

Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs : Propositions du GIHP

Dr Stéphanie Roulet

Service Anesthésie Réanimation II – CHU Bordeaux

Introduction

Les premières propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) sur la gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs (AOD) ont été écrites en 2011 pour la chirurgie programmée [1] et, en 2013, pour la chirurgie urgente et les complications hémorragiques majeures [2]. Il s'agissait alors d'intégrer, dans notre pratique quotidienne, la gestion de nouvelles molécules sur lesquelles on avait peu de recul.

Depuis, de nombreux éléments ont évolué : l'expérience dans la gestion des patients traités par AOD est plus grande, des essais randomisés et des études de cohorte ont été publiés dont certaines mettant en évidence que le relais des AVK ou des AOD par l'héparine augmentait le risque hémorragique sans diminuer le risque thrombotique des patients en fibrillation auriculaire [3], le développement et la mise sur le marché d'un anticorps monoclonal spécifique du dabigatran [4].

En septembre 2015, le GIHP a ainsi réactualisé ses propositions pour la gestion des AOD en chirurgie programmée [5] et, en septembre 2016, celles pour la prise en charge des gestes invasifs urgents et des hémorragies chez les patients recevant un AOD anti-IIa [6].

1. Pharmacologie des anticoagulants oraux directs

Le tableau I reprend les principales caractéristiques pharmacologiques des AOD.

Tableau I : Principales caractéristiques pharmacologiques des AOD (D'après Sié et al [1])

Molécule	Cible	Tmax (h)	Voie d'élimination et de métabolisme	T ½ d'élimination (fonction rénale normale)	Dialysable
Dabigatran (Pradaxa®)	anti-IIa	2	Fécal 20% Rénal 80%	14-17	Oui
Rivaroxaban (Xarelto®)	anti-Xa	2-4	Fécal 65% Rénal 33%	7-13	Non
Apixaban (Eliquis®)	anti-Xa	3-4	Fécal 75% Rénal 25%	8-15	Non
Edoxaban (Lixiana®)	anti-Xa	1-2	Principalement rénal	8-10	?

Les schémas posologiques dépendent de l'indication, de l'âge des patients, de la clairance de la créatinine calculée selon Cockcroft et Gault et des autres médicaments du patient (nombreuses interactions médicamenteuses, via la glycoprotéine P pour le dabigatran et le cytochrome P3A4 et la glycoprotéine P [7, 8].

2. Gestion des AOD en chirurgie programmée

Les propositions réactualisées du GIHP pour la gestion des AOD en chirurgie programmée répondent à plusieurs objectifs : limiter les relais préopératoires, réduire la durée d'arrêt préopératoire des AOD, tenir compte des caractéristiques pharmacocinétiques propres à chaque AOD (dabigatran et -xabans), préciser la place de la mesure des concentrations plasmatiques [5].

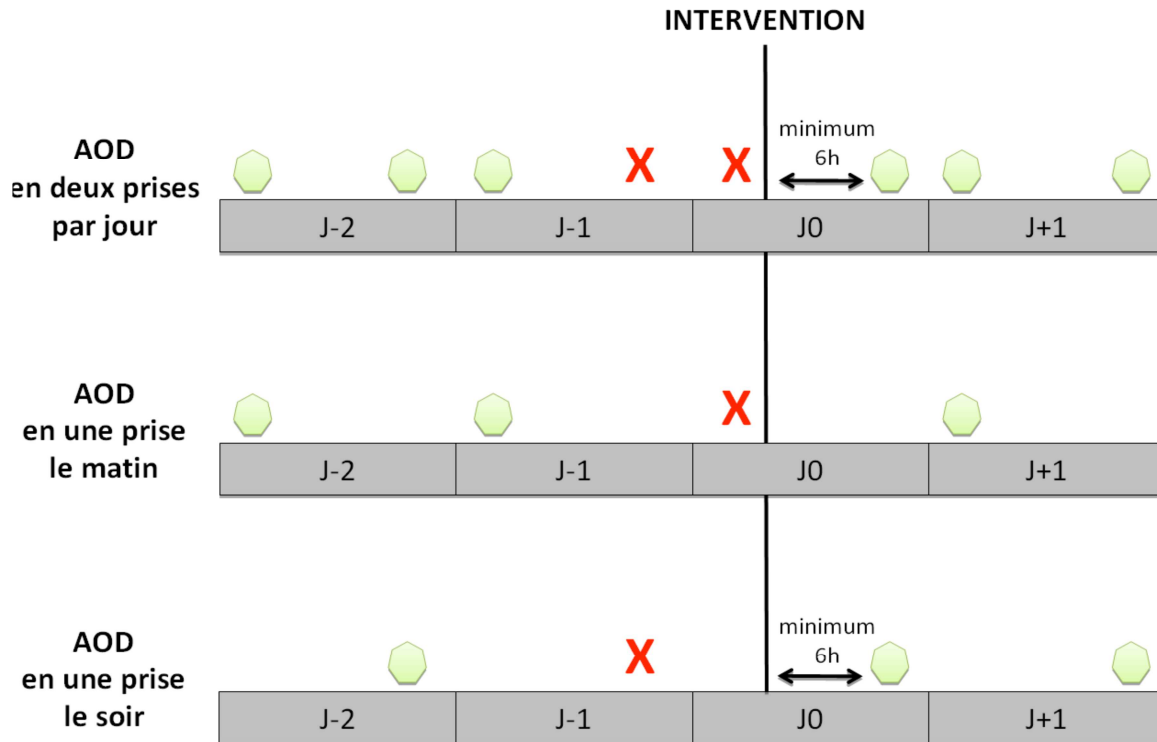
2.1. Gestes à risque hémorragique faible

Les gestes à risque hémorragique faible ont été définis par la Haute Autorité de Santé en 2008 lors des recommandations pour la gestion périopératoire des AVK [9]. Ces gestes invasifs peuvent être réalisés sans arrêt des AVK et, par extension, ils peuvent être réalisés sous AOD.

Différentes sociétés savantes ont établi la liste de ces procédures (sociétés françaises d'endoscopie digestive, d'ophtalmologie, de chirurgie odontologique).

En préopératoire, le patient ne prend pas l'AOD la veille au soir ni le matin du geste. Ni relais ni dosage ne sont nécessaires. En post-opératoire, le patient reprend son traitement à l'heure habituelle et au moins 6 h après le geste. En cas d'accident hémorragique peropératoire, la reprise du traitement est retardée. La figure 1 détaille ces propositions.

Figure 1 : Gestes invasifs programmés à faible risque hémorragique (D'après Albaladejo et al [5])



2.2. Gestes à risque hémorragique élevé

Les gestes à risque hémorragique élevé sont les actes qui ne peuvent être réalisés en présence d'anticoagulants. Cette catégorie regroupe les actes parfois séparés dans la littérature en « geste à risque hémorragique modéré » et « geste à risque hémorragique élevé ». Le tableau II détaille les stratégies d'arrêt des AOD.

Les délais d'arrêt proposés supposent que le patient est traité au long cours à la posologie optimale en tenant compte de sa clairance de la créatinine et des possibles interactions médicamenteuses.

Pour les procédures à très haut risque hémorragique (neurochirurgie intracrânienne, ponctions ou anesthésies neuraxiales), un schéma différent peut être proposé par une équipe pluridisciplinaire avec un délai d'arrêt plus long (dernière prise à J-5 pour toutes les molécules), sans relais par héparine. Si une accumulation ou une élimination prolongée est suspectée, un dosage de la concentration plasmatique peut se discuter. L'ensemble du GIHP déconseille la réalisation de techniques d'anesthésie rachidienne ou de blocs profonds si une concentration résiduelle d'AOD est possible.

A la phase aiguë d'un événement thromboembolique veineux, alors que les posologies d'AOD sont plus élevées, les délais proposés dans le tableau II ne s'appliquent pas et la stratégie, en cas de geste chirurgical non différable, doit être discutée en équipe pluridisciplinaire.

Tableau II : Gestion périopératoire des AOD selon le risque hémorragique
(D'après Albaladejo et al [5])

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
		rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockroft ≥ 30 ml/min	Dernière prise à J-3
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	dabigatran	Cockroft ≥ 50 ml/min	Dernière prise à J-4
			Cockroft 30-49 ml/min	Dernière prise à J-5
		Pas de relais – Pas de dosage		
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 heures après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose "prophylactique" au moins 6 heures après le geste, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		Anticoagulant à dose "curative" dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 heures)		

Avec les délais d'arrêt proposés, le relais par héparine n'a plus sa place, sauf cas exceptionnels et après discussion en équipe pluridisciplinaire. Les dosages n'ont pas leur place en pratique courante, sauf si on suspecte une accumulation ou une élimination prolongée.

En post-opératoire, en présence d'un cathéter d'analgésie périmédullaire, l'anticoagulation doit se faire par héparine afin de permettre le retrait du cathéter en toute sécurité.

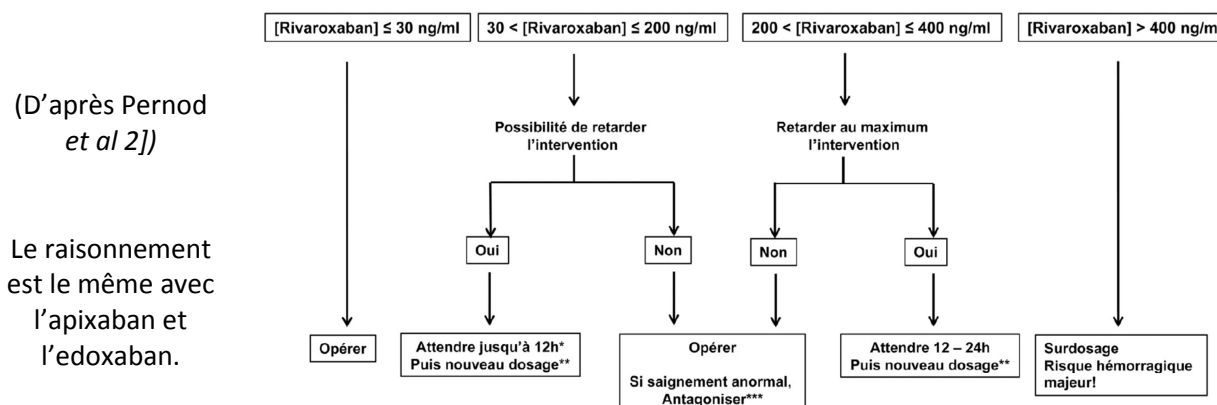
3. Gestion des AOD pour une chirurgie urgente

La stratégie de prise en charge repose sur la concentration résiduelle d'AOD présente au moment de la chirurgie, déterminée par les méthodes spécifiques pour chaque AOD. Les tests de coagulation standards (TQ, TCA, temps de thrombine) ne peuvent se substituer à la mesure de la concentration plasmatique. A chaque fois que possible, le geste sera différé afin d'attendre une diminution de la concentration plasmatique de l'AOD.

3.1. Patient sous -xaban

La figure 2 détaille la prise en charge d'un patient traité par -xaban et devant bénéficier d'une procédure invasive urgente.

Figure 2 : Prise en charge des patients traités par rivaroxaban pour un geste invasif urgent



*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml

***Cette proposition s'applique essentiellement aux situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Pour le moment nous ne disposons pas d'antidote des xabans. Ces propositions seront réactualisées quand l'andexanet alfa, agent de réversion des anti-Xa directs et indirects, sera disponible [10].

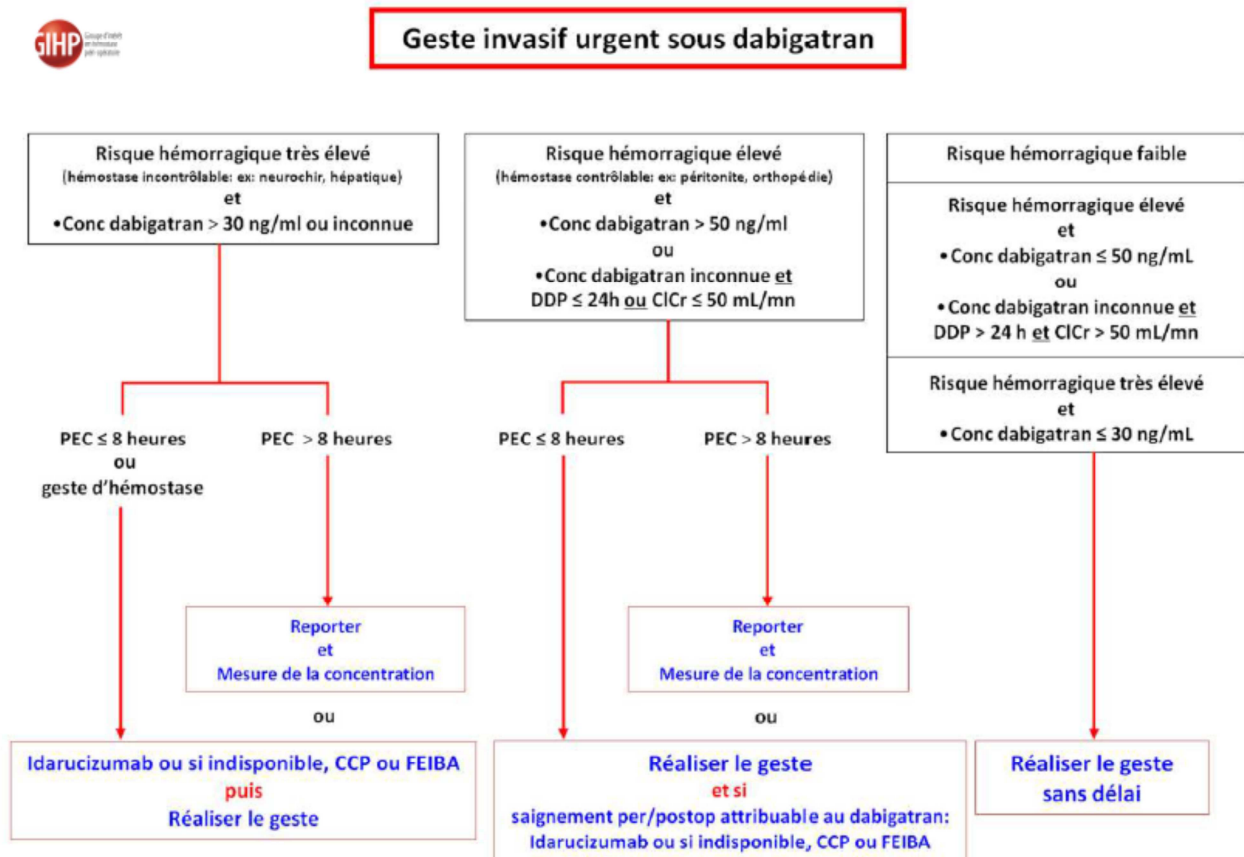
3.2. Patient sous dabigatran

Le raisonnement, dans la prise en charge d'un patient sous dabigatran, repose sur le dosage de la concentration ou sur la fonction rénale estimée par la formule de Cockcroft et Gault et l'heure de la dernière prise. Il faudra donc s'évertuer à obtenir ces informations.

La particularité du dabigatran tient à l'existence d'un antidote, l'idarucizumab, fragment d'anticorps monoclonal murin humanisé et purifié, qui lie de manière irréversible le dabigatran libre et lié à la thrombine avec une affinité 300 fois supérieure à celle du dabigatran pour la thrombine [4]. Le complexe idarucizumab-dabigatran est éliminé par le rein, la demi-vie d'élimination est de 45 minutes. La posologie est 2 injections de 2,5 g en 15 minutes.

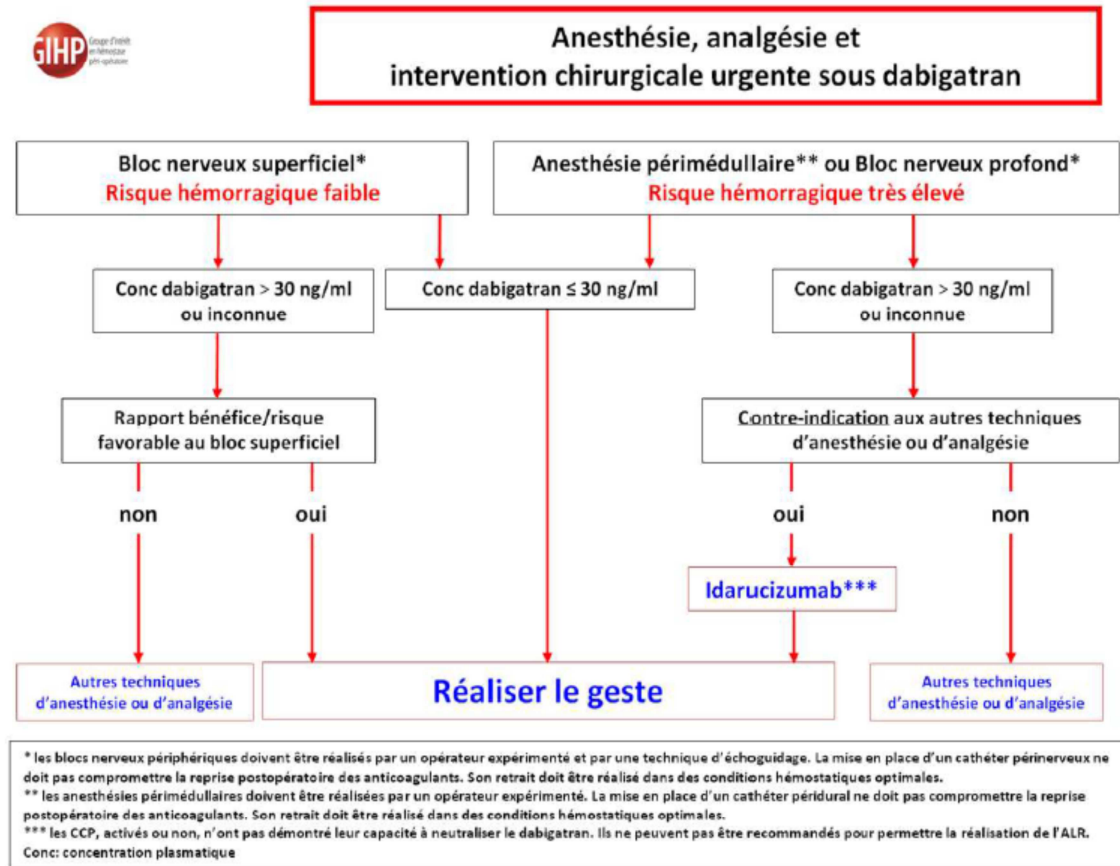
La figure 3 détaille la prise en charge d'un patient traité par dabigatran et devant bénéficier d'une chirurgie urgente. La figure 4 détaille les conditions de réalisation d'un bloc nerveux périphérique ou profond ou d'une anesthésie neuraxiale chez un patient traité par dabigatran.

Figure 3 : Prise en charge des patients traités par dabigatran pour un geste invasif urgent. La posologie des CCP est 25-50 UI/kg, la posologie du FEIBA est 30-50 UI/kg (D'après Albaladejo et al [6])



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; ClCr: Clearance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique; PEC: prise en charge)

Figure 4 : Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente sous dabigatran
(D'après Albaladejo et al [6])



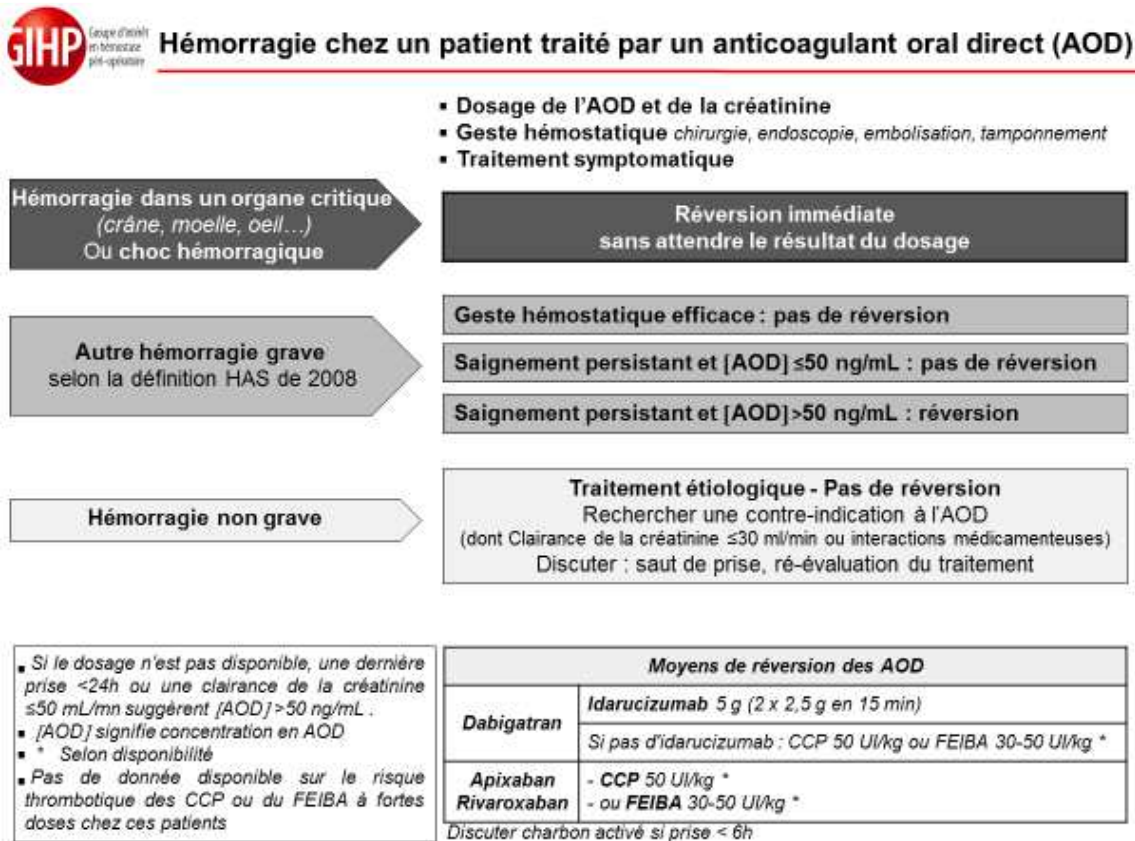
4. Gestion des hémorragies chez les patients traités par AOD

Les recommandations pour la pratique clinique HAS/GEHT 2008, concernant les accidents des AVK, ont défini les hémorragies graves [9] : « Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK, est définie par la présence d'au moins un des critères suivants : hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ; instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ; nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ; nécessité de transfusion de culots globulaires ; localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intraspinale, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose. S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave. »

Compte-tenu des différences pharmacocinétiques entre les AOD et les AVK, le GIHP propose de séparer les hémorragies dans un organe critique (crâne, moelle épinière, œil...) et les chocs hémorragiques des autres hémorragies graves.

En l'absence de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave. Le tableau III détaille la prise en charge d'une hémorragie chez un patient traité par AOD. Dans tous les cas, un dosage de la concentration plasmatique et de la créatinine sera réalisé, le geste hémostatique sera privilégié, associé au traitement symptomatique de l'hémorragie et de ses conséquences.

Tableau III : Gestion d'une hémorragie chez un patient traité par AOD
(D'après Pernod, Albaladejo *et al* [2, 6])



Conclusion

La prescription des AOD a considérablement augmenté ces dernières années. La gestion de ces traitements, en situation programmée, dépend du risque hémorragique de la procédure. Ni relais ni dosage ne sont recommandés dans la majorité des cas, sous réserve que le patient reçoive le schéma posologique adapté à son âge, sa fonction rénale et ses co-médications.

En situation urgente, le raisonnement est différent selon que le patient est traité par -xaban ou dabigatran, du fait de la disponibilité de l'idarucizumab, antidote du dabigatran. Dans tous les cas, un dosage de la concentration plasmatique et de la créatinine doit être réalisé, même si l'on n'attendra pas toujours le résultat pour décider une antagonisation.

Ces propositions du GIHP seront amenées à évoluer, au fur et à mesure de l'expérience clinique acquise avec ces molécules et de la mise à disposition d'antidotes des -xabans.

Références

1. Sié P, Samama C-M, 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. Ann Fr Anesth Réanimation 2011; 30: 645–50.
2. 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 Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. Ann Fr Anesth Réanimation 2013; 32: 691–700.
3. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2015; 373: 823–33.

4. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–20.
5. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, et al. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP)--septembre 2015. *Anesth Réanimation* 2016; 2: 414–20.
6. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, et al. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). Réactualisation des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) – septembre 2016 [Internet]. 2016. Available from: <http://www.gihp.org/recommandation/prise-en-charge-des-hemorragies-et-des-gestes-invasifs-urgents-chez-patients>.
7. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–507.
8. Lazo-Langner A, Lang ES, Douketis J. Clinical review: Clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Crit Care* 2013; 17: 230.
9. GEHT, HAS. 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 [Internet]. 2008. Available from: http://www.sfar.org/_docs/articles/183-recommandationAVK-HAS.pdf.
10. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–24.