



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Gestion péri-opératoire des anticoagulants : vers de nouvelles recommandations ?

Perioperative management of anticoagulants: towards new guidelines?

P. Albaladejo

Pôle anesthésie réanimation, CHU de Grenoble, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 09, France

MOTS CLÉS

Médecine péri-
opératoire ;
Antithrombotiques ;
Saignement ;
Chirurgie ;
Urgence ;
Interruption
de traitement

Résumé

La principale préoccupation de l'évaluation préopératoire d'un patient porteur d'une fibrillation atriale est la gestion péri-opératoire des anticoagulants. Les patients recevant des anticoagulants oraux directs (AOD) au long cours seront exposés à la chirurgie, qu'elle soit élective ou urgente. En l'absence d'expérience avec ces médicaments, il n'est pas possible de faire des recommandations de niveau élevé, mais seulement des propositions prudentes prenant en compte le risque hémorragique lié à l'action anticoagulante de ces médicaments. Le maintien péri-opératoire des AOD augmente le risque de saignement, il n'existe pas d'antidotes validés par la clinique à ce jour, des tests d'hémostase simple mesurant spécifiquement leur action ou leur concentration ne sont pas disponibles partout, leur pharmacocinétique est variable selon les patients. Pour des gestes invasifs à faible risque hémorragique, une courte fenêtre de 48 heures (dernière administration, 24 heures avant la chirurgie, reprise le lendemain) est proposée. Pour des procédures à risque hémorragique modéré ou élevé, une interruption des AOD de 5 jours avant la chirurgie pour assurer une complète élimination chez tous les patients est proposée. En urgence, le geste invasif doit être retardé le plus possible (au minimum une à deux demi-vies) et des agents hémostatiques non spécifiques comme les concentrés de complexes prothrombiques (non activés ou activés) peuvent être administrés si le saignement ne peut être stoppé par les moyens habituels. Les recommandations ne pourront évoluer que lorsque des données pertinentes sur la prévention du risque péri-opératoire et le traitement du saignement seront disponibles.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Correspondance.

Adresse e-mail : palbaladejo@chu-grenoble.fr (P. Albaladejo).

KEYWORDS

Perioperative medicine;
Antithrombotics;
Bleeding;
Surgery;
Emergency;
Drug interruption

Summary

The main and most important issue with patients with atrial fibrillation in the event of an invasive procedure is the management of antithrombotic treatment. Patients receiving long-term treatment with direct oral anticoagulants (DOA) are likely to be exposed to elective or emergency surgery or invasive procedures. Owing to the present lack of experience in such conditions, we cannot make strong recommendations, but only propose perioperative management for optimal safety regarding the risk of bleeding and thrombosis. DOAs may increase surgical bleeding, they have no validated antagonists, they cannot be monitored by simple standardized laboratory assays and their pharmacokinetics vary significantly between patients. Although DOAs differ in many respects, the proposals in the perioperative setting need not be specific to each. For procedures with low haemorrhagic risk, a therapeutic window of 48 hours (last administration 24 hours before surgery, restart 24 hours after) is proposed. For procedures with medium or high haemorrhagic risk, we suggest stopping DOAs 5 days before surgery to ensure complete elimination in all patients. In an emergency setting, the procedure should be postponed for as long as possible (minimum 1-2 half-lives) and non-specific haemostatic agents, such as (activated or non-activated) prothrombin complex concentrates should be given if bleeding cannot be stopped by usual means. Guidelines will evolve and be implemented as soon as data regarding prevention and treatment of bleeding (antidotes) are available. © 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

AOD :	Anticoagulants oraux directs
AVK :	Anti-vitamine K
ATCD :	Antécédents
CCP :	Concentrés de complexe prothrombinique
HAS :	Haute Autorité de Santé
INR :	International normalized ratio
RCP :	Résumés des caractéristiques des produits
TT :	Temps de thrombine

Introduction

La gestion des patients traités par antithrombotiques exposés à la chirurgie ou à la réalisation de gestes invasifs est une pratique fréquente, coûteuse, risquée et fondée sur une littérature pauvre [1]. La gestion des antithrombotiques lors de la réalisation d'un geste invasif est associée à un risque d'événements thrombotiques (lié à la pathologie médicale pour laquelle l'antithrombotique est indiqué) et un risque hémorragique (lié au geste invasif à réaliser). Dans ce contexte, la décision d'interrompre ou de maintenir le traitement antithrombotique repose sur une estimation empirique de ces risques. Cette situation exceptionnelle de balance « risque/risque » a des déterminants communs quels que soient l'antithrombotique, son indication médicale et le type de chirurgie (Fig. 1).

Pourquoi les recommandations dans ce domaine sont-elles de faible niveau de preuve ? La gestion péri-opératoire des antithrombotiques couvre des situations médicales très diverses

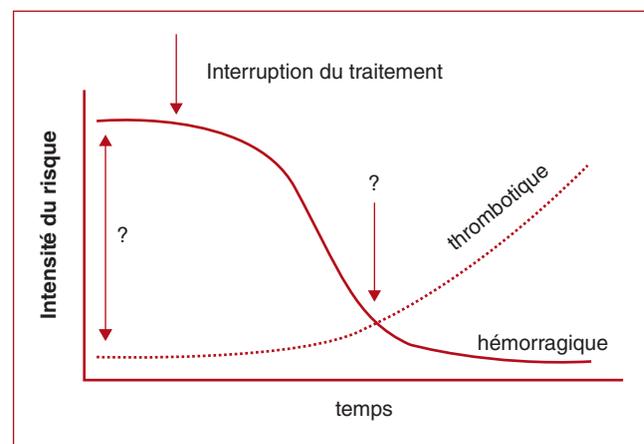


Figure 1. Modèle de gestion péri-opératoire des antithrombotiques.

(fibrillation atriale, valves cardiaques mécaniques, maladie thromboembolique veineuse, cardiopathie ischémique) pour des gestes invasifs pour lesquels les risques de saignement et leurs conséquences sont extrêmement variables (cataracte, endoscopie digestive, arthroplastie, neurochirurgie, etc.) chez des patients traités par différentes combinaisons d'antithrombotiques. Ainsi, la littérature médicale regorge d'études volontiers observationnelles focalisées soit sur un groupe de patients ayant une pathologie particulière (patients stentés opérés) [2], soit un groupe avec une chirurgie particulière, dans lequel un groupe spécifique sera étudié (cataracte sous AVK) [3], soit un groupe plus large de patients traités par un antithrombotique spécifique. Il existe quelques études randomisées qui testent l'efficacité et la sécurité d'une stratégie d'arrêt de maintien et/ou de substitution des médicaments

antithrombotiques. En général, leurs effectifs sont réduits (par défaut de recrutement) et elles sont difficilement lisibles et transposables dans la pratique [4].

Ainsi, lorsqu'il s'agit de rédiger des référentiels cliniques sur ce sujet, les experts ont deux choix : soit faire un travail rigoureux de « médecine factuelle », auquel cas il n'y aura pas de recommandations sur de nombreux points, ou les recommandations seront de niveau de preuve très faible ; soit faire des recommandations coûte que coûte, des suggestions, voire des propositions, parce qu'il y a une impérieuse nécessité de proposer des stratégies applicables et pragmatiques pour ces situations fréquentes.

L'arrivée des anticoagulants directs oraux a eu des conséquences singulières pour le cas particulier de la chirurgie. Alors que l'absence de dosage (test d'hémostase et/ou mesure de concentration) est considérée comme un avantage, cela devient un inconvénient lorsqu'il s'agit de garantir l'absence d'effet anticoagulant pour réaliser des gestes à haut risque hémorragique. Ceci est d'autant plus gênant que l'absence de stratégie de réversion de l'activité anticoagulante (antidotes ou agents hémostatiques) compromet les ajustements ou les corrections qui peuvent être nécessaires au cours ou au décours d'une intervention.

Quelle fréquence ?

Le GIHP (Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire) et le GEHT (Groupe d'études de l'hémostase et de la thrombose) ont proposé des solutions pragmatiques pour la chirurgie programmée ou urgente chez les patients traités par les AOD au long cours [5-8]. Pourquoi ne pas avoir attendu d'avoir plus de données ? Parce que la probabilité pour un patient porteur d'une fibrillation atriale (FA) de nécessiter une interruption du traitement pour un geste invasif est importante. Le nombre d'actes d'anesthésie pour des gestes invasifs réalisés en France est d'environ neuf millions par an. Le nombre de patients porteurs d'une FA est d'environ 750 000 en France. La proportion de ceux traités par AVK et devant subir une chirurgie ou un geste invasif est estimée à environ 10 % par an [9]. Dans l'étude RELY qui a compté 18 000 patients suivis pendant 2 ans, 4 591 ont eu 7 637 gestes invasifs (au sens large, y compris cardiologie interventionnelle et extractions dentaires) [10,11].

Quelles complications ?

L'arrêt, le maintien ou la substitution d'un médicament antithrombotique sont associés à un taux relativement important de complications. En effet, le constat a été fait qu'un acte invasif réalisé chez un patient traité par AVK est associé à une fréquence de complications dix fois plus élevée que celle observée sur une population contrôle [1]. Ce surrisque peut être expliqué par la nature inflammatoire de l'acte chirurgical, on peut aussi faire l'hypothèse qu'une modification de l'anticoagulation peut par elle-même expliquer une partie de ce surrisque.

Chez les patients en FA permanente, le taux d'événements thromboemboliques péri-opératoires est estimé à

0,57 % (IC 95 % : 0,26-1,1), uniquement pour la période péri-opératoire précoce [12]. Les événements thromboemboliques ne sont pas les seuls événements cardiovasculaires qui peuvent se produire en postopératoire. Les événements coronaires, rythmiques ou les défaillances cardiaques constituent la majorité des événements observés en péri-opératoire. Dans une base de données administratives de 38 047 patients, S. Van Diepen et al. [13] ont observé une mortalité associée à une chirurgie chez 8 000 patients porteurs d'une FA ayant nécessité une hospitalisation de l'ordre de 6,4 %.

La justification d'une gestion raisonnée préopératoire des médicaments antithrombotiques vient naturellement de la nécessité de prévenir les complications hémorragiques chirurgicales. La difficulté d'évaluer ces complications de façon univoque vient de la très grande hétérogénéité des situations hémorragiques chirurgicales. Il existe peu de résultats spécifiques aux patients atteints de FA [1]. Une étude hospitalière a mis en évidence que le risque hémorragique (hors contexte chirurgical) diffère selon le traitement antithrombotique utilisé [14]. En dehors du contexte médical, il apparaît que l'utilisation de critères de jugement du risque hémorragique par des scores tels que TIMI ou GUSTO est difficilement transposable à l'ensemble des situations chirurgicales [15]. En effet, ils définissent des événements hémorragiques dans le cadre de la surveillance des antithrombotiques dans un contexte médical strict et ne prennent pas en compte le surrisque lié à la chirurgie. Il est donc nécessaire d'utiliser des critères tels que ceux de l'*International Society of Thrombosis and Haemostasis* ou de l'*International Surgical Thrombosis Forum*, développés pour l'évaluation du risque hémorragique associé à la thromboprophylaxie pharmacologique postopératoire [16]. Dans la gestion péri-opératoire des AVK, le taux d'événements hémorragiques majeurs et/ou mineurs est de l'ordre de 2 à 10 % respectivement [17].

Pour illustrer les contraintes liées à la réalisation d'un référentiel sur la gestion péri-opératoire d'un antithrombotique, les paragraphes suivants vont décrire brièvement les raisonnements et les cheminements qui ont sous-tendu la rédaction de référentiels sur la gestion péri-opératoire des AVK et des AOD.

Prise en charge péri-opératoire d'un patient présentant une fibrillation atriale en préopératoire d'une chirurgie ou d'un geste invasif programmés

L'évaluation préopératoire d'un patient présentant une FA pour une chirurgie programmée repose sur la recherche d'une cardiopathie associée (valvulaire, ischémique, hypertensive) et d'antécédents d'infarctus cérébraux ou systémiques. En pratique, tous les éléments permettant de définir le risque cardiovasculaire et thrombotique péri-opératoire.

Patient traité par AVK

La première constatation est qu'il existe un certain nombre de gestes qui peuvent être réalisés sous anticoagulants comme

les cures de cataractes, certaines endoscopies digestives ou urologiques. Il faut noter que la notion de risque hémorragique faible, intermédiaire ou élevé a peu de sens. En effet, dans le cas des patients traités par antithrombotique, il serait plus judicieux de se baser sur l'acceptabilité du risque. Par exemple, dans l'étude PEP, le volume de concentrés globulaires était plus élevé dans le groupe traité par aspirine par rapport au groupe contrôle (+ 50 ml !) chez les patients opérés d'une fracture du col du fémur [18]. Ce surrisque peut être considéré comme acceptable. Ainsi, la Haute Autorité de Santé (HAS) a récemment produit un référentiel où les gestes invasifs sont classés en gestes réalisables ou non, chez les patients traités où aspirine ou thiénopyridines sont maintenus, c'est-à-dire en considérant que le risque est acceptable ou non [19].

En revanche, dans les interventions à risque hémorragique, il est nécessaire d'interrompre toute anticoagulation. Pour atteindre un seuil hémostatique acceptable (INR < 1,5), il est utile d'attendre environ 4 à 5 jours après l'arrêt des AVK. Chez les patients à risque thromboembolique élevé (dans le groupe fibrillation atriale : ATCD d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique), il faut substituer les AVK par des agents ayant une demi-vie plus courte, mais à doses curatives, comme les héparines de bas poids moléculaires. Dans la majorité des cas, il n'est pas nécessaire de substituer les AVK lorsqu'ils sont interrompus. Ces stratégies sont maintenant bien codifiées

dans des recommandations pour la pratique clinique [20], mais sont discutables sur de nombreux points : Pourquoi deux classes de risque (antécédents thromboemboliques ou non) et pas la classification CHADS₂ ou autre ? Pourquoi imposer pour tous les patients une substitution par un traitement à dose curative ? Des choix pragmatiques ont été faits pour simplifier les stratégies et les rendre lisibles par tous (cardiologues, anesthésistes, chirurgiens).

Patient traité par dabigatran, rivaroxaban ou apixaban

La stratégie voulue par le GIHP et le GEHT a été de favoriser dans un premier temps la sécurité liée au risque hémorragique en prenant en compte trois points : l'absence de dosage standardisé et disponible (du moins au moment de la rédaction) ; des demi-vies courtes, certes, mais avec une grande variabilité pharmacocinétique ; et l'absence de stratégies de réversion [7,8].

Dans l'indication « prévention secondaire des AVC et embolies systémiques chez les patients présentant une fibrillation atriale », quatre AOD ont été évalués et comparés aux AVK pendant près de 2 ans. Le dabigatran à deux doses dans l'étude RELY [10], le rivaroxaban à deux doses dans l'étude ROCKET-AF [21], l'apixaban dans l'étude ARISTOTLE [22] et l'édoxaban dans l'étude ENGAGE AF [23].

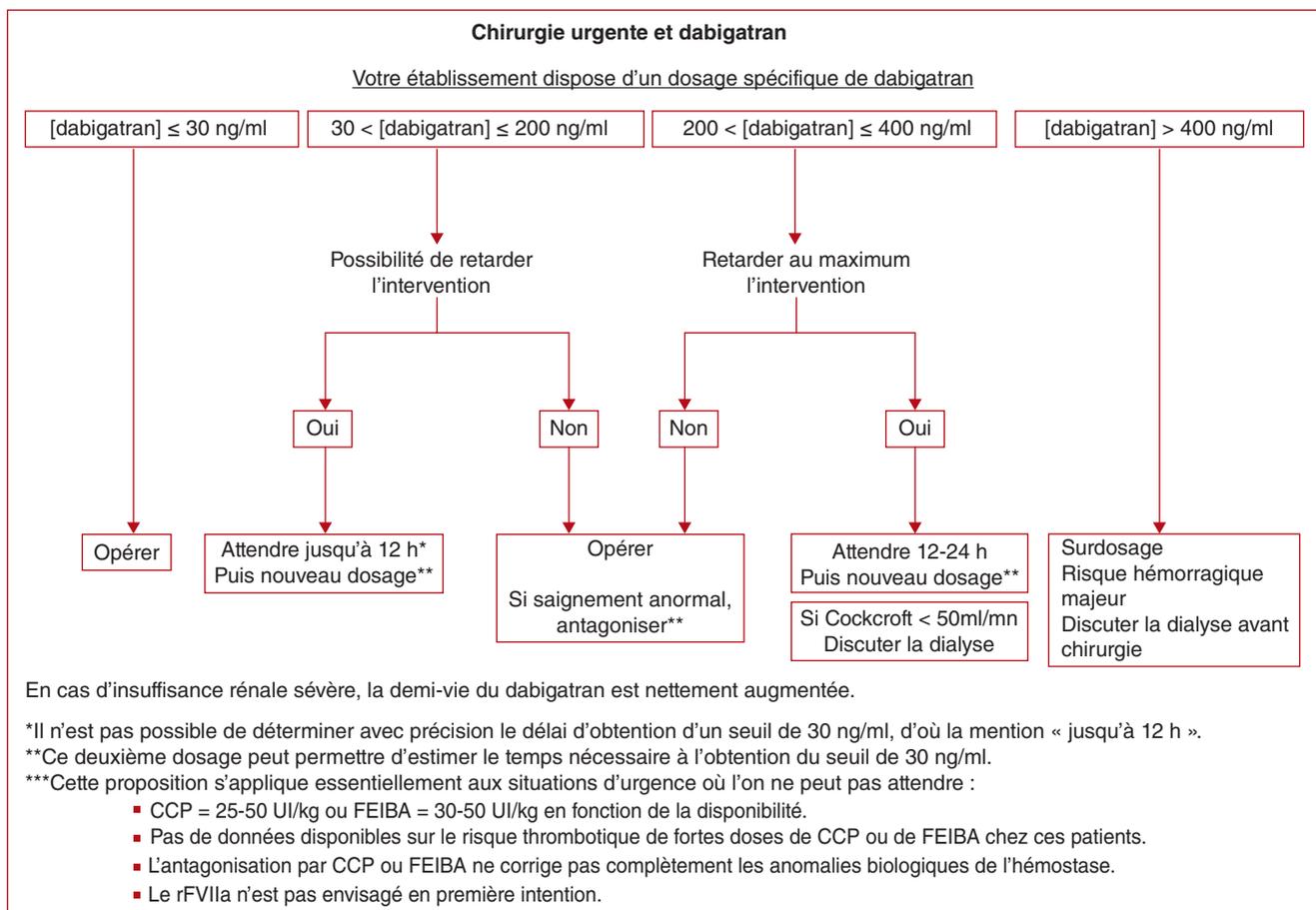


Figure 2. Chirurgie urgente sous dabigatran avec dosage spécifique disponible (d'après [6]).

Ces anticoagulants oraux ont été développés sans contrôle biologique et sans ajustement de dose (sauf insuffisance rénale pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban), ce qui leur confère un avantage de commodité important sur les AVK. Pour autant, l'incidence des hémorragies spontanées qualifiées de « majeures » au cours des essais reste significative. Dans RELY (les deux dosages confondus), 697 hémorragies majeures dont 315 gastro-intestinales et 63 intracrâniennes ont été rapportées. Dans ROCKET-AF, 395 hémorragies majeures dont 55 intracrâniennes ont été observées. Dans ARISTOTLE, 327 hémorragies majeures dont 52 intracrâniennes ont été rapportées.

Ainsi, le risque hémorragique aux doses recommandées doit être considéré comme significatif et pris en compte en cas de chirurgie ou d'acte invasif.

L'analyse précise des dossiers de patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste interventionnel n'est pas disponible dans les études de phase III. Dans l'étude RELY, 4 615 patients ont bénéficié d'un geste interventionnel [11]. Dans 30 % des cas, il s'agissait de gestes d'imagerie, dans 14 % de pose de stimulateurs implantables, dans 13 % de soins dentaires. Dans cette série, il n'a pas été observé de surcroît de saignements ou de réinterventions chez les patients traités par dabigatran [24]. Néanmoins, il n'existe pas de données précises concernant la gestion de ces médicaments.

Contrairement aux AVK qui peuvent être antagonisés par les concentrés de complexes prothrombiques (CCP, apportant les facteurs II, VII, IX et X, dépendants de la vitamine K) et la vitamine K, les anticoagulants oraux directs n'ont pas d'antidote spécifique. En pratique, la sécurité de l'acte chirurgical ou invasif programmé repose essentiellement

sur la clairance naturelle de l'anticoagulant après suspension préopératoire du traitement.

La variabilité pharmacocinétique interindividuelle des AOD est importante. En effet, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de ces médicaments sont gouvernés par de nombreuses variables : fonction hépatique et/ou rénale, sexe, poids, âge, interférences médicamenteuses. Par conséquent, pour un patient donné, la concentration résiduelle après un délai d'arrêt connu du traitement ne peut être fidèlement calculée à partir des valeurs moyennes de la pharmacocinétique dans la population cible. En effet, des coefficients de variation supérieurs à 50 % ont été observés dans différentes études de phase II.

Les anticoagulants oraux directs ne peuvent pas être surveillés par un test biologique simple. Aux doses pharmacologiques, ces médicaments ont des effets sur les tests de coagulation de routine (temps de Quick, temps de céphaline avec activateur). La sensibilité de ces tests varie avec les réactifs utilisés. L'*International normalized ratio* (INR) réalisé en pratique courante est standardisé pour mesurer l'effet des AVK, mais il ne l'est pas pour celui des anticoagulants oraux. En particulier, les seuils de sécurité d'INR validés pour les AVK (INR < 1,5) ne s'appliquent pas aux anticoagulants oraux directs. L'expression en INR, même standardisé, ne doit donc pas être utilisée, pour éviter toute confusion.

Des tests standardisés adaptés, dérivés du temps de thrombine ou d'écarine, et des tests chromogéniques anti-Xa sont maintenant disponibles pour mesurer la concentration plasmatique des anticoagulants oraux directs. Cependant, l'interprétation et l'utilisation des résultats d'un test

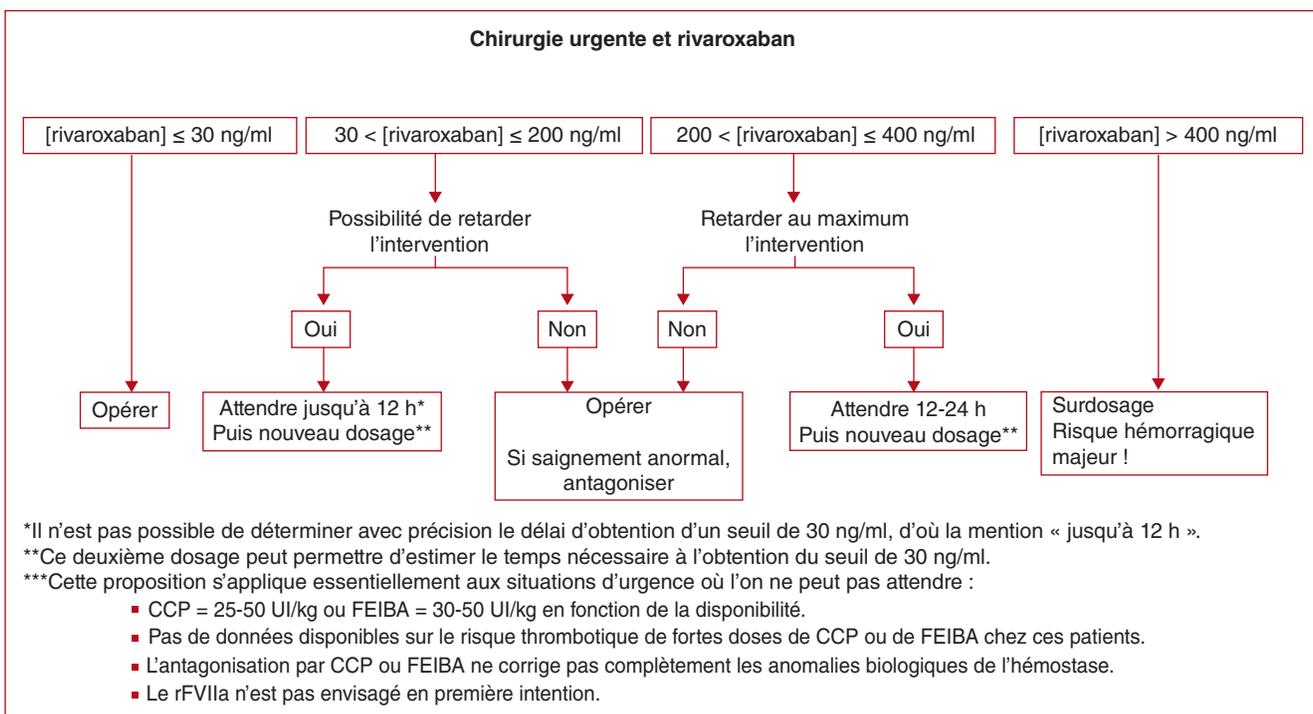


Figure 3. Chirurgie urgente sous rivaroxaban avec dosage spécifique disponible (d'après [6]).

biologique, quel qu'il soit, impliquent d'avoir pu définir un seuil de sécurité. Or, l'objectif de sécurité à atteindre pour les anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie ou d'acte invasif n'est pas connu.

Une fois de plus, l'option pragmatique choisie par les experts a été de considérer que, jusqu'à plus amples informations, il n'y a pas de distinction à faire entre les médicaments (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) relatifs à la gestion péri-opératoire [8].

Concernant les gestes qui n'auraient pas justifié un arrêt des AVK et du fait de l'absence d'agents de réversion, il est proposé de réaliser une courte fenêtre thérapeutique selon les modalités suivantes : arrêt de la prise du médicament 24 heures avant le geste et reprise 24 heures après celui-ci. Une monothérapie par aspirine associée ne modifie pas cette proposition.

Concernant les chirurgies ou actes invasifs programmés à risque hémorragique inacceptables sous anticoagulants, un arrêt du traitement à J5 (dernière prise le soir), pour une intervention prévue à J0, est proposé de façon empirique. Cette attitude est dictée d'une part par l'absence de stratégie de réversion codifiée et d'autre part par le souci d'assurer à tous les patients l'obtention d'un seuil de sécurité hémostatique. Cette attitude proposée par les experts est très conservatrice. En effet, la clairance de ces médicaments permet très certainement de passer au-dessous du seuil hémostatique dans la majorité des cas. Néanmoins, l'identification de ces patients par des critères simples (âge,

poids, taille, fonction rénale) ne permet pas de le garantir en l'absence de test d'hémostase et d'agents réversants.

Le temps de thrombine (TT) et les tests chromogéniques anti-Xa configurés et calibrés pour la mesure des héparines étant respectivement très sensibles à l'effet des anti-IIa et des anti-Xa oraux directs, un temps de thrombine identique au témoin ou une activité anti-Xa < 0,1 U/ml permettent, si nécessaire, d'affirmer que cet objectif a été atteint. Là encore, certains de ces tests ne sont pas disponibles partout, tout le temps.

Prise en charge péri-opératoire d'un patient présentant une fibrillation atriale en préopératoire d'une chirurgie ou d'un geste invasif urgents

Chez les patients traités par AVK, la stratégie est relativement bien codifiée. Elle repose sur un arrêt simple et le contrôle de l'INR – si le geste permet d'attendre –, de l'administration de vitamine K (5 à 10 mg) ou de l'utilisation de concentrés de complexes prothrombiniques si la réalisation du geste ne peut être retardée [20]. Cette stratégie repose sur des données pharmacologiques et de sécurité des agents hémostatiques [25]. Il n'existe pas de données solides confortant cette stratégie. L'utilisation

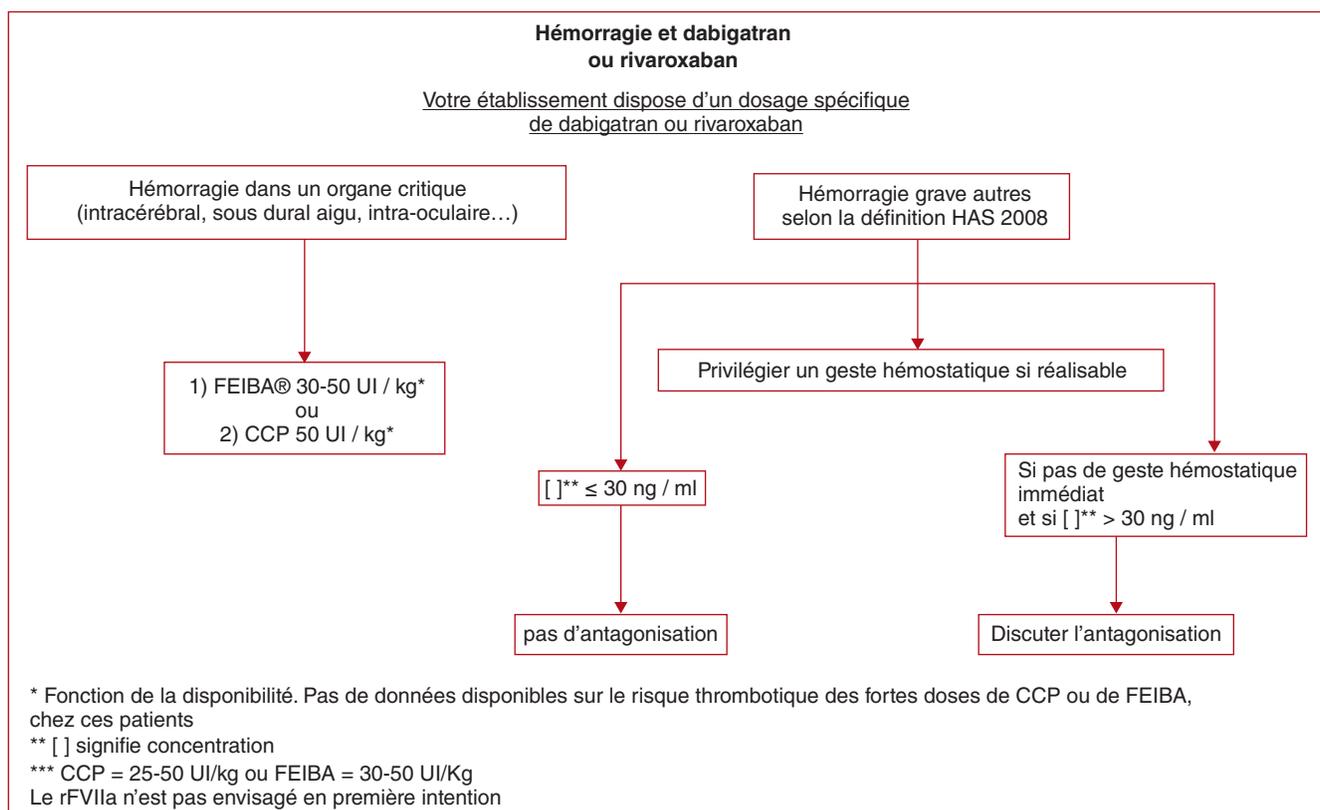


Figure 4. Gestion d'une hémorragie survenant sous dabigatran ou rivaroxaban (d'après [6]).

des PPSB a d'ailleurs encore été comparée au plasma dans une étude très récente pour montrer que cette stratégie est efficace et sûre [26].

Patient traité pour une fibrillation atriale par dabigatran ou rivaroxaban

Au moment de la commercialisation du dabigatran et du rivaroxaban, les règles de prise en charge des patients dans le cadre de l'urgence n'étaient pas établies. Les résumés des caractéristiques des produits (RCP) ne donnent aucune indication en dehors des précautions d'usage et de la nécessité de repousser au maximum les gestes d'urgence. Il existe peu de données concernant la prise en charge péri-opératoire avec le dabigatran et le rivaroxaban, et *a fortiori* la prise en charge en urgence. Dans l'étude de J. Healey et al. [11], qui décrit la prise en charge de patients traités par dabigatran dans l'essai RELY et ayant bénéficié d'un geste invasif, la chirurgie urgente représentait 7,8 % de l'ensemble des chirurgies. Il n'y avait pas de différence significative pour les saignements majeurs entre les groupes traités par dabigatran ou AVK. En revanche, il n'y a aucune indication précise des modalités de gestion des médicaments (délais, administration de médicaments procoagulants). Concernant le rivaroxaban, il n'existe pas, à ce jour, de description des patients de l'étude ROCKET-AF ayant bénéficié d'une chirurgie urgente.

En l'absence d'antidote spécifique, on peut empiriquement proposer de tenter de contrecarrer l'effet anticoagulant des AOD à l'aide de médicaments procoagulants (CCP, FEIBA, rFVIIa). L'analyse de leur efficacité potentielle repose sur des données expérimentales animales, ou *in vivo/ex vivo* chez le volontaire sain, et sur quelques cas cliniques ponctuels. Lorsqu'elle a été rapportée, les doses utilisées étaient généralement supérieures (50 U/kg) à celles utilisées pour antagoniser l'effet des AVK. Dans ce cadre, nous disposons de données de sécurité pour des doses permettant d'inhiber l'action des AVK. La fréquence des complications thrombotiques associées (non nécessairement imputables) à l'administration de CCP (quatre facteurs) pour inhiber l'action des AVK est faible (1,8 %). La survenue de ces complications thrombotiques est volontiers associée à l'administration de doses élevées (> 50 U/kg) ou au traitement de patients présentant une hépatopathie sévère.

L'effet de FEIBA est évoqué, avec des doses de 30 à 50 U/kg, soit deux fois moindre que celles utilisées dans l'hémophilie. Nous ne disposons pas de données sur la sécurité d'utilisation du FEIBA dans la population ciblée, c'est-à-dire des patients présentant des facteurs de risque thrombotiques.

Il semble que le rFVIIa, dans des modèles animaux expérimentaux, soit peu efficace pour inhiber l'effet anticoagulant des deux médicaments dabigatran et rivaroxaban.

Ces derniers ne modifient pas l'élimination du médicament. L'utilisation de ces médicaments prohémostatiques

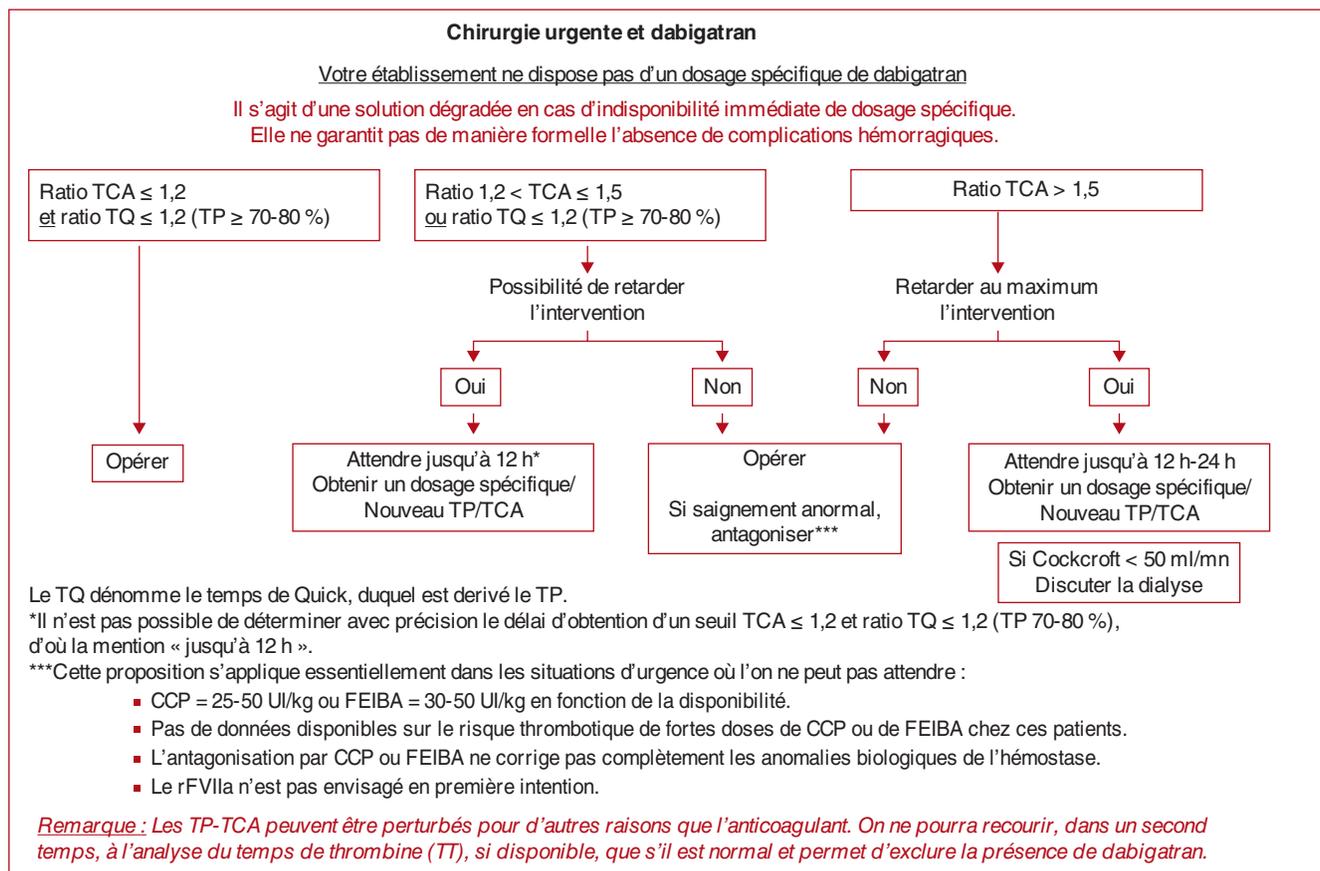


Figure 5. Analyse du TCA et du temps de Quick pour le dabigatran et le rivaroxaban (d'après [6]).

ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase induite par les AOD. Enfin, ni l'efficacité, ni la sécurité, ni les conditions d'utilisation (doses, rythme, surveillance biologique) de ces médicaments dans cette indication ne sont précisément connues. Il n'existe notamment pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP et de FEIBA chez ces patients.

Comme nous l'avons vu précédemment, il n'y a pas, pour le moment, de seuil hémostatique reposant sur un test biologique. Le GIHP a publié très récemment un algorithme prenant en compte les résultats des tests spécifiques pour proposer une stratégie de prise en charge des patients devant bénéficier d'une chirurgie urgente [6,7]. En résumé (Fig. 2-5), si la concentration de rivaroxaban ou de dabigatran est inférieure à 30 ng/ml, le patient peut être opéré. Si elle est comprise entre 30 et 200 ng/ml, il est souhaitable d'attendre 12 heures et de refaire un dosage. Entre 200 et 400 ng/ml, il est recommandé d'attendre 24 heures, sauf chez le patient traité par dabigatran et insuffisant rénal (Cl créat < 50 ml/mn selon Cockcroft et Gault), pour lequel on peut être amené dans de rares cas à discuter d'une dialyse. Au-delà de 400 ng/ml, il n'est pas possible de faire de propositions en dehors d'un arrêt prolongé du médicament (Fig. 2 et 3). Malgré ces précautions, si une hémorragie attribuable aux AOD se produit, il peut être envisagé de réverser leur action anticoagulante. Il est proposé d'administrer des CCP à la dose de 25 à 50 UI/kg ou du FEIBA à la dose de 30 à 50 UI/kg, sachant qu'il n'existe aucun recul sur la sécurité de ces médicaments (en particulier le FEIBA), à ces doses, chez ces patients (Fig. 4).

Si les tests spécifiques ne sont pas disponibles, une proposition dégradée à très dégradée reposant sur l'analyse du TCA et du temps de Quick est proposée pour le dabigatran et le rivaroxaban (Fig. 5 et 6) mais pas pour l'apixaban ou l'édoxaban.

Comment faire évoluer ces référentiels ?

Tous les référentiels sur la gestion péri-opératoire des antithrombotiques (AVK, antiplaquettaires, anti-IIa et anti-Xa) sont discutables, voire très discutables, et doivent évoluer. Or, actuellement, les données sont insuffisantes pour le faire, et ce dans tous les domaines. Concernant les anticoagulants les plus récents, les tests de dosages ne sont disponibles, certes, ni partout ni tout le temps. Aucune des stratégies de réversion n'est correctement évaluée aussi bien en termes d'efficacité que de sécurité. Des antidotes spécifiques sont en cours d'évaluation (pour le dabigatran [27] et pour les -xabans [28]). Les stratégies de prise en charge péri-opératoire dans les études pivots ne sont toujours pas disponibles pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban.

Des observatoires sont ouverts partout dans le monde. En France, l'observatoire GIHP-Anticoagulants oraux directs inclut des patients traités par les AOD et devant bénéficier d'une chirurgie urgente, ou les patients hospitalisés pour saignement.

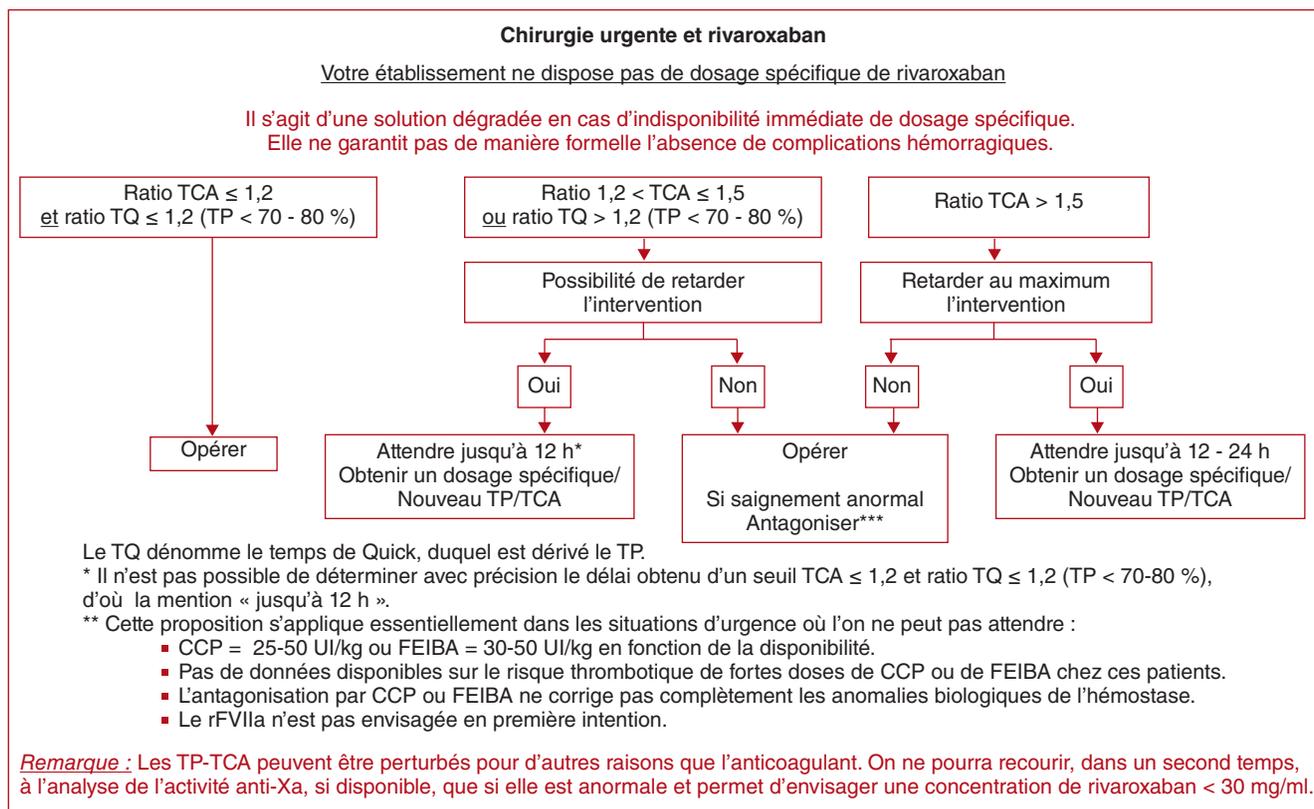


Figure 6. Chirurgie urgente sous rivaroxaban en l'absence de dosage spécifique (d'après [5]).

Conclusion

La chirurgie ou les actes invasifs ne sont pas des épiphénomènes chez les patients traités par des antithrombotiques, en particulier pour les patients porteurs d'une fibrillation atriale [13], et doivent être réalisés dans de bonnes conditions de sécurité pour les patients, « partout, tout le temps ». Concernant les anticoagulants les plus récents, les référentiels existants doivent évoluer, probablement vers un assouplissement. Dans l'attente de ces nouvelles données, nous disposons de consignes claires, pragmatiques, reproductibles et raisonnables.

Liens d'intérêts

P. Albaladejo : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Air Liquide). Interventions ponctuelles : activités de conseil (Bayer, BMS-Pfizer). Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi) et en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (BMS-Pfizer, Daiichi-Sankyo). Versements substantiels au budget d'une institution dont vous êtes responsable (CSL Behring, LFB, Octapharma).

Références

- [1] Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e326S-50S.
- [2] Albaladejo P, Marret E, Samama CM, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011;97:1566-72.
- [3] Passemard M, Koehrer P, Juniot A, et al. Maintenance of anticoagulant and antiplatelet agents for patients undergoing peribulbar anesthesia and vitreoretinal surgery. *Retina* 2012;32:1868-73.
- [4] Mantz J, Samama CM, Tubach F, et al. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth* 2011;107:899-910.
- [5] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:382-93.
- [6] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostasie périopératoire (GIHP) - mars 2013. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:691-700.
- [7] Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:669-76.
- [8] Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostasie périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostasie et la thrombose (GEHT). *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:645-50.
- [9] White RH, KS, Douketis J. Comparison of the 30 day incidence of ischemic stroke and bleeding after major surgery in patients with or without atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2007;5:O-M 035.
- [10] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- [11] Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.
- [12] Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299S-339S.
- [13] Van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, et al. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation* 2011;124:289-96.
- [14] Manzano-Fernandez S, Pastor FJ, Marin F, et al. Increased major bleeding complications related to triple antithrombotic therapy usage in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary artery stenting. *Chest* 2008;134:559-67.
- [15] Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials--proposal of a new classification. *Am J Cardiol* 2007;99:288-90.
- [16] Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
- [17] Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:63-9.
- [18] Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-302.
- [19] Santé HAS. Recommandation de bonne pratique 2012. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique en cas de geste endoscopique chez le coronarien. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/recommandations_antiagrégant_plaquettaire.pdf, 2012.
- [20] Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles : Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier, 2008.
- [21] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011;365:883-91.
- [22] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011;365:981-92.
- [23] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.

-
- [24] The risk of perioperative bleeding with warfarin compared to two doses of dabigatran: results from the RELY trial. *AHA* 2011.
- [25] Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106:429-38.
- [26] Sarode R, Milling TJ Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and Safety of a Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting with Major Bleeding: A Randomized, Plasma-Controlled, Phase IIIb Study. *Circulation* 2013;128:1234-43.
- [27] Schiele F, Van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-62.
- [28] Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;19:446-51.