

# Gestion des anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie programmée ou urgente

## Nouvelles propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire\*

Annick Steib<sup>1</sup>, Charles Tacquard<sup>1</sup>, Ecaterina Cinca<sup>1</sup>, Pierre Albaladejo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hôpitaux universitaires Strasbourg, Nouvel hôpital civil, Service d'anesthésiologie et de réanimation chirurgicale, 1, place de l'hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France  
<annick.steib@chru-strasbourg.fr>

<sup>2</sup> Pôle d'anesthésie réanimation, CHU de Grenoble-Alpes, Grenoble, France

**Résumé.** L'expérience et les données concernant les patients traités par anticoagulants oraux directs (AOD) et bénéficiant d'un acte invasif programmé ou urgent se sont enrichies. Elles ont conduit le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) à actualiser ses propositions émises en 2011 et en 2013. Pour les actes programmés à risque hémorragique faible, il est proposé de ne pas prendre d'AOD la veille au soir ni le matin de l'intervention, de reprendre le traitement au moins 6 h après la fin du geste invasif. Pour les actes invasifs à risque hémorragique élevé, il est proposé une dernière prise à J-3 pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban, et une dernière prise de dabigatran à J-4, si la clairance de la créatinine est supérieure à 50 mL/min, et à J-5 si la clairance est comprise entre 30 et 50 mL/min. Dans le cas d'actes à très haut risque hémorragique (neurochirurgie intracrânienne et anesthésie neuraxiale), des délais plus longs sont conseillés. Il n'y a plus de place pour les relais anticoagulants ni pour la mesure des concentrations d'AOD, sauf situations exceptionnelles. Pour les situations hémorragiques ou les actes interventionnels urgents à réaliser chez des patients traités, les algorithmes de prise en charge ont intégré la disponibilité de l'idarucizumab, antidote du dabigatran. Dans tous les cas, la mesure de la concentration du médicament doit être réalisée. Si l'hémorragie met en jeu le pronostic vital, l'antidote sera administré en première intention (à défaut : recours aux concentrés de complexe prothrombinique (CCP), activés ou non). En cas d'hémorragie grave, un geste d'hémostase doit être envisagé et la neutralisation par l'antidote effectuée si la concentration résiduelle de l'AOD est susceptible de contribuer à la pérennité du saignement. Pour les actes interventionnels urgents, on essaiera de différer si possible l'acte de plus de 8 h pour obtenir des concentrations < 30 ng/mL ou < 50 ng/mL, respectivement si leur risque hémorragique est très élevé ou élevé. S'il faut intervenir rapidement (< 8 h), le geste sera précédé par l'injection « prophylactique » d'idarucizumab dans le premier cas et par son administration « curative » en cas de saignement dans le second cas. À défaut, et pour les -xabans, l'emploi des CCP, activés ou non, reste licite.

**Mots clés :** anticoagulants oraux directs, geste interventionnel, hémorragie, urgence

### Tirés à part :

A. Steib

\* Cet article est déjà paru dans *Médecine Thérapeutique*. Steib A, Tacquard C, Cinca E, Albaladejo P. Gestion des anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie programmée ou urgente Nouvelles propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire. *mt* 2017 ; 23 (1) : 4-13. doi:10.1684/met.2016.0610

### Abstract

#### Managing direct oral anticoagulants for scheduled or emergency surgery: new proposals from the Perioperative Haemostasis Interest Group

There has been an accumulation of experience and data regarding patients who receive treatment with direct oral anticoagulants (DOA) and undergo invasive scheduled or emergency procedures. This has led the Perioperative Haemostasis Interest Group (PHIG) to update their 2011 and 2013 proposals. For scheduled procedures presenting a low risk of haemorrhage, it is recommended that DOA are not taken the evening before or the morning of the procedure, and that treatment resumes at least six hours after the end of the invasive procedure. For invasive procedures with a high risk of haemorrhage, it is proposed that the last dose of rivaroxaban, apixaban or edoxaban be taken three days before the procedure and that the last dose of dabigatran be taken four days before the procedure if creatinine clearance is higher than 50 mL/min, or five days before if clearance is between 30 and 50 mL/min. In the case of procedures with a very high risk of haemorrhage (intercranial neurosurgery and neuraxial anaesthesia), longer timescales are recommended. Bridging anticoagulation with low molecular weight heparin is not recommended nor is the measurement of DOA concentrations, other than in exceptional situations. For haemorrhaging or when emergency procedures are performed on patients undergoing treatment, treatment algorithms may be used in which the availability of idarucizumab, the antidote to dabigatran, is incorporated. In all cases, concentrations of the medication must be measured. If the haemorrhage threatens vital prognoses, the antidote should be administered as a first-line treatment (otherwise either active or inactive prothrombin concentrated complex (PCC)). In the event of serious haemorrhaging, haemostatic procedures should be envisaged and an antidote should be administered for the purposes of neutralisation if the residual concentration of the DOA is likely to contribute towards prolonged bleeding. For emergency interventions, if the risk of haemorrhaging is very high or high, the procedure should be delayed when possible by more than eight hours to obtain concentrations of <30 ng/mL or <50 ng/mL, respectively. If rapid intervention is required (<8 hours), the procedure should be preceded firstly by a 'prophylactic' injection of idarucizumab and secondly by 'curative' administration in the event of bleeding. For other cases, including the administration of xabans, the use of active or inactive PCCs is justified.

**Key words:** direct oral anticoagulants, surgical procedure, haemorrhage, emergency

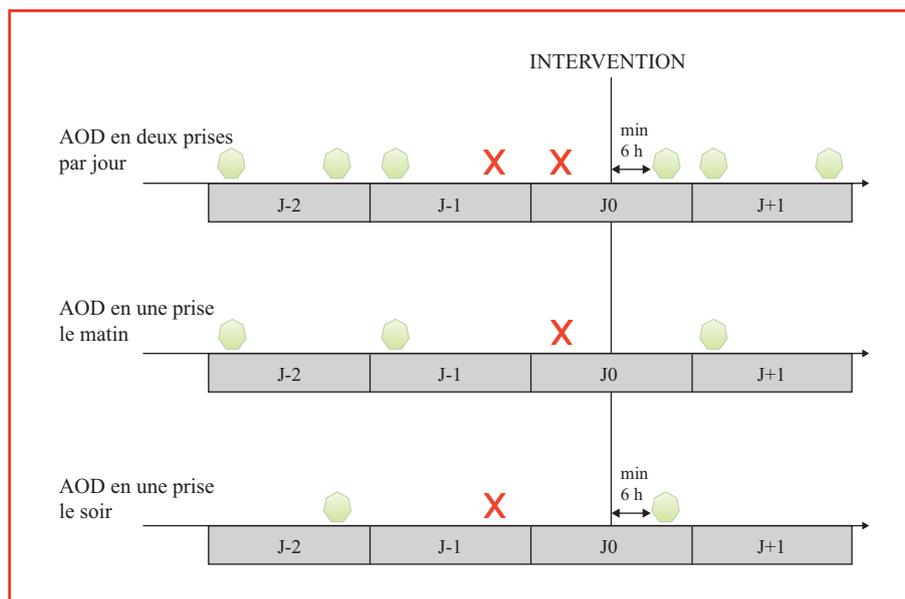
Dix à 15 % des patients traités par anticoagulants nécessitent une chirurgie ou un acte invasif. En 2011 et en 2013, le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) a publié des propositions<sup>1</sup> pour la gestion des anticoagulants oraux directs (AOD) en situation interventionnelle programmée [1] et d'urgence [2]. Ces propositions étaient très prudentes, compte tenu du manque de recul quant au maniement de ces molécules, pourtant rapidement adoptées par les prescripteurs médicaux. Dans le cadre des interventions programmées, le schéma thérapeutique proposé se superposait à celui de la gestion des antivitamines K (AVK). Ainsi, pour un geste à risque hémorragique modéré ou élevé, il préconisait un arrêt préopératoire prolongé, associé ou non à un relais périopératoire par héparine, selon le risque thrombotique. Dans le contexte de l'urgence, il était suggéré de mesurer la concentration du médicament, de retarder l'intervention, si possible, pour atteindre des

concentrations basses autorisant l'acte et, le cas échéant, d'injecter des concentrés de complexe prothrombinique non activés (CCP) ou activés (facteurs de coagulation court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII [Feiba<sup>®</sup>, pour *factor eight inhibitor bypassing activity*]) en l'absence d'antidote spécifique.

Depuis 2011, plusieurs éléments ont évolué :

- l'expérience dans la prise en charge du patient traité par AOD est plus grande et s'est accompagnée de la mise sur le marché de nouvelles molécules (apixaban, edoxaban) ;
- des publications récentes ont mis en évidence un risque hémorragique accru lors du relais des AOD par des héparines, sans aucun bénéfice sur le risque thromboembolique chez les patients en fibrillation atriale [3] ;
- des tests spécifiques sont désormais disponibles dans de nombreux laboratoires d'hémostase, permettant, dans des contextes particuliers d'urgence, de déterminer le niveau d'imprégnation des patients ;
- un antidote est commercialisé pour le dabigatran.

<sup>1</sup> <http://giph.org/>



**Figure 1.** Gestes invasifs à faible risque hémorragique.

Cette revue a pour objectifs de faire le point sur la gestion réactualisée par le GIHP de la prise en charge des patients traités par AOD en fonction de ces nouvelles données.

## Gestion des anticoagulants oraux directs en situation interventionnelle programmée

La réactualisation pour la gestion des AOD en cas de chirurgie ou d'actes invasifs programmés s'attache à limiter les relais à des cas exceptionnels, à réduire la durée d'arrêt préopératoire pour limiter le risque thrombotique en l'absence de relais, sans majorer le risque hémorragique, et à tenir compte des spécificités pharmacocinétiques de ces médicaments. Elle différencie les situations considérées comme à risque hémorragique faible des autres.

### Gestes à risque hémorragique faible

Les actes invasifs à risque hémorragique faible correspondent aux gestes définis en 2008 pour la gestion périopératoire des AVK [4]. Ils regroupent la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, des actes de rhumatologie à faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie bucco-dentaire et certains actes d'endoscopie digestive. Lorsque le patient est traité par un AVK, ces gestes sont réalisés sans interruption du traitement – après avoir néanmoins vérifié que l'*international normalized ratio* (INR) n'est pas en zone supratherapeutique.

Concernant les AOD, il est proposé, quels qu'en soient les modes de prise (unique ou double, matinale ou vespérale),

de ne pas administrer le médicament la veille au soir ni le matin de l'acte, afin d'éviter des concentrations plasmatiques élevées lors de sa réalisation. La *figure 1* montre les différentes possibilités de gestion.

En l'absence d'événement hémorragique particulier et/ou de contre-indication chirurgicale, la reprise du traitement peut avoir lieu au moins 6 h après la fin du geste invasif, selon le schéma thérapeutique habituel du patient.

En cas d'accident hémorragique peropératoire, la reprise du traitement anticoagulant sera différée ; dans l'attente, une thromboprophylaxie veineuse sera administrée selon les recommandations de prescription pour un acte et un patient donnés.

### Gestes à risque hémorragique élevé

#### Gestion préopératoire

Les gestes considérés comme à risque hémorragique élevé sont tous ceux qui ne peuvent raisonnablement être effectués en présence d'une concentration résiduelle d'anticoagulant [4]. Cette classe regroupe donc les interventions étiquetées dans la littérature comme « à risque hémorragique modéré » ou « majeur ».

En préopératoire, le médicament sera arrêté avec un délai tributaire de la fonction rénale (clairance de la créatinine [Cl<sub>cr</sub>] selon la formule Cockcroft et Gault) et des éventuelles comédications susceptibles de majorer les concentrations plasmatiques (inhibiteurs de la P-glycoprotéine pour tous les AOD, inhibiteurs du CYP3A4 pour les –xabans).

**Tableau 1. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs (AOD) en fonction du risque hémorragique.**

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	Dernière prise à J-3
		Dabigatran	Cockcroft $\geq$ 50 mL/mn Cockcroft < 50 mL/mn
		Dernière prise à J-4 Dernière prise à J-5	
		Pas de relais Pas de dosage	
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 h après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée	
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 h)	

Une dernière prise de rivaroxaban, apixaban et edoxaban à J-3 avant le geste est proposée pour des Clcr supérieures à 30 mL/min, compte tenu de leur similitude pharmacocinétique (tableau 1).

Pour le dabigatran, éliminé à 80 % par le rein, il est proposé une dernière prise à J-4 si la Clcr > 50 mL/min et à J-5 si elle est comprise entre 30 et 50 mL/min. Ce paramètre doit être disponible en consultation d'anesthésie pour gérer cette phase préopératoire.

Certaines procédures induisent un surrisque hémorragique. Il s'agit de la neurochirurgie et des gestes neuraxiaux (ponctions/anesthésies médullaires), pour lesquelles le risque neurologique en cas d'hémorragie est majeur. Un délai d'arrêt plus prolongé des AOD peut être appliqué en préopératoire, avec une dernière prise à J-5 pour les -xabans et le dabigatran en l'absence d'insuffisance rénale. Dans ce contexte, la suspicion d'une accumulation ou d'une élimination prolongée peut amener à réaliser une mesure de la concentration de l'AOD.

L'ensemble du GIHP a déconseillé la réalisation de techniques d'anesthésies rachidiennes ou de blocs profonds chez les patients pour lesquelles une concentration non nulle de l'AOD est possible (délai d'arrêt insuffisant), notamment chez les patients traités par dabigatran, âgés de plus de 80 ans ou avec une insuffisance rénale.

Dans le cadre du traitement curatif précoce de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire (rivaroxaban 15 mg  $\times$  2 pendant trois semaines, apixaban 10 mg  $\times$  2 pendant dix jours), le schéma proposé dans le tableau ne s'applique pas. Il est préférable de surseoir à une intervention chirurgicale non urgente. Une stratégie personnalisée

doit être discutée par une équipe multidisciplinaire référente.

Dans tous les cas, il n'y a pas lieu de réaliser un relais par héparine (non fractionnée [HNF] ou de bas poids moléculaire [HBPM]) en préopératoire, sauf cas exceptionnels à très haut risque thrombotique, dont la prise en charge relève d'une équipe multidisciplinaire référente [5]. En effet, ces relais ont été tenus responsables d'une recrudescence d'événements hémorragiques périopératoires [6, 7]. En dehors de circonstances exceptionnelles, il n'y a pas lieu de faire un dosage ou des tests d'hémostase standard pour vérifier l'absence de concentrations résiduelles pour des gestes électifs, lorsque les délais d'arrêt préconisés sont respectés.

### Gestion postopératoire

Les premières heures postopératoires peuvent donner lieu à des complications hémorragiques en fonction du type de chirurgie réalisée.

La reprise du traitement pour fibrillation atriale (FA) ou maladie veineuse thromboembolique (MVTE) peut être envisagée dès que l'hémostase le permet, soit le plus souvent entre 24 et 72 h après la réalisation de l'acte.

En attendant cette possibilité, une thromboprophylaxie veineuse par héparine ou fondaparinux sera instituée en fonction du risque chirurgical et du risque patient au moins 6 h après le geste invasif. Les AOD à dose thromboprophylactique pourront être prescrits dans les indications autorisées (prothèses totales de hanche ou de genou) en évitant tout chevauchement lors des changements de molécules.

Il existe des recommandations spécifiques de gestion des cathéters périmédullaires en cas d'anticoagulation à doses « prophylactiques » [8].

La créatininémie sera mesurée en postopératoire si l'acte invasif et/ou l'état médical du patient font craindre une altération de la fonction rénale qui supposerait une modification du traitement.

## Gestion des anticoagulants oraux directs en cas d'hémorragie ou de geste interventionnel urgent

Les propositions du GIHP publiées en 2013 pour la prise en charge des hémorragies graves et de la chirurgie urgente [2] étaient focalisées sur les deux seuls AOD commercialisés alors : le dabigatran et le rivaroxaban. L'absence d'antidote disponible impliquait l'emploi d'agents hémostatiques non spécifiques, dont l'effet neutralisant n'apparaissait cependant pas évident dans la littérature [9].

Depuis 2013, la situation a évolué. La gamme des -xabans s'est enrichie (apixaban, edoxaban). Les dosages spécifiques sont plus aisément disponibles. En effet, les tests conventionnels (temps de céphaline activée [TCA], temps de Quick [TQ]) ne peuvent être utilisés pour appréhender la concentration de l'AOD, compte tenu de ses effets variables et inconstants sur ces paramètres. La notion de seuil hémostatique s'est affinée. Un antidote spécifique du dabigatran, l'idarucizumab (Praxbind®), est depuis peu disponible.

Ces données ont conduit le GIHP à réactualiser les propositions de gestion des patients traités par dabigatran en cas d'hémorragie grave ou de geste urgent.

En attendant la mise sur le marché d'un antidote des -xabans (essais de phase III en cours), les recommandations qui entourent leur gestion restent valides.

### Gestion des patients traités par dabigatran

La commercialisation de l'antidote spécifique du dabigatran a conduit à intégrer ce médicament dans l'algorithme de prise en charge des situations d'urgence.

L'idarucizumab, fragment d'anticorps monoclonal murin humanisé et purifié, se lie spécifiquement au dabigatran avec une affinité approximativement 300 fois plus grande que celle du dabigatran pour la thrombine ; il neutralise ainsi ses effets anticoagulants. Sa demi-vie d'élimination initiale est estimée à 45 min. Dans l'étude Reverse-AD, prospective, ouverte, non randomisée et non contrôlée, l'idarucizumab était administré à la dose de 5 g à des patients traités par dabigatran et présentant une hémorragie menaçant le pronostic vital, ou nécessitant une chirurgie urgente [10]. Les résultats de l'analyse intermédiaire

des quatre-vingt-dix premiers patients (groupe hémorragie n = 51, groupe actes invasifs n = 39) ont été publiés. L'efficacité a été jugée sur un critère biologique, et non clinique : le pourcentage maximum de réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran, évalué par le temps de thrombine dilué (dTT) ou le temps d'écarine (ECT), dans les 4 h suivant l'administration d'idarucizumab. La médiane de réversion était de 100 % (IC95% : 100-100) pour le dTT ou l'ECT, dans les deux groupes, et la concentration de dabigatran libre était inférieure au seuil de 30 ng/mL à la quatrième heure chez 97 % des patients.

Néanmoins, ces résultats soulèvent plusieurs questions. Près d'un quart des patients ont reçu l'antidote alors que leur dTT initial était normal. Par ailleurs, 24 h après l'administration de l'antidote, on détectait des concentrations de dabigatran libre supérieures au seuil de détection dans 21 % des cas, suggérant une possible redistribution du dabigatran. Selon les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP), l'administration d'une seconde dose de 5 g peut être envisagée :

- en cas de réapparition d'un saignement cliniquement pertinent en même temps qu'un allongement des temps de coagulation ;
- lorsqu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital et qu'un allongement des temps de coagulation est observé ;
- chez les patients nécessitant une deuxième intervention chirurgicale ou des procédures urgentes alors que les temps de coagulation sont allongés.

En l'absence d'évaluation clinique précise de l'antidote, compte tenu de l'absence de comparaison entre l'antidote et les stratégies alternatives de réversion (CCP), le groupe du GIHP a empiriquement proposé de neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran à l'aide de l'antidote ou, en l'absence d'antidote, avec des CCP, non activés ou activés. La dabigatran est dialysable. Cependant, la place de la dialyse n'est à ce jour pas clairement établie dans la gestion des hémorragies et des gestes invasifs urgents [11]. La disponibilité de l'idarucizumab réduit encore la place potentielle de cette stratégie.

### Hémorragies menaçant le pronostic vital ou fonctionnel

En situation hémorragique, trois cas de figure ont été individualisés pour intégrer la place de l'idarucizumab dans l'algorithme développé en 2013 (figure 2).

**Si l'hémorragie menace le pronostic vital ou fonctionnel** et ne peut être contrôlée rapidement par des mesures standard d'hémostase (e.g., hémorragies intracrâniennes, choc hémorragique), il est proposé d'injecter

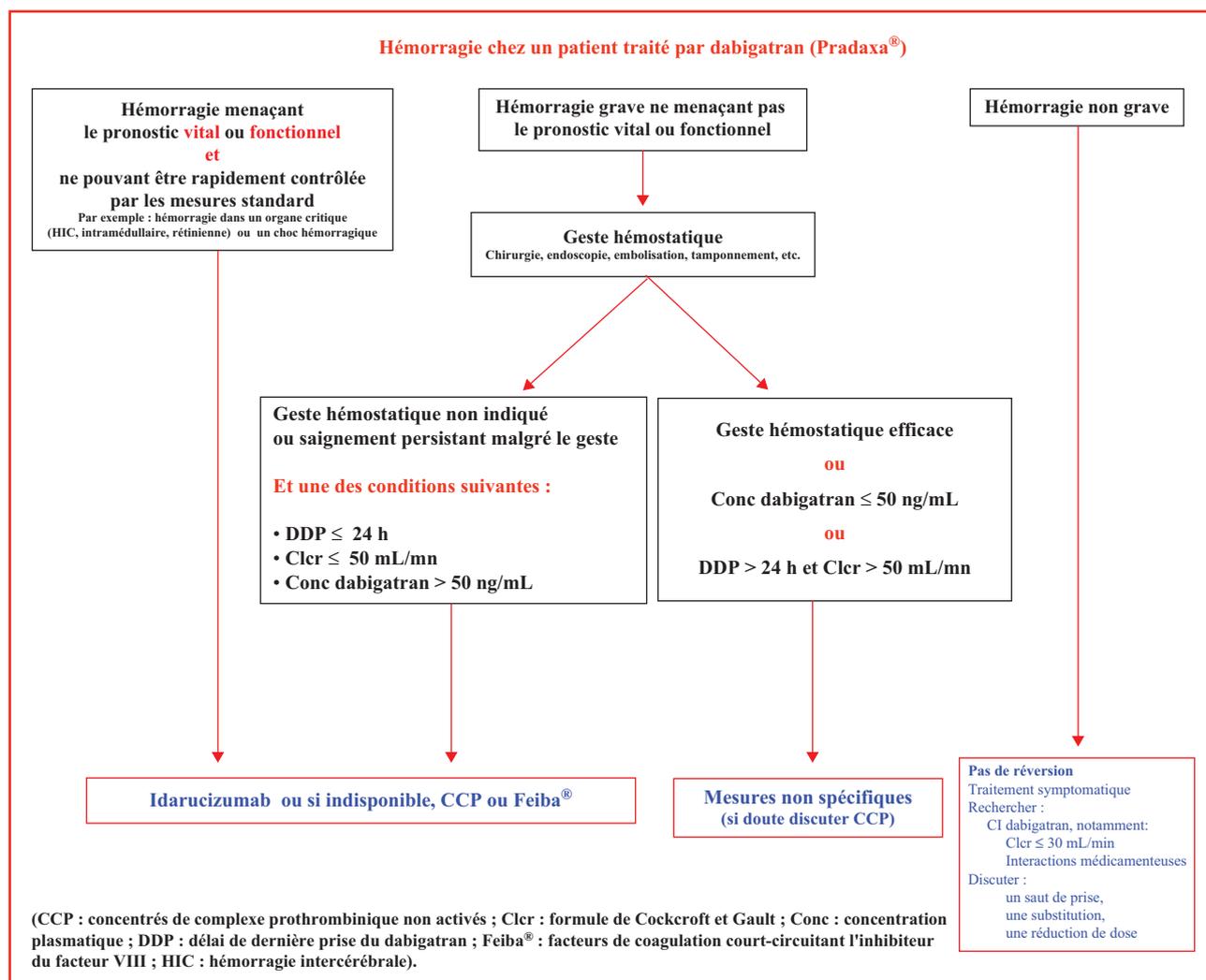
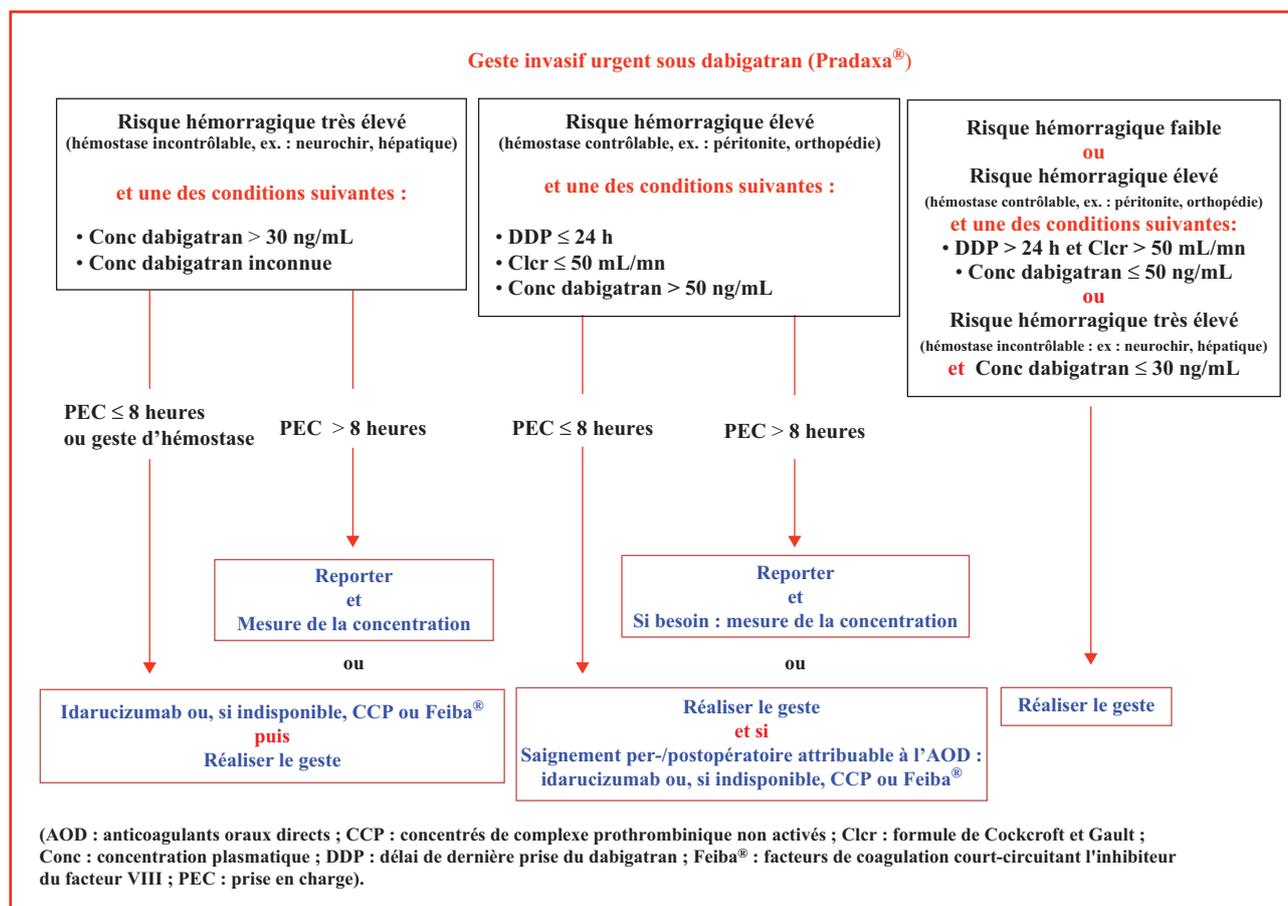


Figure 2. Hémorragie grave et dabigatran ; réactualisation 2016.

rapidement l'idarucizumab après avoir réalisé un prélèvement pour mesurer la concentration initiale mais sans retarder son injection. La dose recommandée est de 5 g ( $2 \times 2,5$  g) sans ajustement lié à l'âge, à la concentration plasmatique du dabigatran, ni à la fonction rénale ou hépatique. En cas d'atteinte neurologique faisant suspecter un saignement intracrânien, un examen d'imagerie confirmant le diagnostic est indispensable au préalable. Une nouvelle mesure de la concentration 12 à 18 h après l'administration d'idarucizumab sera envisagée si la situation l'exige (e.g., reprise du saignement). Une augmentation secondaire de la concentration de dabigatran au-delà de 30 ng/mL fera porter l'indication d'une deuxième administration d'idarucizumab à la dose de 5 g en fonction de l'évolution clinique. Il n'y a pas lieu d'associer des CCP, activés ou non, en complément de l'idarucizumab.

En cas d'indisponibilité de l'idarucizumab, des CCP activés (Feiba® 30 à 50 U/kg) ou non activés (CCP 50 U/kg) seront administrés pour tenter de corriger l'effet anticoagulant du dabigatran, avec un éventuel renouvellement 8 h après la première administration.

**Si l'hémorragie est grave** mais ne menace pas le pronostic vital ou fonctionnel, il est proposé, en première intention et en urgence, de tenter un geste hémostatique par des stratégies mécaniques ou instrumentales pour la stopper. La notion d'« hémorragie grave » a été définie par la Haute Autorité de santé (HAS) en 2008 ; cette définition est cependant imparfaite, car elle met au même niveau des types d'hémorragies très différents (intracrânienne et musculaire par exemple). En l'absence d'indication de geste hémostatique, de plateau technique indisponible ou de saignement persistant malgré le geste, et si la situation clinique du



**Figure 3.** Geste invasif urgent et dabigatran : réactualisation 2016.

patient fait craindre la participation d'une concentration active de l'AOD au saignement (dernière prise récente ≤ 24 h, Clcr basse ≤ 50 mL/min et concentration mesurée > 50 ng/mL), l'idarucizumab peut légitimement être administré. S'il est indisponible, les stratégies d'administration de CCP non activés ou activés restent valides.

Si la situation clinique rend moins probable la participation de l'AOD au saignement car la dernière prise est lointaine > 24 h ou la Clcr est > 50 mL/min ou la concentration mesurée ≤ 50 ng/mL et que le geste hémostatique est réalisable immédiatement, il n'y a pas lieu d'administrer un antidote ou un CCP d'emblée. S'il devait y avoir un doute sur le rôle de l'AOD en l'absence de mesure de la concentration résiduelle du dabigatran, l'administration de CCP est privilégiée par rapport à celle de l'idarucizumab.

**Si l'hémorragie n'est pas grave**, il n'y a pas lieu de neutraliser le dabigatran, quelle que soit sa concentration. Il faudra rediscuter du timing des prises et de la posologie administrée.

### **Geste invasif urgent**

Les gestes invasifs urgents regroupent des gestes chirurgicaux ou interventionnels de natures très diverses, mais dont le délai de réalisation est inférieur à 24 h. Le risque hémorragique de ces procédures est très variable : elles peuvent être classées en actes à risque faible, élevé (avec hémostase contrôlable) ou très élevé (hémostase difficile à contrôler car localisation dans des zones spécifiques telles que le cerveau, la moelle ou le foie). Dans toutes ces situations, il est recommandé de mesurer la concentration résiduelle de dabigatran pour permettre d'asseoir la stratégie de prise en charge (figure 3).

*En cas de risque hémorragique très élevé et une concentration de dabigatran > 30 ng/mL ou inconnue*

La stratégie dépendra de l'urgence à réaliser le geste :  
– si celui-ci peut être retardé (> 8 h) sans perte de chance pour le patient, on préférera différer l'acte pour espérer

attendre des concentrations compatibles avec sa réalisation (en pratique :  $\leq 30$  ng/mL). Ce temps sera mis à profit pour mesurer ou reconstrôler la concentration de dabigatran. Si le taux est  $\leq 30$  ng/mL, le geste peut être réalisé. En l'absence de cette information, il est préférable d'associer l'antidote (idarucizumab) ou, à défaut, d'administrer des CCP activés ou non activés ;

– si le geste ne peut être retardé ( $\leq 8$  h ou chirurgie d'hémostase), il sera précédé par l'administration d'idarucizumab ou, à défaut, des CCP non activés ou activés.

Il faut rappeler qu'un TCA et un TQ normaux ne signifient pas que la concentration circulante du médicament est en dessous du seuil de sécurité hémostatique. En revanche, du fait de sa grande sensibilité, un temps de thrombine normal permet d'exclure la présence de dabigatran à un taux significatif si on ne dispose pas de tests spécifiques.

*En cas de risque hémorragique élevé et de l'une des conditions suivantes : dernière prise récente  $\leq 24$  h,  $Clcr \leq 50$  mL/min, concentration de dabigatran  $> 50$  ng/mL*

La stratégie dépendra à nouveau de l'urgence à réaliser le geste :

– si le geste peut être retardé ( $> 8$  h), il est préférable d'attendre qu'une concentration permettant la réalisation du geste dans de bonnes conditions soit atteinte (en pratique :  $\leq 50$  ng/mL). La mesure de la concentration est possible durant ce délai. Un saignement per- ou postinterventionnel suspecté d'être en lien avec une concentration résiduelle de dabigatran conduira à une stratégie de neutralisation par idarucizumab ou, à défaut, par des CCP non activés ou activés ;

– si le geste ne peut être retardé ( $\leq 8$  h, chirurgie pour sepsis, etc.), la neutralisation par idarucizumab pourra être envisagée ou, à défaut, par des CCP non activés ou activés. Les stratégies définies ci-dessus proposent des seuils de sécurité hémostatique différents en fonction du risque hémorragique (30 ou 50 ng/mL). Les concentrations plasmatiques usuelles observées en thérapeutique sont comprises entre 50 et 400 ng/mL. Un taux  $\leq 10$  % de la concentration  $C_{max}$  moyenne dans la population cible est un seuil hémostatique probable, en dessous duquel la survenue d'un saignement ne peut être imputée à l'anticoagulant. Ce seuil est voisin de 30-50 ng/mL pour le dabigatran. Ce seuil correspond classiquement à un taux résiduel observé après trois ou quatre demi-vies d'élimination. Dans la réactualisation des propositions du GIHP, le seuil de 30 ng/mL a donc été retenu pour les situations à très haut

risque hémorragique, et celui de 50 ng/mL pour le risque hémorragique élevé.

*En cas de risque hémorragique faible ou de risque élevé ou très élevé avec des concentrations respectives  $\leq 50$  ng/mL ou  $\leq 30$  ng/mL*

Le saignement ne pourra être imputé au dabigatran.

*Cas particulier de la ponction lombaire et des gestes neuraxiaux*

La réalisation d'un geste neuraxial (ponction lombaire, injections rachidiennes, péridurales) est contre-indiquée sous anticoagulant [12].

La réalisation en urgence d'une ponction lombaire diagnostique est donc aussi contre-indiquée. La Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) précise que « toute situation conduisant à retarder la ponction lombaire impose la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste en raison du lien étroit entre le pronostic et la précocité de mise en route du traitement. » [13]. Elle recommande, « dans cette situation, de pratiquer une hémoculture avant l'antibiothérapie lors de la prise en charge initiale. La ponction lombaire sera réalisée dès que possible après correction des anomalies. »

Si la réalisation de la ponction lombaire paraît indispensable, compte tenu de sa valeur diagnostique, chez un patient traité par dabigatran, l'administration d'idarucizumab peut être proposée avant la réalisation du geste. Cette stratégie repose sur l'hypothèse que l'idarucizumab, par son action neutralisante, permettrait une restauration immédiate de la coagulation. Si l'idarucizumab n'est pas disponible, l'administration de CCP non activés ou activés ne garantit ni la normalisation de l'hémostase ni la réduction du risque hémorragique dominé par les hématomes périmédullaires et ne peut donc pas être recommandée.

Dans tous les cas, la ponction lombaire doit être réalisée avec une aiguille fine et par un opérateur expérimenté.

### Gestion des patients traités par –xabans

Dans l'attente de l'évolution de l'antidote spécifique aux –xabans, les propositions faites par le GIHP (figures 4, 5) en 2013 restent licites [2].

**En cas d'hémorragie grave**, menaçant le pronostic vital, il était proposé d'injecter des CCP non activés – CCP quatre facteurs, anciennement appelés prothrombine BPPSB : Kanokad<sup>®</sup> de LFB, Octaplex<sup>®</sup> d'Octapharma ou Confidex<sup>®</sup> de CSL Behring) ou activés (Feiba<sup>®</sup> de Baxter). L'utilisation de ces agents hémostatiques pour corriger l'action anticoagulante des AOD est en dehors

de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Le rFVIIa (Novoseven®) n'est pas retenu en raison d'un rapport bénéfice-risque très incertain.

L'efficacité de ces agents hémostatiques n'est pas formellement établie. Ils n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques et n'ont été évalués que sur des tests d'hémostase *in vitro* ou *ex vivo* chez le volontaire sain et dans divers modèles de saignement chez l'animal. Les CPP corrigent la baisse du potentiel endogène de génération de thrombine induite par le dabigatran ou le rivaroxaban dans un test de génération de thrombine [14].

Une revue générale [9] se référant à onze études animales et à deux essais chez l'homme montre une grande hétérogénéité des résultats de neutralisation des AOD par ces agents et soulignent la difficulté de leur interprétation.

Certains paramètres de tests d'hémostase sont corrigés partiellement, selon l'agent hémostatique testé et l'AOD,

tandis que chez l'animal les résultats sur la réduction du saignement sont contradictoires. Enfin, l'absence de corrélation entre la correction de paramètres biologiques d'hémostase et le contrôle du saignement rend difficile toute conclusion définitive sur l'efficacité d'un agent hémostatique en cas d'hémorragie.

Les agents hémostatiques exposent à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques. Ce risque dépend de la nature des agents (activés *versus* non activés) et de la posologie. La survenue des complications thrombotiques est volontiers associée à l'administration de doses élevées (> 50 U/kg) ou au traitement de patients présentant une hépatopathie sévère. Or, les doses de CCP proposées pour corriger les effets anticoagulants des AOD sont généralement supérieures (50 U/kg) à celles utilisées pour antagoniser les AVK (25 U/kg).

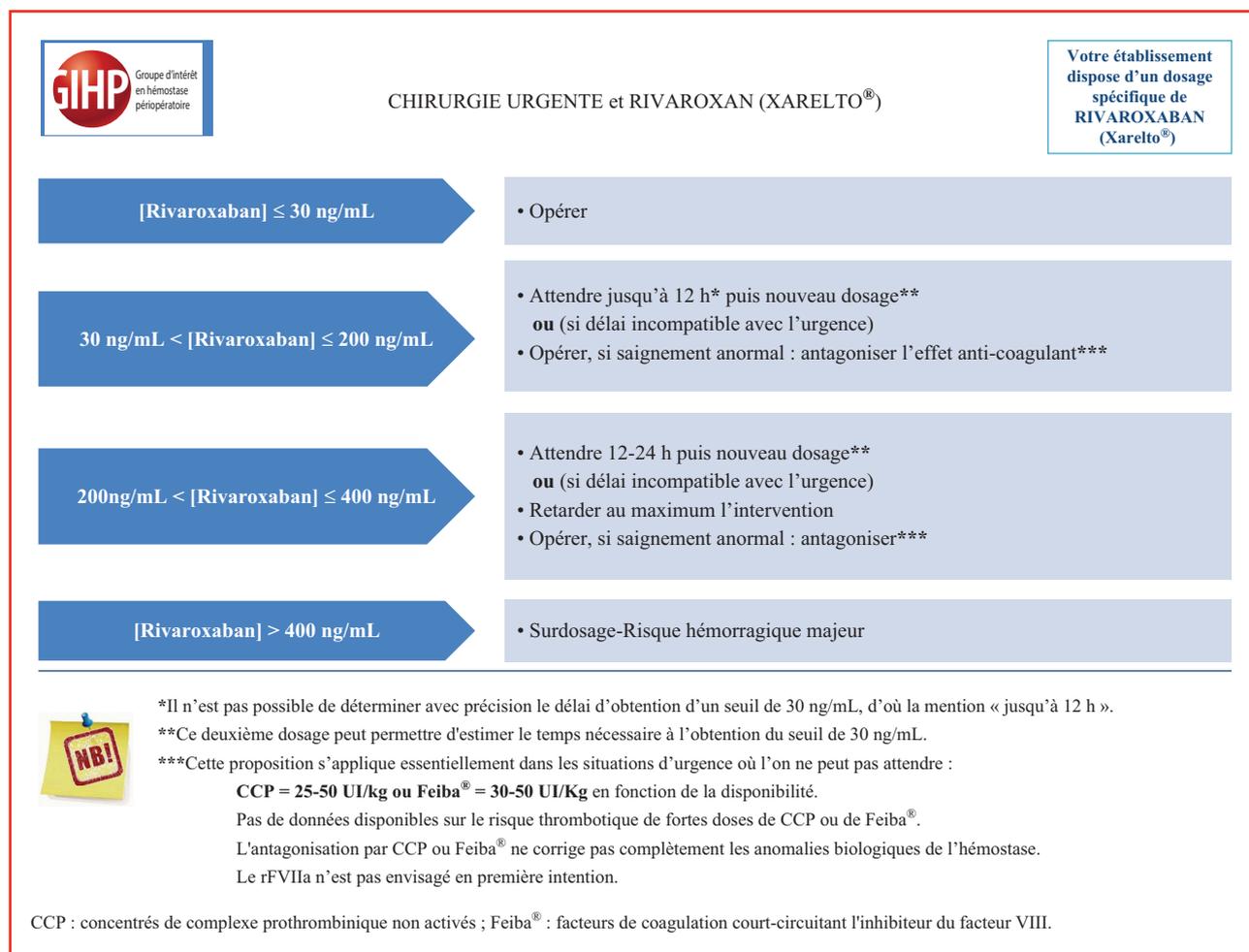


Figure 4. Hémorragie et -xabans : propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) 2013.

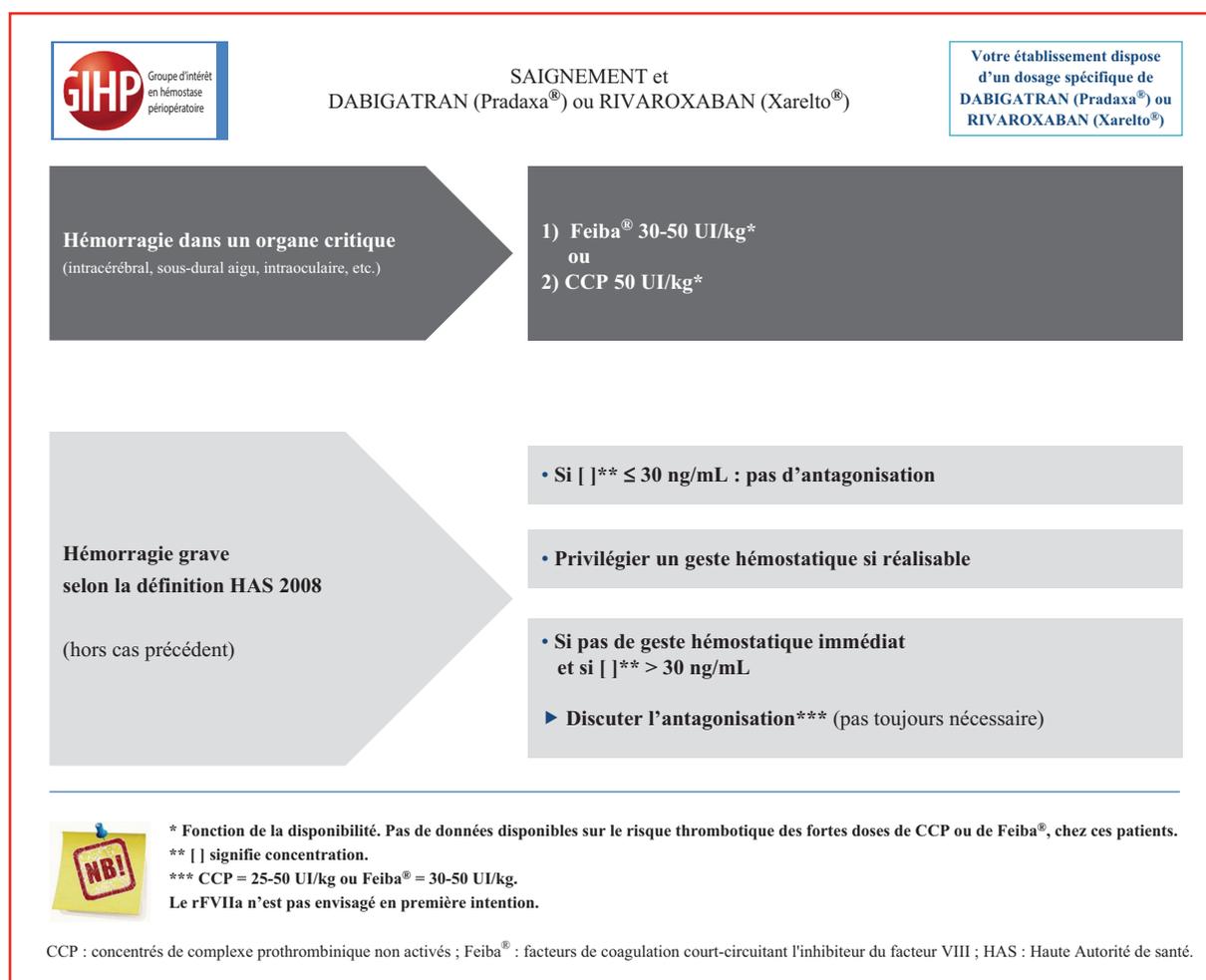


Figure 5. Geste invasif urgent et –xabans : propositions du GIHP 2013.

**Dans les situations d'hémorragie grave ne menaçant pas le risque vital**, la gestion est superposable à celle décrite avec le dabigatran : mesure des concentrations spécifiques et, en fonction de l'urgence, respect d'un délai pour abaisser la concentration du médicament (moins influencée pour les –xabans par l'atteinte de la fonction rénale). Si le geste doit être réalisé rapidement et que la concentration est > 30 ng/mL l'injection de CCP sera initiée en cas de saignement chirurgical anormal et non en prophylactique.

**Pour les gestes invasifs, nécessitant une prise en charge dans les 24 h**, il était proposé de différer l'intervention, si possible, et d'injecter des agents hémostatiques en cas de saignement peropératoire imputable à l'AOD.

En conclusion, la gestion des AOD en situation programmée s'est simplifiée. Elle propose des délais d'arrêt court et s'affranchit des relais en différenciant néanmoins le dabigatran des –xabans pour des raisons pharmacologiques. Dans le cadre de l'urgence hémorragique ou

interventionnelle, elle fait une place raisonnée et raisonnée à l'idarucizumab chez les patients traités par dabigatran. Pour les –xabans, le schéma devra être réactualisé en fonction du degré d'avancement du développement de leur antidote spécifique. ■

**Liens d'intérêt :** AS a participé à l'essai Reverse-AD et est intervenue ponctuellement auprès de Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS-Pfizer, Daiichi Sankyo, LFB et CLS Behring. AP est intervenu ponctuellement auprès de Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS-Pfizer, CLS Behring, LFB et Octapharma.

## Références

1. Sie P, Samama CM, Godier A, *et al.* Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with oral direct thrombin or factor xa inhibitors. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011 ; 30 : 645-50.

2. 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) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013 ; 106 : 382-93.
3. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, *et al.* Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost* 2015 ; 113 : 625-32.
4. HAS. *Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Recommandation de bonne pratique.* HAS, 2008.
5. 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.
6. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, *et al.* Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost* 2015 ; 113 : 625-32.
7. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, *et al.* Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014 ; 35 : 1888-96.
8. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia* 2007 ; 62 : 1154-60.
9. Lee FM, Chan AK, Lau KK, Chan HH. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies. *Thromb Res* 2014 ; 133 : 705-13.
10. Pollack Jr. CV, Reilly PA, Eikelboom J, *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 511-20.
11. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost* 2015 ; 13 : 1790-8.
12. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, *et al.* Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (third edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010 ; 35 : 64-101.
13. SPILF. *17<sup>e</sup> Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires.* SPILF, 2008.
14. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover *ex vivo* study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012 ; 108 : 217-24.