

GESTION PÉRI-OPÉRATOIRE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX : peu de données mais plusieurs approches !

L. STEBELSKI (1), J-F. BRICHANT (2), L. PIÉRARD (3), P. PETERS (4), M. SÉNARD (5)

RÉSUMÉ : Les nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) ont vu leurs indications croître ces dernières années. Nombre de patients traités par ceux-ci doivent bénéficier d'une procédure chirurgicale programmée ou urgente. Les risques hémorragiques et thrombotiques péri-opératoires pour un patient varient avec la procédure et les co-morbidités. Les modalités d'interruption de l'administration des NACOs ne sont pas univoques. En l'absence de données scientifiquement établies, la littérature propose deux attitudes. L'une, basée sur l'expérience accumulée avec les anti-vitamine K, recommande un arrêt des NACOs 24 heures avant la procédure si le risque hémorragique est faible et 5 jours avant si le risque hémorragique est modéré ou élevé (avec un relais par héparine de bas poids moléculaire éventuel suivant le risque thrombotique). L'autre se base sur des données pharmacocinétiques [demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$)] et préconise une interruption de 24 heures en cas de chirurgie à faible risque hémorragique et de 48 heures à 5 $t_{1/2}$ si le risque hémorragique est plus élevé (à moduler en présence d'une altération de la fonction rénale). Lorsqu'une chirurgie non programmée s'avère nécessaire, la durée d'interruption est le meilleur «antidote». En cas d'urgence, les agents pro-hémostatiques non spécifiques (complexe prothrombinique activé ou non ou facteur VIIa recombinant) à l'efficacité peu démontrée seront prescrits en ultime recours.
Mots-clés : Nouveaux Anticoagulants Oraux - NACO - Médecine péri-opératoire - Hémorragie - Traitement

**PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS :
NOT MUCH EVIDENCE BUT SEVERAL DIFFERENT APPROACHES**

SUMMARY : New oral anticoagulants (NOACs) are a major step forward in the field of anticoagulation. As a consequence, the number of patients treated with NOACs that have to undergo surgery constantly increases. The optimal management of such patients is not clearly determined so far as scientifically established data are lacking. A first proposal is to mimic the perioperative management of patients on vitamin-K antagonists. When the risk of perioperative bleeding is low, NOAC intake is stopped 24 hours before surgery. If the risk of postoperative hemorrhage is moderate or high, NOAC treatment is interrupted 5 days before surgery with a low molecular weight heparin bridging whenever necessary. A second option is based on pharmacokinetic data. When the risk of perioperative bleeding is low, NOAC intake is stopped the day before surgery. If the risk of perioperative bleeding is higher, NOAC intake is suspended for 5 half lives before surgery, 48-72 hours or more. This interruption should be for a longer period in the presence of renal failure. When an unforeseen surgery is needed, the procedure must be delayed as late as possible. In case of emergency, non specific pro-hemostatic agents such as prothrombin complexes or recombinant factor VIIa have not strongly proven useful and must only be used in last ditch effort.

KEYWORDS : New Oral Anticoagulant - NOAC - Perioperative medicine - Bleeding - Treatment

INTRODUCTION

La commercialisation récente de nouvelles molécules anti-coagulantes, au succès croissant du fait de leur administration orale et de leur suivi peu contraignant, met l'ensemble des praticiens face à de nouveaux défis. Il s'agit notamment de la prise en charge de ces patients lors d'une chirurgie électorale ou urgente ou lors d'une complication hémorragique sévère.

Les nouveaux anticoagulants oraux directs (NACOs) sont une alternative intéressante aux antagonistes de la vitamine K (AVK). Ils peuvent remplacer ces derniers dans de nombreuses indications : prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients

présentant une fibrillation atriale (FA) non valvulaire, traitement et prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), prévention secondaire du syndrome coronarien aigu... Les NACOs peuvent également se substituer aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) dans la thromboprophylaxie veineuse post-opératoire après arthroplastie de la hanche et du genou. Des schémas de prescription différents pour chaque molécule sont actuellement préconisés en fonction du terrain et de l'indication (tableau I).

Ces NACOs agissent à différents niveaux de la cascade de la coagulation : inhibition du facteur IIa ou du facteur Xa. A l'heure actuelle, trois NACOs sont disponibles en Belgique (rivaroxaban : Xarelto[®], apixaban : Eliquis[®] et dabigatran : Pradaxa[®]) et d'autres seront prochainement mis sur le marché (edoxaban : Lixiana[®]...).

Par rapport aux AVK, les NACOs présentent certains avantages. Leur demi-vie ($t_{1/2}$) est plus courte, leur délai d'action plus rapide et leur pharmacocinétique plus prévisible. La poso-

(1) Chef de Clinique Adjoint, (2) Professeur Université de Liège, Chef de Service, (3) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Cardiologie CHU de Liège. (4) Chef de Clinique, Service d'Hématologie biologique et immuno-hématologie, CHU de Liège. (5) Chef de Clinique, Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège.

TABLEAU I. DOSAGES DES NACOs SELON LES INDICATIONS AVEC AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

	Prophylaxie MTEV post-opératoire	AC/FA non valvulaire	Traitement TVP-EP
Dabigatran = Pradaxa®	Dose pleine : 110 mg (1 à 4H post-op.) puis 220 mg en 1 prise. Dose réduite : 75 mg J0 puis 150 mg (âge > 75 ans, IRC modérée (DFG = 30-50 ml/min) ou traitement par amiodarone, vérapamil, quinidine (Inh. P glycoP)	Dose pleine : 150 mg 2 fois par jour Dose réduite : 110 mg 2 fois par jour (âge>80 ans, Tt par vérapamil)... A envisager si âge>75 ans, IRC modérée, risque majoré saignement	X
Rivaroxaban = Xarelto®	10 mg (6 à 10h post-op) en 1 prise	20 mg (1 prise) Dose réduite= 15 mg si IRC modérée (30-49 ml/min)	15 mg 2 fois/jour durant 3 semaines puis 20 mg 1 fois/jour (15 mg si IRC modérée)
Apixaban = Eliquis®	2,5 mg 2 fois par jour (12 à 24h post-op)	5 mg 2 fois par jour Dose réduite : 2,5 mg 2 fois par jour si âge > 80ans et poids < 60 kg ou créat > 15mg/l	X
MTEV : maladie thromboembolique veineuse; AC/FA : arythmie complète/fibrillation atriale; TVP/EP : thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire IRC : insuffisance rénale chronique; DFG : débit de filtration glomérulaire.			

logie est fixe et ne nécessite pas de surveillance biologique. Ceci contribue à améliorer le confort des patients, mais la bonne observance du traitement est requise.

Plusieurs études incluant de gros collectifs de patients traités au long cours pour une fibrillation atriale non valvulaire ont montré que ces nouvelles molécules permettent, selon les doses administrées, de réduire l'incidence des complications thromboemboliques et/ou hémorragiques (1- 3). Ces avantages sont tempérés par le risque hémorragique encouru, l'absence actuelle d'antidote spécifique, l'accès restreint aux tests biologiques permettant d'évaluer l'activité de ces NACOs, l'existence de variabilités individuelles pharmacocinétiques (âge, poids, fonction rénale...) et d'interactions spécifiques.

L'utilisation croissante de ces nouvelles molécules, en particulier chez des patients âgés, fait que nombre de malades traités par ces nouvelles molécules doivent bénéficier de procédures invasives programmées ou urgentes. Il est de plus probable que les praticiens seront de plus en plus fréquemment confrontés à des accidents hémorragiques chez de tels patients.

Après une brève présentation des différents NACOs disponibles en Belgique, l'approche spécifique de la gestion de ces traitements lors d'une procédure chirurgicale ou d'un acte invasif, électif ou urgent, voire d'une complication hémorragique grave, sera décrite.

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX ACTUELLEMENT COMMERCIALISÉS

Les NACOs actuellement sur le marché se divisent en deux classes : les agents anti-IIa et les agents anti-Xa.

AGENT ANTI-IIA: DABIGATRAN ÉTÉXILATE (PRADAXA®, BOEHRINGER-INGELHEIM)

Le dabigatran étéxilate est une prodrogue devant être hydrolysée pour être active : le dabigatran. C'est un agent anti-IIa direct, compétitif et réversible qui se lie au site actif de la thrombine libre ou incluse dans un thrombus en formation. Au niveau pharmacocinétique, le pic plasmatique se situe entre 1 et 3 heures et sa t_{1/2} est comprise entre 12 et 14 heures. Le médicament est pris 2 fois par jour. La biodisponibilité du dabigatran est d'approximativement 6,5%. Elle n'est pas affectée par l'alimentation. Le dabigatran est faiblement lié aux protéines plasmatiques (35%). Il peut donc être éliminé par hémodialyse. Il n'est pas métabolisé par la voie des cytochromes P450 et est presque totalement (80%) éliminé par voie rénale sous forme inchangée. Il est donc nécessaire de suivre la fonction rénale du patient. Les 20% restants sont excrétés par la voie biliaire après glucuronocouplage. La plupart des interactions médicamenteuses décrites s'expliquent par le fait que le dabigatran étéxilate est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp), une glycoprotéine

de transport transmembranaire permettant l'excrétion de la molécule vers la lumière du tube digestif. De ce fait, les inhibiteurs de la P-gp tels l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, le kétoconazole, la cyclosporine augmentent la concentration de l'anti-IIa et, par là, son effet anticoagulant. De même, les inducteurs de la P-gp tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne diminuent la concentration du dabigatran et donc l'effet anticoagulant. L'agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé son utilisation dans la prévention de la MTEV après mise en place d'une prothèse totale de la hanche (PTH) ou d'une prothèse totale du genou (PTG) ainsi que dans la prévention des AVC et des embolies systémiques dans la FA non valvulaire.

AGENT ANTI-XA: RIVAROXABAN (XARELTO® , BAYER HEALTH-CARE)

Le rivaroxaban est un inhibiteur synthétique direct, compétitif, réversible et spécifique du facteur Xa. Il inhibe l'activité du facteur Xa libre ou lié au thrombus en formation. Concernant sa pharmacocinétique, il montre un pic plasmatique entre 2 et 4 heures après l'ingestion et sa $t_{1/2}$ varie entre 7 et 13 heures. La biodisponibilité du rivaroxaban est de 66%. Elle est améliorée par la prise conjointe d'aliments et peut alors approcher 100%. Sa forte liaison aux protéines plasmatiques (90-95%) ne lui permet pas d'être éliminé par hémodialyse. Sa métabolisation passe par la voie du CYP 3A4. Le rivaroxaban est un substrat de la P-gp. Il est éliminé pour un tiers sous forme inchangée par les reins et deux tiers sont métabolisés en métabolites inactifs dans le foie. Ces métabolites sont éliminés à parts égales par les reins et les fèces. Outre les interactions médicamenteuses dues aux inducteurs et inhibiteurs de la P-gp, déjà mentionnés, il faut souligner les effets des inducteurs du CYP 3A4 tels le phénobarbital, le millepertuis, qui favorisent la dégradation et l'élimination du rivaroxaban et diminuent son efficacité. A l'inverse, les inhibiteurs du CYP 3A4 tels le kétoconazole, l'itraconazole, les inhibiteurs des protéases augmentent les risques hémorragiques en provoquant une accumulation du médicament. L'EMA a autorisé sa commercialisation dans le cadre de la prévention de la MTEV après PTH ou PTG, de la prévention des AVC et des embolies systémiques dans la FA non valvulaire à raison d'une prise par jour et dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et la prévention de la récurrence.

AGENT ANTI-XA: APIXABAN (ELIQUIS®, BRISTOL-MYERS SQUIBB PFIZER)

L'apixaban est un inhibiteur synthétique direct, réversible et sélectif du facteur Xa. Il se lie au site actif du facteur Xa libre est lié au thrombus en formation. Au niveau pharmacocinétique, le pic plasmatique se situe entre 3 et 4 heures et sa $t_{1/2}$ est d'environ 12 heures. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (85%). Il ne peut donc être éliminé par hémodialyse. L'apixaban est éliminé, inchangé, à 25% par les reins. Sa métabolisation passe par la voie du CYP 3A4. Il est un substrat de la P-gp. Les interactions avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4 et de la P-gp sont proches de celles décrites avec le rivaroxaban. Sa mise sur le marché a été autorisée par l'EMA pour la prévention de la MTEV après PTH ou PTG et pour la prévention de l'embolie systémique chez le patient en FA non valvulaire, à raison de deux prises quotidiennes.

Lors de la prescription de NACO, il faut tenir compte de l'absence actuelle d'antidote et de variabilités pharmacocinétiques interindividuelles. Un poids inférieur à 50 kg, un âge supérieur à 80 ans, une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min), une perturbation des tests hépatiques et les associations médicamenteuses (interagissant avec le CYP3A4 ou la P-gp) doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque hémorragique encouru.

COMMENT ÉVALUER RISQUE THROMBOTIQUE ET RISQUE HÉMORRAGIQUE AVANT UNE PROCÉDURE

Afin que chaque patient bénéficie d'une prise en charge optimale, il est important d'évaluer au cas par cas les risques thrombotique et hémorragique qui influenceront la décision de suspendre plus ou moins longuement l'anticoagulation avant une chirurgie ou un acte invasif électif ou urgent.

LE RISQUE THROMBOTIQUE

Le traitement par anticoagulants oraux concerne principalement trois grands groupes de pathologies: la MTEV, la FA et les valves mécaniques.

Les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique aortique ou mitrale, ou d'une valve biologique mitrale durant les trois mois suivant leur implantation, et tous les patients porteurs d'une prothèse valvulaire en fibrilla-

tion auriculaire paroxystique ou permanente, sont considérés comme à risque élevé de complications thrombo-emboliques. Cependant, à l'heure actuelle, l'utilisation des NACOs n'est pas recommandée pour ces patients. Leur modalité d'interruption ne sera donc pas discutée ici.

En ce qui concerne la MTEV, le risque thrombotique est élevé si le patient a présenté une TVP ou une embolie pulmonaire (EP) il y a moins de 3 mois ou s'il est atteint d'une thrombophilie sévère (déficit en protéine C, S ou en antithrombine III). Le risque est modéré si la TVP ou l'EP date de 3 à 12 mois ou si le patient a présenté plusieurs épisodes de TVP. Le risque est également modéré si le patient souffre d'un cancer actif ou s'il est atteint d'une thrombophilie légère, comme une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden. Enfin, le risque thrombotique est faible si le patient n'a présenté qu'un seul épisode de TVP ou d'EP il y a plus de 12 mois et au décours d'une situation favorisante, comme une chirurgie ou un alitement (4).

Pour les patients qui présentent une FA, le risque de complication thrombo-embolique est considéré comme modéré à élevé (supérieur ou égal à 4% par an) en l'absence d'anticoagulation, si le score CHA2 DS2-VASc (tableau II) est de 2 ou plus, si le patient a déjà présenté un AVC (en particulier de moins de 3 mois) ou si le patient souffre d'une maladie valvulaire rhumatismale. Le risque sera faible, si le score CHA2 DS2-VASc est inférieur à 2 sans accident ischémique neurologique (4).

LE RISQUE HÉMORRAGIQUE

Le risque hémorragique ne varie pas seulement avec la procédure, mais aussi en fonction du patient : antécédents, âge, fonction rénale altérée, éventuelle coagulopathie et éventuels traitements associés (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ...).

Une chirurgie ou une procédure invasive dite à faible risque hémorragique est un acte pour lequel, si une hémorragie survenait, celle-ci serait de faible abondance, non critique par sa localisation, contrôlable par des mesures simples d'hémostase. Il s'agit d'interventions mineures en stomatologie, en rhumatologie, en dermatologie, en ophtalmologie (segment antérieur de l'oeil) ou d'endoscopie digestive sans résection de polypes. En fait, sont classés, dans cette catégorie, toutes les procédures réalisables sans interruption d'un traitement par AVK avec un INR compris entre 2 et 3 (5).

TABLEAU II. CLASSIFICATION CHA2 DS2 - VASc
SCORE DÉVELOPPÉ POUR QUANTIFIER LE RISQUE ANNUEL D'ACCIDENT
ISCHÉMIQUE NEUROLOGIQUE SANS ANTICOAGULATION

Critères	Score de risque
Insuffisance Cardiaque / dysfonction ventriculaire gauche	1
Hypertension	1
Age > 75 ans	2
Diabète	1
AVC / AIT ou embolie périphérique (Stroke)	2
Pathologie Vasculaire (IDM, vasculaire périphérique ou plaque de l'aorte)	1
Age 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9
IDM : infarctus du myocarde AVC : accident vasculaire cérébral AIT : accident ischémique transitoire	

Des procédures ou interventions chirurgicales à risque hémorragique modéré à élevé sont des actes pendant lesquels, si un saignement survient, il présentera au moins une des caractéristiques suivantes : fréquemment abondant, dans une localisation peu accessible pour l'hémostase ou au risque fonctionnel élevé même pour un faible volume épanché, débouchant régulièrement sur une transfusion homologue, mettant en jeu le pronostic vital. Dans cette catégorie se trouvent notamment la chirurgie cardiovasculaire, la chirurgie intracrânienne ou médullaire. La stratification des interventions chirurgicales selon le risque hémorragique est rappelée dans le tableau III (6).

GESTION DES NACOs EN CAS DE CHIRURGIE OU DE PROCÉDURE INVASIVE PROGRAMMÉE

Au cours des deux premières années de traitement par NACOs pour une FA, environ 25% des patients devront bénéficier d'une procédure diagnostique, endoscopique ou chirurgicale imposant l'interruption provisoire de ce traitement anticoagulant (7).

Dans le cadre d'une procédure électorale, la gestion de l'anticoagulation doit tenir compte des risques hémorragique et thrombotique encourus par le patient durant la période périopératoire. L'appréciation de ces deux risques va guider les modalités d'interruption des NACOs. Schématiquement, si le risque hémorragique est faible, les NACOs seront interrom-

TABLEAU III. RISQUE HÉMORRAGIQUE PRESENTI D'UNE CHIRURGIE ÉLECTIVE D'APRÈS L'EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION (EHRA) (6)

<p>Intervention à faible risque hémorragique Chirurgie bucco-dentaire : extraction de 1 à 3 dents, chirurgie de la gencive, incision d'abcès, mise en place d'implant Ophtalmologie : cataracte Endoscopie sans prélèvement-exérèse Dermatologie : abcès, naevus</p>
<p>Intervention à risque hémorragique modéré Endoscopie avec biopsie-exérèse Biopsie prostate-vessie Electrophysiologie (y compris cavité gauche avec une ponction transseptale) Coronarographie Pace-maker ou défibrillateur implantable</p>
<p>Intervention à risque hémorragique élevé Electrophysiologie complexe Ponction péri-neuraxiale et neurochirurgie Chirurgie thoracique Chirurgie abdominale Chirurgie orthopédique majeure Biopsie hépatique ou rénale Chirurgie de prostate (y compris trans-urétrale)</p>

pus 2 à 3 t $\frac{1}{2}$ (c'est-à-dire 24-36 heures) avant l'acte invasif, que le risque thrombotique soit élevé ou non. Ils seront repris 24 heures après la procédure sous réserve de l'absence de saignement. Si le risque hémorragique est élevé et le risque thrombotique faible, le traitement est interrompu 4 à 5 t $\frac{1}{2}$ (3 jours) (8), voire 5 jours (9), sans relais par un autre anticoagulant (9). Une altération de la fonction rénale impose une interruption prolongée, en particulier pour le dabigatran (9).

Par contre, si les risques hémorragique et thrombotique sont élevés, différentes attitudes sont proposées.

Une première approche est dérivée des schémas d'interruption des traitements par AVK avec relais par une HBPM pour la période périopératoire : les NACOs sont interrompus 5 jours avant la procédure (9). L'administration d'HBPM à doses anticoagulantes est débutée 48 h après l'interruption du NACO et est stoppée 24 h avant la procédure. Une éventuelle altération de la fonction rénale doit être prise en compte pour déterminer la dose d'HBPM administrée (ex : énoxaparine 1 mg/kg deux fois par jour). Cette approche jugée initialement prudente se justifie par la rareté des données publiées, par la disponibilité inconstante de monitoring biologique spécifique pour quantifier le risque hémorragique et, surtout, par l'absence d'antagonistes des NACOs à l'efficacité bien établie. Cette

approche est suggérée similaire pour tous les NACOs actuellement disponibles.

L'alternative est de pratiquer une interruption des NACOs sans relais par HBPM. La durée de cette interruption est discutée. Pour certains, elle doit être de 2 à 3 t $\frac{1}{2}$ d'élimination selon le risque hémorragique de la procédure et ne prend pas en compte la pharmacocinétique propre du patient. Elle doit cependant être modulée en fonction de la fonction rénale du patient (mesurée par la formule de Cockcroft Gault), en particulier pour le dabigatran. Cette attitude est retenue par l'European Heart Rythm Association et le Thrombosis Guideline Group belge (6). Les modalités sont précisées dans le tableau IV (6). Une interruption de 5 t $\frac{1}{2}$ sans relais, en tenant compte de la fonction rénale du patient, est une possibilité plus récemment proposée (soit 3 jours ou plus). Elle est recommandée par l'ESC/ESA (8).

En post-opératoire, les stratégies préconisées par ces différentes sociétés savantes sont similaires. Sous réserve d'une hémostase de qualité, une anticoagulation à dose préventive est reprise entre 6 et 24 h après l'intervention. Il peut s'agir d'un NACO administré initialement à dose préventive et ensuite majoré à la 48^{ème} heure. Ce schéma est notamment proposé dans le cadre de la chirurgie prothétique de hanche ou de genou. Un recours transitoire aux HBPM est possible à doses progressivement croissantes jusqu'à des doses anticoagulantes après la 48^{ème} heure s'il n'y a plus de risque hémorragique. Cette attitude est la seule possible en cas d'iléus post-opératoire ou s'il existe un risque de reprise chirurgicale précoce. La présence d'un cathéter d'analgésie périmédullaire contre-indique la reprise des NACOs à dose élevée. La prise du premier comprimé de NACO après un traitement par HBPM se fera à l'heure prévue pour l'injection suivante d'HBPM qui, dès lors, ne sera plus administrée. Pour rappel, avec les AVK, au contraire, une période d'administration concomitante d'HBPM et d'AVK est nécessaire en raison du mécanisme et du délai d'action des AVK.

GESTION DES NACOs EN CAS DE CHIRURGIE OU DE PROCÉDURE INVASIVE EN URGENCE

Si un patient traité par un NACO doit bénéficier d'un acte invasif en urgence, il est essentiel de connaître l'heure de la dernière prise et la posologie exacte du traitement. Si l'ingestion du médicament est récente (moins de 2 heures),

TABLEAU IV. DÉLAI D'INTERRUPTION DES NACOs SANS RELAIS AVANT UNE PROCÉDURE ÉLECTIVE SELON LE RISQUE HÉMORRAGIQUE (RH) DE LA PROCÉDURE ET LA FONCTION RÉNALE DU PATIENT (CLAIRANCE DE CRÉATININE (CL CR) SELON COCKROFT). D'APRÈS EHRA (EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION) (6)

	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
	RH faible	RH élevé	RH faible	RH élevé	RH faible	RH élevé
Cl Cr ≥ 80 ml/mn	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
Cl Cr 50-80 ml/mn	≥ 36h	≥ 72h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
Cl Cr 30-50 ml/mn	≥ 48h	≥ 96h	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
Cl Cr 15-30 ml/mn	Contre-indiqué	Contre-indiqué	≥ 36h	≥ 48h	≥ 36h	≥ 48h
Cl Cr < 15 ml/mn	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué

NB : Selon l'European Society of Cardiology (ESC), les 3 NACOs ne sont pas indiqués quand Cl Créatinine est < 30 ml/min

l'administration de charbon actif (30 à 50 g *per os*) doit être envisagée.

Dans la mesure du possible, il est souhaitable de différer l'intervention d'au moins 1 à 2 t $\frac{1}{2}$ (12 à 24 h). Prolonger le délai entre la dernière prise et la chirurgie est, à l'heure actuelle, le moyen le plus efficace pour réduire l'activité anticoagulante de ces molécules. Cette attitude nécessite l'évaluation du risque hémorragique encouru en cas de pratique immédiate de la procédure et les risques liés au report de l'intervention.

Pour rappel, le dabigatran est dialysable, contrairement au rivaroxaban et à l'apixaban. Si la situation le permet, la pratique d'une séance de dialyse d'une durée de 3 h permettra d'éliminer 2/3 de la dose de dabigatran.

À l'heure actuelle, il n'y a pas d'antagoniste spécifique disponible sur le marché pour les NACOs. Un antagoniste spécifique de type anticorps monoclonal est en cours d'évaluation clinique pour le dabigatran. Un agent de réversion compétitif spécifique des agents anti-Xa de type facteur Xa inactivé est en cours de développement. Plusieurs années seront probablement nécessaires avant qu'ils ne soient disponibles en routine (10).

L'utilisation préventive d'agents de réversion non spécifiques, tels les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) activé ou non, le facteur VIIa recombinant (rFVIIa), n'est pas recommandée actuellement. Aucune étude clinique à grande échelle n'a clairement démontré ni leur efficacité ni leur innocuité. Ces produits ne sont à utiliser que comme agents d'hémostase complémentaires si l'hémostase instrumentale ou chirurgicale s'avère insuffisante ou

impossible. La transfusion homologue de globules rouges, de plaquettes et de plasma peut être indiquée si l'importance de l'hémorragie le requiert, mais ces thérapeutiques ne doivent pas être utilisées dans le but d'antagoniser les NACOs. L'utilisation d'acide tranexamique (Exacyl[®]) peut être envisagée. Cependant, les données manquent dans cette indication (6).

Avant une procédure urgente, il est utile d'évaluer la concentration plasmatique des NACOs au moyen de tests spécifiques, comme le temps de thrombine dilué (Hemoclot[®]) pour le dabigatran et la mesure d'activité anti-Xa spécifique pour le rivaroxaban et l'apixaban. Malheureusement, ces tests ne sont pas encore disponibles en routine et dans tous les laboratoires. Si le dosage pré-opératoire est disponible, un algorithme décisionnel a été publié pour le dabigatran et le rivaroxaban (tableau V) (11). Si de tels dosages ne sont pas accessibles, certains tests de coagulation de routine peuvent être utiles chez un patient prenant un NACO. Chez les patients prenant du rivaroxaban, la normalisation du taux de prothrombine (TP) et du temps de céphaline activé (TCA) (avec ratios < 1,2) indique qu'une chirurgie urgente peut être envisagée sans accroissement du risque hémorragique. Chez les patients sous dabigatran, la normalisation du temps de thrombine ou même du TCA (ratio < 1,2) indique que l'on peut envisager une chirurgie urgente avec un risque hémorragique non accru. Concernant l'apixaban, seul le dosage d'activité anti Xa spécifique sera utile, le TP et le TCA étant peu sensibles à cette molécule.

Au cours de la chirurgie, en cas d'hémostase chirurgicale complexe et en présence d'un saignement dangereux ou mal contrôlé, l'utili-

TABLEAU V. EVALUATION PRÉ-OPÉRATOIRE DU RISQUE HÉMORRAGIQUE AVANT UNE CHIRURGIE URGENTE SELON LES DOSAGES BIOLOGIQUES SPÉCIFIQUES ET NON SPÉCIFIQUES CHEZ UN PATIENT SOUS RIVAROXABAN OU DABIGATRAN. D'APRÈS LE GROUPE D'INTÉRÊT POUR L'HÉMOSTASE PÉRIOPÉRATOIRE (GIHP) (11)

Chirurgie urgente sous rivaroxaban (XARELTO®)	
[Rivaroxaban] ≤ 30 ng/ml ratio TCA et ratio TQ ≤ 1,2 (TP>70%)	- Intervention possible sans risque hémorragique majoré
30 ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 200 ng/ml 1,2 < ratio TCA ≤ 1,5 ; ratio TQ > 1,2	-Attendre 12h et répéter dosage -Opérer si indispensable et antagonisation non spécifique si nécessaire
200 ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 400 ng/ml ratio TCA > 1,5	- Attendre 12-24h et répéter le dosage (retarder au maximum l'intervention) - Opérer si indispensable et antagonisation non spécifique si nécessaire
[Rivaroxaban] > 400 ng/ml	- Différer au maximum - Surdosage et risque majeur d'hémorragie
Chirurgie urgente sous dabigatran (PRADAXA®)	
Dabigatran] ≤ 30 ng/ml ratio TCA ≤ 1,2	- Intervention possible sans risque hémorragique majoré
30 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 200 ng/ml 1,2 < ratio TCA ≤ 1,5	- Attendre 12h et répéter le dosage - Opérer si non différable et antagonisation non spécifique si nécessaire
200 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 400 ng/ml ratio TCA > 1,5	- Attendre 12-24h et répéter le dosage (retarder au maximum l'intervention) - Discuter l'hémodialyse surtout si Cl Cr < 50 ml/min - Opérer si non différable et antagonisation non spécifique si nécessaire
[Dabigatran] > 400 ng/ml	- Surdosage et risque majeur d'hémorragie. Différer au maximum - Discuter l'hémodialyse avant chirurgie
[] : concentration plasmatique	

sation de CCP à la dose de 25-50 UI/kg renouvelable ou sous une forme activée (FEIBA Baxter) à la dose de 30-50 UI/kg est préconisée (11). En seconde intention, l'utilisation de rFVIIa (Novoseven® Novo Nordisk) à la dose de 90 µg/kg peut être suggérée (6).

PRATIQUE DE L'ANESTHÉSIE LOCORÉGIONALE ET NACOS

TECHNIQUES D'ANESTHÉSIE NEURAXIALE/PÉRI-MÉDULLAIRE: PÉRIDURALE ET RACHIANESTHÉSIE

Ces techniques correspondent à des ponctions à l'aveugle dans un espace clos et inextensible : le canal vertébral. Les manœuvres d'hémostase instrumentales y sont impossibles. Le risque de lésion neurologique définitive liée à la création d'un hématome compressif en cas d'altération de l'hémostase est élevé. Ces techniques d'anesthésie locorégionale sont donc à considérer comme une procédure à haut risque hémorragique. La plus grande prudence s'impose chez les patients traités par un NACO. Un cathéter périmédullaire est un facteur de risque hémorragique supplémentaire, tant lors de sa mise en place que lors de son retrait.

Ces pratiques, tolérées pour le rivaroxaban et l'apixaban à dose préventive moyennant le respect d'un timing rigoureux (interruption durant 2 t^{1/2} d'élimination, soit environ 26 h), sont proscrites en présence de dabigatran ou de tout NACO à dose anticoagulante (12).

BLOCS PÉRIPHÉRIQUES

La même prudence s'impose pour les blocs périphériques proximaux et profonds (blocs paravertébraux, bloc du plexus lombaire par voie postérieure, bloc sciatique parasacré...).

En l'absence de données, peu de recommandations ont été publiées concernant la pratique des blocs périphériques chez le patient anticoagulé. Cependant, pour certains blocs superficiels (bloc du nerf fémoral, bloc périphérique du nerf sciatique, bloc du plexus brachial par voie axillaire...) une attitude plus libérale est suggérée (12). Dans ces circonstances, le rapport risque-bénéfice de ces blocs doit être évalué par rapport à d'autres techniques analgésiques moins invasives. Le maintien d'un cathéter doit être motivé. Une surveillance minutieuse est indispensable. La pratique de ponction échographiquement guidée doit être encouragée (13).

GESTION DES NACOs EN CAS DE COMPLICATION HÉMORRAGIQUE

En cas de saignement chez un patient sous NACO, le traitement antithrombotique est immédiatement interrompu et des investigations pour déterminer l'origine de ce saignement sont entreprises. Une évaluation de la fonction rénale, de la fonction hépatique, un bilan d'hémostase classique et des dosages spécifiques, s'ils sont disponibles, sont réalisés. D'éventuelles interactions médicamenteuses et/ou circonstances cliniques particulières seront recherchées telles une déshydratation aiguë et une altération de la fonction rénale.

Si le saignement est mineur et en l'absence de lésion hémorragique anatomique nécessitant un traitement, le NACO sera repris si nécessaire, une fois l'hémostase acquise, éventuellement en adaptant la posologie et en prenant garde de corriger les éventuelles interactions médicamenteuses.

En cas de saignement sévère (tableau VI) (5), il est impératif de connaître l'heure exacte de la dernière prise ainsi que le dosage du NACO. Du charbon activé est administré en cas de prise récente (moins de 2h:30 à 50g *per os* pour un adulte). Une diurèse adéquate est maintenue (en cas d'impossibilité, le recours à l'hémodialyse pour le dabigatran sera discuté). S'il est réalisable, un geste hémostatique local (compression mécanique, endoscopie, radiologie interventionnelle, chirurgie d'hémostase...) est pratiqué. Une réanimation non spécifique est initiée (maintien des grandes fonctions vitales) si elle est nécessaire. Un support hémodynamique («volumisation», vasopresseurs...), mais aussi transfusionnel est entrepris si nécessaire (14). L'utilisation d'antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique peut être proposée (6). Si le pronostic vital est engagé

(hémorragie intracrânienne ou autre organe critique, hémorragie avec instabilité hémodynamique...) et si l'hémostase chirurgicale ou instrumentale est insuffisante ou non réalisable, le recours aux agents de réversion non spécifiques, en particulier les CCP (Cofact® ou Octaplex® : 25-50 UI/kg renouvelable ou sous une forme activée) (FEIBA® : 30-50 UI/kg), doit être envisagé (11). En cas d'inefficacité, l'utilisation de rFVIIa peut être proposée (Novoseven®) (90 µg/kg) (6).

CONCLUSION

Pour un nombre croissant de patients nécessitant une anticoagulation au long cours, les NACOs sont une alternative intéressante aux AVK, tant en termes de confort d'utilisation que de sécurité. Cependant, ces nouvelles molécules sont aussi la source de défis importants pour les cliniciens impliqués dans le suivi de tels patients et, en particulier, pour les praticiens dans les services d'urgences, de soins intensifs, de chirurgie et d'anesthésie. Il s'agit, notamment, de la gestion péri-opératoire de ces substances et la prise en charge des accidents hémorragiques. Les propositions et recommandations déjà publiées permettent de rationaliser la prise en charge de ces patients. Un accès plus large aux dosages biologiques adaptés et la mise sur le marché dans les années qui viennent d'agents de réversion spécifiques devraient permettre d'améliorer la sécurité d'utilisation des NACOs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf PS, et al.— Dabigatran versus warfarin in patient with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1139-1151.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.— Rivaroxaban versus warfarin in non valvular fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 883-891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al.— Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 981-992.
4. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al.— Perioperative management of antithrombotic therapy. 9th ed. ACCP Guidelines. *Chest*, 2012, **141** (supp), e326s-e350s.
5. 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 - Recommandations professionnelles.— www.HAS-santé.fr Avril 2008.
6. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al.— European Heart Rythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013, **15**, 625-651.

TABLEAU VI. DÉFINITION D'UNE HÉMORRAGIE POTENTIELLEMENT SÉVÈRE (5)

- Saignement extériorisé incontrôlable par traitement conventionnel
- Instabilité hémodynamique
- Pression artérielle systolique < 90 mmHg ou diminuée rapidement de 40 mmHg
- Signes de choc
- Nécessité d'une procédure d'hémostase urgente (chirurgicale, endoscopique, endovasculaire)
- Nécessité d'une transfusion sanguine
- Localisation particulière : intracrânienne, péri-médullaire, rétro-orbitaire ou intra-oculaire
- Hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde ou saignement rétro-péritoine
- Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge ou hémarthrose
- Hémorragie active digestive haute

7. 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**, 343-348.
8. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al.— 2014 ESC/ESA guidelines on non cardiac surgery : cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*, 2014, Aug 7. Pii : ehu285 [Epub ahead of print].
9. 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 hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). *Ann Fr Anesth-Reanim*, 2011, **30**, 645-650.
10. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M, et al.— Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Can J Cardiol*, 2013, **29**, s34-s44.
11. 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 : proposal of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) march 2013. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, **106**, 382-393.
12. Goggarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al.— Regional Anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, **27**, 999-1015.
13. Llau JV, Ferrandis R.— New anticoagulants and regional anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009, **22**, 661-666.
14. Levy JH, Faraoni D, Spring JL, et al.— Managing new anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology*, 2013, **118**, 1466-1474

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur M Sénard, Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique. Email : msenard@chu.ulg.ac.be