

Gestion du risque hémorragique du patient sous anticoagulants oraux directs

Dr Stéphanie Roulet

Service Anesthésie Réanimation Pellegrin – CHU Bordeaux

Introduction

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont une activité anti-Xa (RIVAROXABAN, APIXABAN, EDOXABAN) ou anti-IIa (DABIGATRAN). Ces molécules sont désormais bien intégrées dans la pharmacopée française, avec des indications dans la fibrillation auriculaire non valvulaire, la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse. Selon l'ANSM, 31,2 millions de patients en France ont reçu un traitement anticoagulant au cours de l'année 2013¹. Un quart de ces patients bénéficie d'une intervention programmée dans les 2 ans qui suivent l'introduction du traitement anticoagulant². La part des AOD augmente chaque année depuis leur mise sur le marché. Ces molécules induisent un sur-risque hémorragique dans la période périopératoire. De plus les patients sous AOD peuvent être admis en urgence pour des événements hémorragiques spontanés ou provoqués (traumatologie). Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) a émis des propositions pour la gestion périopératoire des AOD en chirurgie programmée³, ainsi que pour la gestion des gestes invasifs urgents et des hémorragies^{4,5}.

Gestion des AOD en chirurgie programmée

Les propositions 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 plasmatiques³.

- 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 AVK⁶. 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 (Société française 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 n'est nécessaire. 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 per opératoire la reprise du traitement est retardée.

La figure 1 détaille ces propositions.

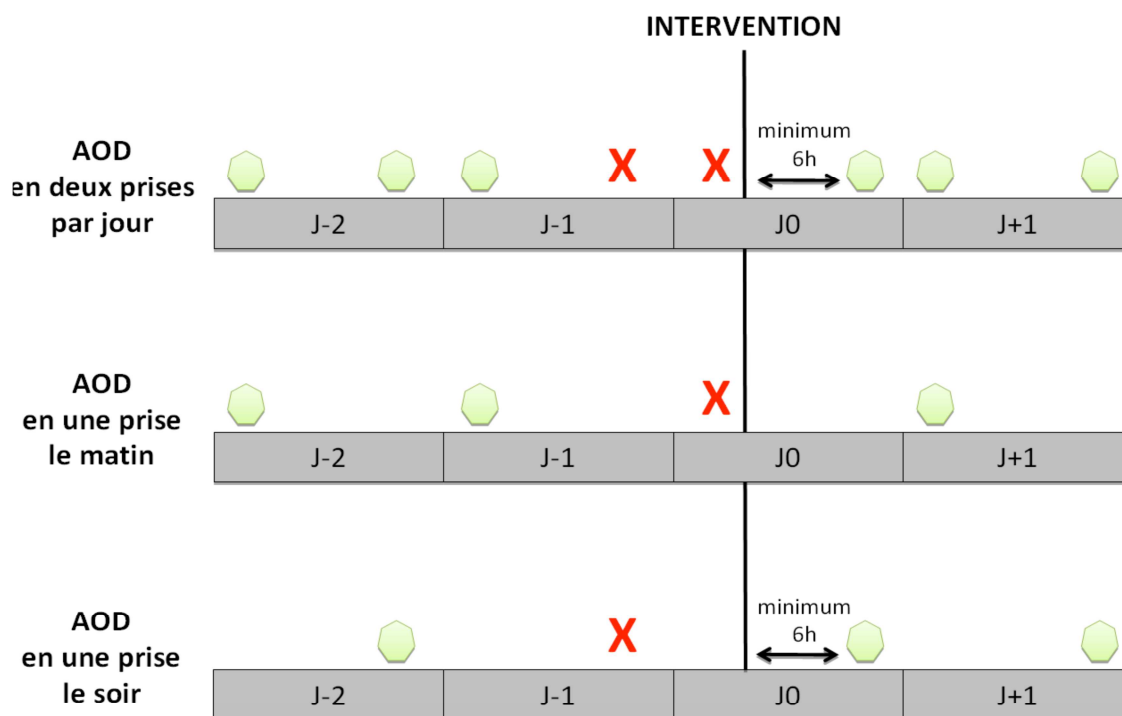


Figure 1. Gestion des AOD pour les gestes invasifs programmés à faible risque hémorragique.

- Gestes à risque hémorragique élevé

Les gestes à risque hémorragique élevé sont les actes qui ne peuvent pas 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 2 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^{7,8}.

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. Le 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 (dans le premier mois), alors que les posologies d'AOD sont plus élevées, les délais proposés tableau 2 ne s'appliquent pas et la stratégie en cas de geste chirurgical non différable doit être discutée en équipe pluridisciplinaire⁹.

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 péri-médullaire, l'anticoagulation doit se faire par Héparine afin de permettre le retrait du cathéter en toute sécurité.

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockroft ≥ 30 ml/min	Dernière prise à J-3
		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)				

Tableau 2. Gestion périopératoire des AOD en chirurgie programmée selon le risque hémorragique. J0 est le jour de la procédure.

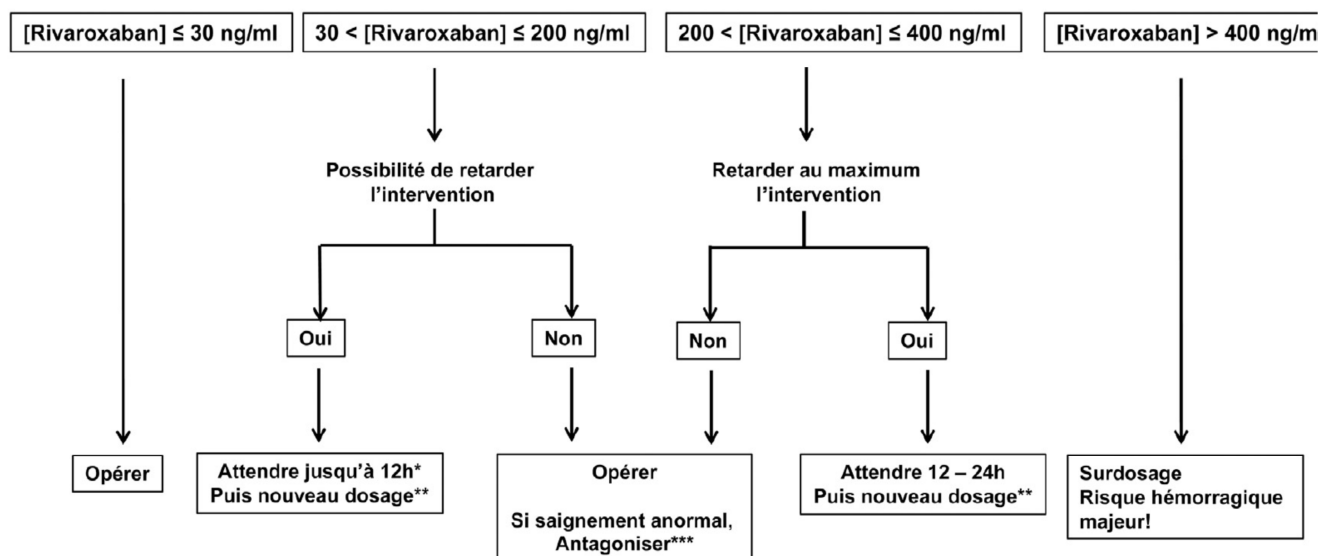
Gestion des AOD pour une chirurgie urgente

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.

- 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.

Gestion du risque hémorragique du patient sous anticoagulants oraux directs



*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

Figure 2. Prise en charge des patients traités par RIVAROXABAN pour un geste invasif urgent. Le raisonnement est le même avec l'APIXABAN et l'EDOXABAN.

• Patient sous DABIGATRAN

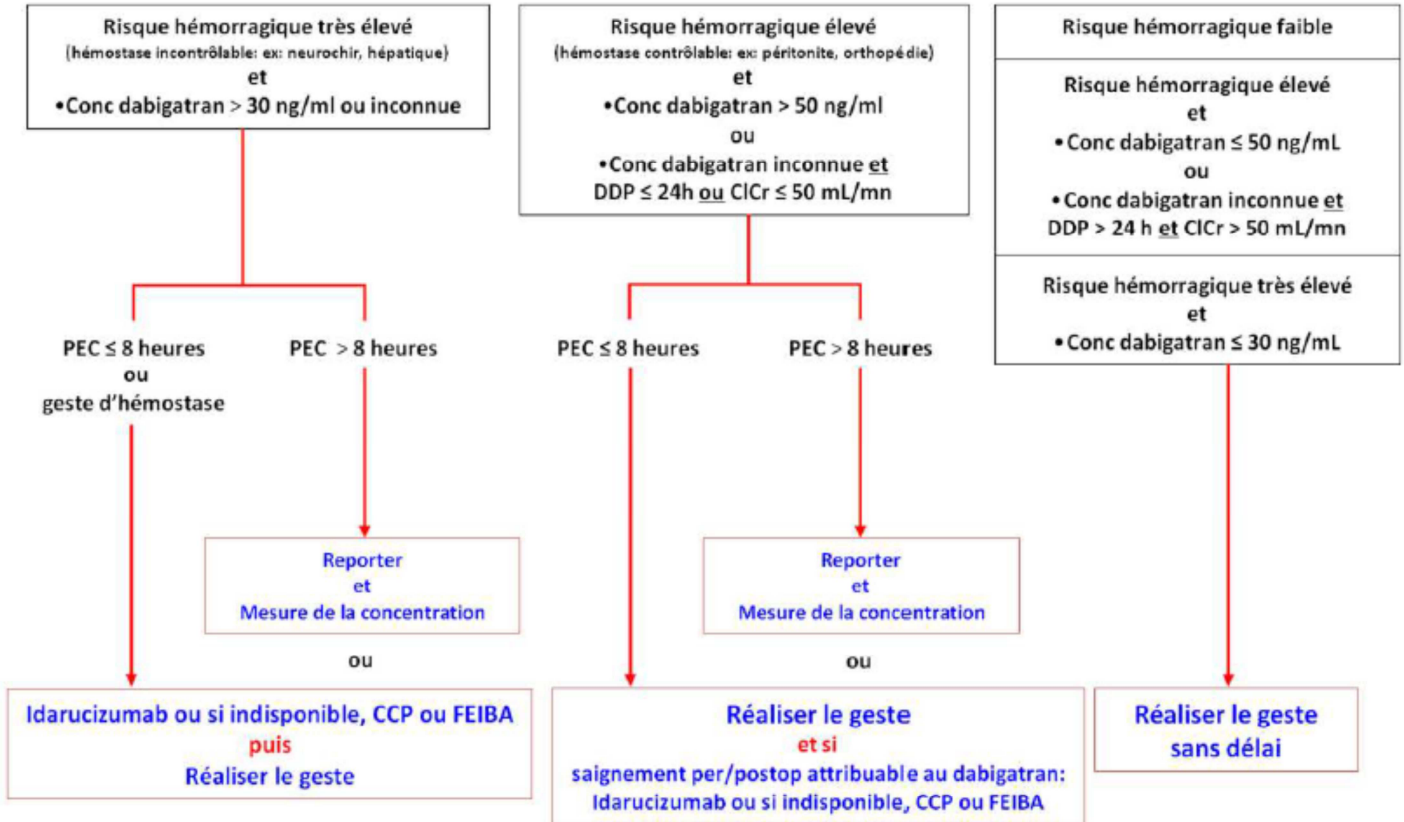
Le raisonnement dans la prise en charge d'un patient sous DABIGATRAN repose sur le dosage de la concentration ou sur la fonction rénale estimée par la formule de Cockcroft et Gault et l'heure de la dernière prise. Il faudra donc s'évertuer à obtenir ces informations.

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 thrombine¹⁰. 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.



Geste invasif urgent sous dabigatran



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

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.

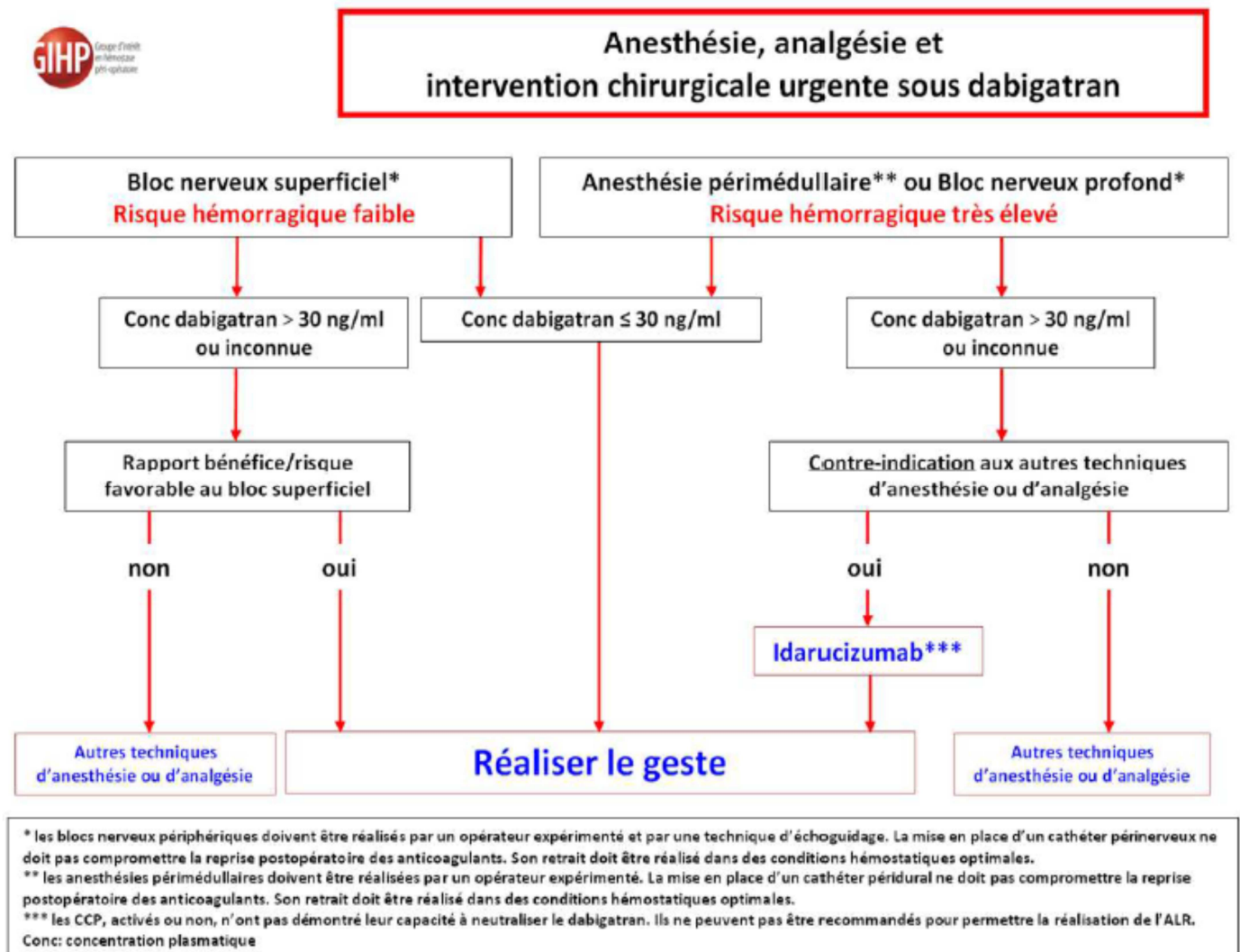


Figure 4. Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente sous DABIGATRAN.

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 graves⁶ : « 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 intraspinal, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémoréopéritoine, 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.

Le tableau 3 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.

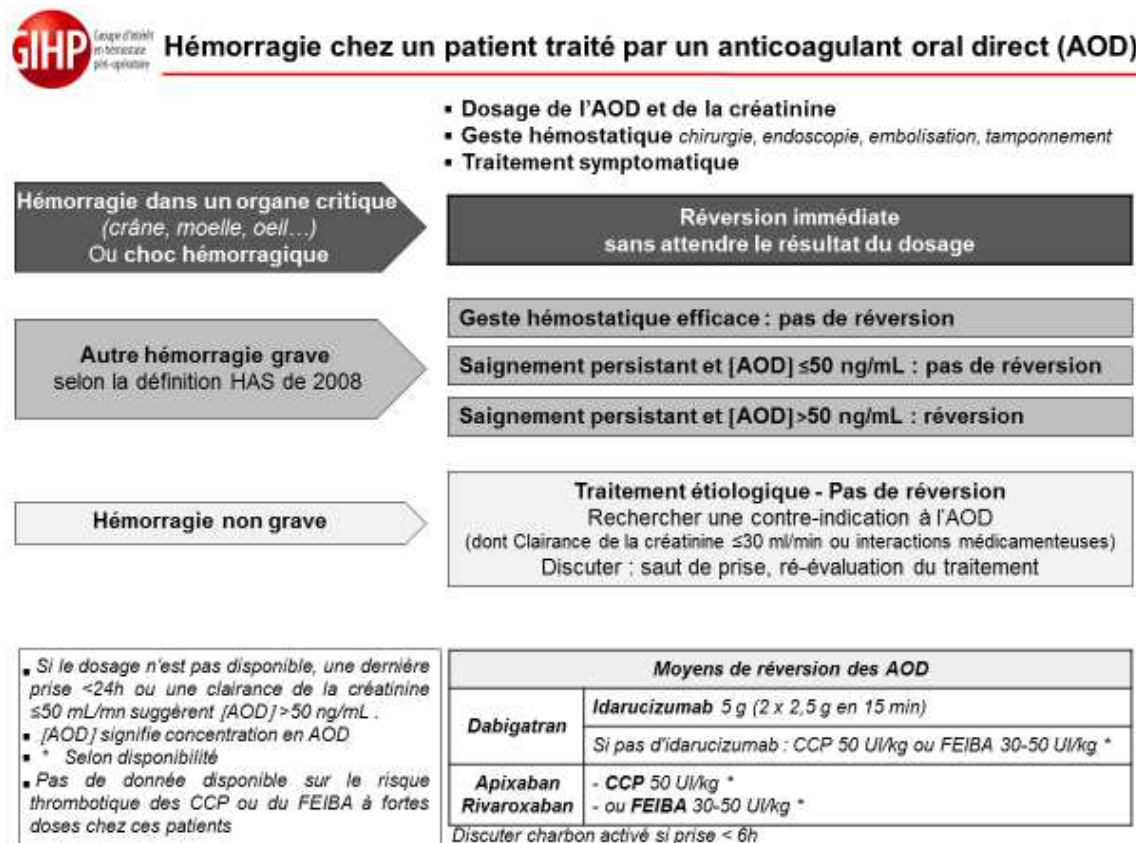


Tableau 3. Gestion d'une hémorragie chez un patient traité par AOD.

L'étude ANNEXA-4 a mis en évidence l'efficacité de l'andexanet-alfa, leurre des anti-Xa, pour antagoniser l'effet anticoagulant biologique et clinique du RIVAROXABAN et de l'APIXABAN¹¹. L'andexanet-alfa a été approuvé par la FDA en 2018 et a reçu un avis favorable de l'agence européenne du médicament en mars 2019 dans cette indication. Des études supplémentaires sont nécessaires pour envisager son utilisation dans un contexte de chirurgie réglée ou pour des patients traités par une molécule anti-Xa directe autre que le RIVAROXABAN ou l'APIXABAN.

L'utilisation de l'IDARUCIZUMAB pour l'antagonisation du DABIGATRAN doit s'accompagner d'un monitoring biologique répété, car une accumulation importante se traduit par une recirculation du médicament, susceptible de provoquer un nouveau saignement¹².

Reprise des anticoagulants oraux

Les patients sous AOD sont à haut risque thrombotique et il ne faut pas négliger la reprise du traitement après une chirurgie programmée ni après un accident hémorragique, en concertation avec le prescripteur⁷.

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 n'est recommandé 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.

Les patients sous AOD sont à haut risque thrombotique et il ne faut pas négliger la reprise du traitement anticoagulant, même après un accident hémorragique, en concertation pluridisciplinaire.

Références

1. ansm. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014 Apr Available from: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-du-rapport-sur-les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance-Point-d-information>
2. 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
3. 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 Reanim* 2016; **2**: 414–20
4. 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 Reanim* 2013; **32**: 691–700
5. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - September 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; **37**: 391–9
6. 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
7. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; **39**: 1330–93
8. Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood* 2019; **133**: 291–8

Gestion du risque hémorragique du patient sous anticoagulants oraux directs

9. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Rev Mal Respir* 2019; **36**: 249–83
10. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; **373**: 511–20
11. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1326–35
12. Hegemann I, Ganter C, Widmer CC, Becker M, Müller D, Spahn DR. Ongoing redistribution of dabigatran necessitates repetitive application of idarucizumab. *Br J Anaesth* 2018; **121**: 505–8