Recommandations AGFA, NACO-AVK et relais HBPM

Il nous apparait important de vous communiquer les articles suivants qui vous permettront d'argumenter s'agissant du non-relais d'HBPM pour des patients dans un contexte d'AGFA.

Vous trouverez donc ci-dessous :

- → La gestion des anticoagulants chez l'opéré en Fibrillation Atriale
- → Gestes invasifs et patients sous anticoagulants oraux
- → La fiche de bon usage anticoagulants oraux pour patient en FA
- → Les recommandations de la gestion péri-opératoire des AVK

Bonne lecture,

Bien amicalement et confraternellement,

Didier LEGEAIS

Directeur Général

Gestion des anticoagulants de l'opéré en fibrillation atriale

A. GODIER ET
LE GROUPE D'INTÉRÊT EN HÉMOSTASE PÉRIOPÉRATOIRE (GIHP)

Trois anticoagulants oraux directs (AOD) sont disponibles en France en 2017 : un antithrombine, le dabigatran etexilate (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim) et deux anti-Xa directs, le rivaroxaban (Xarelto®, Bayer) et l'apixaban (Eliquis®, BMS-Pfizer). Un troisième anti-Xa s'apprête à être commercialisé, l'edoxaban (Lyxiana®, Daiichi Sankyo). Les AOD sont devenus en quelques années les anticoagulants de première intention pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire et leur prescription va croissant [1].

Chaque année, environ 10 % des patients traités par anticoagulants oraux au long cours nécessitent une chirurgie ou un acte invasif. Ces situations nécessitent une prise en charge spécifique des AOD. Ce texte discute les différents aspects de la gestion des AOD pour un acte invasif programmé et expose l'actualisation des propositions faites par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) afin d'aider le clinicien dans sa pratique [2].

Risque hémorragique des AOD

Les anticoagulants oraux directs exposent, comme tous les antithrombotiques, à des complications hémorragiques. Les essais pivots qui ont conduit à l'obtention des autorisations de mise sur le marché ont montré que le risque d'hémorragie grave persistait avec les AOD. Ainsi, dans RELY [3], comme dans RECOVER [4], les deux essais ayant évalué l'efficacité et la sécurité du dabigatran, l'un pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire et l'autre pour la prévention des récidives après thrombose veineuse profonde, l'incidence des complications hémorragiques majeures était comparable avec le dabigatran (150 mg deux fois par jour) et les AVK. De même, l'incidence des hémorragies graves associées au rivaroxaban était comparable à celle des AVK, que ce soit dans l'étude ROCKET-AF [5] de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire ou dans l'étude EINSTEIN-DVT [6] dans la prévention des récidives après thrombose veineuse profonde. Dans l'étude EINSTEIN-PE [7], pour la prévention des récidives après embolie pulmonaire, le rivaroxaban était associé à une réduction des hémorragies graves comparé aux AVK. Enfin, l'apixaban s'est associé à une diminution des hémorragies graves dans ARISTOTLE [8], essai mené pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire. Cependant, les hémorragies graves n'ont pas toutes les mêmes conséquences en fonction de leur site. Il

Correspondance : Service d'Anesthésie-Réanimation, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France, e-mail : annegodier@yahoo.fr

faut noter que, dans toutes les études de phase III concernant la fibrillation atriale, les AOD réduisent l'incidence des hémorragies intracrâniennes comparativement aux AVK.

Gestion des AOD pour un acte invasif

Les patients traités au long cours par AOD et nécessitant un acte invasif programmé sont de plus en plus nombreux. Leur prise en charge découle, comme pour tous les antithrombotiques, de la mise en balance de deux risques : le risque thrombotique du patient, augmenté par l'arrêt des AOD, et le risque hémorragique de l'acte invasif, augmenté par la poursuite des AOD. La mise en balance de ces deux risques permet de déterminer la conduite à tenir optimale. Le GIHP a fait des propositions de prise en charge périopératoire de ces patients qui dépendent de l'évaluation des risques hémorragiques et thrombotiques.

Évaluation du risque hémorragique

Cette évaluation a été simplifiée par les recommandations pour la pratique clinique (RPC) des AVK [9]. En effet, ces RPC distinguent deux types de situations : les situations à faible risque hémorragique où l'acte invasif peut être réalisé sans arrêt des AVK et les situations à risque hémorragique élevé qui nécessitent de corriger la coagulation avant la réalisation du geste afin de prévenir les accidents hémorragiques.

Le risque hémorragique dépend à la fois du patient et de la procédure.

- Le risque hémorragique lié au patient est fonction de ses antécédents, de l'existence d'une coagulopathie congénitale ou acquise et de la prise concomitante d'autres médicaments interférant avec l'hémostase.

- Les procédures à faible risque hémorragique correspondent aux procédures induisant des saignements peu fréquents, de faible intensité et aisément contrôlés, ce qui inclut la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique et certains actes de chirurgie bucco-dentaire et d'endoscopie digestive… Les autres procédures invasives sont donc considérées à risque hémorragique modéré ou élevé.

Acte invasif programmé à faible risque hémorragique

Le raisonnement concernant les AOD peut se faire par analogie avec les AVK : les procédures à faible risque hémorragique sont réalisables sans arrêt des anticoagulants chez les patients traités par AVK, si leur INR est compris entre 2 et 3 et en l'absence d'autres facteurs de risque hémorragique. En cas d'hémorragie imprévue, les concentrés de complexe prothrombinique et la vitamine K permettent de les antagoniser. Néanmoins, pour les AOD, les dosages ne sont pas des tests de routine et les valeurs d'AOD correspondant à une éventuelle accumulation ne sont pas précisément définies ; de plus, il n'y a pas d'antidote en cas d'hémorragie imprévue. Par conséquent, le GIHP propose de ne pas prendre l'AOD la veille au soir ni le matin de la procédure, quel que soit le schéma thérapeutique du patient, afin de réduire la concentration plasmatique au moment du geste puis de reprendre l'AOD aux posologies habituelles, aux horaires habituels, mais au moins six heures après la procédure (*Tabl. I*). Il n'y a aucune indication à la mesure de la concentration de l'AOD avant la procédure et il n'y a aucune place pour la réalisation d'un relais préopératoire par HNF ou HBPM.

Acte invasif programmé à risque hémorragique élevé

Un acte invasif programmé à haut risque hémorragique nécessite d'arrêter les AOD. Il reste à discuter le délai d'arrêt et la pertinence d'un relais. Les modalités proposées par le GIHP sont détaillées dans le *tableau I*.

Tableau I

<table>
<tr><th></th><th>Risque hémorragique faible</th><th colspan="3">Risque hémorragique élevé[1]</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Avant le geste</td><td rowspan="3">Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif[2]</td><td>Rivaroxaban
Apixaban</td><td colspan="2">Dernière prise à J-3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Dabigatran</td><td>Cockcroft
≥ 50 ml/mn</td><td>Dernière prise à J-4</td></tr>
<tr><td>Cockcroft
< 50 ml/mn</td><td>Dernière prise à J-5</td></tr>
<tr><td colspan="4">Pas de relais[3]
Pas de dosage</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Après le geste</td><td rowspan="2">Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 heures après la fin de l'acte invasif</td><td colspan="3">Anticoagulant à dose « prophylactique »[4]
au moins 6 heures après l'acte invasif si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée</td></tr>
<tr><td colspan="3">Anticoagulant à dose « curative »[4]
dès que l'hémostase le permet
(à titre indicatif : entre 24 et 72 heures)</td></tr>
</table>

1. Pour les gestes à très haut risque hémorragique (anesthésie neuraxiale, neurochirurgie…), une dernière prise à J-5 est proposée.
2. Quelles que soient les doses et les modalités d'administration (matin, soir, matin et soir).
3. Les patients à très haut risque thrombo-embolique (événement thrombo-embolique < 1 mois) peuvent faire l'objet d'une prise en charge individualisée après concertation multidisciplinaire.
4. Héparines ou AOD selon les situations (pas de chevauchement lors des changements de molécules).

Délai d'arrêt

Le but est de déterminer un délai d'arrêt de l'anticoagulant oral qui garantisse l'absence de sur-risque hémorragique peropératoire pour l'ensemble du groupe auquel on le propose et qui soit le plus bref possible pour réduire le risque thrombotique induit par l'arrêt.

Les caractéristiques pharmacocinétiques théoriques des AOD, en particulier leur demi-vie courte, pourraient théoriquement permettre d'envisager un arrêt très bref en préopératoire, comme le proposent d'ailleurs les résumés des caractéristiques des produits des différents AOD puisque 75 % du produit serait éliminé après environ 24 heures et 87 % après 36 heures. Cependant, cette option se heurte à plusieurs écueils : les demi-vies diffèrent d'un AOD à l'autre et, surtout, il existe une variabilité interindividuelle de la demi-vie et de la concentration circulante de l'AOD en fonction du sexe, de l'âge et d'un poids « extrême », de la fonction rénale et hépatique et des co-médications. Cette variabilité ne permet donc pas de prédire avec exactitude les concentrations résiduelles après un arrêt bref. L'amendement survenu au cours de RELY, l'essai clinique ayant montré l'intérêt du dabigatran comparé aux AVK dans la FA, en est l'illustration : initialement, le délai d'arrêt du dabigatran avant chirurgie était de 24 heures. Par la suite, ce délai a été allongé, allant de deux à trois jours à plus de cinq jours selon la clairance de la créatinine [10]. Le motif de l'amendement n'est pas précisé mais la survenue d'accidents hémorragiques semble l'hypothèse la plus probable. Cette modification souligne l'influence de la fonction rénale sur l'élimination du dabigatran. Cette influence est moindre avec les anti-Xa et ne semble pas nécessiter d'adaptation du délai d'arrêt à la fonction rénale. Ainsi, dans les sous-groupes de patients exposés à un acte invasif dans les essais pivots, des délais d'arrêt fixes, de trois jours, semblent convenir à la chirurgie programmée à haut risque hémorragique, que ce soit pour le rivaroxaban [11] ou l'apixaban [12].

Le dosage spécifique de l'AOD n'est pas envisageable en pratique courante avant chaque chirurgie programmée pour vérifier, juste avant l'acte invasif programmé, que la concentration est inférieure au seuil de sécurité hémostatique : le test n'est pas disponible partout, il est coûteux, le seuil de sécurité hémostatique, qui correspond à la concentration plasmatique

résiduelle acceptable pour un geste invasif à risque hémorragique, est mal connu, même si le seuil de 30 ng/ml a été proposé pour le dabigatran et le rivaroxaban, mais sans être validé ; et une telle pratique désorganiserait les programmes opératoires.

Enfin, en cas d'hémorragie per-procédurale, le traitement spécifique est mal établi : l'efficacité clinique de l'idarucizumab, l'antidote spécifique du dabigatran commercialisé en 2016, a été peu évaluée ; il n'y a pas d'antidote pour les anti-Xa et l'efficacité des agents hémostatiques est incertaine dans cette situation.

En pratique, chez les patients traités par AOD, le GIHP propose que le délai d'arrêt dépende de la molécule. Pour l'apixaban et le rivaroxaban, une dernière prise à J-3 avant le geste est proposée pour des clairances supérieures à 30 ml/min. Pour le dabigatran, l'élimination principalement rénale de cet anticoagulant est prise en compte et une durée d'arrêt différente est proposée en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr) calculée selon la formule de Cockcroft et Gault : dernière prise à J-4 si ClCr supérieure ou égale à 50 ml/min et dernière prise à J-5 si ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min. Ceci suppose que l'on dispose d'une créatininémie récente (moins d'un an en l'absence d'événement intercurrent) lors de la consultation d'anesthésie. Celle-ci doit être disponible car régulièrement surveillée par le médecin référent en charge du patient. Quelle que soit la situation, il n'y a pas indication à la mesure de la concentration de l'AOD avant la procédure.

Les délais d'arrêt proposés supposent que le patient soit traité au long cours selon le bon schéma posologique en tenant compte de sa ClCr actuelle calculée selon la formule de Cockcroft et Gault, de son âge et d'éventuelles interactions médicamenteuses susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'AOD (inhibiteurs de la P-glycoprotéine pour tous les AOD, inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 pour les xabans).

Place des relais périopératoires

Depuis les premières propositions du GIHP, la place des relais périopératoires a été remise en question. Le relais périopératoire consiste à prescrire des héparines pendant la période où les anticoagulants oraux sont interrompus. Il a pour objectif théorique de réduire le risque thrombotique du patient sans augmenter le risque hémorragique. Or, en pratique, le relais est inefficace et pose des problèmes de sécurité. En effet, chez des patients traités par AVK pour une fibrillation atriale et nécessitant une chirurgie programmée à haut risque hémorragique, l'essai randomisé BRIDGE a montré que les relais pré et post-opératoires par des HBPM augmentaient les complications hémorragiques graves sans réduire les complications thrombotiques comparativement à l'arrêt simple des AVK sans relais [13]. Cet essai, à la méthodologie rigoureuse, confirme les résultats issus d'une méta-analyse des 34 études ayant évalué les complications périopératoires thrombotiques et hémorragiques chez des patients traités par AVK qui avaient déjà conclu que le relais par HBPM ne réduisait pas les complications thrombotiques mais était associé à une augmentation des hémorragies majeures [14]. Le même type de résultats est observé dans les études de cohorte de patients traités par AOD. L'analyse des 863 interventions chirurgicales du registre de Dresde, réalisées chez des patients traités par AOD au long cours, essentiellement du rivaroxaban, a montré que les patients qui avaient eu un relais périopératoire par des héparines n'avaient pas moins de complications cardio-vasculaires que ceux qui n'avaient pas eu de relais mais développaient plus d'hémorragies majeures [15]. De plus, la comparaison des sous-groupes de patients de l'essai RELY ayant eu ou non un relais périopératoire par des héparines à l'arrêt du dabigatran a aussi conclu à un sur-risque d'hémorragies graves sans bénéfice sur les complications thrombotiques [16]. Ces données sont unanimement en défaveur des relais. Puisque l'ensemble de ces données met en évidence une augmentation du risque hémorragique lors du relais des anticoagulants oraux par des héparines sans bénéfice sur le risque thrombo-embolique chez les patients en fibrillation atriale, il reste peu de place pour ces relais. Le GIHP propose donc de ne plus faire de relais à l'arrêt des AOD, quel que soit le risque thrombotique du patient, même en cas d'antécédent d'AVC ou d'antécédent d'embolie systémique.

Dans les très rares situations où le risque thrombo-embolique serait considéré comme très élevé, le GIHP propose qu'une stratégie personnalisée soit discutée par une équipe

multidisciplinaire référente, intégrant éventuellement un relais par héparine de bas poids moléculaire à dose curative, en deux injections, débuté 12 à 24 heures après la dernière prise de l'AOD et finissant 24 heures avant la procédure (dernière injection la veille au matin). Cependant, cette option, dont l'efficacité n'est pas établie, doit être mise en balance avec l'augmentation du risque hémorragique périopératoire qui lui est associée.

Reprise post-procédurale des anticoagulants

En post-procédure, l'anticoagulation à dose curative est reprise dans un délai dépendant à la fois du risque hémorragique et du risque thrombo-embolique. Le GIHP propose de reprendre les AOD à dose habituelle dès que l'hémostase le permet. A titre indicatif, un délai entre 24 et 72 heures semble raisonnable. Si le risque hémorragique reste élevé, la reprise des AOD peut être différée et un autre anticoagulant peut être préféré. En l'absence de disponibilité de la voie orale (chirurgie digestive, par exemple), les héparines peuvent être utilisées. Si les anticoagulants ne sont pas repris à dose curative dès le premier soir, alors, dans les situations où elle est indiquée, une thromboprophylaxie est réalisée selon les modalités habituelles. Le chevauchement de molécules d'anticoagulants doit être alors proscrit : en pratique, la première dose d'AOD est administrée douze heures après la dernière administration sous-cutanée d'HBPM à dose « prophylactique ».

En présence d'un cathéter d'analgésie périmédullaire, l'anticoagulation thérapeutique doit se faire par héparine afin de permettre le retrait du cathéter en toute sécurité (il existe des recommandations spécifiques de gestion des cathéters périmédullaires en cas d'anticoagulation à doses « prophylactiques ») [17].

La créatininémie sera mesurée en post-opératoire si l'acte invasif et/ou l'état médical du patient font craindre une altération de la fonction rénale. Une réduction de la clairance de la créatinine en post-opératoire (selon la formule de Cockcroft et Gault) imposera de prescrire une dose d'AOD adaptée ou une autre molécule anticoagulante.

Acte invasif programmé à risque hémorragique très élevé

Pour les procédures à très haut risque hémorragique telles que la neurochirurgie intracrânienne ou les ponctions/anesthésies neuraxiales, le GIHP propose qu'un schéma adapté soit proposé par une équipe multidisciplinaire référente. Un délai d'arrêt plus long 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. Cette stratégie doit s'appliquer sans relais par une héparine. Quel que soit l'AOD, si une accumulation ou une élimination prolongée est suspectée (par exemple : insuffisance rénale sévère), une mesure de la concentration de l'AOD peut être discutée.

Le GIHP déconseille la réalisation de techniques d'anesthésies rachidiennes ou de blocs profonds chez les patients pour lesquelles une concentration détectable 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.

Conclusion

La prise en charge des AOD pour un acte invasif programmé a évolué pour s'adapter aux données récentes publiées. Les propositions du GIHP proposent d'adapter les délais d'arrêt au risque hémorragique du geste et à la molécule d'AOD en tenant compte de la fonction rénale, en particulier pour le dabigatran.

BIBLIOGRAPHIE

[1] **Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H.C., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P.** - 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 :* 1467-1507.

[2] **Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)** - Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire, 2015.

[3] **Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L., RELY Steering Committee and Investigators** - Dabigatran *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.,* 2009 *; 361 :* 1139-1151.

[4] **Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D., Schnee J., Goldhaber S.Z., RECOVER Study Group** - Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.,* 2009 *; 361 :* 2342–2352.

[5] **Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M.** - Rivaroxaban *versus* warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.,* 2011 *; 365 :* 883-891.

[6] **EINSTEIN Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Büller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux H., Cohen A., Davidson B.L., Piovella F., Schellong S.** - Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.,* 2010 *; 363 :* 2499-2510.

[7] **EINSTEIN–PE Investigators, Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W.A., Decousus H., Jacobson B.F., Minar E., Chlumsky J., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Cohen A., Berkowitz S.D., Bounameaux H., Davidson B.L., Misselwitz F., Gallus A.S., Raskob G.E., Schellong S., Segers A.** - Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.,* 2012.

[8] **Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C., Hart R., Golitsyn S., Flaker G., Avezum A., Hohnloser S.H., Diaz R., Talajic M., Zhu J., Pais P., Budaj A., Parkhomenko A., Jansky P., Commerford P., Tan R.S., Sim K.H., Lewis B.S., Van Mieghem W., Lip G.Y.H., Kim J.H., Lanas-Zanetti F., Gonzalez-Hermosillo A., Dans A.L., Munawar M., O'Donnell M., Lawrence J., Lewis G., Afzal R., Yusuf S., AVERROES Steering Committee and Investigators** - Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.,* 2011 *; 364 :* 806-817.

[9] **HAS.** - Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier, 2008.

[10] **Healey J.S., Eikelboom J., Douketis J., Wallentin L., Oldgren J., Yang S., Themeles E., Heidbuchel H., Heidbuchle H., Avezum A., Reilly P., Connolly S.J., Yusuf S., Ezekowitz M., RELY Investigators** - Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin : results from the Randomized Évaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RELY) randomized trial. *Circulation,* 2012 *; 126 :* 343-348.

[11] **Sherwood M.W., Douketis J.D., Patel M.R., Piccini J.P., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Spyropoulos A.C., Hankey G.J., Singer D.E., Nessel C.C., Mahaffey K.W., Fox K.A.A., Califf R.M., Becker R.C., ROCKET AF Investigators** - Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation : results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET-AF). *Circulation,* 2014 *; 129 :* 1850-1859.

[12] **Garcia D., Alexander J.H., Wallentin L., Wojdyla D.M., Thomas L., Hanna M., Al-Khatib S.M., Dorian P., Ansell J., Commerford P., Flaker G., Lanas F., Vinereanu D., Xavier D., Hylek E.M., Held C., Verheugt F.W.A., Granger C.B., Lopes R.D.** - Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban *versus* warfarin undergoing procedures. *Blood,* 2014 *; 124 :* 3692-3698.

[13] **Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S., Becker R.C., Caprini J.A., Dunn A.S., Garcia D.A., Jacobson A., Jaffer A.K., Kong D.F., Schulman S., Turpie A.G.G., Hasselblad V., Ortel T.L., BRIDGE Investigators** - Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.,* 2015 *; 373 :* 823-833.

[14] **Siegal D., Yudin J., Kaatz S., Douketis J.D., Lim W., Spyropoulos A.C.** - Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin k antagonists : systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation,* 2012 *; 126 :* 1630-1639.

[15] **Beyer-Westendorf J., Gelbricht V., Förster K., Ebertz F., Köhler C., Werth S., Kuhlisch E., Stange T., Thieme C., Daschkow K., Weiss N.** - Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care : results from the prospective Dresden NOAC Registry. *Eur. Heart J.,* 2014 *; 35 :* 1888-1896.

[16] **Douketis J.D., Healey J.S., Brueckmann M., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Fraessdorf M., Noack H., Oldgren J., Reilly P., Spyropoulos A.C., Wallentin L., Connolly S.J.** - Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. *Thromb. Haemost.*, 2015 *; 113 :* 625-632.

[17] **Rosencher N., Bonnet M.P., Sessler D.I.** - Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery : management strategies. *Anaesthesia,* 2007 *; 62 :* 1154-1160.

Gestes invasifs et patients sous anticoagulants oraux : *to bridge or not to bridge ?*

Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 1875-80

G. Kopp
P. Fontana
O. Grosgurin

Environ 1% de la population est sous anticoagulants oraux pour prévenir le risque thrombotique lié à une maladie thromboembolique veineuse (MTEV), à une fibrillation auriculaire (FA) ou à la présence d'une valve cardiaque mécanique. Chaque année, 10% de ces patients font l'objet d'une procédure invasive. Un relais anticoagulant avec des molécules à courte durée d'action *(bridging)* est fréquemment effectué pour minimiser le risque thrombotique péri-interventionnel. Cette pratique semble cependant être associée à une majoration du risque hémorragique. Les recommandations actuelles proposent de réserver le *bridging* aux patients à haut risque thrombotique, c'est-à-dire ceux avec MTEV récente (< 3 mois), FA avec antécédent d'AVC ou d'AIT (accident ischémique transitoire) et les porteurs de valve cardiaque mécanique. Ces recommandations sont néanmoins rarement appliquées.

Invasive procedures and long term anticoagulation : to bridge or not to bridge ?
Long term oral anticoagulation is prescribed to 1% of the population to lower thrombotic risk associated with venous thromboembolic disease (VTD), atrial fibrillation (AF), and cardiac mechanical valve. Annually, 10% of patients with at least one of these conditions undergo an invasive procedure. In such case, bridging anticoagulation with short half-life parenteral molecules is frequently performed to lower the peri-procedural thrombotic risk. Nevertheless, available evidence suggests an increase bleeding risk is associated with the bridging procedure and recommendations regarding bridging are followed in less than one third of cases. Bridging should be considered only if the thromboembolic risk is high such as recent VTD (< 3 months), AF with past history of stroke or transient ischemic attack, and cardiac mechanical valve.

INTRODUCTION

Malgré l'arrivée de nouveaux anticoagulants oraux, les antivitamines K (AVK) sont encore largement utilisées dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), chez les patients avec prothèse valvulaire mécanique ainsi que dans la prévention thrombotique des patients avec fibrillation auriculaire (FA). On estime qu'environ 1% de la population des pays industrialisés suit ce traitement.[1] Lors d'une procédure invasive, un relais par une anticoagulation parentérale à plus courte durée d'action *(bridging)*[a] est fréquemment effectué pour réduire la période sans anticoagulation au maximum et diminuer ainsi le risque thrombotique. Cependant, cette procédure de relais expose le patient à plusieurs anticoagulants à la fois, ce qui peut être associé à un risque hémorragique accru. Le bénéfice du relais doit être évalué par rapport aux deux autres alternatives : effectuer le geste invasif sans interruption de l'AVK ou arrêter l'anticoagulation sans effectuer de *bridging*. Cet article retrace les données disponibles à propos du risque hémorragique et thrombotique, des bénéfices du *bridging*, et récapitule les recommandations en la matière.

ÉVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE

Le risque hémorragique en peropératoire dépend du type de chirurgie pratiquée et des caractéristiques du patient. Une méta-analyse, à l'origine des recommandations françaises et américaines, répertorie les principales interventions et le risque hémorragique qui leur est associé. Certains gestes, jugés à bas risque hémorragique, ne nécessitent pas d'interruption de l'anticoagulation orale. Il s'agit d'interventions dont le saignement attendu est peu abondant, facilement maîtrisable et à distance des tissus dont la compression pourrait être critique. Les autres interventions sont considérées à risque hémorragique intermédiaire ou élevé et nécessitent un arrêt de l'anticoagulation orale pour obtenir un INR en préopératoire inférieur à 1,5 (tableau 1).[2] Ces recommandations s'appuient sur des évidences faibles et sont donc de grade 2C, du fait du manque d'études rigoureuses concernant la période peropératoire.[2-4] L'étude BRIDGE (www.clinicaltrials.gov,

a Le terme *bridging* est consacré dans la littérature anglo-saxonne et son emploi est désormais courant également en français. Nous l'avons donc adopté dans cet article.

Tableau 1. Risques de saignement selon le type de chirurgie
(Adapté de réf.[2-4]).

Chirurgie à bas risque de saignement	Chirurgie à haut risque de saignement
• Intervention dentaire • Chirurgie de la cataracte • Exérèse de lésions cutanées • Endoscopie digestive diagnostique • Ponction biopsie de moelle osseuse • Ponction articulaire, sauf articulation coxo-fémorale, épaule et sacro-iliaques • Biopsie des glandes salivaires accessoires	• Chirurgie cardiovasculaire • Chirurgie et biopsies d'organes fortement vascularisés (foie, rate, reins) • Chirurgie urologique (REP, REV, néphrectomie, biopsie rénale) • Exérèse de polypes à base large (> 1-2 cm), résection d'intestin grêle • Chirurgie étendue (arthroplastie, chirurgie plastique reconstructive étendue, chirurgie oncologique) • Neurochirurgie (dû à la localisation du saignement)

REP: résection arthoscopique de la prostate; REV: résection endoscopique vésicale.

NCT00786474) actuellement en cours permettra de répondre à certaines de ces questions, en particulier concernant la FA.[5]

L'anticoagulation thérapeutique est également associée à une augmentation du risque hémorragique qui est fonction de certaines caractéristiques du patient. Un des scores cliniques les plus utilisés et les mieux validés est le score de HAS-BLED.[6] A noter toutefois que ce score n'a été bien étudié que dans le cadre de la FA, et que son application au contexte périopératoire n'a été que peu investiguée. Dans une étude observationnelle comportant 1000 patients sous AVK, candidats à une intervention élective nécessitant un arrêt de l'anticoagulation, traités dans des centres de cardiologie allemands, sélectionnés de manière randomisée, le score de HAS-BLED a pu être corrélé de façon significative à un risque d'hémorragie majeure dans la période peropératoire ($p < 0{,}001$). Cette association persiste après ajustement pour différents facteurs, avec un rapport de risque à 11,8 pour un score ≥ 3 (IC 95%: 5,6-24,9)[7] traduisant une forte association que plusieurs travaux antérieurs suggéraient.[8] Ainsi, le score HAS-BLED est fréquemment employé par analogie dans le contexte périopératoire. La généralisation des résultats est toutefois discutable puisque le collectif comportait près de 75% de patients anticoagulés pour une FA et que, dans 50% des cas, la procédure étudiée était un cathétérisme cardiaque.

ÉVALUATION DU RISQUE THROMBOTIQUE

Le bénéfice d'une anticoagulation thérapeutique au long cours est démontré dans la MTEV,[9] la FA[10] et les valves cardiaques mécaniques.[11] Le risque thrombotique diffère d'une situation à l'autre et selon les caractéristiques du patient. Les recommandations américaines proposent une classification en trois catégories de risque alors que les recommandations françaises n'en distinguent que deux (tableaux 2 et 3).[2,4] Les patients à risque thrombotique élevé atteignent un risque de 10% et ont plus d'événements thromboemboliques par an, ceux à bas risque moins de 5%. Ces classifications font l'objet de recommandations de grade 2C seulement, la période peropératoire majorant considérablement le risque thrombotique et les données disponibles ne se basant que sur des études observationnelles en dehors d'intervention chirurgicale.

BÉNÉFICES ET RISQUES DU *BRIDGING*

Dans une méta-analyse regroupant 7100 patients anticoagulés au long cours et candidats à une intervention élective, le *bridging*, comparé à l'arrêt simple des AVK en peropératoire, est associé à une majoration du risque hémorragique (OR: 5,4; IC 95%: 3-9,7).

Le risque hémorragique majeur est particulièrement augmenté (OR: 3,6; IC 95%: 1,5-8,5). En revanche, le bénéfice

Tableau 2. Stratification du risque thrombotique selon les recommandations américaines
(Adapté de réf.[2]).

	Risque élevé	Risque bas	Risque intermédiaire
Valves mécaniques	Valve mécanique: • mitrale • aortique à bille (caged ball) ou à monodisque basculant (tilting disc) • valve mécanique et AVC/AIT dans les 6 mois	Valve mécanique aortique à double disque basculant sans FA ou autre risque d'AVC	Valve mécanique aortique à double disque basculant et ≥ 1 facteur de risque: • FA • antécédent d'AVC/AIT • HTA • diabète • insuffisance cardiaque • > 75 ans
FA	FA et • CHADS2 à 5 ou 6 *ou* • AVC/AIT dans les 3 mois *ou* • atteinte valvulaire sur RAA	FA et • CHADS2 ≤ 2 et • pas d'antécédent d'AVC/AIT	FA et • CHADS2 à 3 ou 4
MTEV	• MTEV ≤ 3 mois • Thrombophilie sévère (déficit en protéine C, S, antithrombine, anticorps antiphospholipides, anomalies mineures combinées)	MTEV > 12 mois en l'absence d'autre facteur de risque de thrombose veineuse	• MTEV dans les 3-12 mois ou à répétition • Thrombophilie non sévère (mutation hétérozygote du facteur V Leiden) • Cancer actif dans les 6 mois

CHADS 2: score de CHADS2; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; FA: fibrillation auriculaire; RAA: rhumatisme articulaire aigu; AIT: accident ischémique transitoire.

Tableau 3. Stratification du risque thrombotique selon les recommandations françaises
(Adapté de réf.[3,4]).

	Risque élevé	Risque bas
Valves mécaniques	Toute valve mécanique	Toutes les autres situations
FA	FA avec antécédent d'AVC/AIT	
MTEV	MTEV ≤ 3 mois TVP idiopathiques récurrentes (> 1 épisode sans facteur de risque identifié)	

AIT: accident ischémique transitoire; FA: fibrillation auriculaire; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; TVP: thrombose veineuse profonde.

supposé du *bridging* n'est pas démontré dans cette méta-analyse puisque le risque thrombotique n'est pas significativement différent entre les deux groupes (OR: 0,3; IC 95%: 0,04-2,09). L'hétérogénéité des procédures et des collectifs explique possiblement l'absence de bénéfice sur la prévention du risque thrombotique. De plus, la plupart des 34 études de ce travail sont de nature rétrospective, limitant encore la portée des résultats.[12]

Une étude prospective comportant 2100 patients semble confirmer l'augmentation du risque hémorragique dans le groupe *bridging* avec une incidence de 3% de saignements majeurs contre 1% dans le groupe sans *bridging* (p = 0,017). Ce travail ne montre pas non plus de réduction du risque thrombotique chez les patients du groupe *bridging*.[8] Dans le cas de l'implantation d'un pacemaker ou d'un défibrillateur, une méta-analyse ainsi qu'une étude randomisée montrent un rôle délétère du *bridging* qui expose à un risque hémorragique plus important que celui du groupe de patients sous AVK sans interruption de ce traitement (OR: 0,29; IC 95%: 0,17-0,49, p < 0,00001). L'hypothèse des auteurs est celle de fluctuations plus importantes du niveau d'anticoagulation dans le groupe *bridging* soumis aux injections parentérales répétées.[13,14]

L'étude d'Omran et coll.[7] soulève le problème de l'hétérogénéité des pratiques concernant le traitement anticoagulant dans la période périopératoire. Dans cette étude observationnelle s'intéressant également à l'adhésion des pratiques aux recommandations actuelles, les auteurs constatent que ces dernières ne sont appliquées que dans 31% des cas. Parmi les patients avec FA, 69% subissent un *bridging* sans indication alors que 51% des patients porteurs de valve mécanique ne bénéficient pas d'un *bridging* pourtant justifié. Enfin, le *bridging* a également des conséquences sur les coûts, comme le montre une étude rétrospective réalisée dans plus de 500 hôpitaux où la durée de séjour était prolongée de 18,2% (p = 0,0017) chez les patients soumis à un relais anticoagulant.[15]

RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Les recommandations, basées principalement sur la prévention du risque thrombotique, intègrent progressivement le risque hémorragique dans la balance décisionnelle. Lorsque l'anticoagulation doit être interrompue, les consensus américains et français[2,4] recommandent:

- pour les patients à haut risque thrombotique: effectuer un *bridging*;
- pour les patients à bas risque thrombotique: ne pas effectuer de *bridging*;
- pour les patients à risque thrombotique intermédiaire, dans les recommandations américaines seulement, la décision d'effectuer ou non un *bridging* est laissée à l'appréciation du clinicien. Les données récentes favorisent plutôt une attitude conservatrice.[12]

De plus, en cas de MTEV < 1 mois, les Français proposent de repousser d'au moins un mois une intervention chirurgicale, faute de quoi la pose d'un filtre cave de préférence temporaire en préopératoire est indiquée. Enfin, il n'y a à l'heure actuelle pas de place pour les schémas de *bridging* qui recourent à des doses d'anticoagulants «intermédiaires» entre la dose prophylactique et thérapeutique, bien que cette pratique soit fréquente.[7]

Ces recommandations sont basées sur les études disponibles, peu nombreuses et comportant des biais, expliquant une fois de plus le faible niveau de preuves (grade 2C). La figure 1 propose une stratégie décisionnelle pour le *bridging*.

COMMENT FAIRE EN PRATIQUE POUR LES PATIENTS SOUS ANTIVITAMINE K?

Lorsqu'un *bridging* n'est pas nécessaire, les recommandations proposent de stopper les AVK trois à cinq jours avant l'intervention en fonction du type d'AVK (plutôt trois jours si le patient est traité par acénocoumarol (Sintrom)) et de contrôler l'INR la veille (grade 1C). La reprise de l'anticoagulation (thérapeutique ou prophylactique) se fait entre douze et vingt-quatre heures en postopératoire, selon le type d'intervention et le risque hémorragique du patient.

Lorsqu'un *bridging* est nécessaire, l'AVK est également stoppé trois à cinq jours avant l'intervention. Une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou héparine non fractionnée (HNF) en cas d'insuffisance rénale sévère est débutée dès que l'INR est inférieur à 2. L'admi-

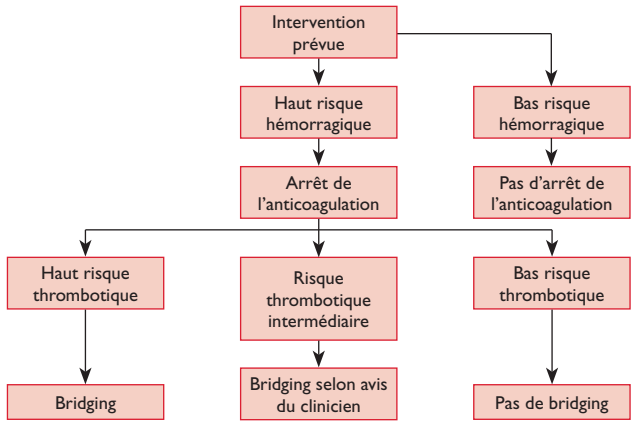

Figure 1. Bridging: stratégie décisionnelle
(Adaptée de réf.[2,4]).

Tableau 4. Aspects pratiques du bridging

Chronologie	Pas de bridging	Bridging
J-4	Dernière dose d'acénocoumarol (3 jours sans AVK avant l'intervention)	
J-3	Pas d'anticoagulation	Introduction d'HBPM à dose thérapeutique de préférence 2x/jour (HNF si HBPM contre-indiquée) si l'INR est inférieur à 2
J-2		HBPM (HNF IV)
J-1	Contrôle de l'INR Administration de vitamine K si besoin	Contrôle de l'INR Administration de vitamine K si besoin Matin: dernière dose d'HBPM (24 heures avant pour une HBPM administrée 2x/jour) Stop HNF IV 6 heures avant l'intervention
Intervention (contrôle de la coagulation préopératoire)		
J 1 (Contrôle INR, clairance créatinine)	Reprise de l'anticoagulation (prophylactique ou thérapeutique en fonction du risque hémorragique)*	HNF dès 6 heures après (selon risque hémorragique) Reprise HBPM à dose prophylactique ou thérapeutique en fonction du risque hémorragique (12-24 heures) Soir: reprise de l'acénocoumarol si faible risque hémorragique, sinon différer le relais
J2	Reprise de l'acénocoumarol si haut risque hémorragique (48-72 heures)	Double anticoagulation acénocoumarol/héparine jusqu'à 2 INR thérapeutiques

(Adapté de réf.[2,4]), en tenant compte de l'utilisation préférentielle de l'acénocoumarol en Romandie. A noter que le calendrier est légèrement différent avec les AVK de plus longue durée d'action (warfarine), phenprocoumone.

*Une reprise de l'acénocoumarol sans couverture d'héparine peut être envisagée chez des patients avec FA mais pas dans les autres cas, en particulier les patients avec MTEV.

HBPM: héparine de bas poids moléculaire; HNF: héparine non fractionnée; AVK: antivitamine K; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; FA: fibrillation auriculaire.

nistration d'une HBPM à dose thérapeutique deux fois par jour est préférée à la posologie d'une fois par jour pour raccourcir la fenêtre thérapeutique. L'HBPM est stoppée généralement 24 heures avant l'intervention lorsqu'elle est administrée deux fois par jour, voire 36 heures avant lorsqu'elle ne l'est qu'une fois par jour. L'HNF est arrêtée quatre à six heures avant l'intervention. Un contrôle de l'INR est recommandé 24 heures avant l'intervention afin de pouvoir administrer de la vitamine K au besoin. L'anticoagulation prophylactique ou thérapeutique par héparine est reprise entre 12 et 48 heures en postopératoire, selon le risque hémorragique. L'HNF peut être reprise généralement plus précocement après l'intervention, sans bolus. L'AVK peut quant à elle être reprise théoriquement dès 24 heures postopératoires mais certaines situations à haut risque de saignement nécessitent de différer quelque peu le relais. A noter que ce schéma (tableau 4) doit être discuté avec l'opérateur et qu'une étroite collaboration avec nos collègues chirurgiens est nécessaire pour adapter le relais en fonction des événements peropératoires. Les HBPM sont les molécules de première intention pour le *bridging*. Il n'y a pas de donnée quant à l'utilisation du fondaparinux en périopératoire et sa demi-vie plus longue est un désavantage.[2,4]

COMMENT FAIRE CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR LES ANTICOAGULANTS DIRECTS ORAUX?

Etant donné le peu de recul quant à la gestion périopératoire des anticoagulants directs oraux (ADO) et l'absence d'antidote spécifique, l'évaluation du risque hémorragique prévaut pour déterminer l'attitude avant une intervention. Un contrôle de la fonction rénale cinq à sept jours avant l'intervention devrait être envisagé de routine, en particulier pour les patients à risque. Même pour les interventions à faible risque hémorragique (celles pour lesquelles un INR entre 1,5 et 2,5 sous AVK serait acceptable), un bref arrêt du traitement est proposé. En cas de clairance de la créatinine supérieure à 80 ml/min selon la formule de Cockcroft, pour les patients sous dabigatran, ou supérieure à 30 ml/min pour les patients sous apixaban ou rivaroxaban, la dernière dose doit être administrée 24 heures avant l'intervention et la reprise se fait 24 heures après. En cas de clairance de la créatinine inférieure, un arrêt plus précoce est nécessaire et dépend du type d'ADO et de l'altération de la fonction rénale.[16]

Pour les interventions à plus haut risque hémorragique nécessitant un arrêt strict de l'anticoagulation, l'arrêt de l'ADO est effectué de deux à six jours avant l'intervention, en fonction de l'ADO et de la présence d'une insuffisance rénale éventuelle.[17] La reprise de l'anticoagulation orale thérapeutique se fait 48 heures après l'intervention au plus tôt, selon le risque hémorragique et la qualité de l'hémostase locale. Le *bridging* a moins d'intérêt avec ces anticoagulants étant donné que leur demi-vie est similaire à celle des HBPM si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, même modérée, un *bridging* peut toutefois être envisagé, en particulier si l'intervention est à haut risque hémorragique et que le risque thrombotique est élevé, en raison de la moins grande expérience de la gestion peropératoire des ADO par rapport à l'héparine.[16,18,19] Ces recommandations sont de faible évidence et les consensus d'experts varient.

Sinupret® forte

1, 2, 3 – Dégage les voies respiratoires[1]

Sirop pour enfants dès 2 ans

1 dissout le mucus

2 inhibe l'inflammation

3 a un effet antiviral

admis par les caisses

BioMed®

Biomed AG CH-8600 Dübendorf
Tel +41 (0)44 802 16 16
Fax +41 (0)44 802 16 00
biomed@biomed.ch
www.biomed.ch

Information abrégée Sinupret® forte Drg. / Sinupret® Sirop (médicament phytothérapeutique). **C:** Racine de gentiane, fleurs de primevère, herbe d'oseille, fleurs de sureau, verveine. **I:** Inflammations des sinus et des voies respiratoires. **P:** ≥12 ans: 1 drg. forte ou 7.0 ml sirop 3 x par jour; ≥6 ans: 3.5 ml sirop 3 x par jour; ≥2 ans: 2.1 ml sirop 3 x par jour. **Grossesse:** Selon l'avis du médecin. **CI:** En cas d'hypersensibilité à un composant du médicament. **EI:** occasionnellement: problèmes des voies digestives, rarement: réactions cutanées d'hypersensibilité, rarement: réactions allergiques sévères. **Emb.:** Sinupret® forte 20*, 50*, 100* drg.; Sinupret® Sirop 100 ml*. **Mise en garde:** Sinupret® Sirop contient 8% vol. d'alcool. **Liste C.** Informations détaillées dans le Compendium Suisse des Médicaments. ***admis par les caisses-maladie**

[1]März, R.W. et al.: Wirkprofil und Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspräparates zur Behandlung der Sinusitis, WMW, 149:202–208, 1999.

1006427

CONCLUSION

Les pratiques actuelles en matière de *bridging* sont hétérogènes et insuffisamment basées sur des preuves. Le bénéfice en termes de risque thrombotique est contrecarré par une augmentation nette du risque hémorragique dans la période peropératoire. Selon les recommandations, seuls les patients à haut risque thrombotique devraient bénéficier d'un *bridging* avant un geste invasif, lorsque celui-ci nécessite un arrêt de l'anticoagulation. Ces recommandations s'appuient sur des évidences faibles. Les risques hémorragique et thrombotique peropératoires doivent être précisés par davantage de travaux rigoureux. Toutefois, en l'absence de données plus solides, l'adhésion aux recommandations permettrait probablement de réduire le risque hémorragique de nombreux patients et d'harmoniser les pratiques.

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- Toute intervention n'implique pas nécessairement un arrêt de l'anticoagulation orale
- Lors d'intervention nécessitant l'arrêt de l'anticoagulation, seuls les patients à haut risque thromboembolique devraient bénéficier d'un relais d'anticoagulant ou *bridging*
- Les recommandations actuelles en matière de *bridging* sont insuffisamment appliquées
- Une harmonisation des pratiques, basées sur les recommandations actuelles, permettrait probablement de limiter le risque hémorragique associé au *bridging*

Adresse

Drs Garance Kopp et Olivier Grosgurin
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne, de réhabilitation et de gériatrie
Dr Pierre Fontana
Service d'angiologie et d'hémostase
Département des spécialités de médecine
HUG, 1211 Genève 14
garance.kopp@hcuge.ch
olivier.grosgurin@hcuge.ch
pierre.fontana@hcuge.ch

Bibliographie

1 Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: Part I. Clin Cardiol 2008;31:55-62.
2 ** Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice gtuidelines. Chest 2012;141: e326S-50.
3 Napoleon B, Boneu B, Maillard L, et al. Guidelines of the French society for digestive endoscopy (SFED). Endoscopy 2006;38:632-8.
4 ** Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sie P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). Thromb Res 2010;126:e167-74.
5 Investigators BS. Bridging anticoagulation: Is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? Circulation 2012;125:e496-8.
6 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093-100.
7 Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER). Thromb Haemost 2012; 108:65-73.
8 Tafur AJ, McBane R, Wysokinski WE, et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. J Thromb Haemost 2012;10:261-7.
9 Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: A randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1995;74:606-11.
10 Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD001927.
11 Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation 1994;89: 635-41.
12 ** Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. Circulation 2012;126:1630-9.
13 Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. N Engl J Med 2013;368:2084-93.
14 Feng L, Li Y, Li J, Yu B. Oral anticoagulation continuation compared with heparin bridging therapy among high risk patients undergoing implantation of cardiac rhythm devices: A meta-analysis. Thromb Haemost 2012;108:1124-31.
15 Smoyer-Tomic K, Siu K, Walker DR, et al. Anticoagulant use, the prevalence of bridging, and relation to length of stay among hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation. Am J Cardiovasc Drugs 2012; 12:403-13.
16 * Sie P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the working group on perioperative haemostasis and the French study group on thrombosis and haemostasis. Arch Cardiovasc Dis 2011;104:669-76.
17 * Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: New and old anticoagulants, and when and how to switch. Blood 2012;119:3016-23.
18 * Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. Eur Heart J 2013;34:2094-106.
19 * Wysokinski WE, McBane RD. Periprocedural bridging management of anticoagulation. Circulation 2012;126:486-90.

* **à lire**
** **à lire absolument**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Fibrillation auriculaire non valvulaire
Quelle place pour les anticoagulants oraux ?

Il existe 2 classes d'anticoagulants oraux : les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK) utilisés en cas de fibrillation auriculaire (valvulaire ou non valvulaire) et les anticoagulants oraux d'action directe (AOD) utilisés en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire.

Les AVK dans la fibrillation auriculaire

- **Les antivitamines K sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire valvulaire et non valvulaire.**
- On distingue deux classes d'AVK : les dérivés coumariniques, l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®) et la warfarine (Coumadine®), et les dérivés de l'indanedione, par la fluindione (Previscan®).
- De manière singulière, la prescription de la fluindione est très majoritaire en France (près de 70 % des patients sous AVK). La warfarine est globalement l'AVK le plus prescrit dans le reste du monde.

Les AOD dans la fibrillation auriculaire non valvulaire

- **Quatre anticoagulants oraux non antivitamine K d'action directe (AOD)** sont actuellement indiqués dans **la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire[1], lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque thrombo-embolique[2]**, correspondant à un score CHA2DS2-VASc[3] ≥ 1 pour les hommes et ≥ 2 pour les femmes.
- On distingue deux modes d'anticoagulation directe :
  - les inhibiteurs directs du facteur Xa : apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®) et edoxaban (Lixiana®). Ce dernier n'est pas commercialisé ;
  - et un inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran (Pradaxa®).
- Tous ont été comparés à la warfarine et ont obtenu un avis favorable au remboursement.

Principales caractéristiques des anticoagulants oraux

AVK	AOD
▪ Deux classes : • dérivés coumariniques : acénocoumarol, warfarine ; • dérivé de l'indanedione : fluindione.	▪ Deux classes : • inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban (non commercialisé) ; • inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran.
▪ Efficacité démontrée et usage ancien.	▪ Efficacité démontrée et usage plus récent que les AVK.
▪ Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.	▪ Interactions médicamenteuses moins nombreuses qu'avec les AVK.
▪ Mesure du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR (*International normalized ratio*).	▪ Aucun moyen de mesurer le degré d'anticoagulation. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anti-coagulation.

1. Les formes à 10 mg de Xarelto® et à 75 mg de Pradaxa® n'ont pas cette indication.
2. Au moins un des critères suivants : antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ; insuffisance cardiaque symptomatique de classe ≥ II de la NYHA ; âge ≥ 65 ans ; diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.
3. Score de stratification prédictif du risque thromboembolique dans la fibrillation atriale (Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263-72).

Principales caractéristiques des anticoagulants oraux (suite)

AVK	AOD
▪ Suivi du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR : • avantage : possibilité d'un suivi ; • inconvénient : nécessité d'un suivi en pratique courante.	▪ Absence de suivi du degré d'anticoagulation : • avantage : suivi non nécessaire en pratique courante ; • inconvénient : impossibilité d'un suivi, malgré un questionnement sur la possible variabilité du degré d'anticoagulation en raison des variations de leurs concentrations plasmatiques.
▪ Ajustement de la dose basée sur l'INR cible.	▪ Dose fixe.
▪ Modalités de prescription communes aux AVK (INR cible).	▪ Modalités de prescription différentes selon l'AOD (profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents : ½ vie, élimination rénale, biodisponibilité, etc.).
▪ Agents d'antagonisation de l'effet anticoagulant : vitamine K et concentrés de complexes prothrombiniques (CCP).	▪ Agent de neutralisation de l'effet anticoagulant : • idarucizumab spécifique au dabigatran ; • aucun pour les inhibiteurs directs du facteur Xa.
▪ Demi-vie : • acénocoumarol : 8 h ; • fluindione ; 31 h ; • warfarine : 35 à 45 h.	▪ Demi-vie : • apixaban : 8 à 15 h ; • dabigatran ; 12 à 14 h ; • edoxaban : 8 à 10 h ; • rivaroxaban : 9 à 13 h.
▪ On ne dispose pas du délai à partir duquel les patients sont anticoagulés.	
▪ Les interactions médicamenteuses et alimentaires induisent une variabilité du niveau d'anticoagulation. ▪ Les AVK et les AOD exposent à un risque d'hémorragie potentiellement grave, corolaire de l'anticoagulation.	

Les AVK et les AOD : traitements de 1e intention

- Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention.
- Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait **au cas par cas** en tenant compte notamment :
  - du risque hémorragique ;
  - de l'âge et du poids;
  - de la fonction rénale;
  - de la qualité prévisible de l'observance ;
  - de la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK ;
  - de la préférence du patient après une information adaptée.

- **L'âge, le petit poids et l'insuffisance rénale chronique étant en soi des facteurs de risque de saignement, une anticoagulation avec les AVK qui permet un suivi du degré d'anticoagulation est particulièrement indiquée.**
- **Si la prescription d'un AVK est envisagée, un AVK de la famille des coumariniques (warfarine ou acénocoumarol) doit être privilégiée, en notant que la warfarine est l'AVK le mieux évalué. La fluindione ne doit être envisagée qu'en dernière intention au regard du risque d'atteintes immuno-allergiques, souvent sévères, apparaissant dans les 6 premiers mois et plus fréquemment observées qu'avec les autres AVK.**
- Chez les patients traités par fluindione au long cours (plus de 6 mois), bien équilibrés et avec une bonne tolérance au traitement, il n'y a pas de raison de modifier le traitement. Chez les patients ayant récemment débuté un traitement par fluindione, la fonction rénale doit être surveillée régulièrement ainsi que tout signe pouvant évoquer un effet indésirable immuno-allergique de type cutané, hépatique ou hématologique.
- **Si la prescription d'un AOD est envisagée, il convient de prendre en considération son élimination rénale et les modalités de prescription propres à chaque médicament** telles que le nombre de prise, les critères de réduction de dose, les interactions médicamenteuses ainsi que les précautions d'emploi et les contre-indications.

- Le dabigatran est l'AOD qui est le plus éliminé par voie rénale et le seul qui est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 ml/min). Il est le seul AOD qui peut exposer les patients à une majoration du risque de syndrome coronarien aigu par rapport à la warfarine. La démonstration initiale de son efficacité repose sur une étude ouverte, donc de plus faible niveau de preuve que celles des trois autres AOD. L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients pour réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé. Il est le seul à disposer d'un agent de neutralisation spécifique.
- L'apixaban a le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt *versus* warfarine.
- **Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par un anticoagulant oral efficace et bien toléré par un autre.**

Les anticoagulants oraux et le risque de mésusage

- La Haute Autorité de santé a identifié différents mésusages des AOD et des AVK, en particulier :
  - des sous dosages intentionnels, visant à diminuer le risque de saignement. Cette pratique n'a démontré ni son efficacité, ni son innocuité. Pour les AVK, la dose doit être adaptée au degré d'anticoagulation (INR cible recommandé).
  - leur utilisation en dehors de toute recommandation, chez des patients sans facteur de risque thrombo-embolique (CHA2DS2-VASC=0) ou ayant une maladie valvulaire pour les AOD.
- Le traitement anticoagulant est à discuter au cas par cas chez les patients à faible risque thrombo-embolique (score CHA2DS2-VASc égal à 1 pour les hommes et égal à 2 pour les femmes) en fonction des caractéristiques individuelles, en particulier du risque hémorragique, et des préférences du patient.
- Le non-respect des modalités de prescription des anticoagulants oraux expose les patients à une augmentation du risque thrombotique ou hémorragique.

Les AOD en pratique

1. Quelle est la posologie des différents AOD pour la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire ?

- **L'apixaban** est utilisé à 5 ou 10 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible posologie est indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 29 mL/min), ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL. Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 mL/min). Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.
- **Le dabigatran** est utilisé à 220 ou 300 mg/jour en deux prises quotidiennes. La plus faible dose est indiquée en cas d'âge ≥ 80 ans, de co-traitement par vérapamil ou après évaluation du risque thromboembolique et hémorragique pour certains groupes de patients (âge de 75 à 80 ans, gastrite, oesophagite, reflux gastro-oesophagienne, insuffisance rénale modérée, autres patients à risque augmenté de saignement). Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et terminale (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.
- **Le rivaroxaban** est utilisé à raison de 15 ou 20 mg/jour en **une prise** quotidienne. La plus faible dose est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 49 mL/min). Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale. **Il doit être pris avec des aliments** pour optimiser sa biodisponibilité.

  Les patients traités par rivaroxaban peuvent présenter des effets indésirables tels que des vertiges. Ils doivent dans ce cas s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.
- **L'edoxaban*** est utilisé à 30 ou 60 mg/jour en une prise quotidienne. La plus faible posologie est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 49 mL/min), de poids ≤ 60 kg, de co-traitement par ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole. Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale. Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.

⚠ Attention !

Les AOD ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte ou allaitante.

Chez la femme enceinte, l'anticoagulation repose sur l'utilisation d'une héparine.

Chez la femme allaitante, les héparines et les AVK de la famille des dérivés coumariniques (warfarine, acénocoumarol) peuvent être utilisés.

Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans la fibrillation auriculaire liée à une pathologie valvulaire ni dans la prévention des thromboses de valve.

2. Comment prescrire un AOD en cas d'insuffisance rénale chronique ?

- Les AOD sont tous, à divers degrés, éliminés par le rein (le dabigatran est le plus éliminé par cette voie) : une altération de la fonction rénale augmente donc leur taux plasmatique et le risque hémorragique.
- **L'apixaban** n'est pas recommandé si la ClCr < 15 mL/min ; il peut être utilisé, mais à faible dose (5 mg/jour), en cas de ClCr comprise entre 15 et 29 mL/mn.
- **Le dabigatran** est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine (ClCr) < 30 mL/min. En cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 à 50 ml/min), la nécessité d'une faible dose doit être évaluée individuellement.
- **Le rivaroxaban** n'est pas recommandé en cas de ClCr < 15 mL/min ; il doit être utilisé avec prudence et à faible dose (15 mg/jour) si la ClCr est comprise entre 15 et 29 mL/min.
- **L'edoxaban*** n'est pas recommandé si la ClCr < 15 mL/min ; il peut être utilisé, mais à faible dose (30 mg/jour), en cas de ClCr comprise entre 15 et 29 mL/mn.

3. Comment prescrire un AOD en cas d'âge > 75 ans et/ou poids < 60 kg ?

- **L'apixaban** peut être utilisé chez ces patients, mais à faible dose (5 mg/jour) en présence d'au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL.
- **Le dabigatran** peut être utilisé, mais à faible dose (220 mg/jour), chez les patients âgés d'au moins 80 ans. Chez les patients âgés de 75 à 80 ans, la nécessité d'une faible dose doit être évaluée individuellement.
- **Le rivaroxaban** peut être utilisé à dose standard (20 mg/jour) chez ces patients.
- **L'edoxaban*** peut être utilisé, mais à faible dose (30 mg/jour), chez les patients avec un poids ≤ 60 kg.

4. L'importance de l'observance

Le patient devra être informé de **l'importance vitale de l'observance du traitement, qu'il faudra lui rappeler à chaque consultation ou dispensation**. Un horaire de prise régulier sera conseillé.

Cet impératif sera rappelé sur une **carte mentionnant le traitement anticoagulant**. Ce document, dont le port est une nécessité, précisera aussi de ne pas arrêter ni modifier le traitement et de ne pas prendre d'autre traitement, quel qu'il soit, sans consulter.

Cette carte pourra être complétée d'une **fiche de suivi** remise au patient. Cette fiche devrait mentionner le traitement (indication, date de début, posologie, nom et coordonnées du prescripteur, etc.), les dates des consultations passées et prévues, les résultats des examens biologiques effectués. L'utilisation de ce document, à présenter à tout personnel de santé auquel le patient aura recours, devrait assurer une meilleure coordination entre les soignants (médecin, pharmacien, biologiste, dentiste, infirmier, etc.).

5. Les modalités de la surveillance biologique des AOD

- Avant la mise en route du traitement, il faut évaluer la clairance de la créatinine ainsi que la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.
- Chaque année au moins, et si besoin en cas d'événement intercurrent :
  - évaluer la fonction rénale et la fonction hépatique;
  - doser l'hémoglobine.
- Tous les 6 mois : chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 mL/mn, évaluer la fonction rénale.
- Tous les 3 mois : si la clairance de la créatinine était au départ < 30 mL/mn, évaluer la fonction rénale.

6. Que faire en cas d'oubli d'une prise d'un AOD ?

- Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.
- En aucun cas la prise suivante ne doit être doublée pour compenser une dose oubliée.
- Pour l'**apixaban**, la dose oubliée doit être prise dès que le patient s'en aperçoit. La dose suivante doit être prise à l'heure habituelle puis le traitement poursuivi normalement.
- Pour le **dabigatran**, la dose oubliée peut être prise si l'oubli est constaté jusqu'à 6 heures avant la dose suivante.
- Pour le **rivaroxaban** et l'**edoxaban**, le comprimé oublié doit être pris immédiatement et le traitement poursuivi normalement dès le lendemain, à la dose recommandée.
- Il arrive souvent que le patient ne soit pas sûr d'avoir pris une dose du médicament. Pour éviter cette incertitude, l'utilisation d'un pilulier est recommandée, surtout si le conditionnement primaire ne possède pas de repère journalier. (Les gélules de Pradaxa ne doivent pas être déconditionnées).

7. Que faire en cas de soupçon de surdosage sans saignement ?

- Une simple surveillance du patient pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des AOD.

8. Que faire en cas de saignement sous AOD ?

- Il est important de **bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée**.
- Avec l'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban*, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures.
- Avec le dabigatran, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée. Il faut maintenir la diurèse. Une hémodialyse est envisageable.
- La prise en charge des saignements repose sur des mesures non spécifiques qui devront être adaptées à la situation clinique : compression mécanique, geste hémostatique, transfusions de culots globulaires ou plaquettaires, remplissage vasculaire, etc. Si la dernière prise de l'AOD est récente, l'administration de charbon actif peut être envisagée pour en limiter l'absorption digestive.
- **Le dabigatran est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique (idarucizumab, Praxbind®). Son administration en cas d'hémorragie ne doit pas être systématique.** Elle est indiquée uniquement si une réversion rapide des effets anticoagulants du dabigatran est requise, en cas :
  - de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital ;
  - d'urgence chirurgicale ou de procédures urgentes.

  La décision de recourir à ce médicament doit prendre en compte différents paramètres comme la localisation et la gravité du saignement, la concentration plasmatique du dabigatran, le délai depuis la dernière prise, la fonction rénale, etc. Son utilisation est complémentaire aux traitements de support non spécifiques qui peuvent suffire à prendre en charge certaines hémorragies graves de façon optimale.
- Il n'existe actuellement **pas d'agent de neutralisation spécifique des trois autres AOD**.
- L'utilisation de facteurs de coagulation est insuffisamment évaluée à ce jour. Elle relève d'un cadre spécialisé.
- Les tests permettant de mesurer la concentration des AOD sont proposés par les sociétés savantes pour guider la prise en charge quand ils sont disponibles. Les tests d'hémostase conventionnels (TCA et TQ) ne sont pas utiles dans ce contexte.

9. Comment passer d'un AVK à un AOD (et inversement) ?

- **Il n'y a aucun argument pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un AOD et inversement.**
- Lorsque **le remplacement d'un AVK par un AOD** est décidé, la première prise de l'anticoagulant non AVK est possible sans délai lorsque l'INR est < 2 pour l'apixaban et le dabigatran, < 3 pour le rivaroxaban et ≤ 2,5 pour l'edoxaban*.
- Lorsque **le remplacement d'un AOD par un AVK est décidé** :
  - la prise de l'AOD devra être poursuivie après le début du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2. Pour le dabigatran, les modalités de relais dépendent de la fonction rénale du patient ;
  - l'AOD pouvant perturber la mesure de l'INR, ce dernier doit être mesuré juste avant une prise du médicament. Il sera mesuré à nouveau 24 heures après la dernière prise de l'AOD.

10. Que faire en cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive chez un patient sous AOD ?

Intervention planifiée

- En règle générale, il est préférable d'interrompre le traitement pendant 24 heures avant de pratiquer une intervention entraînant un risque de saignement mineur. Si le risque est modéré ou majeur, l'interruption avant l'intervention sera d'au moins 48 heures.
- Avec le dabigatran et quand la fonction rénale est altérée, ces délais doivent être prolongés en proportion de l'insuffisance rénale, jusqu'à 96 heures au moins pour les patients à haut risque de saignement ayant une ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min.
- En cas d'intervention à très haut risque hémorragique, telle que la neurochirurgie intracrânienne, ces délais pourront être prolongés.
- En cas de chirurgie à risque faible et en l'absence d'événement hémorragique particulier et/ou de contre-indication chirurgicale, la reprise du traitement peut avoir lieu au moins 6 heures après la fin du geste invasif, selon le schéma habituel du patient. En cas d'accident hémorragique peropératoire, les modalités de reprise sont celles à appliquer en cas de chirurgie à risque hémorragique modéré et majeur : la reprise du traitement anticoagulant est possible dès qu'une hémostase adéquate est obtenue, habituellement 24h à 72h après le geste, et que l'état clinique du patient le permet. Dans l'attente, et si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée, elle peut alors être assurée par l'utilisation d'héparine au moins 6 heures après l'intervention.

Intervention non planifiée

- L'AOD doit être interrompu. Dans la mesure du possible, il est préférable d'attendre 12 heures au moins pour opérer et si possible, 24 heures après la dernière prise.
- En cas de geste invasif urgent sous dabigatran, le recours à l'agent de neutralisation peut être envisagé dans certaines situations mais ne doit pas être systématique, notamment en cas d'intervention à risque hémorragique faible. La décision doit prendre en compte différents paramètres tel le risque hémorragique lié à l'intervention, la concentration plasmatique du dabigatran, le délai depuis la dernière prise ou la fonction rénale.

* Lixiana (edoxaban) n'est pas commercialisé.

© Haute Autorité de Santé - 2013 – Mise à jour mai 2018

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la commission de Transparence.
Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur **www.has-sante.fr**

Juillet 2013 – Mise à jour mai 2018

GESTION PÉRI OPÉRATOIRE DES AVK : RECOMMANDATIONS 2008

Anne Godier (1), Gilles Pernod (2), Pierre Sié (3)
(1) Service d'anesthésie-réanimation, Hôtel Dieu, 1 place du Parvis de Notre Dame, 75004 Paris.
(2) Service de médecine vasculaire, CHU Grenoble, 38043 Grenoble.
(3) Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Purpan, 31059 Toulouse.

INTRODUCTION

Les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) concernant la gestion des antivitamines K (AVK) ont été réalisées à l'initiative du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et en collaboration avec l'ensemble des sociétés savantes concernées par le sujet [1]. Ces recommandations s'intitulent « 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 ».

Ce texte a pour objet de discuter la prise en charge péri-opératoire des antivitamines K, à la lumière de ces nouvelles recommandations. Il reprend donc des éléments de l'argumentaire de ces RPC ainsi que plusieurs recommandations, citées entre guillemets.

1. MÉTHODOLOGIE

Ces recommandations professionnelles, qui ont pour objectif « d'aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » ont été réalisées selon la méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) de la HAS. Cette méthode repose, d'une part, sur l'analyse critique et la synthèse des données de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par les AVK et repartis en comité d'organisation, groupe de travail et groupe de lecture.

Or la littérature sur le sujet est pauvre, les études sont peu nombreuses, leur qualité méthodologique est souvent contestable. Ces éléments concourent à ce que les niveaux de preuve scientifique soient bas, laissant ainsi une large part

aux avis d'experts. Par conséquent, les grades des recommandations sont, eux aussi, bas. Ainsi parmi les 28 recommandations établies dans ce texte, 21 sont de niveaux C, ce qui laisse une part importante à la discussion et à la recherche clinique à venir.

2. RISQUE HÉMORRAGIQUE, RISQUE THROMBOTIQUE

La prise en charge d'un patient traité par AVK et nécessitant une chirurgie ou un acte invasif nécessite de mettre en balance le risque thrombotique et le risque hémorragique pour déterminer la conduite à tenir optimale parmi 4 possibilités : poursuite des AVK, arrêt des AVK sans relais, arrêt des AVK avec relais, antagonisation des AVK en urgence. Le choix dépend donc de l'évaluation des risques hémorragiques et thrombotiques et du degré d'urgence.

Tableau I

Conduite à tenir en fonction de la balance des risques hémorragiques et thrombo-emboliques chez un patient traité par AVK et nécessitant une chirurgie programmée

		Risque thrombo-embolique	
		Faible	**Elevé**
Risque hémorragique	Faible	Poursuite	Poursuite
	Elevé	Arrêt	relais

2.1. RISQUE HÉMORRAGIQUE

Le risque hémorragique est lié à la fois au patient et à la chirurgie.

2.1.1. RISQUE LIÉ AU PATIENT

Le risque hémorragique lié au patient dépend de ces antécédents, de l'existence d'une coagulopathie congénitale ou acquise et de la prise de médicaments interférant avec l'hémostase (Aspirine, AINS).

2.1.2. RISQUE HÉMORRAGIQUE DE LA PROCÉDURE

Le risque hémorragique de la procédure se divise classiquement en risque élevé, risque modéré et risque faible. Différentes tentatives de classification ont ainsi été publiées pour établir le risque de saignement en fonction du geste réalisé [2]. Or pour ces recommandations, l'intérêt est de distinguer les chirurgies à risque hémorragique élevé imposant l'arrêt des AVK des chirurgies à risque moins marqué pour lesquelles la poursuite des AVK peut être envisagée.

Ainsi, les procédures à faible risque hémorragique sont définies dans ces RPC par des saignements peu fréquents, de faible intensité et aisément contrôlés. Elles peuvent alors être réalisées sans arrêt des AVK à certaines conditions : d'une part, l'INR doit être contrôlé avant le geste et être situé entre 2 et 3, d'autre part il ne doit pas exister de risque hémorragique médical associé (médicament, co-morbidité). Ces procédures incluent la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique et certains actes de chirurgie bucco-dentaire et d'endoscopie digestive.

Dans les autres cas, l'arrêt des AVK est recommandé et la nécessité d'un relais par les héparines est établie en fonction du risque thrombotique, qu'il faut donc évaluer.

2.2. RISQUE THROMBOTIQUE

2.2.1. Valves cardiaques mécaniques

Les complications thrombo-emboliques des valves cardiaques mécaniques incluent les embolies systémiques (principalement AVC et infarctus du myocarde) et les thromboses de la lumière de la valve, dont la principale manifestation est une insuffisance cardiaque congestive. Le risque dépend de la valve : il est plus important avec les valves en position mitrale qu'avec les valves aortiques ; les valves d'ancienne génération, néanmoins de plus en plus rares, sont associées à un risque thrombo-embolique plus élevé que les valves récentes ; les embols systémiques sont plus fréquents avec les valves à billes tandis que les thromboses de valve sont d'avantage le fait des valves à disques. Néanmoins, même si ces différences existent [3], un patient porteur d'une valve mécanique doit être considéré à risque thromboembolique élevé selon l'avis des experts. Par conséquent, l'arrêt des AVK implique un relais pré et postopératoire par les héparines.

2.2.2. Arythmie complète par fibrillation auriculaire

Chez les patients porteurs d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), l'incidence annuelle des accidents emboliques est estimée entre 2 et 10 %. Des scores ont été établis pour évaluer plus précisément ce risque en fonction des caractéristiques du patient. Parmi ces scores, le score de CHADS est le plus utilisé [4]. Il reprend les 5 facteurs de risque les plus importants, qui constituent l'acronyme : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge de plus de 75 ans, diabète et antécédent d'AVC ou d'AIT. A chacun de ces critères est attribué 1 point, à l'exception de l'antécédent d'AVC, plus grave, auquel est attribué 2 points. La somme de ces points permet d'estimer le risque thromboembolique annuel du patient, entre 1,9 et 18,2 %. Ce risque est considéré comme élevé s'il est supérieur à 10 %. Il faut noter qu'avec ce score, atteindre un risque élevé implique nécessairement un antécédent d'AVC. C'est cet élément que les experts ont repris dans les recommandations. Un patient porteur d'une ACFA est donc considéré à haut risque thrombo-embolique s'il présente un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique. Le relais des AVK est alors recommandé en pré et postopératoire. Dans les autres cas, le patient n'est pas à haut risque, il n'y a pas d'indication pour un relais préopératoire à l'arrêt des AVK.

2.2.3. Antécédent de maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Chez un patient traité par AVK pour un épisode thromboembolique veineux, le risque de récidive diminue au cours du temps. Il est supérieur à 15 % à la fin de la première semaine, estimé à 13 % à un mois, et inférieur à 3 % après le troisième mois [5]. Ainsi, les experts ont défini les patients à haut risque thrombo-embolique « par un accident (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) datant de moins de 3 mois, ou une maladie thrombo-embolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes $\geq$ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant) ». Les patients sont à très haut risque si l'accident date de moins d'1 mois. Lorsque le risque thrombo-embolique est estimé élevé alors le relais des AVK par des héparines en pré et postopératoire est recommandé.

Tableau II

Risque thrombo-embolique selon la pathologie

	Valve mécanique	ACFA	MTEV
Risque modéré	/	Autres	autres
Risque élevé	Toutes les valves	AVC/embolie	EP < 3 mois TVP proximale > 3 mois MTEV récidivante

EP embolie pulmonaire, TVP thrombose veineuse profonde, MTEV maladie thrombo-embolique veineuse

3. RELAIS PÉRI-OPÉRATOIRE

Une fois les situations nécessitant un relais définies, reste à en discuter les modalités.

Le principe du relais est simple : à l'arrêt des AVK, l'INR diminue jusqu'à devenir inférieur à 1,5, valeur idéale pour la chirurgie (sauf pour la neurochirurgie pour laquelle l'objectif d'INR est de 1,2). Chez le patient à haut risque thrombo-embolique, le relais par héparines consiste à couvrir la période pré et postopératoire pendant laquelle les AVK ne sont pas efficaces. Pour cela, il faut tout d'abord déterminer le niveau d'anticoagulation de départ. Ainsi, « il est recommandé de mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention ».

3.1. EN PRÉOPÉRATOIRE

Les recommandations détaillent les schémas de prise en charge, et sont reprises ici :

« Si l'INR est en zone thérapeutique, il est recommandé d'arrêter l'AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et de commencer l'héparine à dose curative 48 heures après la dernière prise de fluindione (Previscan®) ou de warfarine (Coumadine®) ou 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom®) ».

« La réalisation d'un INR la veille de l'intervention est recommandée. Il est suggéré que les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention bénéficient de l'administration de 5 mg de vitamine K per os. Dans ce cas, un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention ».

« L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :

- HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 heures avant la chirurgie,
- HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 heures avant la chirurgie,
- HBPM : dernière dose 24 heures avant l'intervention.

Le contrôle du TCA ou de l'activité anti-Xa le matin de la chirurgie n'est pas nécessaire ».

3.2. EN PEROPÉRATOIRE

Le patient est alors opéré. L'hémostase chirurgicale est réalisée, comme à l'accoutumée, avec soin.

3.3. EN POSTOPÉRATOIRE

Après l'intervention, « les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures postopératoires selon le risque hémorragique et le risque

thrombo-embolique. Il est recommandé de ne pas reprendre les héparines à dose curative avant la 6e heure. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris dès la 6e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles ».

Les AVK sont repris après l'intervention dès que possible (idéalement dans les 24 premières heures) en fonction du risque hémorragique, aux posologies habituelles et sans dose de charge. « Le traitement par héparine est interrompu après 2 INR successifs en zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle ».

4. SYNTHÈSE PAR PATHOLOGIE POUR UNE CHIRURGIE PROGRAMMÉE À RISQUE HÉMORRAGIQUE

4.1. VALVE CARDIAQUE MÉCANIQUE

Les patients porteurs d'une valve mécanique cardiaque sont considérés à haut risque thrombo-embolique. Le relais pré et postopératoire est donc recommandé. Les RPC formalisent ce relais, qui « peut être effectué par HBPM à dose curative en deux injections sous-cutanées quotidiennes, par HNF intraveineuse à la seringue électrique, ou par HNF sous-cutanée (2-3 injections/jour) à dose curative ». La place donnée aux HBPM a été l'objet de discussions et représente une avancée dans la prise en charge péri-opératoire des patients porteurs de valve mécanique. Les RPC précisent que « les HBPM étudiées dans cette situation sont l'enoxaparine et la dalteparine et qu'en l'absence de données dans la littérature en péri-opératoire, l'utilisation à dose curative d'HBPM en une injection par jour ou du fondaparinux ne peut être recommandée ». En postopératoire, les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures postopératoires, selon le risque hémorragique et le risque thrombo-embolique.

4.2. ARYTHMIE COMPLÈTE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE

Chez les patients à risque thrombo-embolique élevé, « un relais préopératoire des AVK par HBPM ou HNF à dose curative est recommandé, préférentiellement par des HBPM ».

Chez les autres patients, les AVK peuvent être interrompus sans relais préopératoire.

Comme pour les patients porteurs de valve mécanique, les RPC précisent que l'utilisation d'HBPM en une injection quotidienne ou du fondaparinux ne peut être recommandée en péri opératoire.

4.3. ANTÉCÉDENT DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

La prise en charge d'un patient traité par AVK dans ce cadre présente quelques particularités. Puisqu'après un événement thrombo-embolique veineux, le risque de récidive, d'abord majeur, diminue au cours du temps, « il est recommandé de différer une chirurgie réglée si cela est possible, au minimum au-delà du 1er mois suivant un épisode thrombo-embolique veineux, de préférence au-delà du 3e mois ».

Pendant le premier mois, le risque de récidive est considéré comme très élevé. Le relais par héparines peut sembler insuffisant. Par conséquent, « si la chirurgie a lieu dans le 1er mois après un épisode thrombo-embolique veineux, la mise en place d'un filtre cave en préopératoire doit être discutée, ainsi que

le choix éventuel d'un filtre optionnel ». Cette recommandation s'appuie sur les quelques séries de cas concernant la place des filtres cave en péri opératoire et surtout sur l'étude prospective randomisée PREPIC. Cette étude a inclus 400 patients avec thromboses veineuses profondes proximales, associées à une embolie pulmonaire dans la moitié des cas. Les patients étaient traités par anticoagulants et étaient randomisés en deux groupes : 200 patients avec filtre et 200 patients sans filtre. Au douzième jour, 2 patients (1,1 %) dans le groupe filtre versus 9 (4,8 %) dans le groupe sans filtre avaient une embolie pulmonaire (OR : 0,22 ; IC95 = 0,05 - 0,90). Cet argument justifie de discuter la place des filtres cave dans le premier mois suivant la thrombose.

Pour le relais préopératoire, les HBPM, l'HNF intraveineuse à la seringue électrique ou sous-cutanée sont les molécules utilisables, à dose curative.

Pour les patients à risque thromboembolique modéré, les AVK peuvent être interrompus sans relais préopératoire.

5. PRISE EN CHARGE PÉRI-OPÉRATOIRE POUR UNE PROCÉDURE NON PROGRAMMÉE

5.1. RISQUE HÉMORRAGIQUE

En premier lieu, et comme précédemment, il faut évaluer le risque hémorragique de la procédure non programmée. Si le risque hémorragique de la procédure est faible, cette dernière peut être réalisée sans arrêt ni antagonisation des AVK, après contrôle de l'INR et en absence de risque hémorragique médical associé. Si le risque hémorragique est élevé alors l'antagonisation des AVK est nécessaire. Sa modalité dépend du degré d'urgence.

5.2. DÉFINITION D'UN ACTE URGENT

Les recommandations définissent un acte urgent « par sa réalisation indispensable dans un délai qui ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif d'un INR < 1,5 et 1,2 en cas de neurochirurgie) par la seule administration de vitamine K ». Ce délai correspond à un intervalle de 6 à 24 heures.

5.3. PRISE EN CHARGE POUR UNE PROCÉDURE NON PROGRAMMÉE SEMI URGENTE À RISQUE HÉMORRAGIQUE

Lorsque la procédure peut être réalisée dans un délai de 6 à 24 heures, alors l'anticoagulation peut être reversée par la vitamine K seule. Il est alors recommandé d'administrer la vitamine K « à la dose de 5 à 10 mg, si possible par voie entérale » avec mesures répétées de l'INR toutes les 6 à 8 heures jusqu'à l'intervention.

5.4. PRISE EN CHARGE POUR UNE PROCÉDURE URGENTE À RISQUE HÉMORRAGIQUE

L'antagonisation des AVK est alors une urgence et les concentrés de Complexes prothrombiniques (CCP) ont une place essentielle.

5.4.1. Concentrés de complexes prothrombiniques

Les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) sont des produits dérivés du plasma contenant des facteurs humains de la coagulation purifiés. Ils contiennent pour les préparations disponibles en France la Prothrombine (facteur II), la Proconvertine (facteur VII), le facteur Stuart (facteur X), le facteur

anti-hémophilique B (facteur IX), raison pour laquelle les CCP sont aussi habituellement appelés en France les PPSB [6]. Des protéines inhibitrices, protéine C, protéine S et protéine Z sont aussi présentes en quantité variable d'une préparation à l'autre.

5.4.1.1. Efficacité des CCP

L'efficacité des CCP à antagoniser les AVK a été mise en évidence dans plusieurs études. Dans une étude réalisée chez 20 patients traités par AVK et présentant pour la moitié d'entre eux un saignement majeur et pour l'autre une indication à une chirurgie urgente, Lubetsky et al ont montré que l'administration de PPSB permettait une baisse rapide en 10 minutes de l'INR qui passait de 6,1 ± 2,8 à 1,5 ± 0,3 [7].

Les CCP sont plus efficaces que les plasmas frais congelés (PFC) pour corriger l'INR comme l'a montré Cartmill et al dans une étude de cohorte historique comparant l'efficacité des PFC à celle des CCP pour corriger l'INR chez 12 patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne [8]. La correction de l'INR était plus marquée dans le groupe CCP puisque tous les patients ont vu leur INR se corriger sous le seuil de 1,5 pour seulement 1 patient sur 6 dans le groupe plasma. La correction était aussi plus rapide : 41 minutes versus 115 minutes dans le groupe PFC. Dans l'étude prospective randomisée contrôlée de Boulis et al, réalisée chez des patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne objectivée en TDM, deux traitements ont été comparés : vitamine K et PFC versus vitamine K, PFC et CCP [9]. Comme précédemment, la correction dans le groupe des patients recevant des CCP était plus marquée et plus rapide que dans le groupe n'en recevant pas.

Outre les arguments d'efficacité, le volume liquidien apporté et sa tolérance cardio-vasculaire sont des critères importants à prendre en compte dans le choix des thérapeutiques permettant l'antagonisation des AVK en urgence. Pour un adulte de poids standard (70 kg par exemple), l'antagonisation des AVK par des Plasmas Frais Congelés (qui ne sont pas recommandés en première intention) à la posologie standard de 15 $ml.kg^{-1}$ nécessite l'apport de plus de 1 l contre 70 ml de CCP. Par conséquent, les CCP n'exposent pas aux risques de surcharge cardiovasculaire contrairement aux plasmas.

Les CCP ont aussi pour avantage d'être de préparation rapide, simple, ne nécessitant pas de délai de décongélation.

5.4.1.2. Modalités d'administration des CCP

Posologies : l'étude prospective randomisée de Van Aart et al a comparé deux schémas posologiques d'administration des CCP : une dose fixe de 20 ml quel que soit le poids du patient et son INR et une dose de CCP adaptée au poids, à l'INR initial et à l'INR cible du patient [10]. L'administration des CCP avec une posologie adaptée aux poids et aux INR permettait une correction de l'INR plus marquée qu'avec une posologie fixe et ce dès la 15e minute. Par ailleurs, l'augmentation de posologies de CCP entraînait également une correction plus marquée de l'INR. En absence de valeur d'INR disponible, une dose unique de 20 $UI.kg^{-1}$ permet de ramener l'INR sous le seuil de 1,5 en 3 minutes [11].

Les recommandations pour la pratique clinique reprennent ces résultats et les posologies des CCP s'adaptent au poids et à l'INR en fonction de la disponibilité de ces données :

- Si l'INR contemporain de l'urgence est disponible, la posologie est fonction des recommandations du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité utilisée.
- Si l'INR contemporain de l'urgence n'est pas disponible, les CCP sont administrés à la posologie de 25 UI.kg^{-1} d'équivalent facteur IX, soit 1 ml.kg^{-1} dans le cas des CCP actuellement disponibles en France.

5.4.2 Place de la vitamine K

La vitamine K corrige lentement l'hémostase d'un patient sous AVK. L'administration de vitamine K seule ne permet qu'une correction très lente et progressive de l'INR après la 6e heure, comme l'illustre l'étude de Yasaka concernant les accidents hémorragiques majeurs sous AVK [12]. Par conséquent un traitement par vitamine K seule pour l'antagonisation des AVK en urgence est un mauvais choix. L'association de vitamine K et de CCP permet une correction rapide, marquée et prolongée de l'INR. En cas d'oubli de vitamine K, l'INR augmente après la 6e heure rappelant que la durée d'action des CCP est très brève, puisque la demi-vie des facteurs varie de 4 à 6 heures pour le facteur VII à 50 à 80 heures pour le facteur II [13]. L'étude de Yasaka montre que l'administration de CCP doit toujours être réalisée en association à celle de la vitamine K pour une correction prolongée de l'INR au-delà de la 6^{e} heure [12]. En ce qui concerne la voie d'administration, la méta analyse de Dezee et al conclut à une efficacité identique de la voie intraveineuse à la voie orale et à leur supériorité sur la voie sous cutanée [14]. Néanmoins, la voie intraveineuse a comme inconvénient d'exposer au risque anaphylactoïde, ce qui la réserve par conséquent aux cas où la voie entérale n'est pas disponible.

5.4.3. Synthèse

Les recommandations formalisent ces données : « La mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient. L'administration de CCP est recommandée. Il est recommandé d'associer 5 mg de vitamine K à l'administration des CCP (sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures). L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible. La réalisation d'un INR est recommandée dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou de l'acte invasif. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est recommandé d'administrer un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant les recommandations des RCP du médicament. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée ».

CONCLUSION

Les Recommandations pour la Pratique Clinique concernant les AVK n'ont rien de révolutionnaire. Elles ont pour avantage de formaliser une prise en charge en simplifiant les schémas thérapeutiques et en privilégiant les aspects pratiques. Les nouveautés concernent la place majeure donnée aux HBPM chez les patients porteurs de valves mécaniques, l'absence de relais à l'arrêt des AVK chez les patients porteurs d'une ACFA à risque thromboembolique modéré (c'est-à-dire la grande majorité de nos patients) et la discussion concernant les filtres cave le premier mois suivant un épisode thromboembolique veineux. Il

faut noter aussi que le fondaparinux ne trouve aujourd'hui aucune place dans le relais des AVK.

En urgence, les plasmas frais congelés n'ont plus d'indication en première intention et les CCP doivent être associés à de la vitamine K.

Ces recommandations sont donc une aide pour mettre en balance les risques thromboemboliques et hémorragiques pour chaque patient et chaque intervention afin de déterminer la prise en charge optimale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] 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. Recommandations pour la pratique clinique. HAS 2008

[2] Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med 1997;336:1506-11

[3] Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. J Thromb Thrombolysis 2001;12:81-7

[4] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864-70

[5] Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based cohort study. Arch Intern Med 2000;160:761-8

[6] Dargaud Y, Desmurs-Clavel H, Marin S, Bordet JC, Poplavsky JL, Negrier C. Comparison of the capacities of two prothrombin complex concentrates to restore thrombin generation in plasma from orally anticoagulated patients : an in vitro study. J Thromb Haemost 2008;6:962-8

[7] Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, Brenner B. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. Thromb Res 2004;113:371-8

[8] Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. Br J Neurosurg 2000;14:458-61

[9] Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarine-related intracranial hemorrhage. Neurosurgery 1999;45:1113-8

[10] Van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, Ploeger B, Strengers PF. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy : an open, prospective randomized controlled trial. Thromb Res 2006;118:313-20

[11] Vigué B, Ract C, Tremey B, Engrand N, Leblanc PE, Decaux A, Martin L, Benhamou D. Ultrarapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. Intensive Care Med 2007;33:721-5

[12] Yasaka M, Oomura M, Ikeno K, Naritomi H, Minematsu K. Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. Ann Hematol 2003;82:121-3

[13] Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation Annotation. Br J Haematol 2001;114:271-80

[14] Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K) : a meta-analysis. Arch Intern Med 2006;166:391-7