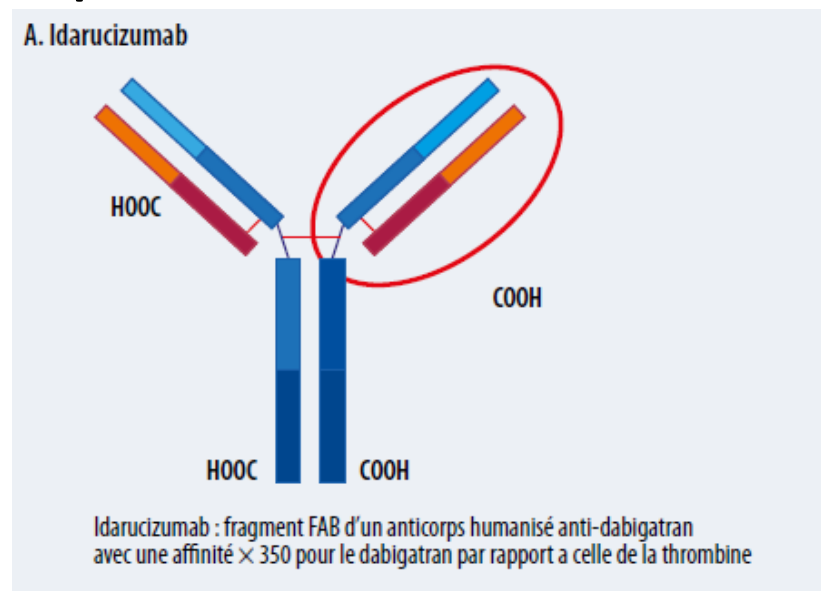
- Le FEIBA[®] correspond à un concentré de complexes prothrombiniques composé de facteurs sous forme inactive et sous forme activée.
- Le FEIBA[®] à la posologie de 35 à 50 UI/kg permet de neutraliser l'effet des AOD.

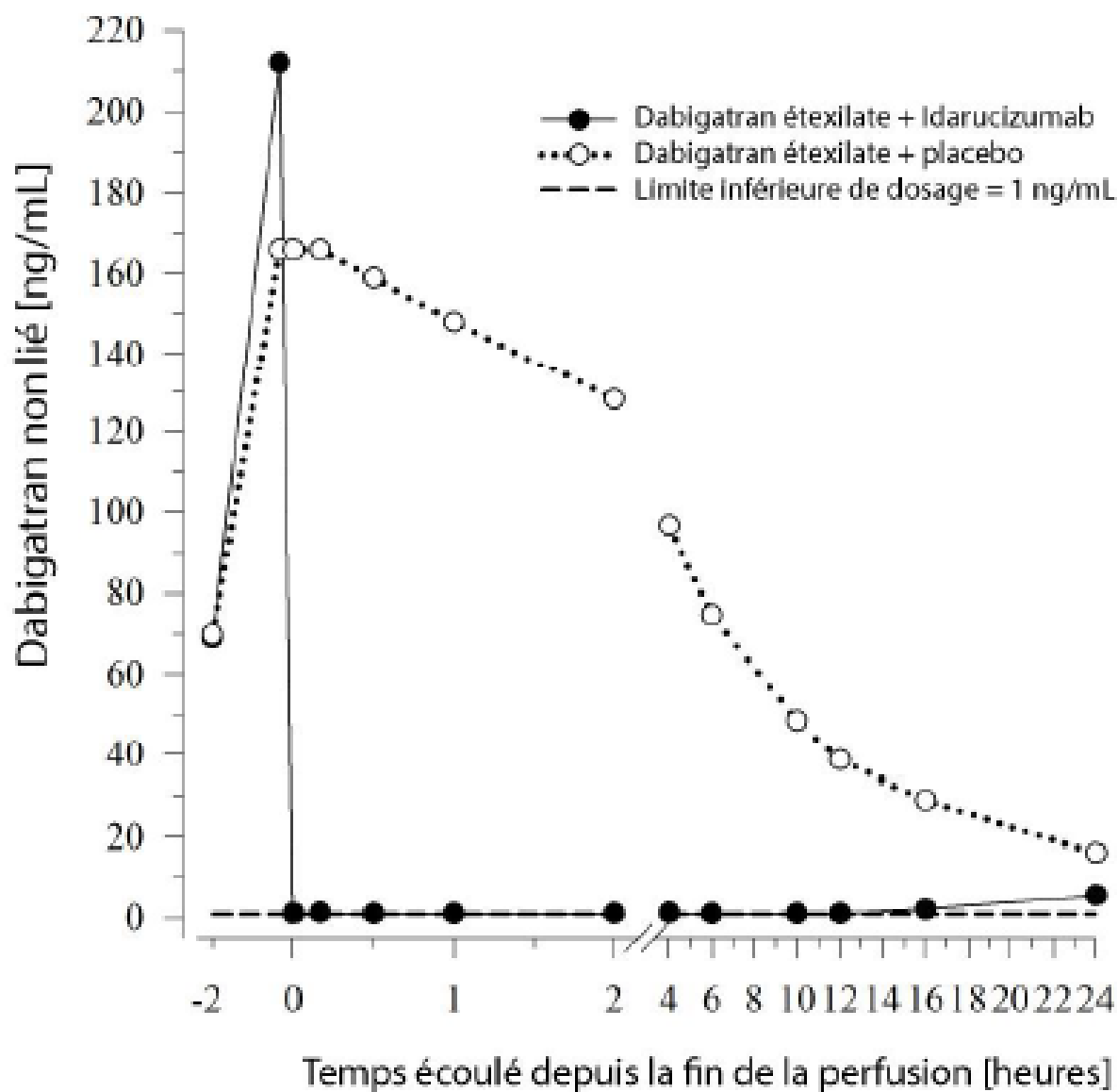
Idarucizumab (PRAXBIND) = agent de réversion du Dabigatran (PRADAXA)

- Fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) qui se lie au dabigatran avec une très forte affinité, approximativement 300 fois plus puissante que l'affinité du dabigatran pour la thrombine, formant un complexe très stable.

Dose recommandée est de 5 g (2 flacons).

L'administration d'une deuxième dose de 5 g d'idarucizumab peut être envisagée en cas de réapparition du saignement après 24h.





Pollack et al, Idarucizumab for dabigatran reversal, NEJM 2017

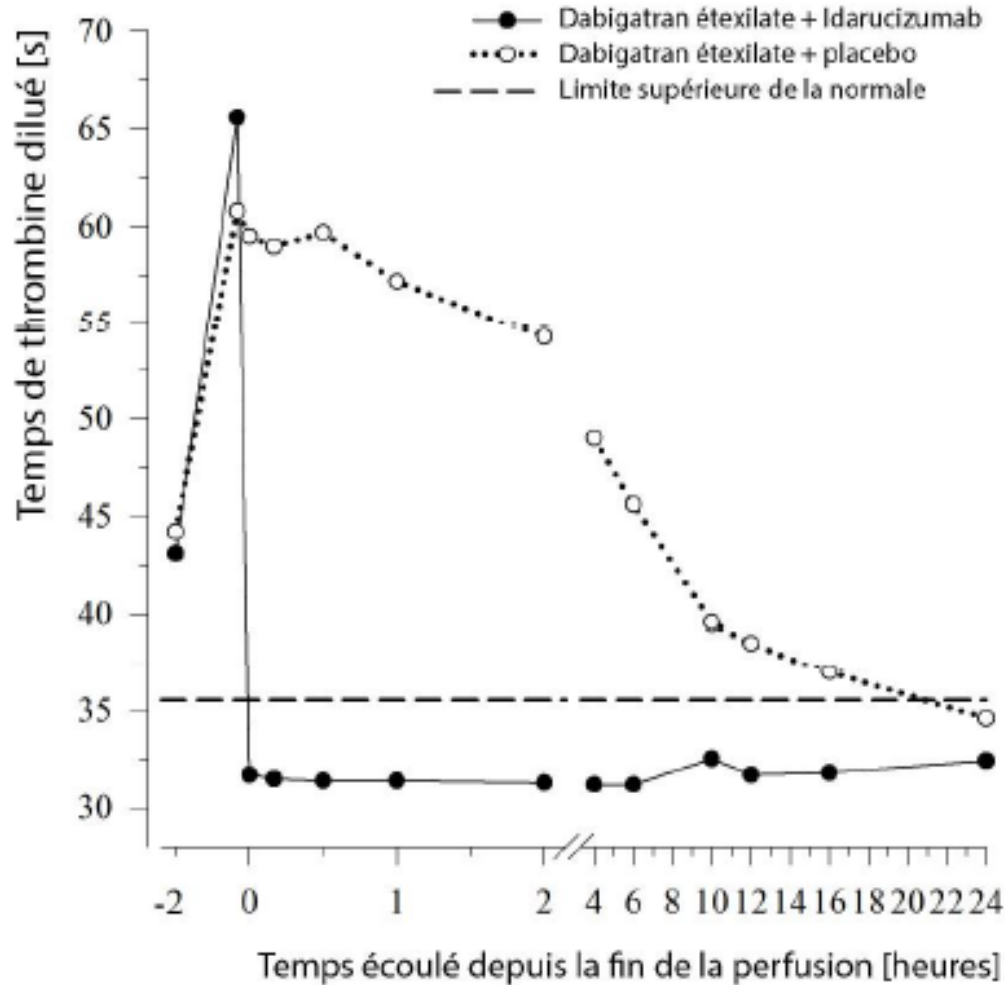
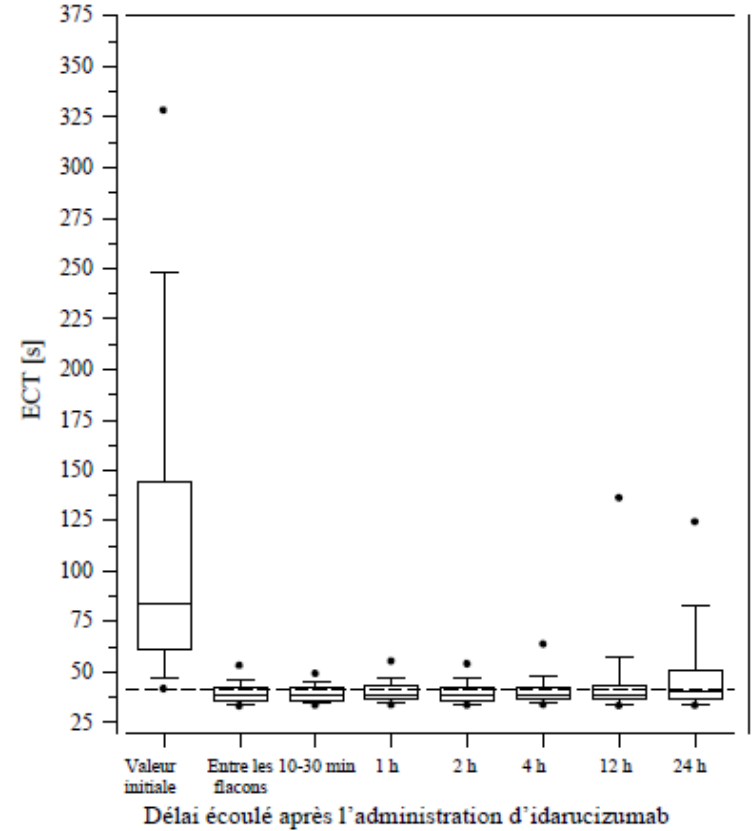


Figure 5 – Réversion de l’allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran par l’ECT chez les patients de l’étude RE-VERSE AD (N = 487)



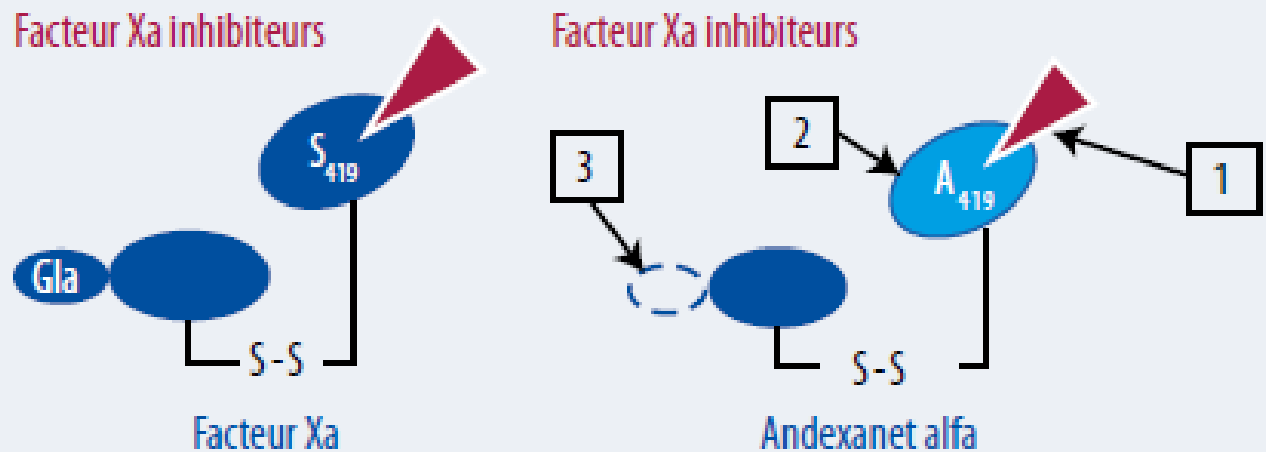
- Pollack et al, Idarucizumab for dabigatran reversal, NEJM 2017

Andexanet Alfa, antidote aux anticoagulants apixaban (ELIQUIS) et rivaroxaban (XARELTO)

- Molécule...

- Con...
- (Xal...
- indi...
- fonc...
- Perc...
- pré...
- Perc...
- anti...

B. Andexanet alfa



- Andexanet alfa : leurre pour inhibiteurs directs ou indirects du facteur Xa
1. Conservation haute affinité pour inhibiteurs facteur Xa
 2. Serine → arginine : perte activité catalytique/prothrombine
 3. Perte domaine Gla : perte effet anticoagulant

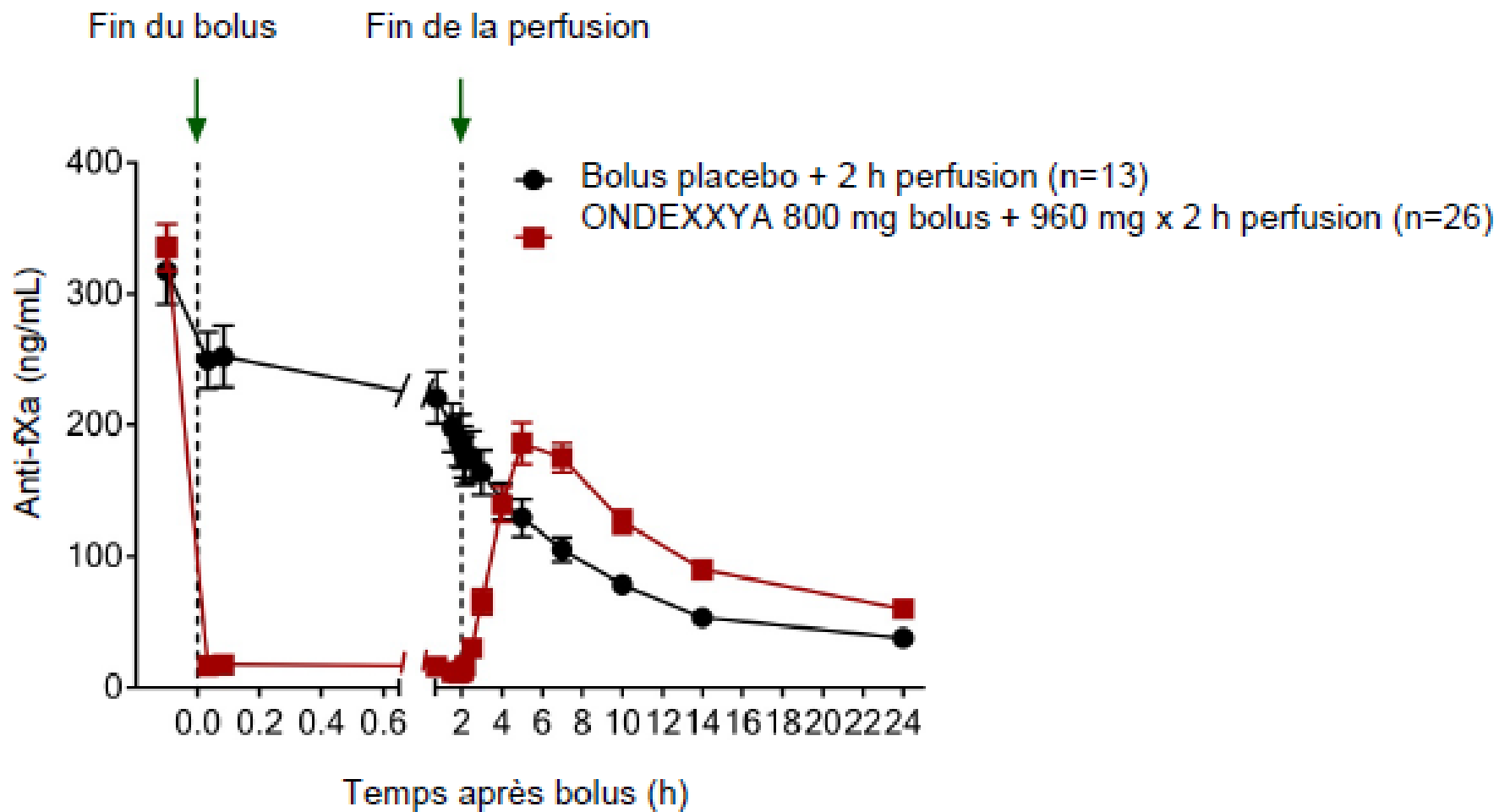
Tableau 2 : Résumé du schéma posologique pour la réversion des effets de l'apixaban

Inhibiteur du FXa	Dernière dose	Temps écoulé depuis la dernière dose avant l'instauration d'Ondexxya	
		< 8 heures ou inconnu	≥ 8 heures
Apixaban	≤ 5 mg	Faible dose	Faible dose
	> 5 mg/ inconnue	Dose élevée	

Tableau 3 : Résumé du schéma posologique pour la réversion des effets du rivaroxaban

Inhibiteur du FXa	Dernière dose	Temps écoulé depuis la dernière dose avant l'instauration d'Ondexxya	
		< 8 heures ou inconnu	≥ 8 heures
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Faible dose	Faible dose
	> 10 mg/ inconnue	Dose élevée	

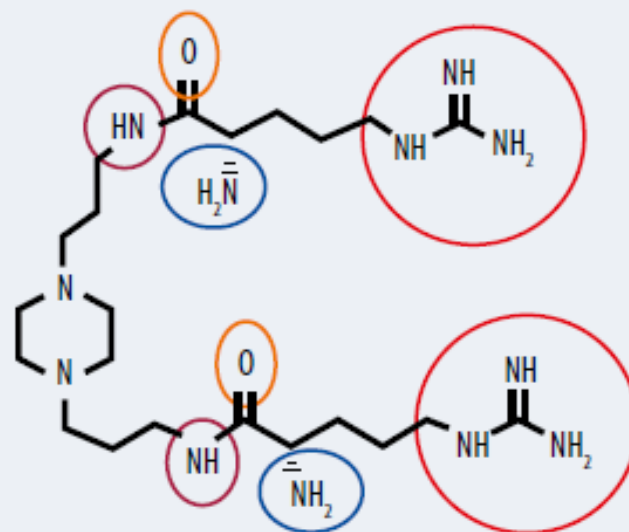
	Bolus intraveineux initial	Perfusion intraveineuse continue	Nombre total de flacons de 200 mg nécessaires
Faible dose	400 mg à un débit cible de 30 mg/min	4 mg/min pendant 120 minutes (480 mg)	5
Dose élevée	800 mg à un débit cible de 30 mg/min	8 mg/min pendant 120 minutes (960 mg)	9



Aripazine (CIRAPARANTAG)

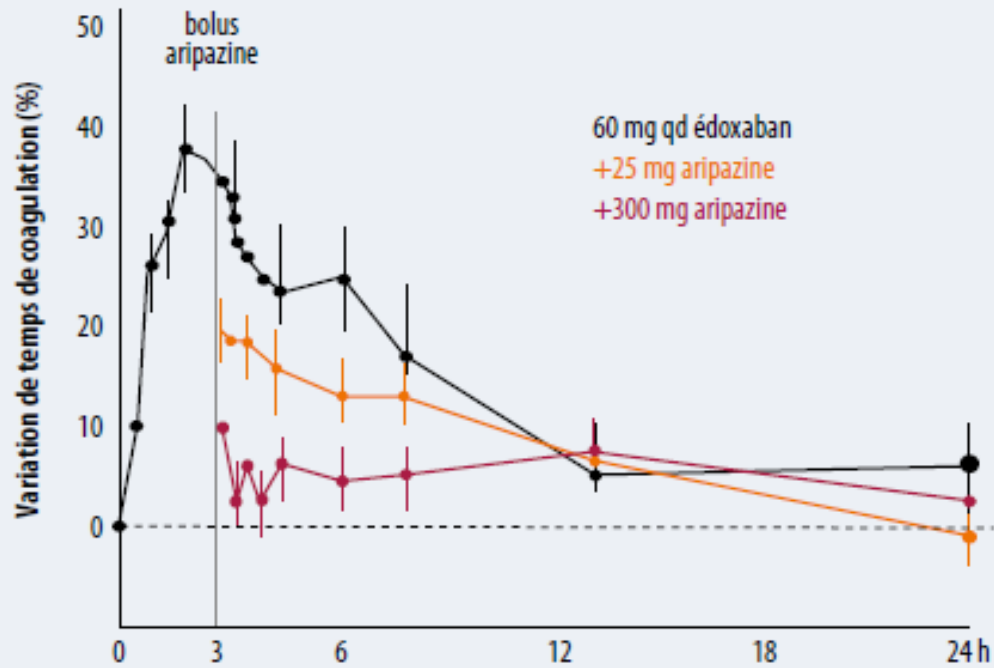
- L'aripazine est une petite molécule synthétique possédant plusieurs sites capables de se lier avec :
 - Tous les xabans,
 - Le dabigatran,
 - Les héparines,
 - Le fondaparinux
 - L'argatran.

C. Aripazine



Sites de fixation de l'aripazine pour :

- édoxaban, rivaroxaban, dabigatran et héparines
- rivaroxaban, apixaban, dabigatran, argatroban et héparines
- rivaroxaban, dabigatran et héparines
- apixaban et édoxaban



Effet d'un bolus intraveineux d'aripazine (25 et 300 mg) sur l'effet anticoagulant observé après administration d'une dose unique de 60 mg d'édoxaban chez 80 volontaires sains (d'après [13]).

Figure 3C. Neutralisation des AOD par aripazine.

Ansell et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. N Engl J Med 2014

Table 1 Baseline characteristics of geriatric patients with traumatic intracranial hemorrhage after a fall

Variable	DOAC (n = 56)	VKA (n = 431)	No OAC (n = 1237)	P value	% Missing
Median age (IQR)	83 [75–88]	83 [77–87]	81 [74–88]	0.204	0.0
% Female	40.4%	45.5%	51.3%	0.064	0.0
Median CCI (IQR)	4 [4–5]	5 [4–5]	4 [3–5]	< 0.0005	0.0
Charlson comorbidity index				–	0.0
0–1	0.0%	0.0%	0.1%	–	–
2–3	23.1%	14.1%	25.6%	–	–
4	38.5%	34.0	34.4%	–	–
> 4	38.5%	51.9%	39.9%	–	–
Transferred from outside hospital	61.5%	61.7%	63.4%	0.823	0.0
Pulse, mean (SD)	83 (18)	81 (19)	80 (16)	0.351	1.7
Systolic blood pressure, mean (SD)	146 (27)	147 (28)	154 (30)	< 0.005	1.5
Respiratory rate, mean (SD)	18 (2)	18 (2)	18 (2)	0.607	8.1
Temperature in Celsius, mean (SD)	36.4 (0.5)	36.5 (0.5)	36.5 (0.5)	0.557	17.6
Glasgow coma scale—total, median (IQR)	15 [14–15]	15 [14–15]	15 [14–15]	0.117	1.8
Eye	4 [4–4]	4 [4–4]	4 [4–4]	–	–
Motor	6 [6–6]	6 [6–6]	6 [6–6]	–	–
Verbal	5 [4–5]	5 [4–5]	5 [4–5]	–	–
TBI severity				0.117	1.7
Mild (GCS 13–15)	94.1%	82.4%	81.4%	–	–
Moderate GCS (8–12)	5.9%	6.0%	6.0%	–	–
Severe (GCS < 8)	0.0%	11.7%	12.5%	–	–
INR	1.3 [1.1–1.4]	1.8 [1.3–2.5]	1.0 [1.0–1.1]	< 0.0005	19.3
Platelet count in k/uL, median [IQR]	211 (99)	193 (82)	207 (73)	0.047	29.2
Hemoglobin on admission in g/dL, mean (SD)	12.1 (1.9)	11.5 (2.0)	12.2 (1.9)	< 0.0005	33.1
% Alcohol intoxication above legal limits*	3.9%	3.5%			

European Journal of Trauma and Emergency Surgery (2022) 48:4297–4304
<https://doi.org/10.1007/s00068-022-01938-7>

ORIGINAL ARTICLE



Treatment and outcomes of anticoagulated geriatric trauma patients with traumatic intracranial hemorrhage after falls

Charlie J. Nederpelt^{1,2} · Leon Naar² · Karien Meier² · Suzanne F. M. van Wijck³ · Pieta Krijnen¹ · George C. Velmahos² · Haytham M. A. Kaafarani² · Martin G. Rosenthal² · Inger B. Schipper¹

Table 3 Treatment and outcomes of geriatric patients with traumatic intracranial hemorrhage after a fall

Variable	DOAC (<i>n</i> = 56)	VKA (<i>n</i> =431)	No. OAC (<i>n</i> = 1237)	<i>P</i> value	% Missing
Anticoagulant-specific reversal agents	28.9%	60.4%	0.0%	< 0.005	0.0
Vitamin K	13.5%	60.4%	0.0%	< 0.005	0.0
Andexanet alfa	15.4%	0.0%	0.0%	< 0.005	0.0
Idarucizumab	5.8%	0.0%	0.0%	< 0.005	0.0
Neurosurgical intervention	17.3%	13.0%	9.5%	0.046	0.0
Decompressive craniotomy	9.6%	7.7%	5.1%	0.092	0.0
Burr holes	3.9%	4.0%	3.3%	0.825	0.0
Bolt/monitor placement	0.0%	1.9%	2.3%	0.477	0.0
Extraventricular drain placement	5.8%	1.3%	0.8%	0.003	0.0
ICU admission	39.3%	47.1%	26.9%	0.004	0.0
ICU length of stay (Days)	3 [1–4]	3 [1–6]	3 [1–5]	0.830	0.0
Mechanical ventilation assistance	5.8%	3.8%	5.1%	0.540	0.0
Ventilation duration (days)	2 [1–3]	2 [1–5]	2 [1–4]	0.942	0.0
Total hospital length of stay (Days)	4 [3–8]	5 [3–9]	5 [3–8]	0.148	0.0
In-hospital mortality or hospice	11.5%	25.0%	18.2%	0.006	0.0
Mortality at day 3	1.9%	10.9%	8.8%	0.088	0.0
Discharge to inpatient rehabilitation	23.9%	44.3%	36.8%	0.010	0.0

DOAC direct oral anticoagulant, VKA vitamin K antagonist, OAC oral anticoagulant, ICU intensive care unit, IQR interquartile range

Antidotes et anticoagulants oraux directs : développement et stratégies d'utilisation actuelles et futures

Antidotes and direct oral anticoagulants: drug development, and current and future use strategies

P. Mismetti^{1,4}, E. Ollier^{1,5}, F. Bellet³, X. Delavenne^{1,2,5}

- en cas d'accident hémorragique grave :
 - geste d'hémostase,
 - compensation des pertes sanguines avec notamment apport de facteur de coagulation,
 - antidote spécifique ± ajusté (dose/durée) sur les concentrations plasmatiques en AOD ;

Tableau. AOD et antidotes disponibles et en développement.

Antidotes pharmacodynamiques : modification de l'hémostase		
Apport de facteurs de la coagulation	Concentré de complexe prothrombinique FEIBA® (<i>Factor Eight Inhibitor Bypassing Agents</i>) Facteur VIIa recombinant	
Antifibrinolytiques	Acide tranexamique	
Antidotes pharmacocinétiques : réduction concentration plasmatique en AOD		
Antidotes non spécifiques	Épuration extrarénale Charbon activé	
Antidotes spécifiques des anticoagulants	Idarucizumab	→ dabigatran
	Andexanet alfa	→ xabans
		→ HBPM
		→ fondaparinux
Aripazine	→ gabigatran et xabans → HNF, HBPM → fondaparinux → argatroban	

Xabans : apixaban, édoxaban, rivaroxaban ; HBPM : héparines de bas poids moléculaire ; HNF : héparines non fractionnées.