



HAL
open science

Gestion en médecine générale des nouveaux anticoagulants oraux lors de chirurgie ambulatoire ou gestes techniques (réalisation d'une fiche de synthèse)

Olivier Peudon

► **To cite this version:**

Olivier Peudon. Gestion en médecine générale des nouveaux anticoagulants oraux lors de chirurgie ambulatoire ou gestes techniques (réalisation d'une fiche de synthèse). Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00876072

HAL Id: dumas-00876072

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00876072v1>

Submitted on 23 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**Université Joseph Fourier
Faculté de médecine de Grenoble**

Gestion en médecine générale des nouveaux anticoagulants oraux lors de chirurgie ambulatoire ou gestes techniques

Réalisation d'une fiche de synthèse

Olivier Peudon né le 10 juillet 1981

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en médecine

Thèse soutenue publiquement le 21 octobre 2013 à la faculté de médecine de Grenoble

Président de jury : Professeur Gilles PERNOD

Membres du Jury : Professeur Patrick IMBERT, directeur de thèse
Professeur Jean Luc MAGNE
Docteur Bernadette SATGER



Université Joseph Fourier
Faculté de médecine de Grenoble

Gestion en médecine générale des nouveaux anticoagulants oraux lors de chirurgie ambulatoire ou gestes techniques

Réalisation d'une fiche de synthèse

Olivier Peudon né le 10 juillet 1981

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en médecine

Thèse soutenue publiquement le 21 octobre 2013 à la faculté de médecine de Grenoble

Président de jury : Professeur Gilles PERNOD

Membres du Jury : Professeur Patrick IMBERT, directeur de thèse
Professeur Jean Luc MAGNE
Docteur Bernadette SATGER

**Liste des PU PH du CHU de Grenoble
au 1/09/ 2013**

Occupation Actuelle	Discipline Universitaire
ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER Pierre	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO Jacques	Radiothérapie
BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI Jean-Claude	Dermato-vénérologie
BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François	Biologie cellulaire
BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON Jean-Luc	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes

BOUILLET Laurence	Médecine interne
BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CAHN Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
CESBRON Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON Philippe	Anatomie
CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
CHIROUSSEL Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN Philippe	Biostat, informatique médicale et technologies de communication

COHEN Olivier	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice	Addictologie
DEMONGEOT Jacques	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES Jean-Luc	Urologie
ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN Claude	Physiologie
FONTAINE Eric	Nutrition
FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion

GAUDIN Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY Emmanuel	Neurochirurgie
GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques
GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI Serge	Nutrition
HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique
HOMMEL Marc	Neurologie
JOUK Pierre-Simon	Génétique
JUVIN Robert	Rhumatologie
KAHANE Philippe	Physiologie
KRACK Paul	Neurologie
KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques

LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
LEROUX Dominique	Génétique
LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
LETOUBLON Christian	Chirurgie générale
LEVY Patrick	Physiologie
MACHECOURT Jacques	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
MORO Elena	Neurologie
MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille	Cancérologie

MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique, brulologie
PALOMBI Olivier	Anatomie
PARK Sophie	Hématologie
PASSAGIA Jean-Guy	Neurochirurgie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PISON Christophe	Pneumologie
PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
POLACK Benoît	Hématologie
POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PONS Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique

RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
REYT Emile	Oto-rhyno-laryngologie
RIGHINI Christian	Oto-rhyno-laryngologie
ROMANET J. Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
SCHMERBER Sébastien	Oto-rhyno-laryngologie
SCHWEBEL Carole	Réanimation, médecine d'urgence
SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
SERGENT Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
TAMISIER Renaud	Physiologie
TIMSIT Jean-François	Réanimation
TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire

VANZETTO Gérald	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI Philippe	Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Remerciements

Au Pr Gilles PERNOD

D'avoir bien voulu présider la thèse

Au Pr Jean Luc MAGNE

D'avoir accepté de faire partie du jury de thèse

Au Pr Patrick IMBERT

D'avoir été mon directeur de thèse et de m'avoir guidé dans la thèse

Au Dr Bernadette SATGER

D'avoir accepté de faire partie du jury de thèse

A ma conjointe Mlle Arisoy Hatice

Pour son soutien et sa relecture

A mes enfants Aylin et Yeliz ,

Pour leur présence

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	13
RESUME	14
INTRODUCTION	15
A- Généralités	15
B- Les antivitamines K.....	16
C- Les nouveaux anticoagulants oraux.....	16
MATERIELS ET METHODE.....	18
A- Bibliographie	18
B- Critères d'inclusion et d'exclusion	19
a. <i>Risque thromboembolique</i>	19
b. <i>Risque hémorragique</i>	19
RESULTATS	21
A- Encadrement des NACO	21
1- <i>Propriétés et mécanismes d'action</i>	21
2- <i>Surveillance standardisée</i>	22
3- <i>Antidote</i>	23
4- <i>Variation interindividu des concentrations</i>	24
5- <i>Valeur seuil</i>	24
B- Gestes et actes encadrés en médecine générale	25
1- <i>Dermatologie</i>	25
2- <i>Gastroentérologie (endoscopie)</i>	26
3- <i>Odontologie</i>	27
4- <i>Ophtalmologie</i>	28
5- <i>Rhumatologie</i>	29
CONCLUSION.....	31
DISCUSSION	34
BIBLIOGRAPHIE	38

Abréviations

- ACFA : arythmie cardiaque par fibrillation atriale
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- ANSM : agence national de sécurité du médicament
- AVC : accident vasculaire cérébral
- AVK : antivitamines K
- CCP : concentré de complexes prothrombiniques
- DFG : débit de filtration glomérulaire
- HBPM : héparine de bas poids moléculaire
- INR : Index normal ratio
- MTEV : maladie thromboembolique veineuse
- NACO : nouveaux anticoagulant oraux (comprenant rivaroxaban et dabigatran etexilate)
- TCA : temps de céphaline activée

Résumé

En 2008 deux Nouveaux AntiCoagulant Oraux (NACO) sont apparus sur le marché : le dabigatran etexilate et le rivaroxaban. Les patients chez qui ces médicaments sont prescrits, peuvent bénéficier d'une chirurgie ou d'un acte invasif. Nous avons réalisé une synthèse et une fiche pratique permettant la gestion des NACO lors d'actes de chirurgie à faible risque hémorragique. La méthode utilisée est une recherche bibliographique sur les anticoagulants oraux, la définition de l'acte à faible risque hémorragique et l'évaluation du risque thromboembolique avant le geste technique. Les résultats montrent qu'ils existent peu d'étude spécifique aux NACO en fonction de l'acte. Nous nous basons donc sur les recommandations faites par les sociétés savantes et les recommandations sur les AVK. En conclusion, pour les actes à faible risque hémorragique, avec un risque thromboembolique modéré, il est proposé d'effectuer une fenêtre thérapeutique d'arrêt de 24 heures avant le geste, et reprise du NACO 24 heures après l'intervention.

Abstract

In 2008 two Novel Oral AntiCoagulants (NOACs), the dabigatran etexilate and the rivaroxaban, were commercialised. They allow patients to undergo invasive procedure or even surgery. Here, we produce a summary and a practical guide that allow NOACs management during low hemorrhagic risk procedure. To this purpose, we produce a literature review on the current knowledge on NOACs. We also define the low hemorrhagic risk procedure and the assessment of a thromboembolic risk before the procedure. Our results show that very few studies connect NOACs with specific procedures. We thus rely on scientific societies recommendations and VKAs guidelines. In conclusion, for procedures with a low hemorrhagic risk and a moderate thromboembolic risk, we propose a therapeutic window where NOACs medication is stopped 24 hours before and until 24 hours after the procedure.

Introduction

A- Généralités

Les anticoagulants font partie de l'activité quotidienne de tout médecin : 13,3 % des sujets âgés de plus de 65 ans et plus, ont été exposés au moins 1 fois à un anticoagulant en 2011[1].

Sans distinction d'âge, 4 % de la population française a reçu au moins un anticoagulant en 2011. [1]

On note que 6 à 7,5 % des consultations en cabinet de médecine générale sont des actes techniques allant du simple vaccin, à la suture de plaie [2,3]. Le médecin généraliste est donc confronté directement aux anticoagulants.

Il est aussi en première ligne pour la gestion et l'éducation des patients face aux anticoagulants : 42 % de ses consultations concernent le contrôle ou le suivi d'une affection chronique avec en première rang, les pathologies cardio-vasculaire [3].

Jusqu'en 2008, les anticoagulants oraux n'étaient représentés que par la famille des AVK.

Depuis sont apparus les anti IIa et anti Xa : le dabigatran etexilate, et le rivaroxaban.

C'est pourquoi il paraît important de faire un point, sur ces nouveaux anticoagulants, en particulier leur gestion par le médecin généraliste.

A ce jour, il existe peu d'études sur l'utilisation pratique de ces Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO). Nous partirons donc des connaissances sur les AVK puis nous aborderons les différentes conduites à tenir avec les NACO, en nous basant sur les dernières publications.

B- Les antivitamines K

Les anticoagulants oraux, en France, sont représentés principalement par les AVK, avec un quasi doublement de leur consommation en 10 ans [1].

Les AVK, présents sur le marché de la santé depuis 60 ans sont des molécules bien connues et divers protocoles régissent leur utilisation. [4]
Pourtant, malgré ces protocoles ils restent la première cause d'effets indésirables en France principalement lié au risque hémorragique. [1]

Le mécanisme de fonctionnement des AVK est connu : ils bloquent la synthèse de certains facteurs de la coagulation : facteurs II, VII, IX, et X.
Ils agissent ainsi à différents endroits de la cascade de la coagulation. (cf. schéma 1)

C- Les nouveaux anticoagulants oraux

En 2008 les nouveaux anticoagulants oraux sont arrivés sur le marché : le rivaroxaban (Xarelto®), le dabigatran etexilate (Pradaxa®) et bientôt l'apixaban (Eliquis®).

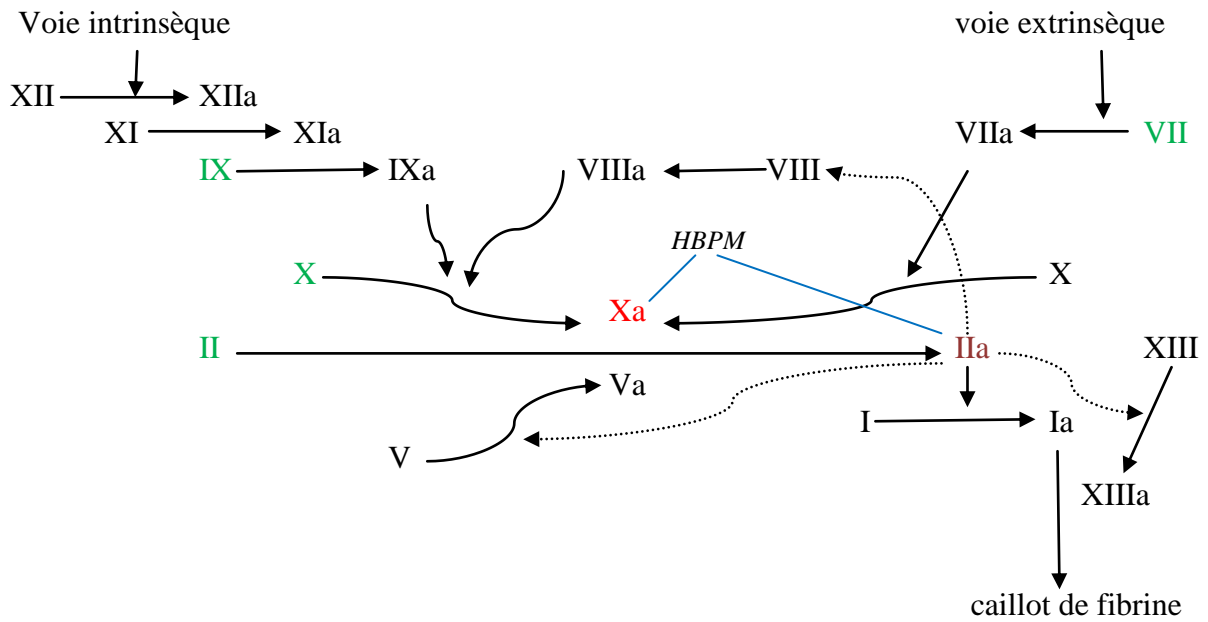
Les NACO représentent, à l'heure actuelle, une faible part de la prescription d'anticoagulant mais leur extension d'indication notamment dans le traitement de la maladie thromboembolique et la fibrillation auriculaire devrait augmenter leur utilisation.

Leurs mécanismes d'actions sont différents des AVK : ils n'agissent qu'à un seul moment dans la cascade de la coagulation et sont des inhibiteurs spécifiques (cf. schéma 1).

Autre spécificité des NACO : ils permettent de se passer d'une surveillance mensuelle de l'anticoagulation.

Le médecin généraliste sera donc de plus en plus confronté à ces molécules, il doit donc bien les connaître et avoir à disposition des protocoles pour s'y référer si besoin.

Schéma 1



Inhibition par le dabigatran
 Inhibition par le rivaroxaban
 Facteur vitamine K dépendant
 — Lieu d'action des HBPM

A ce jour il n'existe pas de protocole synthétique permettant la prise en charge des patients sous NACO lors de gestes et actes chirurgicaux en ambulatoire.

L'objectif de ce travail est donc de faire une synthèse des données de la littérature sur les NACO et de rédiger une procédure simple et utile pour le médecin généraliste en vue de gestes chirurgicaux, rencontrés dans sa pratique quotidienne.

Matériels et Méthode

A- Bibliographie

Cette thèse se fonde sur une recherche bibliographique des dernières publications concernant les NACO et les AVK.

Les différentes étapes et sources sont listées ci-dessous

Outils :

- Agence national de sécurité du médicament
- Base de donné Cochrane
- HAS
- Medline
- Pub med
- Internet
- Consultation des sites des sociétés savantes de dermatologie, d'endoscopie (SFED), d'odontologie, d'ophtalmologie et rhumatologie
- Revue médicale Prescrire

Mots clés (en français et en anglais)

- AVK
- Rivaroxaban, apixaban et dabigatran etexilate
- Nouveaux anticoagulant oraux
- Chirurgie
- Ambulatoire
- Médecine générale
- Risque thromboembolique
- Risque hémorragique
- Antidote aux anticoagulants oraux

Limites : année de publication : 1993-2013

B- Critères d'inclusion et d'exclusion

Risque thromboembolique – Risque hémorragique

Avant tout acte technique ou chirurgical, il est nécessaire de réfléchir à l'indication du traitement anticoagulant et savoir si celui-ci peut être arrêté ou substitué sans risque thromboembolique pour le patient.

De même on doit évaluer le risque hémorragique du geste chirurgical, d'où suit l'indication d'arrêt du traitement, ou d'un relai.

a. Risque thromboembolique

On ne retient que les patients présentant un risque thromboembolique modéré [5,6]:

Patient présentant une Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire (ACFA) ou Maladie ThromboEmbolique Veineuse (MTEV)

Les patients exclus sont :

- Les patients porteurs de valve cardiaque ne rentrent pas dans le protocole du fait de l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des NACO pour ce type de pathologie.
- De même pour ceux présentant une MTEV récente (< 3 semaines) ce qui correspond au patient sous rivaroxaban 30 mg / 24 heures [6].

b. Risque hémorragique

Le risque hémorragique est double ici : il y a celui lié au patient (intrinsèque) et celui lié à l'acte en lui-même.

Le risque hémorragique « intrinsèque », est difficilement calculable. Il dépend de plusieurs facteurs : l'âge du patient, les ATCD hémorragiques, la fonction rénale...

Plusieurs modèles ont été mis au point pour prédire le risque hémorragique : HAS bled, score de Gage...

Le risque hémorragique intrinsèque ne sera pas pris en compte dans la thèse. En effet à partir du moment où il devient nécessaire de calculer le risque hémorragique intrinsèque au patient,

nous ne nous situons plus dans l'acte chirurgical à faible risque hémorragique or cette étude ne concerne que les actes à faible risque hémorragique.

Le risque hémorragique lié à l'acte chirurgical est généralement classé en 3 catégories : intervention à faible risque hémorragique, à risque hémorragique modéré et à risque élevé [6, 7, 8].

Les auteurs définissent le risque hémorragique faible comme la probabilité d'un saignement de faible abondance, dans une zone non dangereuse et accessible à une compression mécanique simple.

On peut d'une manière plus générale le définir aussi par rapport aux AVK : geste ou acte chirurgical pour lesquels les AVK n'auraient pas été arrêtés [6, 9].

Il est à noter que dans l'article de H. Heidbuchel et al [7], les auteurs recommandent de définir le risque hémorragique de chaque acte, par chaque service et d'établir un protocole spécifique à chaque établissement.

Les seuls actes qui nous intéressent sont les actes à faible risque hémorragique.

Après avoir défini les conditions de l'acte, nous allons nous intéresser aux molécules : le dabigatran et le rivaroxaban.

Résultats

A- Encadrement des NACO

1- Propriétés et mécanismes d'action

Le dabigatran est un anticoagulant par voie orale, anti IIa spécifique. Son efficacité et sa tolérance dans la fibrillation auriculaire et la maladie thromboembolique veineuse ont été évaluées dans les études RE-LY [10] et RECOVER [11].

Il présente comme principales caractéristiques [12]:

- Une absorption rapide en 2 heures.
- Une biodisponibilité de 3 à 7 %, inchangée par l'absorption de nourriture.
- Il est dialysable du fait d'une élimination rénale principalement (85%).
- La posologie classique est de 150 mg ou 110 mg, matin et soir
- Son indication est : le traitement préventif de la maladie thromboembolique en chirurgie orthopédique, anticoagulation dans le cadre d'une fibrillation auriculaire ;
- Seuls les patients en traitement préventif de la MTEV et anticoagulation dans le cadre de l'ACFA sont concernés par cette thèse.

Le rivaroxaban est un anticoagulant par voie orale, anti Xa spécifique. Son efficacité et sa tolérance dans la fibrillation auriculaire et la maladie thromboembolique veineuse, ont été évaluées dans les études ROCKET –AF [13] et EINSTEIN [14].

Il présente comme principales caractéristiques [15]:

- Une absorption rapide en 2 à 4 heures
- Une biodisponibilité élevée, aux environ de 80 %, augmentée en cas d'absorption alimentaire associé
- Il est non dialysable du fait d'une forte liaison aux protéines plasmatiques (95%)
- Son élimination se fait par voie hépatique (isoenzyme 3A4 des cytochromes P450) et à l'aide d'une glycoprotéine (P-gp). Il présente donc des interactions médicamenteuses importantes (médicaments inducteurs et inhibiteurs de P-gp et cytochromes).

- La posologie classique dans le traitement de la maladie thromboembolique est de 30 mg/jour en 2 prises dans les 3 premières semaines puis de 20 mg/jour par la suite.
- Son indication est : le traitement curatif de la maladie thromboembolique, traitement préventif de la maladie thromboembolique en chirurgie orthopédique, anticoagulation dans le cadre d'une fibrillation auriculaire ;
- Les patients en début de traitement curatif de la maladie thromboembolique (embole inférieur à 3 semaines) ne rentrent pas dans le cadre de cette étude.

Ainsi les patients sous 30 mg (15 mg matin et 15 mg le soir) ne sont pas concernés [6].

	Cible	Dose (mg)	Tmax (h)	Voie d'élimination	T ½ élimination (h)	dialysable
dabigatran	Anti IIa	150 110	2	Fécal 20 % Renal 80 %	14-17	oui
rivaroxaban	Anti Xa	20 15	2 à 4	Fécal 65 % Renal 33 %	7-13	non

Le tableau ci-dessus résume leurs caractéristiques principales.

Notons que le temps de demi-vie est très variable car il existe des variations inter-individus importantes.

2- Surveillance standardisée

Actuellement il n'existe pas de test biologique simple et standardisé reflétant l'anticoagulation par ces médicaments [6,16].

Aux doses thérapeutiques, ces médicaments ont des effets sur les tests de coagulation de routine (temps de quick, temps de céphaline avec activateur, taux de prothrombine). La sensibilité de ces tests varie avec les réactifs utilisés [17, 18].

Ainsi, le dabigatran, et le rivaroxaban augmentent l'INR et le TCA de façon peu sensible et non corrélée à la dose [19, 20].

On note même, in vitro, un effet plateau de l'allongement du TCA (à de fortes concentrations) [6]. Ceci rend donc ce test impropre à la détection des surdosages.

Ces tests ne sont donc pas adaptés à l'évaluation du risque hémorragique et à la surveillance de l'anticoagulation par ces médicaments. Ces tests standards indiquent seulement la présence ou non d'une activité anticoagulante.

Pour mémoire il existe des tests spécifiques permettant de connaître la concentration plasmatique des NACO: ainsi la mesure de l'activité anti Xa peut être proposé pour le surveillance du rivaroxaban ainsi que l'activité anti IIa pour le dabigatran : test chromogénique, temps de thrombine dilué (hemoclot) ou le temps d'écarine [6,7]. Ces tests restent toutefois très spécialisés et peu accessibles dans la pratique courante.

3- Antidote

Il n'existe pas actuellement d'antidote spécifique pour les NACO chez l'homme. Pour les AVK, il existe les concentrés de complexe prothrombinique (CCP, apportant les facteurs II, VII, IX et X dépendants de la vitamine K).

Actuellement plusieurs études cherchent à développer un antidote à ces NACO, par exemple: un agent de réversion se comportant comme un leurre vis-à-vis du facteur Xa est en cours d'essais [21, 22], pour le rivaroxaban.

Une étude récente chez le rat et le lapin (traité par rivaroxaban) a montré la restauration de l'hémostase après injection de l'antidote (protéine recombinante du facteur Xa) [23].

De même pour le dabigatran : un anticorps monoclonal humanisé spécifique du dabigatran est en développement [24].

Pour autant ces agents n'ayant pas montré d'efficacité clinique, ils ne seront pas commercialisés avant plusieurs années.

A l'heure actuelle, on dispose d'antidotes non spécifiques pour les NACO : les CCP (Octaplex®, Kanokad®, et FEIBA®) et un facteur VIIa humain recombinant (rh-fVIIa, NovoSeven®),

Ces molécules ont été reconnues comme antidotes sur la base d'extrapolation de données expérimentales [25, 26] et cliniques [22, 27]. Ces extrapolations ont été faites à partir des

données sur le fondaparinux et l'idraparinux (antiXa parenteral) et le melagatran (anti IIa).
Ce dernier ayant été retiré du marché.

L'efficacité de ces médicaments reste très controversée: le risque thrombotique artériel lié à leur utilisation n'a pas été étudié [28].

En pratique ces antidotes non spécifiques doivent donc être utilisés avec parcimonie et rester dans le cadre de l'exception, notamment devant une hémorragie réfractaire grave [6].

4- Variation interindividu des concentrations

La variabilité pharmacocinétique interindividuelle des NACO est importante.
L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de ces médicaments sont gouvernés par de nombreuses variables: fonction hépatique et /ou rénales, sexe, poids, âge, polymorphisme génétique des systèmes enzymatiques interférences médicamenteuses...
On en déduit que pour un patient donné, la concentration résiduelle après l'arrêt du médicament ne peut être calculée de manière rigoureuse [6].

Ainsi dans l'étude de Freyburger et Al. [29] on note un coefficient de variation du Cmax, après 5 jours de traitement, de 81% pour le dabigatran et de 67 % pour le rivaroxaban !
Il n'est donc pas possible d'évaluer la concentration du médicament à un instant T, même en connaissant l'heure de la dernière prise.

5- Valeur seuil

A ce jour, comme il a été vu précédemment, il n'existe pas de test biologique de routine permettant de donner une valeur de l'anticoagulation par un NACO.
Ainsi il n'existe pas pour ces NACO de valeur seuil permettant de définir si le patient présente un risque hémorragique plus élevé ou pas, qu'un individu lambda.

Autrement dit, aucune donnée clinique ou biologique ne permet de définir la concentration plasmatique minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas différent du patient non traité.

B- Gestes et actes encadrés en médecine générale

La médecine générale ne présente pas d'acte spécifique, mais elle regroupe un vaste éventail de prise en charge. Ainsi dans les différentes spécialités listées ci-dessous, un médecin généraliste peut être soit directement amené à effectuer l'acte technique (incision dermatologique, infiltration...), soit simplement à l'encadrer.

1- Dermatologie

La société française de dermatologie ne présente pas d'avis actuellement ou n'en n'a pas publié.

Une méta-analyse de Alcalay J et Alcalay R recensant les actes dermatologiques sous AVK [30].

La conclusion de l'étude montre qu'il n'existe pas de risque hémorragique majoré à effectuer une chirurgie dermatologique sous AVK mais que l'arrêt des AVK présente bien au contraire une augmentation du risque d'accident cardiovasculaire et cérébral.

Les différents actes listés sont: l'incision d'un panaris ou d'un abcès, la chirurgie d'ongle incarné, les petites excisions (molluscum), la biopsie cutanée et l'excision tumorale avec nécessité d'une électrocoagulation pour ce dernier acte.

La méta-analyse de S. Dunn et al [9] porte sur la gestion peropératoire des anticoagulants (AVK principalement).

Les auteurs de l'étude s'appuient sur 2 études [31,32], démontrant que les hémorragies observées en peropératoire et postopératoire ne sont pas significativement plus élevées chez un patient sous AVK par rapport à un patient témoin.

Leur conclusion est la même que précédemment pour la chirurgie cutanée.

Cependant la liste des actes effectués n'est pas listée.

L'étude de H.Heidbuchel et al [7] s'intéresse aux NACO et aux actes chirurgicaux. Ainsi elle recommande une absence d'arrêt (« un arrêt non nécessaire ») pour les chirurgies superficielles (incision d'abcès, petites chirurgies cutanées...).

L'étude française de Sié et al [6], rédigée dans le cadre de recommandation par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Periopératoire (GIHP) et du groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) recommande une fenêtre thérapeutique pour les patients sous NACO: arrêt 24 heures avant le geste puis reprise 24 heures après celui-ci.

Concrètement, elle se définit ainsi par le saut d'une prise la veille au soir de l'intervention et reprise du NACO 24 heures après l'intervention.

Cette fenêtre thérapeutique se justifie par l'absence d'agent de réversion validé et revient à appliquer un principe de précaution.

2- Gastroentérologie (endoscopie)

La société française d'endoscopie digestive fait référence à un article publiant la conduite à tenir sous AVK et héparine en fonction des différents actes effectués [33].

Ainsi elle distingue les actes à faible risques de saignement comme acte à saignement exceptionnel avec contrôle endoscopique possible.

Les actes à faible risque de saignement sont: la gastroscopie par voie buccale, la rectosigmoïdoscopie et la coloscopie sans polypectomie, l'échoendoscopie diagnostique, la cholangiopancréatographie rétrograde (CPRE) diagnostique, la CPRE avec dilatation ampullaire ou biliaire, la CPRE avec insertion de prothèse sans sphincterotomie et l'entéroscopie. Pour toutes ces explorations, la réalisation de biopsies ne majore pas le risque de saignement de manière significative.

Pour tous ces actes réalisés sous AVK, il n'existe pas d'indication d'arrêt ou de relais par un autre anticoagulant pour leurs réalisations. Il est cependant nécessaire d'avoir un INR récent et si ce dernier est au delà des taux recommandés, il est préférable de différer un geste non urgent.

Notons que la coloscopie avec polypectomie (acte relativement fréquent) est considérée comme une procédure à haut risque. Elle appartient aux actes à risque élevé de saignement et ne rentre donc pas dans le cadre de cette thèse.

Dans l'étude de S. Dunn et al [9], pour l'endoscopie digestive sous anticoagulant, les recommandations recourent celles de la société française d'endoscopie digestive. Ainsi ils préconisent d'évaluer le risque thromboembolique et le risque hémorragique liés à l'acte. Les actes listés à faible risque hémorragiques sont les mêmes que précédemment et autorisent la poursuite peropératoire des AVK [34, 35]

P. Sié et al [6] recommandent la réalisation d'une fenêtre thérapeutique sous NACO, avant toute chirurgie ou acte invasif à faible risque hémorragique.

Fenêtre thérapeutique: saut de la prise du NACO la veille au soir de l'intervention et reprise de celui-ci 24 heures après l'intervention

Précisons qu'une monothérapie par aspirine associée ne modifie pas cette attitude

H. Heidbuchel et al [7] dans son étude sur les NACO, classe les endoscopies digestives comme acte à faible risque hémorragique, et propose l'arrêt 24 heures avant le geste sous réserve d'une fonction rénale normale. Il propose même une reprise de l'anticoagulation 6 à 8 H après l'intervention sous réserve d'une complète et immédiate hémostase peropératoire.

Une étude récente, sortie en 2013 et évoquant la gestion des NACO en vue d'une endoscopie digestive [36], détaille les actes techniques effectués et la conduite à tenir en fonction de l'acte. Les auteurs prennent en compte, le débit de filtration glomérulaire (DFG) et l'intègrent dans leur conduite à tenir.

Pour les actes à faible risque hémorragique on retrouve ceux précédemment cités par la société française d'endoscopie digestive [33].

Pour la gestion des NACO, chez un patient à DFG normal (>50 ml/min), les auteurs préconisent un arrêt 24 heures avant la procédure et une reprise du NACO 6 à 8 heures en post-opératoire. Les auteurs rejoignent ainsi les recommandations publiées par la société européenne de cardiologie [7].

3- Odontologie

La société française de chirurgie buccodentaire a publié des recommandations sur la gestion des AVK lors d'actes de chirurgie buccodentaire. Il n'existe pas, à ce jour, de recommandation sur la gestion des NACO lors d'actes buccodentaires.

Elle s'appuie sur un article publié dans le cadre d'une méta-analyse [37].

Elle rappelle qu'un contact avec le médecin responsable du suivi du traitement par AVK est indispensable et que l'arrêt systématique avant tout acte de chirurgie buccodentaire n'est pas justifié. Elle recommande aussi comme la société française d'endoscopie digestive un INR datant de moins de 24 heures et de reporter l'acte si ce dernier est supérieur à 4.

Comme précédemment elle classe les actes en fonction du risque hémorragique.

Ainsi les actes à faible risque hémorragique sont: des soins conservateurs, des soins prothétiques supra-gingivaux, l'anesthésie para-apicale, intraligamentaire ou intraseptale, le détartrage, l'avulsion dentaire en secteur localisé (inférieur à 3), l'implant unitaire, et le surfaçage. Pour tous ces actes, il n'existe pas d'indication d'arrêt ou de relais des AVK.

Notons tout de même que pour la pose d'un implant dentaire en cas d'INR supérieur à 3, la société française de chirurgie bucco-dentaire préconise l'utilisation de colle.

Pour l'utilisation des NACO dans le cadre d'une chirurgie bucco-dentaire, on retrouve l'étude de P.Sié et al [6] qui recommande une fenêtre thérapeutique : saut de la prise la veille au soir et reprise 24 heures après l'intervention du NACO, dans le cadre des chirurgies à faible risque hémorragique.

La société européenne de cardiologie [7], classe les actes de chirurgie buccodentaire dans les actes pour lesquels il n'est pas forcément nécessaire d'arrêter les NACO. Ces actes comprennent: extraction d'une à trois dents, l'incision d'abcès, la pose d'un implant, la chirurgie parodontale.

Elle recommande d'effectuer l'acte à distance du pic de concentration des NACO, c'est-à-dire 12 heures après la dernière prise.

Cependant pour ces mêmes actes, elle dit qu'il est possible de supprimer une prise. En conclusion: l'intervention est recommandée 12 h après la dernière prise de dabigatran ou rivaroxaban, avec suppression de la prochaine prise. Ce qui revient à une fenêtre thérapeutique de 24 heures sans prise de NACO après la chirurgie buccodentaire.

4- Ophtalmologie

La société française d'ophtalmologie fait référence à deux articles pour la conduite à tenir des patients sous anticoagulant (AVK) et chirurgie à faible risque hémorragique. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandation spécifique concernant les NACO et la chirurgie ophtalmique.

Le premier article est une étude française rétrospective analysant les données post opératoires de patient opéré sous anticoagulant ou antiagrégant d'une chirurgie de la cataracte [38].

Ainsi sur 60 cas de chirurgie de la cataracte sous anticoagulant à dose efficace, aucun n'a présenté de complication intraoculaire. A noter que les patients étaient sous anesthésie locale ou topique.

La deuxième référence est un article anglais de 2003 [39], étude prospective de patients sous antiagrégant et anticoagulant ayant subi une intervention de la cataracte. Au total 526 patients ont été opérés de la cataracte sous warfarine. Il n'a pas été relevé de risque hémorragique statistiquement significatif par rapport au patient témoin.

La méta-analyse de S Dunn [9] regroupe une série d'études sur la chirurgie de la cataracte et du glaucome sous AVK [40]. Les auteurs arrivent à la même conclusion que précédemment : on ne retrouve pas de risque hémorragique majoré à opérer un patient sous AVK d'une cataracte ou d'un glaucome.

Notons tout de même une augmentation des événements hémorragiques mineurs (hyphéma et hémorragie conjonctivale) dans le cas de la chirurgie du glaucome.

Pour la chirurgie ophtalmique sous NACO l'étude française de P.Sié et al [6] recommande toujours la fenêtre thérapeutique, dans le cadre des chirurgies à faible risque hémorragique.

H.Heidbuchel et al [7], eux, classent la chirurgie ophtalmique (chirurgie de la cataracte et du glaucome) comme intervention ne nécessitant pas forcément un arrêt des NACO. C'est-à-dire qu'il reprend le modèle vu précédemment pour la chirurgie buccodentaire: possibilité de poursuite du rivaroxaban ou dabigatran mais le geste doit être effectué à distance de la dernière prise, ou intervention 12 H après la dernière prise et suppression de la prochaine prise.

5- Rhumatologie

La société française de rhumatologie fait référence à un article publié dans l'American College of Rheumatology, datant de 1998 [41].

Cette étude est une étude prospective sur des patients sous warfarin ayant reçu une injection ou ponction au niveau d'une articulation. Aucun des 32 cas n'a présenté d'hémorragie considérée comme significative dans les suites de l'acte.

Les sites d'injections ou d'aspirations étaient: l'épaule, le coude, le genou, la cheville, la première articulation métacarpo-phalangienne, la bourse de l'olécrane, la bourse sous-acromiale, et le tendon du long biceps.

Elle fait aussi référence à un autre article de Dulauret-Lombard et al [42], reprenant les mêmes conclusions que l'article précédemment cité:

26 patients sous AVK ont reçu une infiltration, au niveau du genou, de l'épaule, des doigts ou de la hanche. 3 cas d'hématome superficiel inférieur à 1 cm ont été observés.

L'auteur conclut donc que le risque thromboembolique augmenté par l'arrêt des AVK est bien supérieur au risque hémorragique (moins de 10 % d'hématomes et absence de complication sévère).

La société française de rhumatologie recommande aussi dans un communiqué de ne jamais effectuer une infiltration centrale (rachidienne) chez un patient sous AVK, les complications étant rares mais gravissimes [43].

Elle liste les actes possibles sans arrêt des AVK: infiltration péri-articulaire, ponction infiltration des articulations (hors coxo-fémorale), infiltration canalaire superficielle, biopsie des glandes salivaires accessoires.

Les recommandations vues précédemment ne sont valables que pour les infiltrations périphériques.

Pour les NACO on retrouve les deux études précédemment citées, il n'existe pas d'étude spécifique s'intéressant aux NACO pour les actes effectués en rhumatologie.

Pour Sié et al [6], on retrouve la même conduite à tenir que précédemment en partant du principe d'actes à faible risque hémorragique, décrit par la société de rhumatologie. Pour ces actes il faut donc effectuer la fenêtre thérapeutique précédemment citée: saut d'une prise la veille au soir et reprise 24 heures après l'intervention.

Pour la société européenne de cardiologie [7], les actes de rhumatologie ne sont pas directement nommés. On peut cependant considérer qu'ils appartiennent à la classe des actes à faible risque hémorragique et dans ce cadre ils entrent donc dans un protocole avec arrêt 24 heures avant le geste et reprise 6 à 8 H après celui-ci.

Conclusion

Les NACO présentent l'avantage principal d'une absorption rapide, très utile dans le cadre d'une chirurgie. En effet une anticoagulation rapide et efficace par voie orale peut nous permettre de nous affranchir des anciens relais AVK-héparine en pré et postopératoire [5] sous réserve d'un risque hémorragique contrôlé [6].

Les recommandations sur les AVK par les sociétés savantes ont permis d'identifier et de répertorier les actes à faible risque hémorragique (cf tableau 1).

Ainsi nous avons vu que les actes concernés en dermatologie sont: l'incision d'un panaris ou d'un abcès, la chirurgie d'ongle incarné, les petites excisions (molluscum), la biopsie cutanée et l'excision tumorale sous réserve d'électrocoagulation.

En gastroentérologie, plus principalement en endoscopie digestive on retrouve: la gastroscopie par voie buccale, la rectosigmoïdoscopie et la coloscopie sans polypectomie, l'échoendoscopie diagnostique, la cholangiopancréatographie rétrograde (CPRE) diagnostique, la CPRE avec dilatation ampullaire ou biliaire, la CPRE avec insertion de prothèse sans sphincterotomie et l'entérocopie. Pour tous ces actes il est possible d'effectuer des biopsies.

En odontologie, les actes à faible risque hémorragique sont: des soins conservateurs, des soins prothétiques supra-gingivaux, l'anesthésie para-apicale, intraligamentaire ou intraseptale, le détartrage, l'avulsion dentaire en secteur localisé (inférieur à 3), l'implant unitaire, et le surfaçage.

Pour l'ophtalmologie les actes retenus sont: la chirurgie de la cataracte et celle du glaucome. Enfin en rhumatologie on retient: les infiltrations péri-articulaire, la ponction et l'infiltration simple des articulations (hors coxo-fémorale), l'infiltration canalaire superficielle, et la biopsie des glandes salivaires.

Ainsi ces actes étant bien définis, l'attitude préconisée pour un patient sous NACO se réfère principalement à l'étude de Sié et al [6].

Au vu de cette étude, et à l'analyse de la littérature actuelle, la méthode retenue lors d'acte à faible risque hémorragique pour les patients sous NACO est la fenêtre thérapeutique de Sié et al [6] énoncée dans le cadre de recommandation par le Groupe d'Intérêt en

Hémostase Péri-opératoire (GIHP) et du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT).

Cette fenêtre thérapeutique de 48 heures apparaît comme la solution la plus pratique et la plus synthétique à mettre en place. Elle préconise le saut de la prise du NACO la veille au soir avant le geste et la reprise du NACO 24 heures après l'intervention.

La mise en place d'un protocole simple et clair facilite son application. Rappelons que le médecin généraliste est en première ligne pour le suivi des patients sous NACO. Il lui est donc nécessaire d'avoir un référentiel clair et facilement applicable de la conduite à tenir lors d'actes chirurgicaux à faible risque hémorragique pour ces patients.

Ensuite ce protocole est applicable à un très large éventail d'actes chirurgicaux à faible risque hémorragique. En effet il s'applique aussi bien à de la dermatologie, à de la gastroentérologie, à de l'odontologie, à de l'ophtalmologie et à de la rhumatologie. Ainsi en médecine ambulatoire il permettra de répondre à de nombreuses interrogations des différents praticiens.

Les recommandations de la société européenne de cardiologie [7] sont certes plus détaillées mais elles présentent des inconvénients majeurs.

En premier lieu, pour chaque acte, il existe un protocole différent. Ceci multiplie les protocoles et donc le risque d'erreur dans leur application concrète.

De plus, elle propose aussi plusieurs protocoles pour un même acte en laissant le choix du protocole au praticien, notamment en odontologie et en ophtalmologie. Ceci est donc difficilement applicable concrètement : quels arguments vont permettre de choisir le protocole sans arrêt des anticoagulants à celui de la suppression d'une prise ? Il est difficile pour un praticien de se positionner dans un arbre décisionnel dont les arguments restent incomplets à ce jour.

Ainsi en mettant en relation le référentiel que nous avons dressé des actes chirurgicaux à faible risque hémorragique et le protocole de Sié et Al [6] nous avons établi le tableau suivant (cf tableau 1).

Tableau 1 Synthèse sur la conduite à tenir sous NACO lors d'un acte chirurgical à faible risque hémorragique

Acte technique ou chirurgical	Traitement par NACO : rivaroxaban et dabigatran etixilate
<p>Dermatologie Incision d'abcès, panaris, ongle incarné, biopsie cutanée, petites excisions (molluscum...) NB : excision tumorale possible sous réserve d'une électrocoagulation</p>	<p>Saut de la prise la veille au soir avant le geste et reprise 24 h après l'intervention [6, 7, 30, 31, 32]</p>
<p>Gastroenterologie Gastroskopie par voie buccale, rectosigmoidoscopie, coloscopie sans polypectomie, l'échoendoscopie diagnostique NB : la réalisation de biopsies est possible pour tous ces actes.</p>	<p>Saut de la prise la veille au soir avant le geste et reprise 24 h après l'intervention. [6, 7, 33, 36]</p>
<p>Odontologie : Extraction dentaire < 3 dents, incision d'abcès, pose d'un implant, détartrage, soins prothétiques supra-gingivaux, surfaçage</p>	<p>Saut de la prise la veille au soir avant le geste et reprise 24 h après l'intervention. [6, 7, 37]</p>
<p>Ophtalmologie Chirurgie de la cataracte et du glaucome</p>	<p>Saut de la prise la veille au soir avant le geste et reprise 24 h après l'intervention. [6, 7, 9, 38, 39, 40]</p>
<p>Rhumatologie Infiltration péri-articulaire, ponction infiltration simple des articulations (hors coxo-fémorale), infiltration canalaire superficielle, biopsie des glandes salivaires accessoires</p>	<p>Saut de la prise la veille au soir avant le geste et reprise 24 h après l'intervention. [6, 7, 41, 42, 43]</p>

Discussion

Le principal problème rencontré par notre étude sur les anticoagulants est le faible nombre de publications.

En effet il existe peu d'études sur le sujet, les NACO étant très récents, les publications sont certes nombreuses mais ne sont pas spécifiques à la chirurgie [8, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

D'autre part, les publications concernant l'anticoagulation et la chirurgie ont été rédigées dans le cadre de recommandations d'experts, leur grade scientifique est donc faible. Cependant il n'existe pas à l'heure actuelle d'essai clinique sur les anticoagulants en chirurgie.

Les NACO posent d'autres problèmes liés à leurs propriétés :

- Il n'existe pas d'antidote spécifique à ces molécules [23, 24, 25]. Ce qui dans le cas d'un acte chirurgical peut poser problème, aussi bien en peropératoire, qu'en postopératoire.
- L'absence de test de surveillance pose aussi le problème d'une anticoagulation trop importante, avec un risque hémorragique potentiellement majoré [26, 29].

Cette absence d'antidote et de test de surveillance sont des éléments susceptibles d'évoluer, ce qui pourrait faire revoir le protocole en probablement diminuant la fenêtre thérapeutique, voire en la supprimant.

Notons que dans l'étude RE-LY [10] des actes chirurgicaux ont été effectués chez des patients sous dabigatran.

Les résultats montrent qu'il n'existe pas un excès de saignement par rapport aux patients sous warfarine, en cas d'intervention programmée. Il en va de même pour les événements thromboemboliques.

Les principaux actes effectués, sont ceux considérés comme chirurgie à faible risque hémorragique (implantation de pacemaker ou de défibrillateur, procédures dentaires, procédures diagnostiques, interventions sur cataracte, coloscopie). Le traitement a été interrompu en moyenne 49 heures avant l'intervention. Une thérapie intermédiaire d'anticoagulation a été instaurée par héparine dans un peu plus d'un quart des cas. Malgré l'absence d'antidote ou de mesure de surveillance, le dabigatran n'a pas engendré d'hémorragie majeure ou d'évènements thromboemboliques.

Ainsi nous retenons que dans les études sur les NACO, a fortiori dans le cadre de chirurgie à faible risque hémorragique, le protocole d'arrêt ou de relais reste très variable. Il paraît donc important d'établir un protocole de gestion de ces molécules lors d'acte à faible risque hémorragique.

Cette thèse m'a donc naturellement conduit à établir une fiche de synthèse sur la conduite à tenir sous NACO lors d'un acte chirurgical à faible risque hémorragique.

Cette fiche pourrait servir à tous les praticiens ayant à charge des patients sous NACO lors de la programmation d'un petit acte chirurgical.

**POUR LA CONCLUSION DE VOTRE THESE,
INDICATIONS A RECOPIER (*).**

THESE SOUTENUE PAR : Peudon Olivier

TITRE : Gestion en médecine générale des nouveaux anticoagulants oraux lors de chirurgie ambulatoire ou gestes techniques (*Réalisation d'une fiche de synthèse*)

Les NACO présentent en principal avantage une absorption rapide, très utile dans le cadre d'une chirurgie. En effet une anticoagulation rapide et efficace par voie orale peut nous permettre de nous affranchir des anciens relais AVK-héparine en pré et postopératoire [5] sous réserve d'un risque hémorragique contrôlé [6].

Les recommandations sur les AVK par les sociétés savantes ont permis d'identifier et de répertorier les actes à faible risque hémorragique (cf tableau 2). Ainsi nous avons vu que les actes concernés en dermatologie sont: l'incision d'un panaris ou d'un abcès, la chirurgie d'ongle incarné, les petites excisions (molluscum), la biopsie cutanée et l'excision tumorale sous réserve d'électrocoagulation. En gastroentérologie, plus principalement en endoscopie digestive on retrouve: la gastroscopie par voie buccale, la rectosigmoïdoscopie et la coloscopie sans polypectomie, l'échoendoscopie diagnostique, la cholangiopancréatographie rétrograde (CPRE) diagnostique, la CPRE avec dilatation ampullaire ou biliaire, la CPRE avec insertion de prothèse sans sphincterotomie et l'entéroscopie. Pour tous ces actes il est possible d'effectuer des biopsies. En odontologie, les actes à faible risque hémorragique sont: des soins conservateurs, des soins prothétiques supra-gingivaux, l'anesthésie para-apicale, intraligamentaire ou intraseptale, le détartrage, l'avulsion dentaire en secteur localisé (inférieur à 3), l'implant unitaire, et le surfaçage. Pour l'ophtalmologie les actes retenus sont: la chirurgie de la cataracte et celle du glaucome. Enfin en rhumatologie on retient: les infiltrations péri-articulaire, la ponction et l'infiltration simple des articulations (hors coxo-fémorale), l'infiltration canalaire superficielle, et la biopsie des glandes salivaires. Rappelons que ces recommandations ne s'adressent qu'aux patients à faible risque thromboembolique (cf tableau 1) [5].

Ainsi ces actes étant bien définis, l'attitude préconisée pour un patient sous NACO se réfère principalement à l'étude de Sié et al [6].

Au vu de cette étude, et à l'analyse de la littérature actuelle, la méthode retenue lors d'acte à faible risque hémorragique pour les patients sous NACO est la fenêtre thérapeutique de Sié et al [6] énoncée dans le cadre de recommandation par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) et du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT).

Cette fenêtre thérapeutique de 48 Heures apparait comme la solution la plus pratique et la plus synthétique à mettre en place. Elle préconise l'arrêt du traitement 24 heures avant l'acte puis sa reprise 24 heures après l'intervention.

La mise en place d'un protocole simple et clair facilite son application. Rappelons que le médecin généraliste est en première ligne pour le suivi des patients sous NACO. Il lui est donc nécessaire d'avoir un référentiel clair et facilement applicable de la conduite à tenir lors d'actes chirurgicaux à faible risque hémorragique pour ces patients.

Ensuite ce protocole est applicable à un très large éventail d'actes chirurgicaux à faible risque hémorragique. En effet il s'applique aussi bien à de la dermatologique qu'à de la gastroentérologie, qu'à de l'odontologie, qu'à de l'ophtalmologie et qu'à de la rhumatologie. Ainsi en médecine ambulatoire il permettra de répondre à de nombreuses interrogations des différents praticiens.

Les recommandations de la société européenne de cardiologie [7] sont certes plus détaillées mais elles présentent des inconvénients majeurs.

En premier lieu, pour chaque acte, il existe un protocole différent. Ceci multiplie les protocoles et donc le risque d'erreur dans leur application concrète.

De plus, elle propose aussi plusieurs protocoles pour un même acte en laissant le choix du protocole au praticien, notamment en odontologie et en ophtalmologie. Ceci est donc difficilement applicable concrètement : quels arguments vont permettre de choisir le protocole sans arrêt des anticoagulants à celui de la suppression d'une prise ? Il est difficile pour un praticien de se positionner dans un arbre décisionnel dont les arguments restent incomplets à ce jour.

Ainsi en mettant en relation le référentiel que nous avons dressé des actes chirurgicaux à faible risque hémorragique et le protocole de Sié et Al [6] nous avons établi le tableau suivant (cf tableau 2).

(* VU ET PERMIS D'IMPRIMER

(* Grenoble, le 23/3/2013

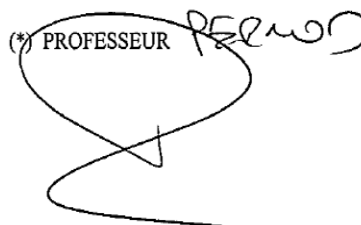
(* LE DOYEN

(* J.P. ROMANET



(* LE PRESIDENT DE LA THESE

(* PROFESSEUR



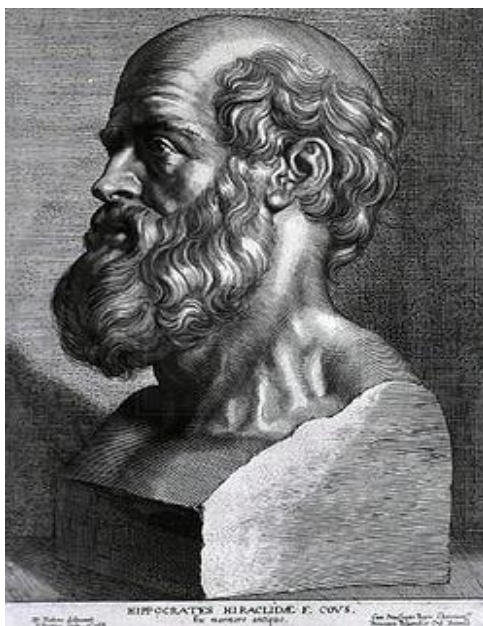
Bibliographie

- [1] Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ; les anticoagulants en France en 2012: Etat des lieux et surveillance; juillet 2012.
- [2] Kandel O, Duhot D, Very G, Lemasson JF, Boissault P. Existe-t-il une typologie des actes effectués en médecine générale ? La revue du praticien 2004; 18: 781-784.
- [3] Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES). Les consultations et visites des médecins généralistes un essai de typologie. DRESS n° 315 juin 2004.
- [4] Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patient who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2002; 108: 3-13.
- [5] Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sié P. French National Authority for Health. 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: e 167-174.
- [6] Sié P, Samama C-M, Gaudier A, Rosencher N, Steib A, Llau J-V, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. Surgery and invasive procedures in patient on long-term treatment with oral direct thrombin or factor Xa inhibitors. *Annale Françaises d'anesthésie et de Réanimation* 2011; 30: 645-650.
- [7] Heidbuchel, P Verhamme, M Alings, M Antz, W Hacke, J Oldgren, P Sinnaeve, A. J Camm, Paulus Kirchhof. European Heart Rhythm Association. Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2013; 15: 625-651.
- [8] Prescrire® 2013. Saignement sous dabigatran rivaroxaban ou apixaban. *Revue Prescrire* 2013; 33: 202-206.
- [9] Dunn A S, Turpie A G. Perioperative management of patient receiving oral anticoagulant. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901-908.
- [10] Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *AHJ* 2009; 157: 805-10.

- [11] Schulman S, Kearon C, Kakkar A, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H. Dabigatran versus warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
- [12] Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin pharmacokinet* 2008; 47: 285-295.
- [13] Manesh R. Patel, Kenneth W. Mahaffey, Jyotsna Garg, Guohua Pan, Daniel E. Singer, Werner Hacke, Ph.D., Günter Breithardt, Jonathan L. Halperin, Graeme J. Hankey, Jonathan P. Piccini, Richard C. Becker, Christopher C. Nessel, John F. Paolini, Ph.D., Scott D. Berkowitz, Keith A.A. Fox, Robert M. Califf. Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism Trial in Atrial Fibrillation. *N Eng J Med* 2011; 365: 883-891.
- [14] Bauersechs R, Berkowitz SD, Brener B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510.
- [15] Pernod G, Elias A, Gouin I, Gaillard C, Nguyen P, Ouvry P, Sié P. Questions—answers on the use of rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolic disease. *J Mal Vasc* 2012; 37: 300-310.
- [16] Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 226-228.
- [17] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-1127.
- [18] Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 815-825.
- [19] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl): 44-88.
- [20] Canadian Agency for drugs and technologies in health. Anticoagulation Monitoring and Reversal Strategies for Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban: A Review of Clinical Effectiveness and Cost. *Mars* 2012: 15 pages.

- [21] Lu G, de Guzman FR, Lakhotia S, Hollenbach SJ, Phillips DR, Sinna U. Recombinant antidote for reversal of anticoagulation by factor Xa inhibitors. *Blood* 2008; 112.
- [22] Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012 108(2):217-224.
- [23] LuG, R DeGuzman F, Hollenbach S J, Karbarz M J, Abe K, Lee G, Luan P, Hutchaleelaha A, Inagaki M, Conley PB, Phillips DR, Sinha U. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nature medicine* 2013; 19: 446-453.
- [24] van Ryn J, Litzenburger T, Waterman A, Canada K, Huel N, Sarko C. Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antibody selective to dabigatran in vitro and in vivo models. *JACC* 2011; 57: E 1130.
- [25] van Ryn J, Stangier J, Haerter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-1127.
- [26] Elg M, Carlson S, Gustafsson D. Effect of agents, used to treat bleeding disorders, on bleeding time prolonged by a very high dose of direct a direct thrombin inhibitor in anesthetized rats and rabbits. *Thromb Res* 2001; 101: 159-170.
- [27] Vavra KA, Lutz MF, Smythe MA. Recombinant factor VIIa to manage major bleeding from newer parenteral anticoagulants. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 718-726.
- [28] Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010; 363: 1791-1800.
- [29] Freyburger G, Macouillard G, Labrousse S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patient undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res* 2011; 127: 455-467.
- [30] Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery: continue or discontinue? *Dermatol Surg* 2004; 30: 1091-1094.
- [31] Otley CC, Fewkes JL, Franck W, Olbricht SM. Complications of cutaneous surgery in patient who are taking warfarin, aspirin, or non steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 1996; 132: 161-166.
- [32] Billingsley EM, Maloney ME. Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory agents: a prospective study. *Dermatol Surg*. 1997; 23: 381-385.

- [33] Napoleon B, Boneu B, Maillard L, Samama C-M, Schved F, Gay G, Ponchon T, Sautereau D, Canard J-M. Prise en charge des patients sous anticoagulants ou sous agents antiplaquettaires avant une endoscopie digestive. Recommandation de la société française d'endoscopie digestive 2005.
- [34] Gerson LB, Gage BF, Owen DK, Triadafilopoulos G. Effect and outcomes of the periendoscopic management of patient who take anticoagulants. *Am J Gastro-enterol.* 2000; 95: 1717-1725.
- [35] Eisen GM, Dominitz JA. For American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 775-779.
- [36] Woodhouse C, Evans G, Muller AF. The new oral anticoagulants: practical management for patients attending for endoscopic procedures. *Frontline Gastroenterology* 2013; 4: 213-218.
- [37] de Mello G, Ganglof P, Djiane P, Galeazzi JM, Iung B, Lefevre B, Lepouse C, Mariottini JP, Monsuez JJ, Nawrocki L, Pontis JL, Samama M, Schved JF, Torres JH. Recommandation pour la prise en charge des patients sous AVK en chirurgie bucco-dentaire. *Médecine buccale chirurgie buccale* 2006; 12: 187-206.
- [38] Boureau C, Ounnoughene Y, Coudray M, Mesner C. chirurgie de la cataracte sous anticoagulant ou antiagrégant : anesthésie topique et sous tenonienne. *J Fr Ophtalmol* 2002; 25: 130-132.
- [39] J Katz, M A. Feldman, E B. Bass, L H. Lubomski, J M. Tielsch, Brent G. Petty, Lee A. Fleisher, O Schein. Risks and Benefits of Anticoagulant and Antiplatelet Medication Use before Cataract Surgery. *Ophtalmology* 2003; 110: 1784-1788.
- [40] Carter K, Miller KM. Phacoemulsification and lens implantation in patient treated with aspirin or warfarin. *J cataract Refract Surg* 1998; 24: 1361-1364.
- [41] Thumboo J, Desmond O'duffy. A prospective study of the safety of joint and soft tissue aspiration and injection in patients taking warfarin sodium. *Arthritis and rheumatism* 1998; 41: 736-739.
- [42] Dufauret-Lombard C, Vergne-Salle P, Simon A, Bonnet C, Duclos M, Trèves R, Bertin P. Complications des infiltrations intra-articulaires sous anticoagulants (antivitamine K) : étude prospective. *Congrès de la société française de rhumatologie* 2009.
- [43] Lemaire V, Charbonnier B, Gruel Y, Goupelle P, Valat JP. Antiagrégant, anticoagulant et infiltration : comment faire ? *Rev Rhum* 2002; 69: 8-11.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé

En 2008 deux Nouveaux AntiCoagulant Oraux (NACO) sont apparus sur le marché : le dabigatran etexilate et le rivaroxaban. Les patients chez qui ces médicaments sont prescrits, peuvent bénéficier d'une chirurgie ou d'un acte invasif. Nous avons réalisé une synthèse et une fiche pratique permettant la gestion des NACO lors d'actes de chirurgie à faible risque hémorragique. La méthode utilisée est une recherche bibliographique sur les anticoagulants oraux, la définition de l'acte à faible risque hémorragique et l'évaluation du risque thromboembolique avant le geste technique. Les résultats montrent qu'ils existent peu d'étude spécifique aux NACO en fonction de l'acte. Nous nous basons donc sur les recommandations faites par les sociétés savantes et les recommandations sur les AVK. En conclusion, pour les actes à faible risque hémorragique, avec un risque thromboembolique modéré, il est proposé d'effectuer une fenêtre thérapeutique arrêt 24 heures avant le geste, et reprise du NACO 24 heures après l'intervention.

Abstract

In 2008 two Novel Oral AntiCoagulants (NOACs), the dabigatran etexilate and the rivaroxaban, were commercialised. They allow patients to undergo invasive procedure or even surgery. Here, we produce a summary and a practical guide that allow NOACs management during low hemorrhagic risk procedure. To this purpose, we produce a literature review on the current knowledge on NOACs. We also define the low hemorrhagic risk procedure and the assessment of a thromboembolic risk before the procedure. Our results show that very few studies connect NOACs with specific procedures. We thus rely on scientific societies recommendations and VKAs guidelines. In conclusion, for procedures with a low hemorrhagic risk and a moderate thromboembolic risk, we propose a therapeutic window where NOACs medication is stopped 24 hours before and until 24 hours after the procedure.