



HAL
open science

Gestion péri-opératoire des anticoagulants oraux directs et des antiagrégants plaquettaires en chirurgie programmée du rachis : évaluation des pratiques professionnelles françaises

Fanny Le Garrec

► To cite this version:

Fanny Le Garrec. Gestion péri-opératoire des anticoagulants oraux directs et des antiagrégants plaquettaires en chirurgie programmée du rachis : évaluation des pratiques professionnelles françaises. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02979302

HAL Id: dumas-02979302

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02979302v1>

Submitted on 27 Oct 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2020

Thèse présentée par :

Madame FANNY LE GARREC

Née le 19/01/1989 à QUIMPER

Thèse soutenue publiquement le 29/09/2020

Titre de la thèse :

Gestion péri-opératoire des anticoagulants oraux directs et des antiagrégants
plaquettaires en chirurgie programmée du rachis:
évaluation des pratiques professionnelles françaises

Président Mr le Professeur Olivier HUET

Membres du jury Mr le Professeur Yves OZIER

Mr le Professeur Romuald SEIZEUR

Mme le Docteur Elsa MAGRO

Mme le Docteur Bénédicte NANCY

Mme le Docteur Aurélie SUBILEAU

1. UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE

BREST

Doyens honoraires

FLOCH Hervé
LE MENN Gabriel (†)
SENECAIL Bernard
BOLES Jean-Michel
BIZAIS Yves (†)
DE BRAEKELEER Marc (†)

Doyen

BERTHOU Christian

Professeurs émérites

BOLES Jean-Michel	Réanimation
CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
JOUQUAN Jean	Médecine interne
LEFEVRE Christian	Anatomie
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
YOUINOU Pierre	Immunologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers en surnombre

OZIER Yves	Anesthésiologie-réanimation
-------------------	-----------------------------

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

BERTHOU Christian	Hématologie
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophthalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
LEMEUR Yannick	Néphrologie
LENEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent	Dermato-vénérologie
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie

SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
TIMSIT Serge	Neurologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'adultes

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

AUBRON Cécile	Réanimation
BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Éric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DEPARSCAUDU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LEROYER Christophe	Pneumologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino-laryngologie
MONCLA Anna	Génétique
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NEVEZ Gilles	Parasitologie et mycologie
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
PRADIER Olivier	Cancérologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Eric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
VALERI Antoine	Urologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

ABGRAL Ronan	Biophysique et médecine nucléaire
ANSART Séverine	Maladies infectieuses
BEN SALEM Douraïed	Radiologie et imagerie médicale
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
BRONSARD Guillaume	Pédopsychiatrie
CORNEC Divi	Rhumatologie
GENTRIC Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
L'HER Erwan	Réanimation
LEGAC Gérald	Génétique
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire

LIPPERT Éric	Hématologie
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie
THEREAUX Jérémie	Chirurgie digestive
TROADEC Marie-Bérengère	Génétique

Professeurs des Universités de Médecine Générale

LE FLOC'H Bernard
LE RESTE Jean-Yves

Professeur des Universités Associé de Médecine Générale (à mi-temps)

BARRAINE Pierre
CHIRON Benoît

Professeur des Universités

BORDRON Anne

Biologie cellulaire

Professeur des Universités Associé (à mi-temps)

METGES Jean-Philippe

Cancérologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers Hors Classe

JAMIN Christophe

Immunologie

MOREL Frédéric

Biologie et médecine du développement et de la reproduction

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

BRENAUT Emilie	Dermato-vénéréologie
CORNEC-LEGALL Emilie	Néphrologie
DEVRIES Philine	Chirurgie infantile
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
HILLION Sophie	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses
LEGAL Solène	Parasitologie et mycologie
LEVEN Florent	Cardiologie
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
MAGRO Elsa	Neurochirurgie
MIALON Philippe	Physiologie
PERRIN Aurore	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et biologie moléculaire
QUERELLOU Solène	Biophysique et médecine nucléaire
TALAGAS Matthieu	Histologie, embryologie et cytogénétique
UGUEN Arnaud	Anatomie et cytologie pathologiques
VALLET Sophie	Bactériologie-virologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

BERROIGUET Sofian	Psychiatrie d'adultes
GUILLOU Morgane	Addictologie
ROBIN Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
ROUE Jean-Michel	Pédiatrie
SALIOU Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TROMEUR Cécile	Pneumologie

Maîtres de Conférences de Médecine Générale

NABBE Patrice

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale (à mi-temps)

BARAIS Marie
BEURTON COURAUD Lucas
DERRIENNIC Jérémy

Maîtres de Conférences des Universités de Classe Normale

BERNARD Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
BOUSSE Alexandre	Génie informatique, automatique et traitement du signal
DANY Antoine	Epidémiologie et santé publique
DERBEZ Benjamin	Sociologie démographique
LECORNEC Anne-Hélène	Psychologie
LANCIEN Frédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MIGNEN Olivier	Physiologie
MORIN Vincent	Electronique et informatique

Maître de Conférences Associé des Universités (à temps complet)

MERCADIE Lolita Rhumatologie

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BEAURUELLE Clémence Bactériologie virologie
CHAUVEAU Aurélie Hématologie biologique
KERFANT Nathalie Chirurgie plastique
THUILLIER Philippe Endocrinologie, diabète et maladie métaboliques

Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

GUELLEC-LAHAYE Julie Marie Charlotte Biochimie et biologie moléculaire

Professeurs certifiés / agrégés du second degré

MONOT Alain Français
RIOU Morgan Anglais

Professeurs agrégés du Val-de-Grâce (Ministère des Armées)

NGUYENBAVinh

Anesthésie-réanimation

DULOUBruno

Neurochirurgie

Maîtres de Stages Universitaires - Référents (Ministère des armées)

LE COAT Anne

Médecine Générale / Urgence

SCELLOS Olivia

Médecine Générale

Remerciements

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de cette thèse et notamment ma Directrice, Madame le Docteur Bénédicte Nancy, pour son intérêt et son soutien sans faille même depuis l'autre bout du monde, sa disponibilité, son accompagnement et son aide précieuse dans cette réalisation et sa finalisation (depuis l'Australie!).

A Monsieur le Professeur Yves Ozier qui m'a aidé pour ce travail de thèse et Monsieur le Professeur Olivier Huet qui me fait l'honneur de présider ce jury. Vous m'avez accompagnée et soutenu dans mes projets, tout au long de ma formation d'anesthésiste-réanimateur et je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Romuald Seizeur et Madame le Docteur Elsa Magro qui me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Aux équipes d'anesthésie du CHU de Brest en particulier l'équipe de neurochirurgie qui a su m'accueillir en dernier semestre, Aurélie Subileau et Emilie Guillard en plus d'être des modèles vous êtes aussi des personnes que j'apprécie énormément et ça a été un bonheur de finir mon internat avec vous. Merci aussi à Mr Aubouin pour sa bienveillance et son accompagnement.

A mes co-internes qui m'ont permis de réaliser un internat riche en émotions et grâce à un groupe soudé, de se soutenir tout au long de ces 5 années. Je pense particulièrement à mes trois mousquetaires Benjamin, Pierre et Gwenolé ; à Marion, Oliver et Céline quel plaisir de travailler avec vous; et enfin à mes deux piliers Anna et Clément qui en plus d'être des amis très proches, vous êtes des modèles pour moi au plan humain et professionnel. Enfin je pense particulièrement à Aurélie, une amie avant d'être une collègue, on aura partagé beaucoup pendant notre aventure parisienne!

A mes (jeunes) chefs que j'ai aussi connu internes : Caroline, Solène, Laetitia pour tous ces bons moments passés avec vous (et à rire surtout)!

A Jeanne pour ces fameux statistiques, de m'avoir aidée, à tous ceux et celles que j'oublie de citer mais auxquels je pense particulièrement et que je laisse dernière moi pour poursuivre de nouvelles aventures!

A ma famille, mes parents et mon frère pour m'avoir toujours soutenue dans mes études, de m'avoir laissé faire mes choix et de m'avoir fait confiance.

Liste des abréviations

AAP Agent Antiplaquettaire ou Antiagrégant plaquettaire

ACCP American College of Clinical Pharmacy

AFARCOT Association Francophone des Anesthésistes-Réanimateurs en Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

AIT Accident Ischémique Transitoire

ALIF Anterior Lumbar Interbody Fusion (Arthrodèse lombaire par voie antérieure)

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ANARLF Association des Neuro-Anesthésistes-Réanimateurs de Langue Française

ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD Anticoagulants Oraux Directs

AOMI Artériopathie Obstructive des Membres Inférieurs

ASC Aire Sous la Courbe

AT Antithrombine

AVC Accident Vasculaire Cérébral

AVK Antivitamines K

CHG Centre Hospitalier Général

CHRU Centre Hospitalier Régional Universitaire

ClCr Clairance de Cockcroft

C_{min} Concentration Minimale

C_{max} Concentration Maximale

CPI Compressions Pneumatiques Intermittentes

CYP Cytochrome P

EHRA European Heart Rythm Association

ESA European Society of Anaesthesiology

ESC European Society of Cardiology

ESPIC Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif

Facteur IIa ou Xa Facteur II ou X activé

FANV Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire

FT Facteur Tissulaire

GIHP Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire

HAS Haute Autorité de Santé

HBPM Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF Héparine non fractionnée

INR International Normalized Ratio

MAR Médecin Anesthésiste-Réanimateur

MINS Myocardial Injury after Noncardiac Surgery

MIS Minimally Invasive Surgery

MISS Minimally Invasive Spine Surgery

MVTE Maladie Veineuse Thromboembolique

SFAR Société Française d'Anesthésie-Réanimation

P-gP Glycoprotéine P

PPSB Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur anti-hémophilique B (Complexe Prothrombinique)

PTG Prothèse Totale de Genou

PTH Prothèse Totale de Hanche

RAAC Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie

TCA Temps de Céphaline Activée

TP Temps de Prothrombine

Table des matières

Liste des abréviations.....	8
1 Introduction.....	12
1.1 Généralités sur les Anticoagulants Oraux (AOD) et Agents antiplaquettaires (AAP) et raisons de leur utilisation exponentielle.....	12
1.2 Recommandations périopératoires des AOD et AAP.....	17
1.3 Seuil de sécurité hémostatique des AOD	28
1.4 Chirurgie du rachis: chirurgie à risque hémorragique élevé ou très élevé?.....	36
1.5 Objectif de l'étude : Evaluation de la pratique des anesthésistes-réanimateurs concernant la gestion des AOD et AAP, une nécessité	43
2 Matériels et Méthode	44
2.1 Modèle de l'étude	44
2.2 Population de l'étude	44
2.3 Questionnaire de l'étude	44
2.3.1 Données démographiques.....	45
2.3.2 Objet de l'étude.....	45
2.3.3 Questionnaire détaillé et méthode de réponse.....	45
2.4 Analyse statistique	46
3 Résultats	47
3.1 Caractéristiques principales de la population étudiée.....	47
3.2 Concernant les AOD.....	49
3.3 Concernant les AAP.....	57
4 Discussion.....	62
5 Conclusion.....	71
Bibliographie	72
Table des tableaux	75
Table des figures	76
Annexes	77
Abstract	86

Annexes

Annexe 1 Questionnaire

Annexe 2 Liste des services d'anesthésie-réanimation contactés

1 Introduction

1.1 Généralités sur les Anticoagulants Oraux (AOD) et Agents antiplaquettaires (AAP) et raisons de leur utilisation exponentielle

1.1.1 Mode d'action des AOD

Les anticoagulants oraux directs (AOD) représentent une nouvelle famille d'anticoagulants, commercialisés depuis 2008 en France. Ils sont largement utilisés dans certaines indications en remplacement des antivitamines K (AVK), jusque-là, seule famille d'anticoagulants oraux prescrits au long cours. Actuellement ils représentent 30% des anticoagulants prescrits (2,1% de la population était sous anticoagulant en 2013)(1) et vont être amenés à remplacer les AVK à terme car ils induiraient moins de complications hémorragiques graves et ne nécessitent pas de surveillance biologique.

En 2020 en France, trois AOD sont disponibles: un anti-IIa, le dabigatran (Pradaxa®, Laboratoire Boehringer Ingelheim AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) française en 2008), et deux anti-Xa, le rivaroxaban (Xarelto®, laboratoire Bayer Santé AMM française en 2009) et l'apixaban (Eliquis® laboratoire BMS-Pfizer AMM française en 2012). L'edoxaban (Lixiana®) est un anti-Xa ayant reçu l'AMM européenne en 2015 mais n'est pas encore commercialisé en France.

Ils sont actuellement prescrits dans trois indications : le traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) (rivaroxaban), en prévention d'embolies systémiques dans la fibrillation atriale non valvulaire (rivaroxaban, dabigatran, apixaban), et en prophylaxie thromboembolique, en post-opératoire d'une prothèse de hanche (PTH) ou de genou (PTG) (rivaroxaban, dabigatran, apixaban) (Tableau1). De nombreuses études cliniques ont montré une non-infériorité et une supériorité comparé aux AVK, pour la prévention ou le traitement des évènements thromboemboliques.

DCI	Nom commercial		Indication
dabigatran	Pradaxa®	75 mg 110 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
rivaroxaban	Xarelto®	10 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg	
dabigatran	Pradaxa®	110 mg 150 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg 5 mg	
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte
rivaroxaban	Xarelto®	2,5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine: prévention des événements athérothrombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques
	Dosage non disponible à ce jour en France		

Tableau 1 : Indications des AOD en fonction de l'anticoagulant et de son dosage (1)

Contrairement aux AVK, les AOD inhibent de façon directe et spécifique les facteurs de coagulation activés : soit la thrombine activée (facteur IIa), soit le facteur X activé (facteur Xa) (2) (Figure 1). Le rôle de la thrombine est essentiel dans la formation du caillot sanguin, en catalysant le fibrinogène en fibrine, formant ensuite le thrombus.

Anti-IIa : Il inactive de façon spécifique la thrombine en se liant à son site actif, aussi bien la thrombine libre que la thrombine liée à la fibrine et donc inhibe aussi l'agrégation plaquettaire déjà activée (3). Le dabigatran est le seul anticoagulant par voie orale à être actif sur cette voie.

Anti-Xa : Ils sont inhibiteurs sélectifs du facteur Xa, sans activité sur la thrombine. Ils se lient de façon réversible au site actif du facteur Xa libre, mais également à celui du facteur Xa lié au complexe prothrombinase ou associé à un caillot. Cette action lui permet d'inhiber la formation de thrombine et le développement du thrombus. Contrairement à l'héparine ou au fondaparinux qui possèdent une action antithrombine indirecte médiée par l'antithrombine, les anti-Xa ne nécessitent pas de cofacteurs pour agir.

Actuellement en Europe le rivaroxaban est le plus prescrit par ordre de fréquence (76%), suivi du dabigatran (23,5%) et enfin de l'apixaban (0,5%).

L'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge : 13,7% des sujets âgés de 65ans et plus ont été exposés au moins une fois aux anticoagulants en 2013 (1). Les AOD sont destinés à une large population, souvent fragile, et pour de longues durées de traitement. On estime qu'une proportion non négligeable de patients traités sera confrontée à la nécessité d'une prise en charge chirurgicale programmée (estimée de 10 à 15%) (4)

Le risque majeur associé à leur utilisation est le risque iatrogène hémorragique élevé, d'autant plus qu'il s'agit d'une classe de médicaments hétérogènes en terme de profils pharmacologiques, et non réversibles. Des antidotes spécifiques sont en cours d'évaluation pour les anti-Xa, et pour le dabigatran il existe un antidote spécifique (anticorps humanisé).

1. 1. 2 Mode d'action des AAP

Les AAP font partie de la prise en charge thérapeutique au long cours du patient coronarien et/ou artériopathe pour la prévention de la thrombose artérielle, par blocage des fonctions plaquettaires. Plus de 5% de la population générale est traitée par au moins un AAP, dont 30% de plus de 70ans. En chirurgie non-cardiaque, les patients sous AAP représentent 18% des patients, dont 82% sont traités par aspirine (5).

Il existe 4 principaux AAP oraux actuellement en France : aspirine, clopidogrel (Plavix®, laboratoire Bristol-Meyers Squibb), prasugrel (Effient®, laboratoire Eli Lilly and Compagnyn) et ticagrelor (Brilique®, laboratoire Astra Zenaca). Bien qu'agissant au niveau de cibles différentes ils entraînent tous une inhibition des fonctions plaquettaires pendant la durée de vie des plaquettes (de 7 à 10 jours).

Les AAP peuvent être prescrits dans le cadre de la prévention primaire lorsque le risque cardio-vasculaire est élevé (>5% calculé selon la table SCORE): inhibition plaquettaire par aspirine seule recommandée (75 à 160mg/jour).

L'autre indication thérapeutique est la prévention secondaire:

- en monothérapie par aspirine (75 à 325mg/jour) (ou par clopidogrel en cas de contre-indication à l'aspirine) après Accident Vasculaire Cérébral (AVC), Accident ischémique Transitoire (AIT) ou en cas de maladie coronaire stable ou d'artériopathie obstructive des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, ou asymptomatique, ou d'un foramen ovale perméable non fermé avec AIT/AVC.

- en bithérapie par aspirine 75 à 160mg/jour et clopidogrel, après infarctus du myocarde (avec ou sans stent), après pose de stent sans infarctus du myocarde ou après angioplastie carotidienne

- en bithérapie par aspirine/prasugrel ou aspirine/clopidogrel ou aspirine/ticagrélol dans les suites d'un syndrome coronarien aigu ST+ avec stent nu ou actif, ou de la fermeture d'un foramen ovale perméable, ou de stent intracérébral. Les durées de bithérapie varient entre 3 et 12 mois.

Les autres indications d'un traitement par aspirine rentrent dans le cadre des maladies prothrombotiques non athéromateuses : vascularites, syndrome des antiphospholipides, thrombocytémie essentielle et maladie de Vaquez.

Mode d'action des AAP :

- L'aspirine agit sur l'activation et le recrutement des plaquettes en inhibant la voie des prostaglandines. Elle inhibe de façon irréversible la cyclooxygénase 1 plaquettaire, bloquant la production de thromboxane A₂, et persiste toute la durée de vie des plaquettes. Son délai d'action est de 1h, et sa concentration maximale (C_{max}) est atteinte entre 3 et 4h après son absorption.

- Le clopidogrel appartient à la famille des thiéno-pyridines et inhibe l'activation plaquettaire en inhibant irréversiblement les récepteurs P₂Y₁₂ situés à la surface des plaquettes inhibant la voie de l'ADP. Le délai d'action est plus tardif, il faut 24h pour atteindre l'efficacité thérapeutique, avec une inhibition de 50 à 60% des plaquettes, qui dure 5 à 7 jours.

- Le prasugrel est une thiéno-pyridine de troisième génération inhibant de façon spécifique et irréversible les récepteurs P₂Y₁₂ à l'ADP.

- Le ticagrélol est le premier inhibiteur réversible des récepteurs P₂Y₁₂ à l'ADP de la classe des cyclopentyltriazolopyrimidines (7).

Le prasugrel et ticagrelor sont des médicaments d'utilisation récente essentiellement utilisés en prévention secondaire. La société européenne de cardiologie recommande de préférer ces 2 médicaments au clopidogrel pour la bithérapie antiplaquettaire. Le Clopidogrel doit être réservé aux patients non éligibles au ticagrelor et prasugrel.

Le risque de saignement est plus important lors d'une association d'AAP, et est majoré lors de la prise de prasugrel et ticagrelor, car ils induisent une inhibition plaquettaire plus rapide et plus intense que le clopidogrel (Figure 3).

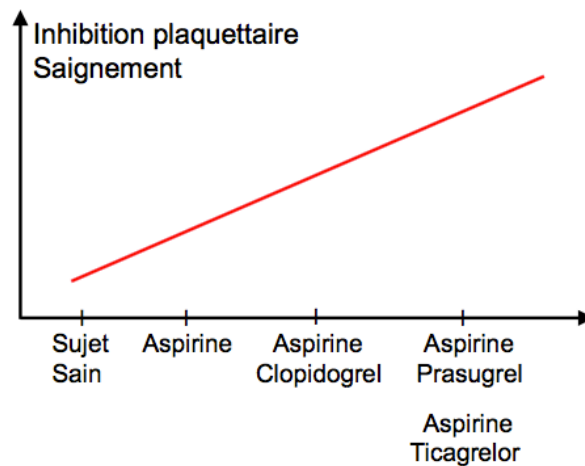


Figure 1: Risque hémorragique (inhibition plaquettaire) lié à la poursuite des AAP lors d'une procédure invasive. (Présentation SFAR 2017 A. GODIER Gestion des antithrombotiques pour une chirurgie programmée, Les AAP)

On s'intéressera uniquement aux AAP oraux dans ce travail car les AAP par voie parentérale existent mais font partie d'une thérapeutique ciblée en urgence.

Les patients traités par AAP représentent une population hétérogène avec des risques thrombotiques et hémorragiques variés. L'essai clinique POISE-2 publié en 2014, a montré qu'indépendamment du statut du patient à haut ou bas risque cardiovasculaire l'aspirine augmentait de façon significative les complications hémorragiques en chirurgie non-cardiaque, et elles étaient corrélées à la dose (plus la posologie est élevée plus les complications hémorragiques sont importantes). Sous aspirine, le risque absolu de saignement était de 1,2% du jour de l'intervention jusqu'à J+30.

La cohorte observationnelle française RECO, a étudié les conséquences de l'arrêt des AAP quels qu'ils soient, avant une procédure invasive programmée ou en semi-urgence (8). Les critères de jugement étaient les conséquences hémorragiques ou thrombotiques. Au total, le maintien des AAP avait pour conséquence plus de complications hémorragiques (10,9% versus 9,5% sans arrêt) et plus précocement : un événement hémorragique à 3,3 jours post-opératoire en moyenne versus 5,3 jours avec arrêt. Les événements thrombotiques cardiaques et cérébraux étaient significatifs à partir de 5 jours d'arrêt des AAP avant la chirurgie : thrombose de stent, infarctus du myocarde, AVC ou AIT (Figure 4).

Chez le patient traité par un ou deux AAP, leur interruption est donc un facteur de risque thrombotique tandis que leur maintien majore le risque hémorragique de la procédure.

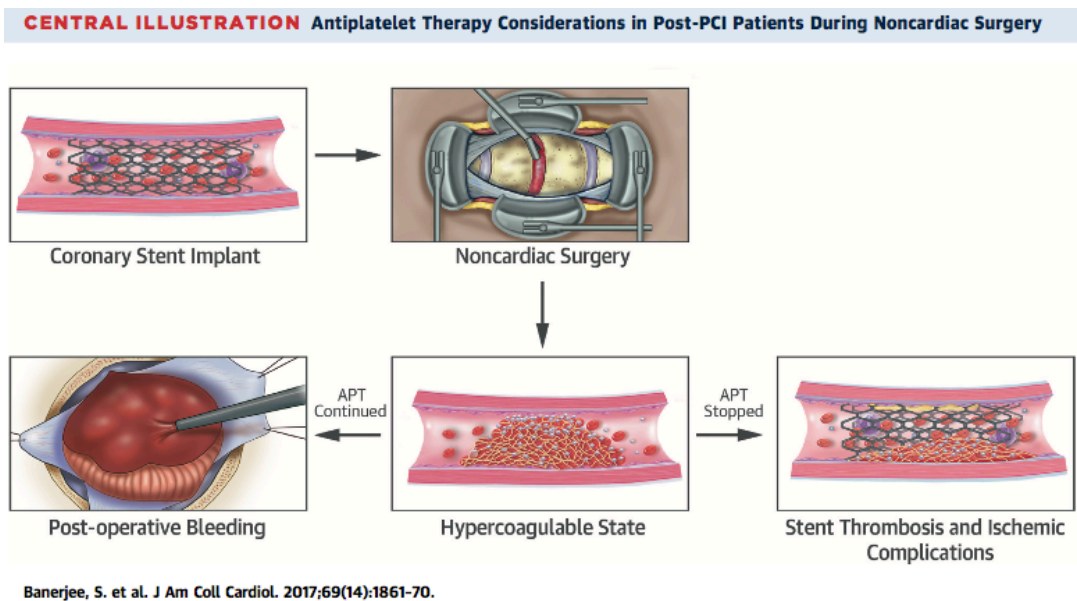


Figure 2: Illustration des conséquences de l'arrêt ou du maintien des AAP en chirurgie non-cardiaque chez le patient porteur d'un stent coronaire (9)

La gestion des AAP doit faire l'objet d'une réflexion avec une balance bénéfique/risque par rapport à une chirurgie programmée.

Des propositions de bonne pratique ont été émises par les sociétés savantes françaises et internationales pour la gestion des AOD et des AAP en péri-opératoire.

1.2 Recommandations périopératoires des AOD et AAP

1.2.1 Gestion péri-opératoire des AOD

1.2.1.1 Les recommandations françaises :

Les recommandations françaises de la gestion péri-opératoire des AOD consistent en des propositions du groupe d'expert du GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire) de 2015 : « Gestion des AOD pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire » (10).

Depuis que les AOD sont utilisés, les données concernant les patients traités et devant bénéficier d'un acte invasif programmé se sont enrichies. Leur arrêt péri-opératoire doit être géré selon le risque hémorragique de l'intervention et le risque thrombotique du patient.

Ce travail de thèse s'intéresse à la chirurgie du rachis, elle peut être considérée comme à risque hémorragique élevé si l'on considère qu'il s'agit de la chirurgie orthopédique, ou très haut risque hémorragique à si l'on considère qu'elle s'apparente à de

la neurochirurgie intracrânienne, on s'intéressera donc à ces deux modalités de gestion péri-opératoire.

Un risque hémorragique élevé est défini comme un geste qui ne peut être raisonnablement réalisé en présence d'anticoagulant. Il faudra faire une fenêtre d'arrêt de l'anticoagulant pour garantir l'élimination complète de l'AOD.

Les caractéristiques pharmacocinétiques des AOD, particulièrement leur demi-vie courte, pourraient théoriquement permettre d'envisager un arrêt très bref en pré-opératoire, puisque 75% des anti-Xa seraient éliminés après 24h et 87% après 36h. Les délais proposés par le GIHP tiennent compte de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft (ClCr). D'autres facteurs sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques mais le schéma d'arrêt du médicament n'en tient pas compte.

Voici le schéma d'arrêt proposé (Figure 5):


	Risque hémorragique faible		Risque hémorragique élevé	
	Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban Dabigatran	Cockcroft \geq 30 mL/min Cockcroft \geq 50 mL/min Cockcroft 30-49 mL/min
		Pas de relai		
		Pas de dosage		
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après le geste, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 heures)		

Figure 5 : Prise en charge d'un patient traité par AOD à dose curative et nécessitant un acte invasif programmé (GIHP 2015)

Dans ce schéma, il n'y a pas de place pour la réalisation d'un relais pré-opératoire anticoagulant par héparine sauf cas particuliers de patients à haut risque thrombotique, auquel cas il faudrait en discuter après avis multidisciplinaire.

Le risque thrombotique est élevé:

- chez les patients en fibrillation atriale avec antécédent d'AVC/AIT ou d'embolie systémique de moins de 6 mois
- dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse (MVTE) (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde (TVP)), si elle date de moins de 3 mois, ou de MVTE récidivante idiopathique (nombre d'épisode \geq 2, avec au moins un épisode sans facteur déclenchant). Le risque est très élevé si l'épisode date de moins d'un mois.

L'analyse de 863 interventions chirurgicales du registre Dresde, réalisées chez des patients traités au long cours par AOD, a montré que les patients qui avaient eu un relais péri-opératoire par héparine n'avaient pas moins de complications cardiovasculaires que ceux qui n'avaient pas eu de relais, mais développaient plus d'hémorragies majeures (11).

Selon le GIHP il n'y a aucune indication à faire un dosage de l'AOD avant l'intervention.

L'étude CORIDA (12) a étudié différentes durées d'arrêt des AOD avec un contrôle du dosage de l'anticoagulant en pré-opératoire. Il a été trouvé qu'une durée de 72h d'arrêt prédisait à 91% une concentration compatible avec la chirurgie à risque hémorragique élevé pour les anti-Xa, mais qu'il nécessitait 24-48h supplémentaire d'arrêt pour le dabigatran pour garantir le seuil hémostatique en raison de son métabolisme qui est altéré en présence d'une insuffisance rénale même modérée.

Pour les procédures à très haut risque hémorragique, comme la neurochirurgie intracrânienne, il est proposé un avis auprès d'une équipe multidisciplinaire référente. Un délai d'arrêt plus long en pré-opératoire (48h supplémentaire), en absence d'insuffisance rénale serait conseillé. Il est notifié qu'en cas d'accumulation ou d'élimination prolongée suspectée une mesure de la concentration de l'AOD peut être discutée.

La reprise des anticoagulants à dose prophylactique initialement, peut-être réalisée à partir de H+6 après l'intervention, notamment si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée par héparine. La reprise à dose curative à la posologie initiale est décidée « dès que l'hémostase le permet », il est noté entre 24 et 72heures sans chevauchement de différentes molécules anticoagulantes.

Le problème principal de ces hémorragies sous AOD est qu'elles sont difficilement antagonisables (sauf pour le dabigatran), à la différence des AVK. L'hémorragie peut être d'autant plus importante que l'hémostase chirurgicale péri-opératoire est difficilement contrôlable, selon la localisation.

On remarque que ce sont des propositions d'experts qui ne reposent sur aucune recommandation forte car les données publiées sont encore peu nombreuses et l'expérience de prise en charge de ces patients est encore récente.

1.2.1.2 Les guidelines européennes et américaines

De nombreuses études péri-opératoires internationales se sont intéressées aux modalités d'arrêt incluant le dosage résiduel des AOD.

Les recommandations européennes :

Elles sont émises par l'ESC (European Society of Cardiology) et l'ESA (l'European Society of Anesthesia). Les durées d'arrêt sont basées sur la demi-vie d'élimination, en particulier pour les gestes invasifs à haut risque hémorragique. Il est recommandé d'avoir un protocole local hospitalier de gestion péri-opératoire des AOD (de type « check-list »), en tenant compte des publications internationales (4). Cette check-list doit tenir compte des antécédents du patient, et doit évaluer deux risques : thrombotique et hémorragique. Ils insistent sur le fait d'évaluer ces risques par des scores à chaque arrêt d'AOD. Le relais par héparine n'est pas recommandé.

Le risque thrombotique lié à une fibrillation atriale doit être évalué à partir du score de CHA₂DS₂VASc (Tableau 2), et permet d'identifier les patients nécessitant une anticoagulation curative.

Un score supérieur 4 est à haut risque d'évènement embolique péri-opératoire et ferait mettre en balance un éventuel relais par héparine. Cependant cela n'a pas été validé par des essais cliniques prospectifs en périopératoire.

	Score CHA ₂ DS ₂ VASc	Points
C	Insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection diminuée (≤40%)	1
H	Hypertension artérielle (même contrôlée)	1
A ₂	Age supérieur à 75 ans	2
D	Diabète	1
S ₂	Antécédents d'AVC, AIT ou évènement thrombo-embolique	2
V	Maladie Vasculaire (par ex. artériopathie périphérique, antécédents d'infarctus myocardique, athéromatose aortique ou carotidienne)	1
A	Age compris entre 65 et 74 ans	1
Sc	Femme	1

Tableau 2: Score CHA₂DS₂VASc

Pour évaluer le score de risque hémorragique du patient le HAS-BLED score (Tableau 3), l'ORBIT Bleeding Risk score, et un nouveau score avec biomarqueur, l'ABC-Bleeding Risk score sont proposés. Les 2 premiers sont les plus perforants chez les patients ayant une fibrillation atriale, plus le score est élevé plus il existe un risque élevé de saignement. Cela doit permettre d'identifier les facteurs de risque hémorragiques pour mettre en œuvre des mesures afin de limiter les pertes hémorragiques.

FA: Evaluation du risque hémorragique: score HAS-BLED:

	Score HAS-BLED	Points
H	Hypertension non contrôlée ≥ 160 mm Hg	1
A	Fonction hépatique (maladie hépatique chronique ou cytolyse ou cholestase) ou rénale altérée (Cr > 2,27 mg/dl)	1 ou 2
S	Antécédent AVC	1
B	Antécédent de saignement	1
L	INR instable	1
E	Age supérieur à 65 ans	1
D	Drogue (AAS, AINS, ...) ou Alcool (> 8 unités/semaine)	1 ou 2

Tableau 3: Score HAS-BLED

Comme tout traitement anticoagulant, notamment aux doses « curatives », les AOD sont associés à un risque hémorragique spontané ou provoqué. Or la gestion des hémorragies dans un contexte de prise d'AOD reste plus difficile à maîtriser que sous AVK, de part leur pharmacodynamie et des multiples facteurs de variabilité.

Le tableau 4 résume les recommandations 2018 de l'ESC (European Society of Cardiology) :

	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. 12 h or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 mL/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 50–79 mL/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 30–49 mL/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 15–29 mL/min	Not indicated	Not indicated	≥36 h	≥48 h
CrCl <15 mL/min	No official indication for use			
No bridging with LMWH/UFH				
Resume full dose of NOAC ≥24 h post-low bleeding risk interventions and 48 (–72) h post-high-bleeding risk interventions (see also Figure 8)				
Patients undergoing a planned intervention should receive a written note indicating the anticipated date and time of their intervention, and the date and time of the last intake of their NOAC (and any other medication)				

Tableau 4: Délai de la dernière prise pré-opératoire d'AOD en fonction de la molécule, du risque de saignement chirurgical et de la clairance selon l'ESC 2018 (13)

L'ESC ne définit pas de chirurgie à très haut risque hémorragique mais seulement risque hémorragique faible ou haut, les procédures à risque « mineur » peuvent se faire sous AOD en sautant la dernière prise. Le tableau 5 résume la reprise post-opératoire des AOD: (4)

	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	Day of surgery	Day +1	Day +2
Minor bleeding risk	Dabi						
	Apix						
	Edo / Riva (AM intake)						
	Edo / Riva (PM intake)						
Low bleeding risk	Dabi						
	Apix						
	Edo / Riva (AM intake)						
	Edo / Riva (PM intake)						
High bleeding risk	Dabi						
	Apix						
	Edo / Riva (AM intake)						
	Edo / Riva (PM intake)						

Tableau 5: Arrêt et reprise des AOD en chirurgie programmée selon l'ESC 2018 (13)

Pour la reprise des AOD, les experts européens suggèrent une reprise à J+1 si le geste invasif est faiblement hémorragique ou pour un geste à risque élevé une reprise à J+2 ou J+3 s'il n'y a pas de risque thromboembolique. En cas de risque thromboembolique élevé une reprise à dose préventive à J0 et J1 puis une prise à dose curative à J2 est suggérée.

Contrairement aux propositions françaises, ils suggèrent d'arrêter les AOD 24h avant les gestes à faible risque hémorragique et 48h avant pour les geste à risque hémorragiques élevés si la clairance est > 80ml/min et 72h avant pour une valeur comprise entre 50 et 80ml/min et enfin 96H avant pour une valeur entre 30 et 50 ml/min. Ces données diffèrent donc du GIHP où pour des valeurs > 50ml/min c'est un arrêt 72h avant seulement pour le dabigatran et un jour supplémentaire pour un clairance entre 30 et 50 et enfin le stade de la clairance n'intervient pas dans la durée d'arrêt des anti Xa pour le GIHP.

L'explication est la suivante: les experts internationaux de l'EHRA (European Heart Rythm Association) considèrent que le délai d'arrêt est suffisant en se basant en premier lieu sur la demi-vie d'élimination de la molécule, avec un ajustement sur la fonction rénale. Les experts du GIHP accordent des délais un peu plus long d'arrêt en se basant sur le fait que la demi-vie seule du médicament ne suffit pas à garantir une sécurité hémostatique. Le délai d'arrêt suffisant doit tenir compte des caractéristiques propres des patients interférant avec la pharmacocinétique, et donc ils proposent un arrêt 3 à 4 jours avant l'intervention, comme pour les AVK, pour remplir ces conditions.

Les recommandations américaines :

L'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) suggère dans « Perioperative Clinical Practice Guideline » en 2014 (14) : pour les patients traités pour une fibrillation atriale avec une fonction rénale normale, une chirurgie programmée à risque hémorragique (en citant la chirurgie du rachis), l'arrêt des AOD 48h avant le geste est nécessaire (soit dernière prise J-3). Ils conseillent aussi de faire un dosage pré-opératoire du taux résiduel de l'AOD.

Les guidelines de la 9ème édition des recommandations américaines de l'American College of Chest Physicians (ACCP) suggèrent de considérer en facteur de risque élevé thromboembolique :

- Un fibrillation atriale emboligène avec et un AVC/AIT datant de plus de 3 mois avant la chirurgie
- Un score CHADS2 <5 avec un antécédent thromboembolique

Le risque très élevé thromboembolique est défini par un antécédent d'embolie pulmonaire ou de TVP les 3 premiers mois, un risque intermédiaire de 3 à 12 mois et un risque bas après 12mois. Une hypertension artérielle pulmonaire est un facteur de risque surajouté quelque soit la distance de l'événement thromboembolique.

Un arrêt des AOD pendant cette période à très haut risque doit être discuté en équipe multidisciplinaire, ainsi que du report de l'intervention. La mortalité est de 11,3% dans les 3 premiers mois de l'événement thromboembolique en cas d'arrêt de l'anticoagulant. D'autant plus, que la période péri-opératoire est elle-même un événement prothrombotique du fait de l'immobilisation et de la stase veineuse occasionnée.

L'ACCP a défini les chirurgies les plus à risque d'événement thromboembolique : chirurgie carotidienne, remplacement valvulaire cardiaque et chirurgie vasculaire majeure (supra-iliaque).

Le délai de reprise des AOD à dose préventive est obtenue en soustrayant la Tmax au délai de 8h, après la chirurgie (temps nécessaire d'hémostase chirurgicale selon un consensus d'experts). La Tmax est le temps nécessaire pour arriver au pic de concentration. Par exemple pour le dabigatran qui a une Tmax à 2h, on peut le reprendre à H+6 (8h -Tmax 2h) (15)

On remarque donc une différence non négligeable de gestion de l'AOD selon le groupe expert en hémostase alors que la demi-vie de l'AOD est une propriété intrinsèque à la molécule. Pour comprendre l'hétérogénéité des recommandations il faut étudier les causes de la variabilité de concentration plasmatique de l'AOD, et donc étudier la pharmacodynamie de la molécule.

1.2.2 Gestion des AAP

1.2.2.1 Les guidelines françaises

Elles sont basées sur des propositions du groupe d'expert GIHP, et du GEHP (Groupe français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose) de 2018 : « Gestion des agents antiplaquettaires pour une procédure invasive programmée », en collaboration avec la SFAR (Société Française d'Anesthésie-Réanimation) (16), sur des données pharmacologiques et des études cliniques existantes. Elles font l'objet d'un accord fort de la part des experts.

Ils différencient les procédures invasives à risque bas, intermédiaire et élevé, et la possibilité ou non de réaliser la procédure sous traitement (bithérapie d'AAP, aspirine en monothérapie, ou aucun AAP).

Les procédures à faible risque hémorragique sont définies comme réalisables sous bithérapie antiplaquettaire.

Les procédures à risque hémorragique intermédiaire sont définies comme réalisables sous aspirine seule. Il s'agit de la majorité des procédures invasives.

Enfin les procédures à risque hémorragique élevé sont définies comme non faisable sous AAP, même sous aspirine, à cause du risque fonctionnel ou léthal. Elles sont peu nombreuses et incluent la neurochirurgie intracrânienne.

Délai d'arrêt :

Si l'interruption pré-opératoire est indiquée, une dernière prise d'aspirine, de clopidogrel, de ticagrélor ou de prasugrel est décidée respectivement à 3, 5, 5, 7 jours avant la procédure. S'il s'agit d'une procédure à risque hémorragique il faut que l'arrêt et la reprise de l'anti-P2Y12 soit discutés avec le cardiologue du patient ou un cardiologue référent, par concertation multidisciplinaire.

La particularité des AAP est qu'ils inhibent de façon irréversible la fonction plaquettaire mais qu'il n'y a pas besoin d'une récupération totale pour atteindre le seuil suffisant de compétence hémostatique face au geste invasif.

Pour l'aspirine, le temps de récupération total de la capacité de synthèse de thromboxane A2 est celui du renouvellement des plaquettes circulantes, soit 7 à 10 jours pour récupérer le stock total des plaquettes (10-14% par jour). Néanmoins cette récupération n'a pas besoin d'être complète pour une compétence hémostatique. Ainsi 3 jours d'arrêt d'aspirine permettent une amélioration des fonctions plaquettaires suffisante pour un geste invasif.

Aucun seuil de sécurité hémostatique garantissant l'absence de risque hémorragique per-procédural lié aux effets résiduels du traitement par AAP n'a été établi. La différence de durée d'interruption entre AAP s'explique par la combinaison de facteurs : le rôle du thromboxane A2 dans l'activation plaquettaire est moins important que celui de l'ADP, parmi les anti-P2Y12 le prasugrel et le ticagrélor sont plus puissants que le clopidogrel, et par la nature réversible de l'effet du ticagrelor.

Pour les procédures à risque hémorragique très élevé non réalisables sous AAP comme la neurochirurgie intracrânienne, il est proposé de réaliser 5 jours d'arrêt d'aspirine (soit 48h d'arrêt supplémentaire que le risque hémorragique élevé). En effet ces procédures nécessitent une élimination de l'aspirine indispensable pour rétablir totalement les fonctions plaquettaires, en tenant compte des variabilités individuelles d'où le délai allongé pour couvrir ces facteurs de variabilité.

De même, pour les anti-P2Y12 il est proposé d'ajouter 48h d'arrêt supplémentaire pour un risque hémorragique très élevé, soit 7 jours d'arrêt pour le clopidogrel et le ticagrélor, et 9 jours d'arrêt pour le prasugrel.

Le risque thrombotique est évalué en fonction de l'indication des AAP. Il est par définition plus élevé chez les patients traités par bithérapie pour un stent coronaire que ceux traités par monothérapie pour une prévention cardiovasculaire, un AVC ou une AOMI.

Le risque majeur d'événement cardio-vasculaire et de thrombose de stent est le plus haut dans la première année d'implantation du stent, avant que l'endothélisation soit complète, ce qui prend 4-6 semaines pour un stent nu et 6-12 mois pour un stent actif. Le facteur de risque majeur d'évènement cardiaque ischémique serait l'arrêt d'AAP. L'étude RECO en 2011 a montré que le juste milieu pour l'arrêt des AAP est de 5 jours pour éviter les évènements hémorragiques iatrogènes et d'autre part éviter une thrombose de stent (8). Ainsi, l'arrêt de l'aspirine chez le coronarien stenté n'est considéré que si le geste chirurgical concerne la neurochirurgie intracrânienne, le canal rachidien et la chambre postérieure de l'œil c'est à dire des espaces fermés où le moindre saignement a un retentissement immédiat.

Il est recommandé de ne pas utiliser de relais par héparine.

Concernant les posologies d'AAP, notamment pour l'aspirine (de 75mg/j à 300mg/j), il est proposé de ne pas réduire la posologie en péri-opératoire. Idem pour les anti-P2Y12, et il ne faut pas effectuer de dose de charge à leur reprise.

Si l'aspirine ou le clopidogrel sont prescrits dans le cadre de la prévention primaire cardio-vasculaire, il est proposé d'arrêter les AAP.

L'essai STRATAGEM (17) a montré que le maintien de l'aspirine en prévention secondaire, pour la chirurgie à risque hémorragique élevé (non-cardiaque) ne provoque pas plus d'évènements hémorragiques dans les 30 jours post-opératoires, son maintien paraît donc licite. Pour les patients traités par anti-P2Y12 en monothérapie il est proposé de les remplacer par de l'aspirine si le maintien per-opératoire le permet, à la dose de 75 à 100mg/j, mais ce changement doit avoir lieu plus de 7 jours avant la chirurgie pour permettre une correction complète de l'inhibition plaquettaire induite par les anti-P2Y12.

Reprise post-opératoire : La reprise de l'AAP doit être aussi précoce que possible, en fonction du risque de saignement post-opératoire. Pour les anti P2Y12 il est proposé une reprise dans les 24-72h.

Le Tableau 6 synthétise les propositions:

Gestion des agents antiplaquettaires (AAP) pour une procédure invasive programmée

		Risque hémorragique de la procédure <i>À évaluer avec le chirurgien ou le responsable de la procédure</i>			
		Faible	Intermédiaire	Elevé	
Risque thrombotique du patient	Aspirine en prévention primaire		Arrêt ou poursuite	Arrêt	Arrêt
	AAP en prévention secondaire <i>(prévention cardiovasculaire, artériopathie des membres inférieurs, antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique)</i>	Aspirine en monothérapie	Poursuite	Poursuite	Arrêt
		Clopidogrel en monothérapie	Poursuite	Arrêt <u>et</u> relais par aspirine	Arrêt
	Bithérapie antiplaquettaire pour stent coronaire <i>Différer la procédure à la fin de la bithérapie antiplaquettaire en absence de risque vital ou fonctionnel</i>	- Stent <1 mois - Stent <6 mois à haut risque thrombotique * - IDM <6 mois	Différer la procédure Si impossible : Poursuivre les 2 AAP	Différer la procédure Si impossible : Poursuivre l'aspirine Interrompre l'anti-P2Y ₁₂	Différer la procédure Si impossible : Interrompre les 2 AAP **
Aucun des 3 critères ci-dessus		Poursuivre les 2 AAP	Poursuivre l'aspirine Interrompre l'anti-P2Y ₁₂	Interrompre les 2 AAP	

Risque hémorragique de la procédure Faible : Réalisable sous bithérapie antiplaquettaire (ex: cataracte) Intermédiaire : Réalisable sous aspirine seule (ex: PTH) Elevé : non réalisable sous AAP (ex: ampullectomie endoscopique)	*Caractéristiques d'un stent à haut risque thrombotique <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent de thrombose de stent sous bithérapie AAP • Maladie coronaire diffuse en particulier chez le diabétique • Insuffisance rénale chronique (i.e. CrCl < 60 ml/min) • Traitement d'une occlusion coronaire chronique • Stenting de la dernière artère coronaire perméable • Au moins 3 stents implantés • Au moins 3 lésions traitées • Bifurcation avec 2 stents implantés • Longueur de stent totale > 60 mm
--	---

Délai d'arrêt des AAP : dernière prise à : J-3 pour l'aspirine J-5 pour le clopidogrel et le ticagrelor J-7 pour le prasugrel (Ajouter 2 j à chaque durée si neurochirurgie intra-crânienne)

En post-opératoire, reprendre les 2 AAP au plus vite, en fonction du risque hémorragique
--

** Si stent <1 mois, discuter un relais par AAP injectable
--

Tableau 6: Synthèse des propositions du GIHP et du GEHP pour la gestion péri-opératoire des AAP (16) et caractéristiques d'un stent à haut risque thrombotique, 2018

1.2.2.2 Les guidelines européennes et américaines

L'arrêt des anti-P2Y₁₂ avec une poursuite de l'aspirine seule fait partie des recommandations européennes et américaines, excepté en cas de prévention primaire où tout AAP est arrêté. Les chirurgies majeures à très haut risque hémorragique nécessitent l'arrêt de tous les AAP.

Il y a peu d'étude sur le risque hémorragique et le maintien du clopidogrel en monothérapie en chirurgie à risque intermédiaire hémorragique, au point que certains experts suggèrent de le continuer en péri-opératoire.

Les bithérapies d'AAP sont au contraire à très haut risque hémorragique d'où la nécessité de maintenir l'aspirine seule si possible.

Les recommandations européennes :

Les guidelines datent de 2016, par l'ESA (European Society of Anesthesiology) (18). Il est proposé :

- de maintenir l'aspirine en cas de prévention secondaire si le risque hémorragique péri-opératoire le permet. En cas d'arrêt pour un très haut risque hémorragique il faut un délai de 3 jours avant le geste invasif.

- si l'arrêt des anti-P2Y12 est nécessaire, il se fait dans un délai de 5 jours pour le clopidogrel et le ticagrelor et 7 jours pour le prasugrel, après avis pluridisciplinaire

- la reprise post-opératoire est suggérée « le plus rapidement possible », avec une 1^{ère} dose de clopidogrel/ticagrelor ou prasugrel dans les premières 24h, sans dose de charge.

Les recommandations européennes de l'ESC et de l'ESA sont donc semblables à celles du GIHP pour les AAP.

Les recommandations américaines :

La gestion des AAP reste très débattue. Les recommandations CHEST 2012 indiquent un arrêt de 7 à 10 jours, si le risque hémorragique de la chirurgie l'impose pour les patients à haut risque thrombotique. Pour un faible risque hémorragique il faut arrêter la même durée. Elles sont émises en 2017 par l'ACC (American College of Cardiology) (Tableau 7). Pour les chirurgies hémorragiques à risque modéré ou élevé les antiP2Y12 doivent être arrêtés (pas de précision sur le délai) avec une reprise dans les 24-72h. Le délai d'arrêt varie selon les études citées (entre 3 et 10 jours), et les relais restent débattus (héparine ou anti-GPIIb/IIIa).

TABLE 3 Perioperative Management of DAPT			
Hemorrhagic Risk	Thrombotic Risk		
	Low Risk	Intermediate Risk	High Risk
Low risk	Continue ASA; discontinue P2Y ₁₂ receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery. If surgery nondeferrable: continue ASA; discontinue P2Y ₁₂ receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery. If surgery nondeferrable: continue ASA and P2Y ₁₂ receptor inhibitor perioperatively
Intermediate risk	Continue ASA; discontinue P2Y ₁₂ receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery. If surgery nondeferrable: continue ASA; discontinue P2Y ₁₂ receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery; if surgery nondeferrable: continue ASA; discontinue P2Y ₁₂ receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose; consider bridging with short-acting IV APT
High risk	Continue ASA; discontinue P2Y ₁₂ receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery. If surgery nondeferrable: continue ASA; discontinue P2Y ₁₂ receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose	Postpone elective surgery. If surgery nondeferrable: continue ASA; discontinue P2Y ₁₂ receptor inhibitor; resume within 24-72 h with a loading dose; consider bridging with short-acting IV APT

APT = antiplatelet therapy; ASA = aspirin; IV = intravenous.

Tableau 7: Gestion des AAP péri-opératoire selon le risque hémorragique de la procédure invasive et le risque thrombotique du patient selon l'ACC, 2017

1.3 Seuil de sécurité hémostatique des AOD

1.3.1 Pharmacocinétique et pharmacodynamie

1.3.1.1 Pharmacocinétique

Les AOD sont une classe hétérogène en terme de profils pharmacocinétiques. Le dabigatran etexilate est une prodrogue, hydrolysée en dabigatran. Le rivaroxaban et l'apixaban sont directement actifs. Ces molécules se caractérisent par une pharmacocinétique dépendante des transporteurs de la glycoprotéine-P (P-gP) et un métabolisme hépatique dépendant des cytochromes-P450 (CYP450) pour certains d'entre eux (Tableau 8).

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Cibles	Thrombine	Facteur Xa	Facteur Xa
Prodrogue	Oui (dabigatran etexilate)	Non	Non
Dosages disponibles	75 mg 110 mg 150 mg	2,5 mg 10 mg 15 mg 20 mg	2,5 mg 5 mg (2014)
Voie d'administration	Orale	Orale	Orale
Fixation aux protéines plasmatiques	35 %	95 %	87 %
Tmax (temps nécessaire pour atteindre la Cmax)	2 heures environ	2 – 4 heures	3 – 4 heures
Demi-vie	11 -17 heures	5 – 9 heures 11 – 13 heures chez les personnes âgées	8 – 15 heures
Métabolisme	Faible	CYP 3A4 CYP 2J2	CYP 3A4 CYP 3A5
Transport	P-gp	P-gp	P-gp
Élimination	Rénale: 85 % Biliaire: 15 %	Rénale: 65 % (dont 33 % sous forme active) Biliaire: 35 %	Rénale: 30 % Biliaire: 70 %

Tableau 8: principales caractéristiques du dabigatran, rivaroxaban et apixban (19) (Cmax: Concentration maximale)

1.3.1.2 Pharmacodynamie

Tous les AOD sont des substrats de la P-gP. Cette glycoprotéine membranaire joue un rôle de pompe d'efflux vis-à-vis de nombreux médicaments et limite leur passage à travers les différentes barrières de l'organisme. La P-gP est présente au niveau intestinal, où elle limite l'absorption du dabigatran, mais aussi au niveau du rein où elle joue un rôle dans l'élimination du rivaroxaban et de l'apixaban. Elle est potentiellement une source d'interactions médicamenteuses.

Contrairement au dabigatran, les anti-Xa subissent une dégradation métabolique au niveau hépatique par le CYP450 notamment ses isoformes CYP3A4/3A5. Le métabolisme hépatique ne constitue pas une voie d'élimination exclusive comme pour les AVK. Ainsi des interactions médicamenteuses significatives sont possibles entre les anti-Xa et les médicaments inhibiteurs de la P-gP et du CYP3A4, ainsi qu'entre le dabigatran et les inhibiteurs de la P-gP (19).

L'élimination se fait majoritairement sous forme active pour le dabigatran et sous forme mixte de métabolites ou actifs pour le rivaroxaban et l'apixaban. Le dabigatran a une élimination principalement urinaire (85%), une insuffisance rénale a donc un impact important sur la demi-vie d'élimination.

1.3.2 Dosage biologique et bilan d'hémostase

La variabilité pharmacocinétique semble limitée pour la majorité des patients permettant une administration à dose fixe, sans monitoring de la coagulation.

Les AOD ont complexifié l'interprétation des tests d'hémostase de routine. Le temps de Quick (TP) ou le temps de céphaline activée (TCA) sont modifiés mais de façon différente selon la molécule, empêchant toute interprétation. Par exemple, un dosage de TP et TCA normaux n'excluent pas la présence de l'apixaban. Ils ne sont donc pas recommandés pour le dosage des AOD.

Les dosages quantitatifs de l'activité anti-Xa ou IIa semblent les plus pertinents, sous réserve que ces tests ne mesurent pas directement des concentrations mais des mesures d'activité enzymatique exprimées en concentration. Il existe une relation linéaire entre la concentration de l'AOD et l'activité anti-Xa ou IIa(19).

Le seuil de sécurité hémostatique correspond à la concentration plasmatique résiduelle acceptable pour un geste à risque hémorragique (20). Le seuil inférieur à 30ng/ml a été proposé, pour des gestes hémorragiques à risque élevé, et de 50 ng/ml pour un risque modéré. Les propositions sont basées sur les recommandations RPC (Recommandations pour la Pratique Clinique) de la HAS, et suggèrent de doser l'AOD dans le contexte de geste invasif urgent, et dans les situations de potentielle variabilité pharmacocinétique.

1.3.3 AOD et variabilité interindividuelle

Même si la variabilité des AOD semble plus limitée que celle des AVK, plusieurs facteurs de risque liés au patient ont été identifiés et sont responsables d'une augmentation de la demi-vie d'élimination, et donc augmentent le risque de surdosage ou de retard d'élimination.

1.3.3.1 L'insuffisance hépatique:

Le foie est à l'origine de la production de la plupart des facteurs de coagulation. L'insuffisance hépatique augmente donc la toxicité des AOD par augmentation du risque de surdosage lié à la diminution du métabolisme mais aussi par une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation. Pour ces raisons, les AOD sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose CHILD-PUGH stade B et C.

Pour le rivaroxaban l'élimination hépatique partielle et l'accumulation observée chez le cirrhotique CHILD-PUGH B justifie une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Pour l'apixaban, il est recommandé de l'utiliser avec prudence pour les insuffisants hépatiques CHILS-PUGH A et B, sans modification de posologie proposée.

Pour le dabigatran, le métabolisme hépatique est très partiel et correspond à une glucuroconjugaison produisant des métabolites actifs et inactifs. L'insuffisance hépatique ne modifie donc pas de manière significative ses propriétés pharmacocinétiques.

1.3.3.2 L'insuffisance rénale

Le dabigatran est principalement éliminée sous forme inchangée dans les urines (80%), cependant en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, celui-ci va s'accumuler. Il est donc contre-indiqué en cas de clairance de Cockcroft (ClCr) inférieure à 30 ml/min. Cette accumulation justifie une réduction des doses pour les insuffisants rénaux modérés (ClCr entre 30 et 50 ml/min).

L'élimination rénale sous forme active du rivaroxaban (33%) et de l'apixaban (25%) est partielle, et une accumulation peut être observée chez l'insuffisant rénal. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale (ClCr<15 ml/min) ou dialysée.

Pour le rivaroxaban, on observe une augmentation de 44% de l'aire sous la courbe (ASC), qui reflète l'effet thérapeutique du médicament. La hausse de l'ASC peut amener à un surdosage en cas d'insuffisance rénale légère (ClCr 60-90 ml/min), de 52% si elle est modérée et de 64% si elle est sévère. La demi-vie d'élimination sera allongée, et la Cmax moyenne sera augmentée proportionnellement (plus la Cmax est élevée plus l'effet anticoagulant sera important). Il existe donc une contre-indication du rivaroxaban pour une clairance inférieure à 15 ml/min, et une adaptation de posologie pour les insuffisances rénales modérées ou sévères dans le cadre de la FANV et du traitement de la MVTE.

Pour l'apixaban, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, seulement pour l'indication de FANV si la créatinine est supérieure ou égale à 133µmol/L en raison des mêmes modifications pharmacodynamiques décrites que chez le rivaroxaban.

1.3.3.3 L'âge

Le risque hémorragique est plus élevé chez le sujet âgé (≥75ans) en comparaison aux sujets plus jeunes, et s'explique par des facteurs confondants associés à l'âge comme l'augmentation de la fréquence des pathologies, source de polymédications, entraînant des interactions médicamenteuses. Des modifications physiologiques sont aussi rencontrées, comme un poids plus faible, une hypoalbuminémie et une altération de la fonction rénale ou hépatique. L'étude RE-LY a montré une concentration résiduelle de dabigatran supérieure de 31% chez les sujets âgés dont l'âge était supérieur à 75ans en comparaison aux patients de

65-75ans (3)(21). Une réduction de posologie est requise pour l'apixaban, si l'âge dépasse 80ans dans le cadre de la FANV.

1.3.3.4 Le poids

Comme pour tous les médicaments, le volume de distribution des AOD est lié aux poids des patients.

Des modifications d'exposition d'environ 25 à 30% pour le dabigatran sont retrouvées pour les poids extrêmes (<50kg ou >120kg). L'étude RE-LY a montré une hausse de 21% de concentration moyenne du dabigatran chez les patients de moins de 50kg par rapport à ceux pesant entre 50 et 100kg (21). Les concentrations de patients de plus de 100kg sont quant à elles inférieures de 21%. Cependant aucun ajustement posologique en fonction du poids n'est décrit.

Les concentrations plasmatiques en rivaroxaban sont peu influencées.

Concernant l'apixaban, il a été montré qu'un poids inférieur à 50kg était associé à une hausse de 22% de l'effet anticoagulant, un poids supérieur à 120kg, à une baisse de 30% de cet effet, en comparaison aux sujets de poids compris entre 65 et 85kg (3) (22). Il est donc proposé de réduire les doses d'apixaban dans le contexte de FANV, mais pas dans les autres indications.

1.3.3.5 Le sexe féminin

Il est décrit une augmentation de l'activité du dabigatran, estimée à 20 à 30%, qui pourrait être expliquée par une altération de la fonction rénale plus importante chez les femmes, avec un poids plus faible que celui des hommes. Aucune adaptation de dose n'est néanmoins décrite. Il n'a pas été observé de différence clinique pertinente pour les anti-Xa.

Bien entendu, tous ces facteurs ont été étudiés de façon indépendante, aucune donnée n'est disponible en cas de présence de plusieurs facteurs de risque de variabilité chez le même patient. Et pour des difficultés à appliquer un modèle prédictif en fonction de ces derniers, il a été proposé un schéma de gestion péri-opératoire commun, en tenant compte seulement des contre-indications et de la demi-vie du médicament.

Les variations de ces propriétés observées chez des populations particulières sont présentées dans le tableau 9:

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Insuffisance rénale			
CICr normale (CICr ≥ 80 mL/min)	$t_{1/2\text{vie}}$ 13,4h (11,0-21,6)		
Légère (50 ≤ CICr < 80 mL/min)	$t_{1/2\text{vie}}$ 15,3h (11,7-34,1)	ASC + 40 %	ASC + 16 %
Modérée (30 ≤ CICr < 50 mL/min)	ASC + 80-130 % $t_{1/2\text{vie}}$ 18,4h (13,3-23,0)	ASC + 50 %	ASC + 29 %
Sévère (15 ≤ CICr < 30 mL/min)	ASC + 500 % $t_{1/2\text{vie}}$ 27,2h (21,6-35,0)	ASC + 60 %	ASC + 44 %
Sujets âgés (≥ 75-80 ans)			
ASC	ASC + 40-60 %	ASC + 50 %	ASC + 32 %
Cmax	C max + 25 %		Pas d'augmentation Cmax
Cmin	C min + 31 %		
Insuffisance hépatique			
Légère (stade A de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 20 %	Prudence
Modérée (stade B de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 130 %	Prudence
Sévère (stade C du Child et Pugh)	Contre-indiqué	Contre-indiqué si coagulopathie associée, y compris Child B et C	Non recommandé sauf si coagulopathie : contre-indiqué
Poids extrêmes		Incidence mineure	
> 100-120 kg	Cmin - 20 %		ASC - 30 %
< 50 kg	Augmentation ASC		ASC + 30 %
Femmes	Augmentation	Augmentation mineure	Augmentation mineure
ASC	ASC + 40-50 %		ASC + 18 %
Cmin	Cmin + 30-50 %		

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique.

Tableau 9: Données pharmacocinétiques des AOD dans les populations particulières selon l'ANSM (1) (ASC : Aire sous la courbe, Cmin : concentration minimale)

Contrôler la fonction rénale avant une chirurgie majeure est pertinente, afin de vérifier la clairance, d'autant plus s'il y a des facteurs de variabilité surajoutés tels que l'âge, le sexe, le poids et une atteinte de la fonction hépatique. D'autre part les AOD ne sont pas totalement dénués d'interactions médicamenteuses.

1.3.4 Les interactions médicamenteuses

Deux types d'interactions médicamenteuses sont décrites.

Les interactions pharmacocinétiques qui se traduisent par une modification des concentrations des médicaments, par atteinte d'une étape du devenir du médicament dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme, élimination). Et d'autre part les interactions pharmacodynamiques, lorsque les effets d'un médicament sont modifiés par un autre.

Deux interactions pharmacocinétiques ont été identifiées comme pouvant entraîner des modifications significatives de concentration plasmatique de l'AOD: celles impliquant la glycoprotéine P (P-gP) par inhibition ou induction, et celle impliquant les cytochromes hépatiques, dont le CYP3A4, au niveau du métabolisme de l'AOD. Selon la molécule, différentes recommandations sont possibles concernant ces interactions: la contre-indication formelle, la réduction de posologie, la surveillance, ou éviter l'association.

1.3.4.1 La Glycoprotéine P (P-gP)

La P-gP joue un rôle fondamental dans la pharmacocinétique des AOD, qui sont des substrats de ce transporteur. Il s'agit d'un transporteur d'efflux qui a pour fonction principale de renvoyer une partie du médicament absorbé vers la lumière intestinale, et donc de réduire l'exposition du médicament (figure 7). Si la P-gP est inhibée, une augmentation de l'exposition du médicament peut être observée donc une majoration de l'effet anticoagulant. Les inducteurs et inhibiteurs de la P-gP sont des médicaments largement prescrits (3).

1.3.4.2 Cytochrome CYP3A4

L'apixaban et le rivaroxaban sont des substrats du cytochrome CYP3A4 hépatique dont le métabolisme est soumis à une forte variabilité dépendante des inducteurs/inhibiteurs de CYP3A4. Le dabigatran n'est pas métabolisé par ce processus. L'apixaban est le plus sensible à une inhibition de cette voie car elle est responsable de 75% de son métabolisme, 66% pour le rivaroxaban.

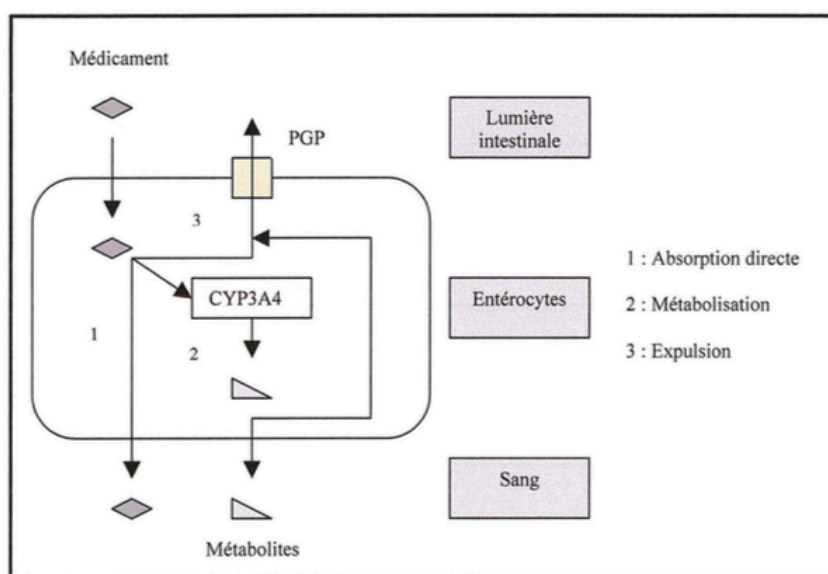


Figure 7: Les différentes voies de passage et le métabolisme du médicament dans l'entérocyte, la P-gP et le CYP3A4 (23)

Les médicaments qui associent une modulation de l'activité de la P-gP de façon concomitante peuvent entraîner des modifications cliniquement significatives. Selon les traitements l'ANSM suggère soit des précautions d'emploi avec les AOD, soit d'éviter leur association en raison d'un risque d'effet synergique/additif, pouvant majorer les effets anticoagulants des AOD. Il n'existe pas de contre-indication formelle avec l'apixaban et le rivaroxaban.

Seules quelques propositions d'experts recommandent un délai supplémentaire d'arrêt des AOD en péri-opératoire, en présence de ces interactions médicamenteuses (24). Voici la revue de littérature des différents médicaments ayant des interactions décrites avec les AOD, (tableaux 10, 11, 12, 13), reprenant les données de l'HAS de 2014 et de l'ESC de 2015:

Légende selon les RCP des AOD et l'ANSM (1) :

Contre-indication **Non recommandé** **Prudence/Surveillance** **Adaptation posologique**

MÉDICAMENTS DU SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Amiodarone Inhibiteur faible CYP3A4 Inhibiteur PgP	ASC + 12-60% ¹ Cmax + 50% ¹ (49,126)	Données in-vitro : faible risque d'IM (127)	Pas de données ³	ASC + 40% ⁹ Cmax + 66% ⁹ (128)
Dronédarone Inhibiteur PgP	ASC + 30-136% ² Cmax + 114-125% ² (49)	Pas de données	Pas de données	ASC + 85% ¹⁰ Cmax + 46% ¹⁰ (128)
Digoxine Pas d'action Substrat du CYP3A4	ASC + 7% Cmax + 3% (129)	ASC - 12% Cmax - 5% (130)	Pas de données	ASC + 9,5% Cmax + 15,6% (128,131)
Quinidine Inhibiteur PgP	ASC + 53% ³ Cmax + 56% ³ (49)	Pas de données	Pas de données	ASC + 35-76,7% ¹¹ Cmax + 8-85% ¹¹ (41,128,132)
Diltiazem Inhibiteur modéré CYP3A4 Inhibiteur PgP	Cmax + 5% (133)	Pas de données	ASC + 40% Cmax + 31% (134)	Pas de données
Vérapamil Inhibiteur modéré CYP3A4 Inhibiteur PgP	ASC + 18-143% ⁴ Cmax + 12-179% ⁴ (126,135)	Données in-vitro : faible risque d'IM (127)	Pas de données	ASC + 53% Cmax + 29% (128,132)
Atorvastatine Inhibiteur faible CYP3A4	ASC - 18% (54)	ASC - 1% Cmax - 2% (130)	Pas de données	ASC + 2% Cmax - 14% (128)
Aténolol Pas d'action	Pas de données	Pas de données	ASC - 15% Cmax - 18% (40)	Pas de données
Clopidogrel Substrat du CYP3A4	ASC - 4% ; + 35% ⁵ Cmax - 8% ; + 69% ⁵ (117)	ASC - 3% ⁷ Cmax - 9% ⁷ (118)	Pas de données	Pas de données
Ticagrelor Inhibiteur faible CYP3A4 Inhibiteur PgP	ASC + 27-73% ⁶ Cmax + 23-95% ⁶ (49)	Pas de données ⁷	Pas de données	Pas de données
Acide acétylsalicylique Pas d'action	Pas de données	ASC - 9% ⁷ Cmax + 6% ⁷ (83)	Pas de données	ASC + 3-30% ¹² Cmax + 6-35% ¹² (116)
Enoxaparine Pas d'action	Pas de données	Pas de données	Pas de données	ASC + 2-4% Cmax + 5-7% (96)

Tableaux 10: Intéractions pharmacocinétiques entre les AOD et les différents médicaments du système cardiovasculaire (3)

Seule l'étude CORIDA a mis en évidence un lien entre une co-administration d'anti-arythmique et des concentrations d'AOD résiduelles pré-opératoires plus élevées (12).

MÉDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Clarithromycine Inhibiteur puissant CYP 3A4 Inhibiteur PgP	ASC + 19-49% ¹ Cmax + 15-60% ¹ (49,137)	ASC + 54% ⁶ Cmax + 40% ⁶ (138)	Pas de données	Pas de données
Erythromycine Inhibiteur modéré CYP 3A4 Inhibiteur PgP	Pas de données	ASC + 34-39% ⁷ Cmax + 38-40% ⁷ (138,139)	Pas de données	ASC + 85% Cmax + 68% (46)
Fluconazole Inhibiteur puissant CYP 3A4	Pas de données	ASC + 42% Cmax + 28% (138)	Pas de données	Pas de données
Kétoconazole Inhibiteur puissant CYP 3A4 Inhibiteur PgP	ASC + 138-153% ² Cmax + 135-149% ² (49)	ASC + 82-158% ⁸ Cmax + 53-73% ⁵ (138)	ASC + 99% ¹⁰ Cmax + 63% ¹⁰ (134)	ASC + 87% Cmax + 89% (46)
Itraconazole Inhibiteur puissant CYP 3A4 Inhibiteur PgP	Données in-vitro : augmentation proche kétoconazole ³	Données in-vitro : potentiel inhibiteur < autres antifongiques (127)	Pas de données	Pas de données
Posaconazole Inhibiteur puissant CYP 3A4	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données
IP : Ritonavir Inhibiteur puissant CYP 3A4 Inhibiteur PgP	Pas de données ⁴	ASC + 153% ⁹ Cmax + 55% ⁹ (138)	Pas de données	Pas de données
Rifampicine Inducteur puissant CYP 3A4 Inducteur PgP	ASC - 67% ⁵ Cmax - 66% ⁵ (140)	ASC - 50% Cmax - 22% (38,141)	ASC - 54% ¹¹ Cmax - 42% ¹¹ (142)	ASC - 34% ¹² Cmax + 6% ¹² (143)

Tableau 11: Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et les différents médicaments anti-infectieux (3)

MÉDICAMENTS ANTI-ACIDES

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Esoméprazole Inhibiteur de la pompe à protons	Pas de données	Pas de données	Pas de données	ASC + 3-6% ² Cmax -8 ; +1,5% ² (144)
Oméprazole Inhibiteur de la pompe à protons	Pas de données	ASC + 1% Cmax - 6,5% (145)	Pas de données	Pas de données
Pantoprazole Inhibiteur de la pompe à protons	ASC - 15-32% ¹ Cmax - 40% ¹ (42,47,126)	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Famotidine Anti-histamine H2	Pas de données	Pas de données	ASC + 0% Cmax - 2% (146)	Pas de données
Ranitidine Anti-histamine H2	Pas d'effet significatif (126)	ASC + 1% Cmax + 8% (43)	Pas de données	Pas de données
Hydroxyde d'aluminium et magnésium	Pas de données	ASC - 5% Cmax - 13% (43)	Pas de données	Pas de données

Tableau 12: Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et les différents médicaments antiacides (3)

AUTRES MÉDICAMENTS

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Diclofenac AINS Pas d'action	ASC + 1% Cmax - 2% (81)	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Naproxène AINS Pas d'action	Pas de données	ASC + 13% Cmax + 10% (120)	ASC + 55% ⁴ Cmax + 61% ⁴ (122)	ASC - 2% ⁵ Cmax - 4% ⁵ (116)
Ciclosporine Inhibiteur faible CYP3A4 Inhibiteur Pgp	Données in-vitro : augmentation proche kétoconazole (49) ¹	Données in-vitro : faible risque d'IM (127) ³	Pas de données	ASC + 73% Cmax + 74% (46)
Tacrolimus Pas d'action	Données in-vitro : augmentation proche kétoconazole (49) ²	Augmentation exposition inférieure à la ciclosporine ³	Pas de données	Pas de données
Antiépileptiques Inducteurs puissants CYP3A4 Inducteurs Pgp	Pas de données	Pas de données	Pas de données Exposition probablement diminuée (40)	Pas de données
Midazolam Substrat du CYP3A4 Pas d'action	Pas de données	ASC + 1% Cmax - 12% (138)	Pas de données	Pas de données

Tableau 13: Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et les différents médicaments « autres » (3)

Compte tenu de tous ces facteurs de variabilité de concentration plasmatique, si en routine il n'y a aucune indication à doser l'AOD, il serait légitime pour la prise en charge péri-opératoire à très haut risque hémorragique de se poser la question de réaliser un dosage avant l'intervention.

Ce travail de thèse ne traite pas en détail la pharmacocinétique des AAP car ils n'ont pas ce profil de variabilité, en outre ils ne perturbent pas les tests d'hémostase.

1.4 Chirurgie du rachis: chirurgie à risque hémorragique élevé ou très élevé ?

1.4.1 Explication anatomique et physiopathologique

Du fait de sa localisation, le risque majeur de complication hémorragique post-opératoire en chirurgie rachidienne est l'hématome épidual compressif (figure 9). Il doit être évoqué en cas de douleurs importantes post-opératoires ou de survenue d'un déficit neurologique. Il peut se constituer le jour même de l'intervention mais également les jours suivants. La cinétique d'apparition est rapide du fait de l'extension accélérée dans la cavité fermée qu'est le canal rachidien. La prise d'AAP ou d'anticoagulant augmente le risque d'hématome, particulièrement si ceux-ci n'ont pas été arrêtés suffisamment avant le geste. Une prise en charge diagnostique et thérapeutique en urgence est indispensable afin de limiter le risque de séquelles neurologiques définitives.

La survenue d'un hématome péri-médullaire symptomatique post-opératoire varierait entre 0,2 et 0,4% en chirurgie du rachis (25), et n'apparaît pas lié à l'initiation d'une prophylaxie médicamenteuse thromboembolique.

En majorité les hématomes se constituent en épidual (= espace péri-dural) car c'est un espace riche en plexus veineux anastomosés entre eux, très abondants en avant de la vertèbre et latéralement (appelés plexus veineux de Batson). Leur capacité sanguine peut atteindre 750 à 1000ml. Ces plexus se drainent dans le système cave inférieur par l'intermédiaire des veines foraminales. Ce système veineux n'étant pas valvulé, la moindre hyperpression abdominale a pour conséquence directe une majoration de la pression veineuse épidual et une turgescence du sac dural.

D'autre part, la face antérieure du corps vertébral et du disque intervertébral est directement en rapport avec les vaisseaux rétropéritonéaux, qui peuvent être lésés lors de l'abord.

Un hématome peut être favorisé par une reprise trop précoce d'un traitement par AOD ou AAP. L'incidence de l'hématome péri-dural sous anticoagulant à dose prophylactique reste controversé sans incidence estimée.

1.4.2 Hétérogénéité des gestes

La chirurgie du rachis regroupe une grande variété de procédures, depuis des actes mineurs pouvant être réalisés en ambulatoire (hernie discale), jusqu'à des chirurgies majeures à risque hémorragique très élevé (métastases vertébrales, scoliose). Ces dernières sont en augmentation, avec une hausse de 40% des actes entre 2009 et 2012. Les actes les plus fréquents sont la hernie discale et le canal lombaire étroit (26).

La chirurgie rachidienne consiste classiquement en un abord ouvert rachidien, et est réalisé soit par des neurochirurgiens, soit par des orthopédistes, d'où une variabilité des pratiques d'un centre à l'autre.

Depuis quelques années se développent des techniques d'abord chirurgical mini-invasif percutané, abaissant le risque hémorragique et la durée opératoire, et qui en font des chirurgies peu agressives: MIS pour Minimally Invasive Surgery ou MISS Minimally Invasive Spine Surgery. Le principe est de limiter la taille de l'incision et le délabrement musculaire au cours d'abord du rachis surtout lombaire. Les études qui comparent cette technique à celles pratiquées auparavant sont surtout rétrospectives et de faible puissance, néanmoins la durée opératoire est en général équivalente avec des pertes sanguines et un risque de complications post-opératoires moindres.

Il peut s'agir de vertébroplastie par kyphoplastie, ou ciphoplastie/lordoplasties percutanées, et constituent un des axes de traitement des tassements vertébraux ostéoporotiques. La première consiste à injecter du ciment pour « fixer » un foyer de fracture, tandis que les secondes visent à corriger la déformation du rachis associée, avant l'injection de ciment.

En parallèle des techniques mini-invasives la chirurgie du rachis lombaire par voie antérieure (péritonéale) s'est considérablement développée, notamment pour la réalisation de discectomie complète. De plus, le développement de la RAAC (Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie) change complètement le paradigme établi de cette spécialité: les patients pouvant rentrer chez eux le jour même pour la cure de hernie discale qui se développe en ambulatoire par exemple.

Enfin, de façon moins fréquente pour la chirurgie de lésions tumorales (osseuses ou de la moelle épinière) il existe un risque majeur de lésion directe neurologique, et dont les conséquences en cas d'hématome compressif sont gravissimes sur le pronostic fonctionnel.

L'enjeu principal en chirurgie du rachis est l'hétérogénéité des gestes qui ne sont probablement pas tous au même plan concernant le risque hémorragique.

1.4.3 Risque hémorragique selon la littérature

La gestion des anticoagulants et antithrombotiques soulève des questions cruciales en neurochirurgie. Comme le précisent les guidelines, la neurochirurgie notamment intracrânienne est considérée comme à risque très élevé hémorragique, ce qui rallonge les durées d'arrêt des traitements par principe de précaution. Cependant, la chirurgie du rachis est parfois rattachée à de la chirurgie orthopédique avec un risque hémorragique considéré comme intermédiaire ou élevé. Ainsi l'appréciation spécifique du risque hémorragique de la chirurgie du rachis n'est pas clairement identifiée.

Néanmoins le risque hémorragique est constant: les pertes sanguines sont très variables dans la littérature (26): de moins d'1L à 5L (28) selon le geste. Dans une étude rétrospective d'une cohorte de 4223 patients pour une ostéosynthèse du rachis lombaire, 16,7% des patients nécessitaient une transfusion sanguine au cours de la prise en charge. Dans une autre série d'ostéotomie et ostéosynthèse, les pertes sanguines moyennes étaient de 38,7+/-35,8 ml/kg(29). La chirurgie de scoliose a un saignement moyen de 32% du volume sanguin total calculé avec une grande variabilité (30). Enfin la chirurgie tumorale du rachis peut être très hémorragique, notamment pour les métastases des cancers du rein et de la thyroïde (saignement moyen retrouvé à 2 litres peropératoire), d'où des embolisations princeps qui sont parfois décidées avant la chirurgie. La chirurgie ouverte est beaucoup plus hémorragique que la chirurgie mini-invasive, de la kyphoplastie à l'ostéosynthèse percutanée. Les techniques mini-invasives se développent pour la stabilisation de foyers fracturaires liés à des métastases (31) et abaissent drastiquement le risque péri-opératoire, avec très peu de morbidité chirurgicale chez ces patients fragiles.

Il apparait aussi que les pertes sont plus importantes en cas de chirurgie avec mise en place de matériel et à ciel ouvert. 4 facteurs indépendants ont été identifiés comme prédictifs de transfusion dans une population de 230 patients bénéficiant d'une chirurgie thoraco-lombaire rachidienne programmée : âge supérieur à 50ans, hémoglobine inférieure à 12g/dl en pré-opératoire, arthrodèse supérieure à deux niveaux et une ostéotomie transpédiculaire.

1.4.3.1 AOD et chirurgie du rachis

Le risque iatrogène lié aux anticoagulants, du fait de la gravité potentielle d'un resaignement, doit toujours être pris en compte. La littérature concerne essentiellement l'incidence des complications hémorragiques à leur reprise post-opératoire ou si l'arrêt a été insuffisant. Des cas commencent à être publiés, mais ils mettent surtout en évidence le manque d'uniformité dans la gestion des AOD (arrêt et reprise).

Des cas d'hématomes spinaux post-opératoires, à la reprise de rivaroxaban ont été décrits. Une cohorte de 82 patients s'est intéressée spécifiquement à la chirurgie rachidienne sous AOD (avec 90% de rivaroxaban), et a permis de mettre en évidence plusieurs points (32):

- un arrêt pré-opératoire de l'AOD inférieur à 24h augmente significativement les événements hémorragiques péri-opératoires nécessitant une transfusion
- l'incidence de ces événements hémorragiques (définis comme un saignement per-opératoire non attendu selon le geste ou une complication post-opératoire hémorragique) tous schémas d'arrêt confondus est de 4,9%: hématurie macroscopique nécessitant une transfusion, hématome épidural et hématome sous cutané en regard du site opératoire nécessitant une évacuation chirurgicale.
- un relais avec de l'héparine ou une prise d'AAP concomitante (aspirine), est associé à une forte incidence d'événements hémorragiques
- une insuffisance rénale pré-opératoire était associée à une anémie post-opératoire
- le temps moyen d'arrêt de l'AOD était de 4,4 jours, et une analyse en sous-groupe ne montrait pas de complication hémorragique quand la dernière prise était à 3 ou 4 jours en pré-opératoire.
- la reprise moyenne post-opératoire était de 7,8 +/-5,3 jours quand il n'y avait pas d'évènement hémorragique, et 17,5+/- 4 jours quand il y en avait. Cela met en évidence des fenêtres très larges de reprise.
- les événements thromboemboliques postopératoires étaient de 4,9% (plus importants que le taux observé de 1% en chirurgie rachidienne), et tous les évènements étaient associés avec une reprise des AOD au delà de 72h.

Des « cases report » de chirurgie du rachis sous AOD ont été publiés mais concernent uniquement la chirurgie en urgence, pour des hématomes épiduraux spontanés ou traumatiques, apparus lors de la reprise de l'AOD au cours d'une hospitalisation ou sous AOD au long cours non arrêté. L'incidence de complications hémorragiques reste maximale pendant la demi-vie des AOD. Soit pour le dabigatran un risque maximale pendant les 11-17h de sa prise, pour le rivaroxaban 5-9h (11-13h pour les personnes âgées), et 8-15h pour l'apixaban.

Le premier cas de hémorétopéritoine post-opératoire (J+9) sous AOD a été décrit en 2017 chez un patient sous rivaroxaban (dernière prise J-3), par lésion des vaisseaux lors de la dissection pour l'abord lombaire d'ALIF (Arthrodeèse lombaire par voie antérieure)(33). Le rivaroxaban avait été repris à J3, et l'hématome a été diagnostiqué à J9.

1.4.3.2 AAP et chirurgie du rachis

Les études publiées concernent surtout l'aspirine car les recommandations actuelles plaident pour son maintien périopératoire.

Historiquement les chirurgiens opéraient les rachis avec arrêt de l'aspirine, de 7 à 10 jours avant le geste. Certaines méta-analyse américaines reprennent cette durée d'arrêt censée sécuriser l'hémostase chirurgicale (34) (35). Cependant des études récentes ont démontré l'absence d'association avec un risque surajouté en arrêtant 5 voire 3 jours avant.

Des études récentes avec groupe contrôle (36) (37) ont porté sur la sécurité du geste en chirurgie orthopédique dont le rachis, avec maintien de l'aspirine à dose minimale (75mg): les pertes hémorragiques n'étaient pas plus importantes, ni la durée de l'intervention, ni les transfusions. Un drainage par Redon pourrait être un peu plus important dans les suites opératoires. La réduction des événements thrombotiques en périopératoire est aussi un argument fort pour son maintien notamment en cas de risque thrombotique élevé (38).

L'incidence d'hématome épidural est similaire sous aspirine à celui décrit dans la littérature (0,2 à 1%). L'incidence des autres complications post-opératoires (brèche duraie, infection de site opératoire) ne diffèrent pas avec ou sans aspirine se basant sur 3 études de cohortes rétrospectives (37).

Une étude observationnelle en 2019 a mis en évidence une absence de complications hémorragiques surajoutées en maintenant les AAP (clopidogrel et aspirine) pour la chirurgie mini-invasive (MIS), sans lien avec une absence de morbidité péri-opératoire (39)

Le seul cas qui serait le plus à risque de maintien d'aspirine et qui n'a pas été étudié est la chirurgie intradurale.

1.4.4 Conséquences sur la gestion anesthésique

Les conséquences hémorragiques de la chirurgie du rachis posent clairement le problème de la gestion adaptée des AOD et des AAP durant la phase péri-opératoire.

Plusieurs facteurs de risques hémorragiques sont identifiés (Tableau 14):

Facteurs de risque liés au patient	<ul style="list-style-type: none"> Âge > 60 ans Classification ASA \geq 3 Sexe féminin Hématocrite préopératoire < 36 % Traitement par anticoagulant/antiagrégant
Facteurs de risque liés à la chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> Durée opératoire > 5 heures Nombre de vertèbres ostéosynthésées Étendue de l'ostéotomie Chirurgie ouverte versus chirurgie mini-invasive Chirurgie de métastases des tumeurs hypervascularisées (rein, thyroïde) Reprise chirurgicale Qualité de l'hémostase chirurgicale
Facteurs de risque liés à l'anesthésie	<ul style="list-style-type: none"> Posture avec compression abdominale Pression artérielle élevée Correction insuffisante des troubles de la coagulation liés au saignement Utilisation d'antifibrinolytique (acide tranexamique) Hypothermie

ASA : American Society of Anesthesiologists.

Tableau 14: Facteurs de risque de transfusion en chirurgie du rachis (26) (29) (40)

Il faudrait donc stratifier la chirurgie selon plusieurs paramètres :

- le niveau vertébral : cervical, thoracique, lombaire. Le niveau vertébral atteint aura des conséquences motrices et respiratoires d'autant plus qu'il est haut situé. Ainsi un hématome compressif cervical aura des répercussions majeures en raison des conséquences respiratoires.
- le nombre de niveaux à opérer : le risque de saignement est plus important à partir de plus de 2 niveaux opérés, et est proportionnel à ce nombre. A titre de comparaison en traumatologie le volume de perte attendu par niveau vertébral fracturé est de 250ml par vertèbre.
- le geste effectué: la mise en place de matériel (arthrodèse, ostéosynthèse) serait plus hémorragique qu'un geste sans (hernie discale)
- l'abord à ciel ouvert ou percutané/mini-invasif : ces derniers sont moins hémorragiques
- la localisation de la partie de la vertèbre à opérer : vertébrotomie et laminectomie sont plus hémorragiques qu'un abord discal
- la cure de cyphoscoliose qui est par définition une recalibration de l'axe rachidien donc touchant plusieurs niveaux sera un geste à risque hémorragique élevé

- la chirurgie médullaire comme les tumeurs bénignes (méningiome) ou malignes qui est à très haut risque hémorragique en raison de leur vascularisation et des conséquences du moindre saignement sur les lésions possibles en contact direct avec la moelle épinière: pronostic fonctionnel voire vital si la localisation est cervicale.

Concernant la reprise de l'anticoagulation curative, l'AOD sera repris secondairement. Le délai avant reprise des AOD ne fait pas consensus. A titre de comparaison, les AVK sont repris en moyenne à 3 semaines de la chirurgie, après relais d'héparine pour la chirurgie intracrânienne (très haut risque hémorragique).

Concernant les AAP, la morbidité péri-opératoire ne semble pas liée aux complications hémorragiques, contrairement aux AOD, mais plutôt aux décompensations de comorbidités préexistantes qui sont plus fréquentes dans la population étudiée en cas d'arrêt, notamment dans le cadre des stents actifs (thrombose de stent)(41).

1.5 Objectif de l'étude : Evaluation de la pratique des anesthésistes-réanimateurs concernant la gestion des AOD et AAP en chirurgie programmée du rachis, en France

Il n'y a pas de consensus sur le risque hémorragique en chirurgie rachidienne, ce qui amène des pratiques péri-opératoires hétérogènes.

Le but de cette étude est donc d'interroger tous les types de centres majeurs en France (CHG, CHRU, clinique privée, ESPIC) en ciblant les équipes pratiquant habituellement la chirurgie du rachis en programmé (appartenant à l'orthopédie ou à la neurochirurgie), à propos de leur gestion péri-opératoire des AOD et AAP.

Il s'agit de vérifier une homogénéité de prise en charge ou au contraire une hétérogénéité. L'idée est d'établir une « photographie » des pratiques des anesthésistes en fonction des différents gestes, ce qui nous renseignerait sur leur risque hémorragique.

L'objectif de cette thèse est d'étudier la gestion péri-opératoires des AOD et AAP en chirurgie programmée du rachis, en questionnant les anesthésistes-réanimateurs, en s'intéressant plus particulièrement aux délais d'arrêt et de reprise des traitements, aux dosages biologiques supplémentaires effectués, si certains facteurs de risques liés aux médicaments ou au patient modifient leur gestion, selon l'établissement et le secteur d'activité du MAR, et enfin si ces pratiques sont conformes aux recommandations du GIHP.

2 Matériels et méthode

2.1 Modèle de l'étude

Il s'agit d'une enquête descriptive transversale observationnelle avec réalisation d'un questionnaire, mis en ligne sur le site de l'Association Francophone des Anesthésistes-Réanimateurs en Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (AFARCOT) (<http://www.afarcot.org>) et d'un questionnaire identique adressé par email à différents services d'anesthésie-réanimation (par mailing-list ou aux membres personnellement) ayant une activité de chirurgie du rachis, en France.

2.2 Population de l'étude

La population cible est les anesthésistes-réanimateurs ayant une pratique de l'anesthésie en chirurgie du rachis adulte. L'objet de l'étude concerne la pratique de la gestion péri-opératoire des AOD et AAP en chirurgie du rachis programmée. En France, la chirurgie du rachis peut être pratiquée par des neurochirurgiens ou par des chirurgiens orthopédistes. Nous avons donc ciblé ces deux spécialités anesthésiques lors de la sélection des services à contacter.

L'AFARCOT est une association référente nationale pour l'anesthésie orthopédique en France. En diffusant le questionnaire sur son site, cela a permis de cibler spécifiquement les anesthésistes ayant une activité d'orthopédie.

Le questionnaire a aussi été envoyé à des services d'anesthésie avec une activité de chirurgie du rachis reconnus nationalement.

Pour les sélectionner, il a été utilisé le classement 2018 (dernière version au moment du recueil de données) de l'hebdomadaire Le Point qui référait tous les centres français reconnus en chirurgie du rachis incluant les DOM-TOM, ainsi qu'une population adulte. Les centres pédiatriques n'étaient pas retenus. Il s'agit d'un classement annuel des centres référents, avec une liste de services d'établissements publics (50 centres) et une liste pour les établissements privés (40 centres).

En choisissant ces deux vecteurs pour diffuser notre questionnaire, cela a permis de cibler tous les types d'établissements pour refléter l'ensemble des pratiques.

2.3 Questionnaire de l'étude

Le site de sondage en ligne SurveyMonkey a été utilisé pour avoir accès au questionnaire et le remplir en ligne, à partir d'un lien web adressé par email ou diffusé sur le site de l'AFARCOT.

Le questionnaire comporte trois parties : la première traite des données démographiques du participant, la deuxième étudie la gestion des AOD en péri-opératoire et la troisième s'occupe de la gestion des AAP.

Un court texte d'introduction permettait de situer le contexte avant d'accéder au questionnaire :

« La gestion péri-opératoire des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) et des Antiagrégants Plaquettaires (AAP) fait l'objet en France de propositions du GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire) en chirurgie programmée, émises respectivement en 2015 et 2018.

La chirurgie du rachis n'est pas clairement identifiée dans ces propositions car elle peut être considérée soit comme une chirurgie orthopédique lourde à risque hémorragique intermédiaire, soit apparentée à de la neurochirurgie à très haut risque hémorragique au même plan que la chirurgie intracrânienne, en raison de la localisation proche de la moelle épinière et de ses conséquences fonctionnelles.

Ce questionnaire a pour but d'évaluer vos pratiques habituelles en chirurgie réglée du rachis concernant la gestion de ces traitements. »

L'objectif de ce questionnaire est d'évaluer les pratiques professionnelles concernant la durée d'arrêt des AOD ou AAP avant une chirurgie du rachis programmée, et la date de leur reprise post-opératoire.

Le but secondaire est d'étudier en quoi les différentes équipes anesthésiques considéraient le risque hémorragique en chirurgie du rachis différemment selon leur secteur (neurochirurgie/orthopédie) et leur mode d'exercice (public/privé).

Dans cette enquête nous avons classé les pratiques selon :

- Les types pharmacologiques d'AOD utilisés: anti Xa ou anti IIa
- Les types pharmacologiques d'AAP utilisés : Aspirine, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrélor

2. 3. 1 Données démographiques

Le questionnaire est anonyme, mais la première partie traite des questions démographiques afin d'améliorer l'interprétation des résultats. Sont ainsi recueillis :

- La classe d'âge
- Le sexe
- Le type de poste occupé
- Le type d'établissement d'exercice
- Les secteurs exercés en anesthésie : neurochirurgie, orthopédie ou autre (à préciser)

2. 3. 2 Objet de l'étude

Les questions explorent dans quelles conditions les anesthésistes-réanimateurs géraient la prise d'un AOD ou d'un AAP chez un patient programmé pour une chirurgie du rachis chez l'adulte. Sont exclus la traumatologie rachidienne en urgence. Les variables étudiées sont :

- le nombre de jour d'arrêt de l'AOD ou de l'AAP avant la chirurgie du rachis
- le maintien possible d'un AAP sans stratégie d'arrêt selon le geste chirurgical
- l'impact de certains facteurs liés au patient, modifiant les durées d'arrêt d'un AOD ou AAP: insuffisance rénale chronique, pharmacocinétique de l'AOD à prendre en compte, interactions médicamenteuses avec les autres traitements habituels
- le délai effectif de la reprise de l'AOD ou de l'AAP en post-opératoire
- la stratification des différentes chirurgies rachidiennes selon leur risque hémorragique estimé et la différence de gestion des AOD/AAP selon: une chirurgie rachidienne percutanée ou par voie ouverte, le niveau rachidien, le nombre de niveaux opérés
- la réalisation d'un dosage biologique: taux plasmatique de l'AOD avant la chirurgie ou d'un test d'hémostase
- décision thérapeutique prise après avis au cours d'une concertation pluridisciplinaire (cardiologue, thrombologue, neurochirurgiens, anesthésistes-réanimateurs)
- l'existence d'un protocole de service de gestion des AOD/AAP en chirurgie programmée du rachis, et quelles spécialités étaient impliquées dans sa rédaction

2. 3.3 Questionnaire détaillé et méthode de réponse

Le questionnaire est en annexe 1.

Les questions sont à réponses fermées, avec obligation de répondre à la question pour répondre à la suivante. Il y a 5 questions à branchement conditionnel dans le questionnaire, il s'agit d'une question supplémentaire pour investiguer une réponse particulière à une question.

2. 4 Analyse statistique

L'étude est une enquête. Les résultats qualitatifs ont été analysés de manière descriptive et exprimés soit de façon absolue (en effectifs), soit de façon relative (en pourcentages). Des tableaux et figures (diagrammes en bâtons) ont été réalisés pour les illustrer.

Les intervalles de confiance du sondage ont été réalisés avec l'aide du logiciel du site Dcode.fr, et présentés en intervalle de confiance à 95%. Ils s'intéressaient aux proportions en pourcentage des effectifs obtenus. Ils ont été effectués pour mieux qualifier la qualité du sondage sur les questions les plus pertinentes, si seulement une partie des participants avaient répondu à cette question (selon le taux de réponses effectif).

Une sous-analyse a été réalisée avec les répondants travaillant uniquement en secteur de neurochirurgie ou en orthopédie, ainsi que sur les répondants travaillant soit dans un établissement privé ou public pour examiner si les résultats différaient en tendance sur les résultats généraux.

3 Résultats

3.1 Caractéristiques principales de la population étudiée

139 anesthésistes-réanimateurs ayant en charge l'anesthésie de patients opérés du rachis, en France, ont répondu au questionnaire en ligne, entre janvier 2019 et octobre 2019. Le recueil de données a duré 10 mois.

L'effectif comprenait 75 hommes (54%) et 64 femmes (46%).

La tranche d'âge la plus représentée était les 30-40 ans. En majorité la fonction occupée était praticien hospitalier titulaire, suivi des praticiens en clinique ou en établissement privé non lucratif. L'établissement où se pratiquait les interventions rachidiennes était un CHRU le plus souvent. Les médecins exerçaient pour un tiers (n= 47, 33,8%) dans un service de neuroanesthésie, 25,9% (n= 36) exerçait dans une équipe orthopédique et 40,29% (n=56) dans un service dit « autre ». En commentaire, il devait être précisé quel service. Les résultats des questions abordant les données démographiques sont présentés dans les tableaux 15 à 19:

Question 2 Votre tranche d'âge:

Choix	Réponses	
< 30 ans	3,60%	5
Entre 30 et 40 ans	41,73%	58
Entre 40 et 50 ans	25,90%	36
Entre 50 et 60 ans	12,23%	17
> 60ans	16,55%	23
Répondu		139
Non répondu		0

Tableau 15 : Réponses de la Question 2

Question 3 Vous êtes:

Choix	Réponses	
Interne	3,60%	5
Chef de clinique Assistant (CCA) ou Assistant spécialiste	8,63%	12
Praticien hospitalier Contractuel (PHC)	10,79%	15
Praticien Hospitalier Titulaire (PH)	43,17%	60
MCU-PH ou Professeur d'Université-Praticien Hospitalier (PU-PH)	2,88%	4
Anesthésiste-Réanimateur avec une activité libérale en clinique ou en hôpital privé	30,94%	43
Anesthésiste-Réanimateur avec une activité de remplacement	0,00%	0
Répondu		139
Non répondu		0

Tableau 16 Réponses de la Question 3

Question 4 Vous êtes anesthésiste-réanimateur: l'établissement où vous pratiquez ?

Choix	Réponses	
Dans un CHRU	49,64%	69
Dans un CHG (Centre Hospitalier Périphérique)	9,35%	13
Dans une clinique privée	29,50%	41
Dans un hôpital privé à but non lucratif	11,51%	16
	Répondu	139
	Non répondu	0

Tableau 17 Réponses de la Question 4

Question 5 Vous travaillez dans un service de:

Choix	Réponses	
Neurochirurgie	33,81%	47
Orthopédie	25,90%	36
Autre (veuillez préciser)	40,29%	56
	Répondu	139
	Non répondu	0

Tableau 18 : Réponses à la Question 5

AUTRE : Service où l'activité de rachis est exercée	N=56	%
Polyvalent	41	73,2%
Les 2 (neurochirurgie et orthopédie)	8	14,3%
ORL et rachis	2	3,5%
NRI, vasculaire et neurochirurgie	1	1,8%
Urgence	1	1,8%
Thoracique	1	1,8%
Mère-enfant	1	1,8%
Neurochirurgie et chirurgie cardiaque	1	1,8%

Tableau 19: Réponses détaillées de la réponse « autre service » à la Question 5

On remarque que la majorité des MAR répondant « autre » à la question 5 exercent au sein d'un bloc polyvalent (73,2%), avec entre autres, des neurochirurgiens et des orthopédistes, ou travaillent au sein d'un service avec des neurochirurgiens et des orthopédistes seulement (14,3%). Les autres réponses sont des cas plus rares où le rachis est exercé au sein d'une équipe mixte (1,8%): ORL/rachis, mère-enfant, NRI et vasculaire, thoracique et neurochirurgie/chirurgie cardiaque.

3-2 Concernant la gestion des AOD

La première partie portait sur l'arrêt pré-opératoire.

La question 6 montre que la majorité des MAR effectue la dernière prise d'anti-Xa à J-3 à 52,38% (n=66) avec une proportion non négligeable à J-5 (31,7% n= 40), puis en moindre proportion à J-4 (12,7% n=16) et à J-2 à (3,17% n= 4).

Pour les anti-IIa la majorité effectue la dernière prise à J-5 (70% n= 70), puis à J-4 (33,3% n=42), J-3 (10,32%, n= 13) et une personne le fait à un délai supérieur (0,79%) non estimé. 5 personnes ont choisi de renseigner le choix « autre ». Il s'agissait pour ces personnes de préciser individuellement:

- le répondant gérait les anti-Xa en se basant sur les délais d'arrêt des anti-IIa pour simplification
- 3 personnes arrêtaient le dabigatran à J-5 si ClCr 30-49ml/min ou J-4 si ClCr>49ml/min
- une dernière personne précisait que le J-5 du dabigatran dépendait si la chirurgie du rachis était majeure (sinon J-3 ou J-4 pour un risque modéré)

Question 6 Chez un patient sous AOD : Quand effectuez-vous la dernière prise d'AOD avant un geste chirurgical sur le rachis ? (ClCr> 30ml/min)

	DERNIÈRE PRISE J-1	DERNIÈRE PRISE J-2	DERNIÈRE PRISE J-3	DERNIÈRE PRISE J-4	DERNIÈRE PRISE J-5	AUTRE	TOTAL
Rivaroxaban /Apixaban/Edoxaban (anti-Xa)	0.00% 0	3.17% 4	52.38% 66	12.70% 16	31.75% 40	0.00% 0	126
Dabigatran (anti-IIa)	0.00% 0	0.00% 0	10.32% 13	33.33% 42	55.56% 70	0.79% 1	126

Autre (veuillez précisez) : 5

Répondu 126

Non Répondu 13

Tableau 20: Réponses de la Question 6

Dernière prise	J-1	J-2	J-3	J-4	J-5	Autre
Anti Xa	[N]95% [0, 3] [%]95% [0%, 2.4%]	[N]95% [0.1, 7.9] [%]95% [0.1%, 6.2%]	[N]95% [55, 77] [%]95% [43.7%, 61.1%]	[N]95% [8.7, 23.3] [%]95% [6.9%, 18.5%]	[N]95% [29.8, 50.2] [%]95% [23.6%, 39.9%]	[N]95% [0, 3] [%]95% [0%, 2.4%]
Anti IIa	[N]95% [0, 3] [%]95% [0%, 2.4%]	[N]95% [0, 3] [%]95% [0%, 2.4%]	[N]95% [6.3, 19.6] [%]95% [5%, 15.6%]	[N]95% [31.6, 52.3] [%]95% [25.1%, 41.5%]	[N]95% [59, 80.9] [%]95% [46.8%, 64.2%]	[N]95% [0, 2.9] [%]95% [0%, 2.3%]

Tableau 21: Résultats de la question 6 sous forme d'intervalle de confiance à 95% de proportion

13 personnes ont arrêté le questionnaire à la question 6, soit un effectif de 126 répondants à partir de la question 6. En conséquence, des intervalles de confiance à 95% des pourcentages permettent de représenter quelles seraient les proportions si on avait la population virtuelle dont l'échantillon est issu : pour les anti-Xa la prise à J-3 a une valeur de [N]95% [55.0 , 76.9] [%]95% [43.6% , 61.1%], et la dernière prise à J-5 pour les anti-IIa est [N]95% [59.0, 80.9] [%]95% [46.8% , 64.2%]

Une analyse supplémentaire de cette question a été réalisée sur les anesthésistes selon qu'ils soient en secteur strictement orthopédique (n= 38) ou neurochirurgical (n= 44) et d'autre part sur les anesthésistes exerçant en établissement public (n=76) ou privé (n=50) :

Question 6 : Dernière prise AOD	J-5	J-4	J-3	J-2	Total
NEUROCHIRURGIE					
Anti-Xa	21	4	17	2	44
Anti-IIa	28	12	4	0	44
ORTHOPEDIE					
Anti-Xa	7	5	25	1	38
Anti-IIa	20	14	4	0	38
PRIVE					
Anti-Xa	13	6	28	3	50
Anti-IIa	24	17	9	0	50
PUBLIC					
Anti-Xa	27	10	38	1	76
Anti-IIa	47	25	4	0	76

Tableau 22 Réponses à la question 6 en fonction du centre public/privé et de l'équipe orthopédie/neurochirurgie

Il apparaît qu'en secteur neurochirurgical les anesthésistes feraient une dernière prise d'anti-Xa en majorité à J-5 (n= 21/44 47%) alors qu'en orthopédie on aurait une tendance à faire plus tôt à J-3 (n= 25/38 65%). Pas de franche différence pour les anti-IIa (J-5 à 63% et 52% respectivement).

Concernant le lieu d'exercice, il y aurait une tendance à arrêter plus précocement les anti-IIa dans le public : à 61% J-5 (n=47) versus 48% à J-5 dans le privé, où ils effectueraient des délais d'arrêt moins longs à J-4, J-3 (52% n= 26 en privé les deux confondus contre 38% n= 29 en public).

Concernant la question 7 : en cas de clairance entre 15 et 30ml/min pour les anti-Xa, 32,54% des sondés ne modifient pas la stratégie d'arrêt (en accord avec les propositions du GIHP). 12,70% ajoutent un jour d'arrêt en plus, 15,87% ajoutent 2 jours supplémentaires, 2,38% ajoutent 4 en plus et 23,02% ajoutent 5 jours d'arrêt.

Les 23% qui ajoutent 5 jours supplémentaires d'arrêt ont probablement mal compris la question et probablement font 5 jours d'arrêt en tout soit 2 jours supplémentaires.

La réponse « autre » est précisée par 11 personnes : ils précisent qu'ils font un contrôle sérique (n=6), ou que l'AOD n'est généralement pas prescrit dans ce contexte (n=5).

Q7- Si la clairance est comprise entre 15 et 30ml/min: combien de jours supplémentaires d'arrêt prévoyez-vous pour les anti-Xa?

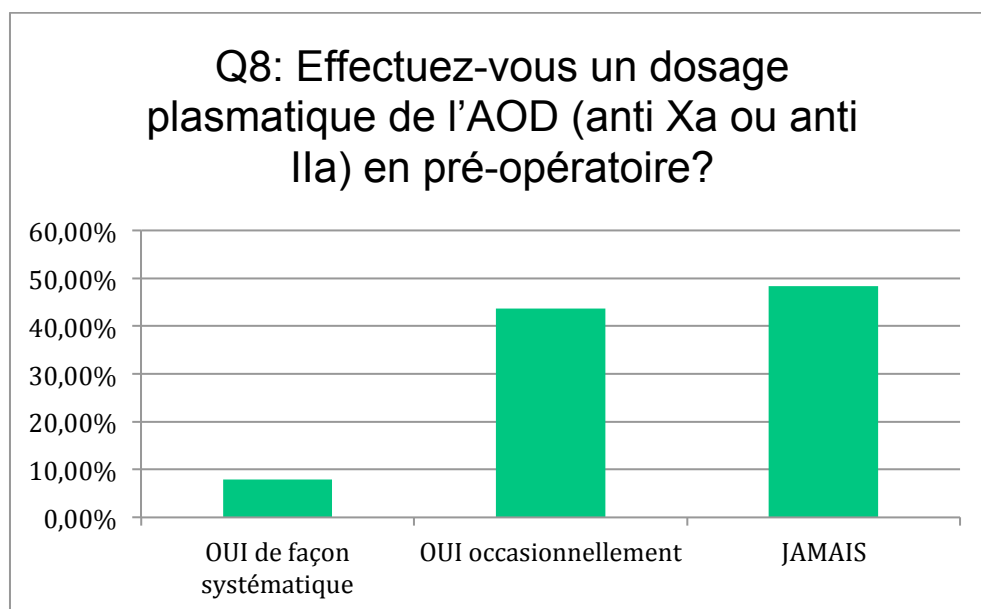
	PAS DE JOUR SUPPLÉMENTAIRE D'ARRÊT	1	2	3	4	5	AUTRE	TOTAL
Rivaroxaban /Apixaban/Edoxaban (anti-Xa)	32.54% 41	12.70% 16	15.87% 20	2.38% 3	4.76% 6	23.02% 29	8.73% 11	126

Répondu 126

Non répondu 13

Tableau 23: Réponses à la Question 7

A propos de la question 8 et du dosage pré-opératoire de l'AOD : il ressort que 48,41% (n= 61) des sondés ne font jamais de dosage pré-opératoire, 43,65% (n=55) en font un occasionnellement et 7,94% (n= 10) le font systématiquement.



Répondu 126

Non répondu 13

Figure 11 : Diagramme en bâton des réponses à la Question 8

De la même façon que la question 6, des intervalles de confiance à 95% de proportion sur les pourcentages ont été réalisés pour représenter la population dont est issu l'échantillon :

Oui de façon systématique	[N]95%[4 , 15.9] [%]95%[3.2% , 12.6%]
Oui occasionnellement	[N]95%[44 , 65.9] [%]95%[34.9% , 52.3%]
Jamais	[N]95%[50 , 71.9][%]95%[39.6% , 57.1%]

Tableau 24: Résultats de la question 8 sous forme d'intervalle de confiance à 95% de proportion

Question 8	JAMAIS	OUI occasionnel	OUI systématique	Total
Dosage AOD?				
Neurochirurgie	18	18	8	44
Orthopédie	15	21	2	38
PRIVE	36	13	1	50
PUBLIQUE	25	42	9	76

Tableau 25 Réponses à la Question 8 en fonction du centre public/privé et de l'équipe orthopédie/neurochirurgie

Une analyse supplémentaire sur les secteurs orthopédie/neurochirurgie et l'établissement privé/public a été réalisée. Il n'existe pas de franche différence, hormis une tendance du secteur privé à faire moins de dosage pré-opératoire (n=36/50 72%) alors que le public répond plus souvent Oui (occasionnellement ou systématique) n= 51/76 soit 67%)

La question 9 demandait aux 55 sondés ayant répondu « Oui occasionnellement » de préciser la raison: il s'avère que l'insuffisance rénale chronique (ClCr <60ml/min) en est la première raison à 80%, puis l'âge >75ans à 36,36%, l'insuffisance hépatique légère ou modérée à 20%, les interactions médicamenteuses à 20%, et les poids extrêmes à 14,55%.

20 personnes ont répondu une autre raison :

- chirurgie en semi-urgence ou inférieure aux délais habituelles n= 7.
- en cas de ClCr <30ml/min n= 6
- selon le collègue anesthésiste n=2
- selon l'observance du patient ou l'interrogatoire non fiable : n= 2
- si la chirurgie est à très haut risque hémorragique : n= 1
- s'il s'agit du rivaroxaban : n= 1
- en cas d'origine asiatique : n= 1

Question9- Si oui occasionnellement: les raisons?

Choix	Réponses	
Age extrême (>75ans)	36,36%	20
Poids extrême (>60kg, >100kg)	14,55%	8
Insuffisance rénale chronique (clairance<60ml/min)	80,00%	44
Insuffisance hépatique légère ou modérée (Cirrhose Child-Pugh A ou B)	20,00%	11
Intéactions médicamenteuses à risque de surdosage	20,00%	11
Autre	36,36%	20
	Répondu	55
	Non répondu	84

Tableau 26: Réponses à la Question 9

Si les sondés avaient répondu « Intéactions médicamenteuses », la question 10 explorait lesquelles. Sur les 11 sondés, 10 ont répondu à cette question subsidiaire :

Question10- Si OUI en raison des intéactions médicamenteuses, veuillez précisez lesquelles:

ANSWER CHOICES	RESPONSES	
Médicaments en compétition avec la Glycoprotéine-P (P-gp) : Amiodarone, Digoxine, Ciclosporine, Tacrolimus	40.00%	4
Inhibiteurs de la P-gp et du CYP3A4 : Vérapamil, Diltiazem, Atorvastatine, Clarithromycine, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase	50.00%	5
Inducteurs de la P-gp et du CYP3A4 : Anti-épileptiques, Rifampicine	60.00%	6
ISRS (Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine)	10.00%	1
IRSNA (Inhibiteur de Recapture de la Sétontonine et de la Noradrénaline) : Duloxétine (CYMBALTA), Venlafaxine (EFFEXOR)	0.00%	0
AINS	20.00%	2
Autre (veuillez préciser)	10.00%	1
Total Respondents: 10		

Tableau 27: Réponses à la question 10

Les intéactions médicamenteuses qui sont les plus à même de demander un dosage pré-opératoire serait les inhibiteurs ou inducteurs de CYP 3A4 et de la P-gp, et à l'inverse pas d'influence des IRS, IRSNa et AINS pourtant décrits dans la littérature. La seule réponse « autre » précisait de la part du sondé la thérapie antirétrovirale. On voit que ce sont essentiellement les inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 qui sont les intéactions médicamenteuses qui feraient modifier les délais habituels d'arrêt des AOD.

La question 11 portait sur la pertinence ou non de réaliser un bilan d'hémostase pré-opératoire: TP, TCA, plaquettes, fibrinogène.

Il s'avère que la répartition est plutôt en faveur d'une absence de bilan systématique pour les 4 items à 55,37%, 56,2%, 77,69% et 52,07% mais il s'agit d'une courte majorité. Les 4 réponses « autres » précisaient que les plaquettes faisaient parties du bilan pré-opératoire concernant cette chirurgie mais sans lien avec l'AOD.

Question 11 :Réalisez-vous une exploration standard de l'hémostase en pré-opératoire chez un patient sous AOD, après arrêt de son traitement

	OUI		NON		Total
TP	44,63%	54	55,37%	67	121
TCA	43,80%	53	56,20%	68	121
Fibrinogène	22,31%	27	77,69%	94	121
Plaquettes	47,93%	58	52,07%	63	121
Autre (veuillez préciser)					4
			Répondu		121
			Non Répondu		18

Tableau 28: Réponse à la Question 11

Les réponses en sous-analyse, selon le type d'établissements privé/public, ne retrouvent pas de différence de pratique. Concernant les secteurs neurochirurgie/orthopédie, il apparaît une tendance à faire moins de bilan d'hémostase dans les équipes d'orthopédie:

Question 11 Hémostase pré-opératoire?

	TP/TCA OUI	Plaquettes OUI
NCH	52% (n=23/44)	50% (n=22/44)
ORTHO	36% (n=14/38)	36% (n=14/38)

Tableau 29: Réponse à la Question 11 selon l'équipe neurochirurgie/orthopédie

A propos de la reprise post-opératoire des AOD, les délais sont explorés dans la question 12: les réponses sont très hétérogènes.

Pour les anti-Xa la majorité (26,45%) ne sait pas à partir de quel jour ils sont repris en post-opératoire. A 19,83% la reprise à J+3 serait la plus fréquente.

Pour les ant-IIa la répartition est équivalente, avec respectivement 26, 45% pour la réponse « ne sait pas » et 19,01% pour J+3.

Pour la réponse « autres » il est spécifié le plus souvent que c'était le chirurgien qui gérait la reprise, et plus précisément:

- En fonction des redons n= 1
- Après J7 n= 1
- entre J0 et J15 selon le risque d'hématome post-opératoire n= 2
- J10= 1
- J15= 1
- J21 n= 1
- Relais fait avec le médecin traitant ou géré après sortie d'hospitalisation n= 2
- A la sortie n= 1

Question 12- En moyenne la reprise effective de ces traitements en post-opératoire est de: (nombre de jour post-opératoire: J+)

	1	2	3	4	5	6	7	NE SAIT PAS	AUTRE	TOTAL
Rivaroxaban / Apixaban/ Edoxaban	4.96% 6	9.92% 12	19.83% 24	3.31% 4	10.74% 13	1.65% 2	7.44% 9	26.45% 32	15.70% 19	121
Dabigatran	3.31% 4	9.92% 12	19.01% 23	4.13% 5	10.74% 13	1.65% 2	8.26% 10	26.45% 32	16.53% 20	121

Tableau 30: Réponses à la question 12

A ce propos, la question 13 demandait qui était la personne qui gérait cette reprise : à 71,9% il s'agissait des chirurgiens et des anesthésistes en décision commune, à 25.62% par les chirurgiens seuls, à 3,31% par les anesthésistes seuls, et selon un référentiel de pratique uniforme du service à 4,13%.

4 réponses « autre » correspondait à : par le médecin d'hospitalisation (n=1), par le médecin d'hospitalisation et le chirurgien conjointement (n=1), par le rééducateur ou le médecin généraliste (n=1) et enfin par le cardiologue (n=1).

Q13- Dans votre service, la reprise post-opératoire des AOD est décidée par :

Choix	Réponse	
Les chirurgiens seuls	25,62%	31
Les anesthésistes-réanimateurs seuls	3,31%	4
Conjointement par les chirurgiens et les anesthésistes-réanimateurs au cas pas cas	71,90%	87
Selon un référentiel de votre service de gestion péri-opératoire des AOD	4,13%	5
Autre (veuillez préciser)	3,31%	4
Répondu		121
Non répondu		18

Tableau 31: Réponses à la Question 13

La question 14 explorait la présence d'un protocole de service de gestion des AOD en péri-opératoire : la majorité des sondés n'en n'utilisait pas (52,89%), 36,36% en avaient un rédigé, et 10,74% en avaient un en cours de rédaction.

Question 14- Avez-vous un protocole dans votre service concernant la gestion péri-opératoire des AOD?

Choix	Réponses	
OUI	36,36%	44
NON	52,89%	64
En cours de rédaction	10,74%	13
Répondu		121
Non répondu		18

Tableau 32: Réponses à la question 14

La question 15 portait sur le protocole de service sur la gestion des AOD et s'il reprenait les propositions du GIHP : elle concernait donc les 44 personnes ayant répondu « Oui » à la présence d'un protocole de service sur la gestion des AOD à la question 14. A 90,7% celui-ci semblait conforme aux propositions du GIHP de 2015.

Question 15- Si OUI: ce protocole suit-il les propositions émises par le GIHP en 2015?

Choix	Réponse
OUI	90,70% 39
NON	4,65% 2
Si non, en quoi lui diffère t-il?	4,65% 2
Répondu	43
Non répondu	96

Tableau 33: Réponses à la question 15

Les 2 réponses « non », en quoi lui diffère-t-il correspondait à des réponses « ne sait pas » et aux propositions 2017 du GIHP sur les AAP (donc hors de notre propos).

3.3 Concernant la gestion des AAP

Dans la dernière partie du questionnaire, la question 16 évaluait si les sondés avaient l'habitude de maintenir l'aspirine en chirurgie du rachis. Seulement 103 des 139 personnes initiales ont poursuivi le sondage à partir de cette partie. Il ressort que l'aspirine est maintenue dans 72,82% des cas en cas de prévention secondaire, et seulement 11,65% en cas de prévention primaire.

Question 16- Dans quelles circonstances maintenez-vous une AAP en monothérapie par aspirine dans la chirurgie du rachis?

Choix	Réponses
Maintien systématique pour tous les patients sous aspirine	11,65% 12
AAP en prévention secondaire (prévention cardiovasculaire, AOM, AVC/AIT)	72,82% 75
Autre (veuillez préciser)	22,33% 23
Répondu	103
Non répondu	36

Tableau 34: Réponses à la Question 16

La réponse « autre » à 22,33% reflétait des pratiques qui sont hétérogènes, à savoir :

- un maintien en cas de prévention secondaire mais en cas de risque élevé de complication ischémique, dont stent coronaire actif <1an, ou stent actif sans durée, remplacement valvulaire biologique, IDM ou AVC récent (n= 8)
- 2 notaient que l'arrêt était toujours demandé par le chirurgien
- 5 les arrêtaient systématiquement quelque soit le degré de prévention
- selon la chirurgie : l'aspirine est arrêtée pour la chirurgie mini-invasive (n=3), ou geste à type d'hernie discale lombaire, de canal lombaire étroit sur 1 ou 2 niveaux (n=2)
- selon avis cardiologique (n=1)

La question 17 interrogeait la posologie maximale d'aspirine à laquelle on pouvait autoriser le geste : 57,28% pour 75mg, 21,36% pour 100mg, 13,59% pour 160mg et 4,85% à 300mg.

Q17- En cas de chirurgie sous aspirine, quelle posologie maximale autorisez-vous?

Choix	Réponses	
75mg	57,28%	59
100mg	21,36%	22
160mg	13,59%	14
300mg	4,85%	5
Autre (veuillez préciser)	2,91%	3
	Répondu	103
	Non répondu	36

Tableau 35: Réponses à la Question 17

Les 3 réponses « autres » étaient :

- pas de lien avec la posologie n=1
- l'aspirine n'est jamais maintenue n=2

Sous-analyse en fonction des secteurs neurochirurgie/orthopédie et public/privé:

Question 17 Posologie Aspirine						
mg	75	100	160	300	Autre	Total
Neurochirurgie	29	4	3	2	2	40
Orthopédie	10	10	5	1	1	27
PRIVE	21	11	5	2	0	39
PUBLIQUE	38	11	9	3	3	64

Tableau 36: Réponses à la Question 17 en fonction du centre public/privé et de l'équipe orthopédie/neurochirurgie

La sous-analyse trouvait une tendance en secteur neurochirurgie à limiter le maintien de l'aspirine à posologie maximale à 75mg (n= 29/40 72%) tandis qu'en orthopédie la posologie 100mg était admise plus souvent (n=10/27 pour 100mg, 37%) versus n= 10/27 37% pour 75mg.

Idem en secteur privé, on maintenait 100mg plus facilement (n=11/39 28%) contre n=11/64 soit 17% en public.

La question 18 essayait de catégoriser les différents types de chirurgies rachidiennes selon leur risque hémorragique: modalités d'arrêt des AAP selon un risque hémorragique élevé ou très élevé, ou maintien des AAP si risque considéré comme modéré.

Il apparaît que les gestes sous aspirine effectués en pratique sont: la hernie discale cervicale ou lombo-dorsale (82,52%), l'ostéosynthèse percutanée (71,84%), l'ostéosynthèse/arthrodèse dorsolombaire ou cervicale (60,19% et 48,54%), la laminectomie dorsale/lombaire (62,14%) cervicale (49,51%) sur 1 ou 2 niveaux et idem pour un nombre de niveaux > ou égal à 3 : 46,6% et 35,92%.

Q18- Dans votre service, certains des gestes suivants sont-ils considérés comme non réalisables sous aspirine en raison du risque hémorragique?

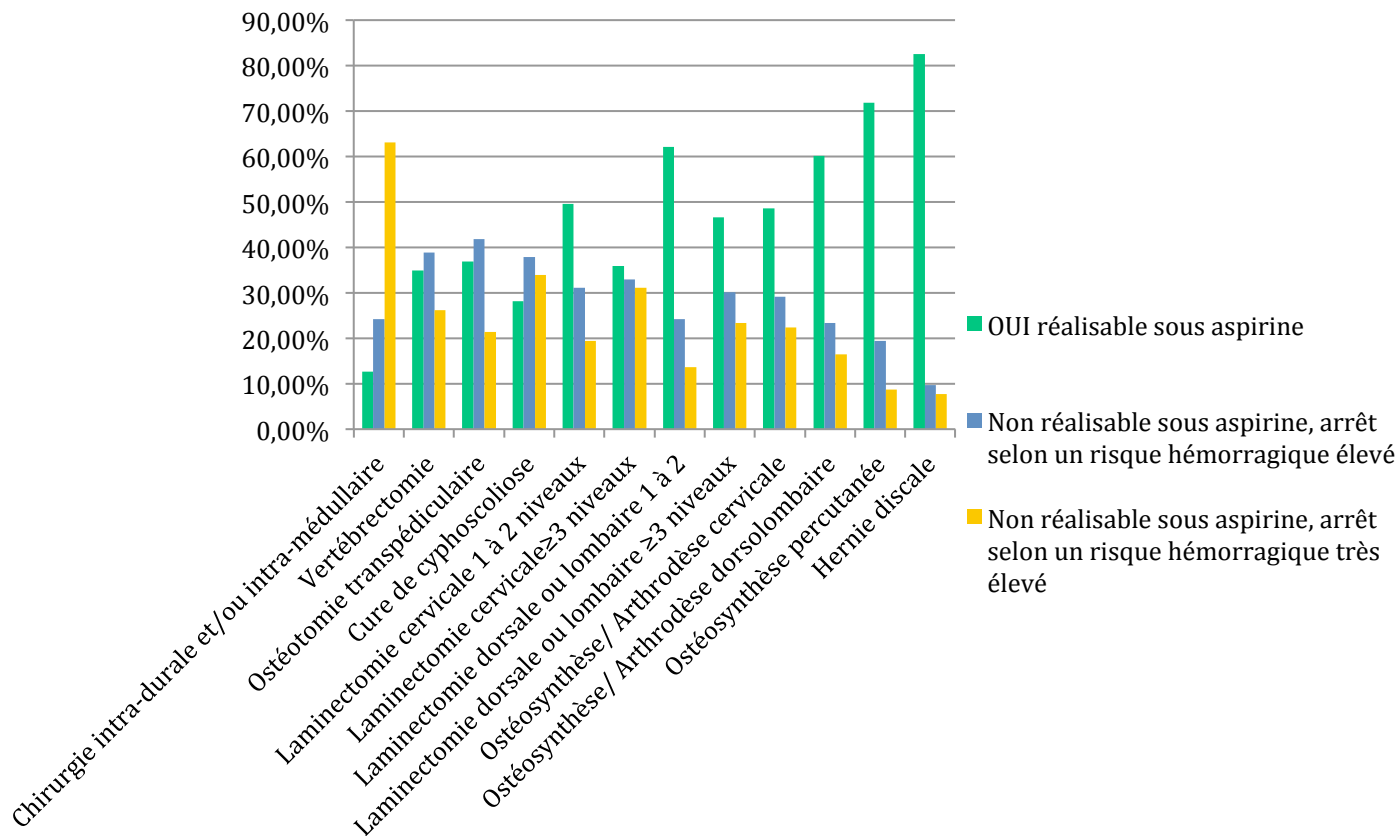


Figure 12: Diagramme en bâton, réponses à la Question 18

La chirurgie intradurale ou intramédullaire est la seule à se détacher comme la chirurgie à risque hémorragique très élevé (63,11%) non réalisable sous aspirine avec le délai d'arrêt le plus long.

3 gestes étaient considérés comme des risques hémorragiques élevés à une courte majorité: la vertébroectomie (38,83%), l'ostéotomie transpédiculaire (41,75%) et la cure de cyphoscoliose (37,86%). Néanmoins, respectivement 34,9%, 36,8% et 28,1% des sondés maintenaient l'aspirine pour ces gestes.

	OUI RÉALISABLE SOUS ASPIRINE	NON RÉALISABLE SOUS ASPIRINE, ARRÊT SELON UN RISQUE HÉMORRAGIQUE ÉLEVÉ	NON RÉALISABLE SOUS ASPIRINE, ARRÊT SELON UN RISQUE HÉMORRAGIQUE TRÈS ÉLEVÉ	TOTAL
Chirurgie intradurale et/ou intramédullaire	12.62% 13	24.27% 25	63.11% 65	103
Vertébroectomie	34.95% 36	38.83% 40	26.21% 27	103
Ostéotomie transpédiculaire	36.89% 38	41.75% 43	21.36% 22	103
Cure de cyphoscoliose	28.16% 29	37.86% 39	33.98% 35	103
Laminectomie cervicale 1 à 2 niveaux	49.51% 51	31.07% 32	19.42% 20	103
Laminectomie cervicale ≥3 niveaux	35.92% 37	33.01% 34	31.07% 32	103
Laminectomie dorsale ou lombaire 1 à 2 niveaux	62.14% 64	24.27% 25	13.59% 14	103
Laminectomie dorsale ou lombaire ≥3 niveaux	46.60% 48	30.10% 31	23.30% 24	103
Ostéosynthèse/ Arthrodèse cervicale	48.54% 50	29.13% 30	22.33% 23	103
Ostéosynthèse/ Arthrodèse dorsolombaire	60.19% 62	23.30% 24	16.50% 17	103
Ostéosynthèse percutanée	71.84% 74	19.42% 20	8.74% 9	103
Hernie discale	82.52% 85	9.71% 10	7.77% 8	103

Répondu 103

Non répondu 36

Tableau 37: Réponses à la Question 18

La question 19 évaluait la décision de reprise des AAP : à 66,02% elle était décidée conjointement par le chirurgien et l'anesthésiste, à 17,48% par les chirurgiens seuls et à 15,53% par les anesthésistes seuls. 2 sondés avaient un référentiel de service.

Les 3 réponses « autres » correspondaient à une reprise décidée par le médecin d'hospitalisation, selon les recommandations du GIHP 2018 (mais celui-ci ne précisait pas la date de reprise), et un sondé précisait que cela dépendait de la pathologie traitée par AAP.

Q19- Dans votre service, la reprise post-opératoire des AAP est décidée par :

Choix	Réponses	
Les chirurgiens seuls	17,48%	18
Les anesthésistes-réanimateurs seuls	15,53%	16
Conjointement par les chirurgiens et les anesthésistes-réanimateurs au cas par cas	66,02%	68
Selon un référentiel de votre service de gestion péri-opératoire des AAP	1,94%	2
Autre (veuillez préciser)	2,91%	3
	Répondu	103
	Non répondu	36

Tableau 38: Réponses à la Question 19

La question 20 évaluait à partir de quel jour post-opératoire en moyenne pouvait-on reprendre l'AAP: le résultat majoritaire pour l'aspirine est la reprise à J1 (30,1%), et J5 pour le clopidogrel (21,36%), pour le ticagrelor (14,56%) et pour le prasugrel (16,5%). A noter qu'une majorité ne connaît pas le délai de reprise pour ces 2 derniers (40,78% et 39,81%)

Question 20 : En moyenne la reprise effective des AAP en post-opératoire de chirurgie du rachis est de : (en jours)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	NE SAIT PAS	AUTRE
Aspirine	30.10% 31	16.50% 17	18.45% 19	2.91% 3	10.68% 11	0.00% 0	0.97% 1	0.00% 0	0.00% 0	0.00% 0	14.56% 15	5.83% 6
Clopidogrel	1.94% 2	4.85% 5	10.68% 11	3.88% 4	21.36% 22	3.88% 4	13.59% 14	1.94% 2	0.00% 0	7.77% 8	23.30% 24	6.80% 7
Ticagrelor	0.97% 1	2.91% 3	4.85% 5	2.91% 3	14.56% 15	2.91% 3	12.62% 13	0.97% 1	0.00% 0	4.85% 5	40.78% 42	11.65% 12
Prasugrel	0.97% 1	1.94% 2	4.85% 5	2.91% 3	16.50% 17	1.94% 2	11.65% 12	0.97% 1	0.00% 0	5.83% 6	39.81% 41	12.62% 13

Répondu 103

Non répondu 36

Tableau 39: Réponses à la question 20

Parmi les réponses « autres », il y avait: l'avis du cardiologue, à partir de J+10, à l'ablation des Redons, une sortie précoce avant la reprise des AAP et décision selon le chirurgien seul.

La question 21 portait sur l'existence d'un protocole de service de reprise des AAP. A la différence des AOD, en majorité (70,9%) il n'existe pas de protocole de gestion des AAP dans le service des sondés.

Question 21- Avez-vous un protocole dans votre service concernant la gestion péri-opératoire des AAP?

Choix	Réponses	
OUI	17,48%	18
NON	70,87%	73
En cours de rédaction	11,65%	12
	Répondu	103
	Non répondu	36

Tableau 40: Réponses à la Question 21

La question 22 demandait s'il suivait les propositions du GIHP. Sur les 18 réponses « OUI » à la question 21, il lui était conforme à 88,89% (n=16). Il lui différait pour une seule réponse « autre » qui précisait que le délai de reprise n'était pas défini dans leur protocole.

Question 22- Si OUI : ce protocole suit-il les propositions émises par le GIHP en 2018?

Choix	Réponses	
OUI	88,89%	16
NON	11,11%	2
Si non en quoi lui diffère t-il? (veuillez préciser)	5,56%	1
	Répondu	18
	Non répondu	121

Tableau 41: Réponses à la question 22

4 Discussion

Dans cette enquête descriptive transversale observationnelle, concernant les pratiques habituelles des anesthésistes en chirurgie du rachis, la gestion péri-opératoire des AOD et AAP était analysée. L'objectif était de réaliser une photographie des pratiques en les comparant aux recommandations émises par le GIHP, et d'appréhender dans le même temps la perception du risque hémorragique par les MAR en chirurgie rachidienne.

139 personnes ont répondu à ce questionnaire. Nous voulions être le plus représentatif possible en sondant un maximum de centres tant publics que privés.

Les effectifs démographiques étaient les suivants: 54% d'hommes, 46% de femmes, et une majorité à 66% dans la tranche d'âge 30-50ans, 28,8% avaient plus de 50ans. La chirurgie du rachis est présente aussi bien dans les établissements publiques que privés, nos données en sont un certain reflet: 49,6% travaillant en CHRU, les établissements privés occupent au total 41% des sondés (ESPIC et cliniques privées).

A titre de comparaison, le CNG a émis des données démographiques en 2016 (42): sur 11278 anesthésistes-réanimateurs en activité, 36,2% sont des femmes (24,5% en libéral, 44% à l'hôpital public), 57,7% exercent en tant que salariés hospitaliers, 34,4% en libéral, et 5,3% ont une activité mixte. Concernant l'âge moyen il est de 52,6ans pour les hospitaliers. Il n'existe aucune données sur les effectifs travaillant dans un secteur en anesthésie en particulier, donc nous n'avons aucunes données pour comparer en secteur de neurochirurgie/orthopédie.

Il semble que nous ayons une proportion un peu plus importante de femmes, avec une population plus jeune et travaillant plus dans le privé (41% de nos sondés contre une proportion à 34,4% calculé en 2016) par rapport à la démographie générale des anesthésistes-réanimateurs.

La répartition des secteurs où travaillaient les sondés était la suivante: 33,8% dans un secteur de neurochirurgie, 40,29% en orthopédie, et les 25,9% restants était un secteur dit « autre ». Dans cette proportion 14,3% des sondés totaux travaillaient dans un secteur mixte des 2 spécialités, les autres étaient des services composés de 2 spécialités dont la neurochirurgie : ORL et rachis, chirurgie cardiaque et neurochirurgie, NRI et neurochirurgie. Cela pourrait refléter une pratique de la chirurgie du rachis dans des secteurs très variés d'activité.

Dans cette étude il s'agissait d'analyser s'il y avait un consensus ou au contraire une hétérogénéité de pratiques, et quels étaient les facteurs pouvant influencer sur la gestion péri-opératoire des traitements à risque hémorragique (AOD et AAP). Le but secondaire était d'évaluer le risque hémorragique en chirurgie du rachis par les anesthésistes-réanimateurs, notamment en fonction des différentes procédures.

Concernant les AOD, les résultats sont hétérogènes malgré des propositions consensuelles du GIHP. La moitié (52,38%) des sondés effectuent une dernière prise d'anti-Xa à J-3 (risque hémorragique élevé), un tiers des sondés (31,7%) à J-5 (très haut risque hémorragique), enfin une proportion non négligeable les arrête à J-2 (3,1%) ou J-4 (12,7%). Soit une proportion de 15% des sondés qui sont hors des recommandations d'experts.

Pour les anti-IIa l'arrêt pré-opératoire fait plus consensus avec les recommandations du GIHP: 55,6% de dernière prise à J-5 et 33,3% à J-4. Une proportion de 10,3% des sondés ne suivent pas les recommandations d'expert en assurant une dernière prise à J-3. Notre questionnaire explorait ce délai pour une ClCr>30ml/min identique pour les anti-Xa et anti-IIa, seulement le GIHP propose un seuil d'adaptation pour une clairance 30-49ml/min avec un arrêt à J-5 et J-4 pour >50ml/min, ce qui n'apparaissait pas dans le sondage et a pu influencer la répartition des réponses. Une petite majorité effectuait une période d'arrêt plus longue à J-5.

LE GIHP recommande de ne pas doser les AOD en pré-opératoire en chirurgie programmée sauf cas particuliers (très haut risque hémorragique) ou une accumulation ou une élimination prolongée est suspectée. Les résultats de notre enquête reflètent le caractère assez fréquent de telles situations dans la pratique en chirurgie du rachis puisque 43,6% des sondés sont amenés à réaliser des dosages occasionnellement pour ces motifs.

Il n'y a que 8% des sondés qui ne suivent pas les recommandations en réalisant un dosage systématiquement. Ces résultats reflètent donc le caractère fréquent de ces situations exceptionnelles en chirurgie du rachis. Les raisons invoquées pour ce dosage sont les facteurs de variation de la demi-vie d'élimination des AOD, connus dans la littérature (âge 36,4% et poids extrêmes 14,5%, l'insuffisance rénale inférieure au stade II MRC à 80%, l'insuffisance hépatique à 20% et les interactions médicamenteuses à 20%). Le dosage de l'hémostase pré-opératoire est répartie de moitié à 47,9% de façon systématique et de l'autre moitié à 55,4% par une absence de dosage. Un tel clivage montre qu'il reste un travail énorme à faire sur la rationalisation des examens préopératoires.

En second point, concernant les AAP, les propositions du GIHP préconisent le maintien de l'aspirine en prévention secondaire, pour les gestes à risque hémorragique intermédiaire (procédures réalisables sous aspirine seule), et son arrêt pour ceux à risque hémorragique élevé (procédures non réalisables sous aspirine seule), comme de nombreux actes de neurochirurgie intracrânienne.

72,8% des sondés maintiennent l'aspirine en prévention secondaire en chirurgie rachidienne. Ce chiffre semble indiquer que le risque hémorragique de cette chirurgie ne semble pas s'apparenter à celui de la neurochirurgie intracrânienne pour la majorité des sondés malgré la proximité de la moelle épinière.

Ce que l'on peut aussi déduire de ces réponses c'est que la chirurgie du rachis sous aspirine (en prévention secondaire) apparaît suivre les recommandations, et sa gestion n'apparaît pas être à la demande du chirurgien (seules 2 sondés sur 103 précisent que l'arrêt est demandé par le chirurgien).

Chez 11,6% des sondés l'aspirine est quand même maintenue, en prévention primaire. Les recommandations récentes sont pourtant claires sur son arrêt dans ce cas-ci. Avec le recul et la pratique de la chirurgie rachidienne sous aspirine en prévention secondaire, il sera peut-être nécessaire de réexaminer son maintien ou pas dans ce cadre là selon une balance bénéfice-risque selon les antécédents du patient.

La dose maximale acceptée par l'anesthésiste est 75mg en majorité (57,28%). En absence de données sur des différences d'efficacité entre les différentes posologies (hors contexte de prise en charge en urgence) il paraît raisonnable pour ceux qui maintiennent l'aspirine de laisser la posologie minimale. Cette pratique diffère des recommandations qui préconisent de ne pas modifier la posologie habituelle d'aspirine jusqu'à 300mg/j. C'est probablement le poids des habitudes historiques qu'il est plus difficile de faire évoluer.

Enfin à propos de l'interprétation générale des résultats, on remarque que les délais d'arrêts préopératoires des AOD et des AAP sont concordants sur la stratification du risque hémorragique. En effet, 52% des sondés prescrivent une dernière prise d'anti-Xa à J-3 (en faveur d'un risque hémorragique élevé). L'aspirine est quant à elle maintenue en prévention secondaire dans 72,8% des cas (chirurgie réalisable sous aspirine seule). L'aspirine est un traitement sur lequel le recul d'utilisation est bien plus important, ce qui pourrait expliquer la plus large majorité pour les AAP.

Ces résultats concernant l'arrêt pré-opératoire des AAP, le délai d'arrêt des AOD, le dosage de l'AOD et de l'hémostase pré-opératoire, sont cependant contrastés ce qui semble indiquer que certains anesthésistes envisagent le risque hémorragique en chirurgie rachidienne comme très haut alors que d'autres l'envisagent comme la plupart des chirurgies invasive à risque hémorragique élevé.

Le passage en détail des principaux types de gestes réalisés en chirurgie du rachis (Question 18) fait apparaître une diversité de prises en charge qui sont assimilées à des risques hémorragiques différents, ce qui expliquerait l'hétérogénéité des résultats discutés précédemment.

Un geste à très haut risque hémorragique rachidien ne peut tolérer une complication d'hémostase du site opéré, à cause des conséquences immédiates possibles au niveau du canal rachidien et de la moelle épinière. Le niveau cervical apparaît à risque de retentissement sur la fonction respiratoire, notamment en cas de survenue d'un hématome post-opératoire. En effet, le nerf phrénique, nerf inspirateur principal prend principalement naissance en C4. L'obstruction des voies aériennes supérieurs par compression extrinsèque d'un hématome peut également rapidement engager le pronostic vital. La survenue d'un hématome est d'autant plus corrélée au nombre de niveaux rachidien opéré (à partir de 3 niveaux le risque serait non négligeable). La chirurgie intramédullaire à cause de ses conséquences immédiates sur le pronostic fonctionnel moteur et sensitif et du système nerveux central en cas d'hématome compressif, apparaît comme un geste assimilable à la chirurgie intracrânienne.

Risque hémorragique attribué	Risque modéré	Risque hémorragique élevé	Risque hémorragique très élevé
Gestion pré-opératoire de l'aspirine	Réalisable sous aspirine	Dernière prise J-3	Dernière prise J-5
Geste chirurgical	Hernie discale	Vertébroectomie	Chirurgie intradurale ou intramédullaire
	Ostéosynthèse percutanée	Cure de cyphoscoliose	
	Laminectomie Cervicale 1-2 niveaux	Ostéotomie transpédiculaire	
	Laminectomie niveaux dorsal ou lombaire (dont ≥3 niveaux)	Laminectomie Cervicale ≥3 niveaux	
	Ostéosynthèse/ Arthrodèse cervicale, dorsale ou lombaire		

Tableau 42: Gestion du risque hémorragique selon le type de geste chirurgical

Deux gestes font consensus : le risque hémorragique modéré pour la hernie discale lombaire et l'ostéosynthèse percutanée, ainsi que le risque hémorragique très élevé pour la chirurgie intradurale. En dehors de ces 3 situations, même si des majorités se dessinent, il apparaît une disparité de résultats ne faisant pas consensus. Le niveau de risque hémorragique guiderait ensuite la stratégie d'arrêt ou de maintien du médicament (Tableau 42).

A propos de la reprise des traitements, il n'y a pas de propositions du GIHP pour le délai de reprise. Pour les AOD, les réponses des sondés le reflètent : 26,4% ne connaissent pas le délai de reprise post-opératoire, 19% reprennent à J+3 pour les anti-IIa et 19,3% pour les anti-Xa. Des publications montrent qu'une reprise précoce de l'anticoagulation serait possible dès J+1 (32) en dehors d'une anémie préexistante ou d'une insuffisance rénale chronique, mais cela ne fait toujours pas partie des pratiques en France.

La durée moyenne de reprise de l'aspirine se fait à 65% dans les 3 premiers jours post-opératoires (30,1% à J+1), et les antiP2Y12 sont repris en moyenne à J+5. Pour le ticagrelor et le prasugrel, les sondés ne connaissent pas en majorité la date exacte de la reprise (respectivement 40,8% et 39,8%) car celle-ci se fait à distance de la chirurgie, et les anesthésistes ne la gèrent pas. Probablement une des raisons est qu'il s'agit de traitements peu répandus, souvent prescrits chez des malades pour lesquels la gestion périopératoire nécessite un consensus d'une équipe pluridisciplinaire référente : cardiologue, anesthésiste, chirurgien.

Il apparaîtrait nécessaire d'anticiper dès le pré-opératoire collégalement sur la meilleure date de reprise en l'absence de complication hémorragique périopératoire et du risque thrombotique du patient.

En dernier point, la gestion post-opératoire des AAP ou AOD apparaît gérée en majorité de façon pluridisciplinaire : la décision de les reprendre est prise en commun avec le chirurgien et l'anesthésiste à 71,9% pour les AOD et 66% pour les AAP mais non établie dans un protocole, ce qui explique la plus grande disparité des réponses quant au délai de reprise post-opératoire.

Dans les centres n'ayant pas établi de protocole pluridisciplinaire de gestion pré-opératoire des AOD/AAP, on peut supposer que la décision d'arrêt/maintien de ces traitements soit plus souvent influencée par les habitudes des opérateurs. On peut également supposer que certains centres effectuant des chirurgies très lourdes puissent pratiquer des délais d'arrêt plus longs que d'autres établissements. Les résultats de la sous-analyse en fonction de l'établissement privé/public et du secteur équipe neurochirurgie/orthopédie l'illustrent.

En effet les résultats montrent une tendance des centres privés à faire moins de dosage d'AOD pré-opératoire, à maintenir l'aspirine à 100mg (versus 75mg pour les équipes en public) et à effectuer des délais plus courts d'arrêt des anti-IIa (selon un risque hémorragique intermédiaire J-4 et J-3) alors qu'en établissement public la dernière prise serait plus fréquemment à J-5.

De même les équipes en orthopédie auraient tendance à faire moins de bilan d'hémostase systématique, et à faire une dernière prise d'anti-Xa à J-3. A contrario en neurochirurgie les équipes auraient plus souvent recours à la dernière prise d'anti-Xa à J-5.

Il serait donc possible que les équipes en neurochirurgie gèrent les traitements comme de la neurochirurgie intracrânienne (très haut risque hémorragique) et celles d'orthopédie et du privé comme un risque hémorragique élevé par habitudes de pratique.

De façon générale il n'y a pas encore de généralisation de protocoles de services de gestion des AOD (36,4% seulement des sondés en auraient). Dans le cas où un protocole existe il suit néanmoins à 90,7% les propositions du GIHP. L'intérêt des protocoles est d'unifier les pratiques au sein d'un service particulièrement pour le pré-opératoire, et d'éviter les accidents liés à un arrêt trop long ou trop court qui sont tous les deux à éviter.


Il paraîtrait nécessaire d'établir un protocole de service en prenant en compte les différents facteurs influençant la gestion des AOD et AAP dans cette spécialité, ce qui uniformiserait les pratiques. En fonction de différents facteurs:

- niveau de risque hémorragique de la chirurgie (cf. tableau 40)
- niveau de risque thrombotique du patient, en collaboration avec le cardiologue en pré-opératoire
- prise en compte de facteurs de risque de variation de la concentration des AOD : interactions médicamenteuses (inducteurs/inhibiteurs CYP 3A4 et les inducteurs de p-GP) pour les anti-Xa, âge et poids extrêmes (> 75ans, <50kg et > 100kg), insuffisance rénale ClCr 15-30ml/min pour les anti-IIa, insuffisance hépatique de stade CHILD A ou B
- durée prévue d'arrêt (à justifier pour l'aspirine) et de reprise, avec avis du cardiologue, ou proposition de fenêtre thérapeutique optimale de reprise à gérer en fonction des éventuelles complications opératoires

Au CHRU de Brest un protocole de gestion pré-opératoire des AOD, AVK et AAP en chirurgie du rachis a été réalisé en 2019 par l'équipe d'anesthésie (en secteur de neurochirurgie) en concertation avec les chirurgiens, les cardiologues et les référents du CHRU en hémostase. Il permet de décrire la conduite à tenir de façon générale selon le geste chirurgical et les antécédents du patient : consultation d'anesthésie, bilan biologique à prévoir, délai d'arrêt de la molécule. D'autre part, il permet d'identifier les cas particuliers (très haut risque thrombotique) qui feraient demander un avis supplémentaire spécialisé. Il pourra être discuté de relayer l'AOD par une héparine, ou de prélever un dosage de l'AOD en pré-opératoire dans le cas d'interactions médicamenteuses.

Dans le cas des AOD il uniformise la dernière prise que cela soit un anti-Xa ou IIa, avec une dernière prise J-5, en considérant la chirurgie rachidienne comme à très haut risque hémorragique.

9.7 ANNEXE 7 : GESTION AOD, AVK, AAP

	PROTOCOLE	Réf : CBGDCodif/P_REF
	Gestion pré-opératoire des AOD, AVK et antiagrégants plaquettaires en neurochirurgie	Date : 20/09/2018
		Version 1
Service émetteur : ANESTHESIE		
Rédacteur : Chloé THILL		
Domaine d'application - Personnel concerné :		
Références de la (des) procédure(s) associée(s) :		
Validation par : Pr NGUYEN, PR OZIER, Pr LACUT		Signé le : 12 avril 2019

SOMMAIRE GENERAL

1. OBJET	43
2. DOMAINE D'APPLICATION	43
3. REFERENCES INTERNES ET EXTERNES – DOCUMENTS ASSOCIES.....	43
4. ABREVIATIONS ET DEFINITIONS.....	43
5. DESCRIPTION DE L'OBJET - CONTENU.....	44
6. REACTUALISATION – MISE A JOUR.....	52

Figure 13: Extrait du protocole de gestion des AOD, AVK, AAP des MAR de Neurochirurgie du CHRU de Brest, Sommaire

5.2. Conduite à tenir vis-à-vis des ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS.

5.2.1 Cas général (pas de risque thrombotique majeur).

Arrêt de tous les AOD (dernière prise), -xabans compris, à J-5 pré-opératoire sans relais

Consultation d'anesthésie	Créatininémie et calcul de la clairance de Créatinine selon Cockroft et Gault
J-5	Dernière prise d'AOD
J-1 à l'admission du patient	<p>Dosage AOD en « code rouge » si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Chirurgie intra-crânienne ou intra-durale ou médullaire ○ Clairance de la Créatinine selon Cockroft et Gault ≤ 50 mL/min ○ Age ≥ 75 ans ○ Insuffisance hépatique si prise de -xabans ○ Poids extrêmes ≤ 60 kg ○ Interactions médicamenteuses (cf annexe) <p>Objectif < 30ng/mL</p> <p><u>Si > 30 ng/mL :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mais < 100 ng/mL : <ul style="list-style-type: none"> ○ redoser l'AOD le matin de l'intervention à 6h en « code rouge » ○ ne pas laisser le patient en première position au bloc opératoire si possible - > 100 ng/mL : reprogrammer l'intervention à un autre jour

Figure 14: Extrait du protocole des MAR de Neurochirurgie du CHRU de Brest, gestion des AOD, cas général

Pour les AAP, et particulièrement l'aspirine, l'équipe a choisi de différencier la chirurgie intra-durale, périmédullaire, qui s'apparente à de la neurochirurgie intracrânienne, avec une dernière prise J-5. Pour le reste des procédures rachidiennes il s'agit d'une dernière prise à J-3.

5.4. ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES.

5.4.1 Chirurgies intracrâniennes, intra-durales, péri-médullaires (neurinomes) (risque hémorragique à faire préciser par le neurochirurgien au besoin)

- Dernières prises :
 - o Aspirine (Kardegic®) : J-5
 - o Clopidogrel (Plavix®) et Ticagrelor (Brilique®) : J-7
 - o Prasugrel (Efient®) : J-9
- Aucun relais
- Cas de la bithérapie AAP pour stent coronaire :
 - o différer la procédure,
 - o en cas de procédure non différable :
 - se reporter au tableau de recommandations de la SFAR 2018 (ci-dessous)
 - discuter avec le chirurgien et le cardiologue traitant

5.4.2 Chirurgies rachidiennes osseuse (considérées à risque hémorragique intermédiaire).

- Dernières prises :
 - o Aspirine (Kardegic®) : J-3
 - o Clopidogrel (Plavix®) et Ticagrelor (Brilique®) : J-5
 - o Prasugrel (Efient®) : J-7
- Maintien de l'aspirine : poursuivre l'aspirine administrée en monothérapie en **prévention secondaire**
- Relais Clopidogrel / Aspirine : si le clopidogrel est administré en prévention secondaire en monothérapie, arrêter le clopidogrel avec une dernière prise à J-5 et faire un relais par aspirine
- Prévenir le chirurgien si maintien du kardegic
- Cas de la bithérapie AAP pour stent coronaire :
 - o différer la procédure,
 - o en cas de procédure non différable :
 - se reporter au tableau de recommandation de la SFAR 2018 (ci-dessous)
 - discuter avec le chirurgien et le cardiologue traitant

Figure 15: Extrait du protocole des MAR de Neurochirurgie du CHRU de Brest, gestion des AAP en chirurgie intracrânienne/ intra-durale/ périmédullaire et en chirurgie rachidienne osseuse

Une actualisation périodique est effectuée pour adapter le protocole aux nouvelles recommandations. L'avantage est l'homogénéité des prises en charge dans le service de neurochirurgie, et le protocole est validé par l'ensemble des médecins (anesthésistes/ chirurgiens) travaillant dans ce secteur d'où une meilleure collaboration et communication entre eux.

Cette étude comporte des limites. Premièrement, en terme de validité intrinsèque, le nombre de sondés est limité car ils devaient pratiquer obligatoirement la chirurgie du rachis. Le taux de réponse final est de 74% (103 réponses à la dernière question sur 139 au total qui ont commencé le questionnaire). On remarque que 13 personnes ont abandonné à partir de la partie 2 (AOD) et 23 personnes à partir de la partie 3 (AAP). Tous les sondés devaient pratiquer la chirurgie rachidienne de façon habituelle d'où une population spécifique des anesthésistes-réanimateurs, mais on peut noter que 3 sondés sont probablement hors-propos du sondage car ils pratiquent dans des services en dehors de cette spécialité : 1 en secteur mère-enfant, 1 en chirurgie thoracique, et 1 en bloc d'urgence hors notre sondage concerne la chirurgie programmée. Pour le nombre de centres contactés (90 centres) cela représente 1,5 réponses par centre, ce qui limite certainement la portée des résultats.

Deuxièmement, comme tout questionnaire de sondage les limites intrinsèques sont la mauvaise compréhension des questions, le fait que des sondés aient quitté le questionnaire avant sa fin (36 sondés soit 25%), et les réponses « autres » qui permettent une interprétation seulement qualitative mais non quantitative en terme de répartition de pourcentage.

Il est à noter que les AOD sont des molécules récentes et les propositions sont susceptibles d'évoluer au fur et à mesure de l'expérience individuelle et collective des praticiens.

Pour terminer, ce travail est uniquement un reflet des pratiques réalisées à un instant sur le territoire français mais ne constitue en aucun cas des propositions à appliquer telles quelles.

A titre de comparaison et pour élargir la discussion, d'autres spécialités chirurgicales, comme l'ORL, ont fait un état des lieux de leurs procédures en comparant pour les mêmes examens la prise en charge en cabinet en ville et dans des CHU/CHG (43). L'idée était d'uniformiser les pratiques et de les justifier si d'importantes différences existaient. Cela a permis de mettre en évidence des conduites à risque qu'il fallait éviter et de poser les bases pour que tous les chirurgiens ORL uniformisent leurs pratiques. D'autre part, cela permet de mettre en évidence les procédures plus rares effectuées seulement dans certains centres et qui répondent à des spécificités de prise en charge.

Toujours pour comparer, concernant la RAAC en urologie, la société française d'urologie a émis des propositions de la HAS de prise en charge pluridisciplinaire du patient dans l'objectif de diminuer les complications péri-opératoires (44), en passant notamment par une anticoagulation précoce si nécessaire et la gestion (poursuite, reprise précoce, ou arrêt) des traitements habituels. Il n'y a pas encore de référentiel ni d'études publiées pour la chirurgie du rachis mais ce sondage montre tout l'intérêt qu'il pourrait y avoir dans cette spécialité, où la RAAC est en plein développement.

Au total il apparaît une hétérogénéité des pratiques en chirurgie du rachis, malgré des propositions récentes nationales. Cela renforce l'hypothèse qu'on ne peut pas décider une prise en charge « générale » péri-opératoire. La diversité des interventions chirurgicales rachidiennes, que ce soit en terme de risque hémorragiques ou de pronostic fonctionnel, explique en partie cela.

Le but final serait de réaliser un protocole de gestion périopératoire de ces traitements, centre par centre, en prenant en compte ces items avec les propositions du GIHP. Celui-ci devrait être pluridisciplinaire, avec l'importance des référents en hémostase et en cardiologie de chaque centre pour la gestion des patients à très haut risque thrombotique, qui nécessitent une prise en charge individualisée. Ce protocole reflèterait une prise en charge multidisciplinaire collégiale, ce qui est démontré, abaisse le nombre de complications péri-opératoires et améliore la collaboration du binôme anesthésiste-chirurgien. L'idée serait aussi d'avoir un interlocuteur cardiologue dans l'établissement référent en péri-opératoire en cas de difficulté à joindre les cardiologues de ville. Ce protocole pourrait donc être mis en place dès la consultation d'anesthésie, en apparaissant clairement dans le dossier du patient puis tout au long de sa prise en charge et de son suivi en per et post-opératoire.

5 Conclusion

La chirurgie du rachis ne répond pas à une gestion péri-opératoire des AOD et AAP de façon uniforme sur le territoire français. Il existe plusieurs modes de gestion de ces traitements, or celles-ci font pourtant l'objet de propositions d'experts du GIHP pour guider les anesthésistes-réanimateurs. Il apparaît que cette spécialité est trop hétérogène pour bénéficier d'une prise en charge unique en terme de risque hémorragique et que les pratiques diffèrent selon les centres qu'ils soient publiques/privés, ainsi que les équipes qu'elles soient de neurochirurgie/d'orthopédie.

Le risque hémorragique de l'intervention doit donc être défini stratifier les facteurs de risque thrombotiques liés au patient et les facteurs de risque hémorragiques liés aux traitements. Les AOD et les AAP ont des propriétés pharmacocinétiques pouvant induire des variations dans leur demi-vie d'élimination selon la présence de certains facteurs de risque, qu'il convient de mettre en lien avec le geste chirurgical effectué.

Ainsi, on peut observer que pour un même geste, l'aspirine est maintenue, l'AOD est arrêté en pré-opératoire avec un délai court, tandis que d'autres équipes choisissent des précautions maximales d'arrêt long des traitements et de dosage pré-opératoire des molécules, selon des habitudes de service, peut-être au détriment du patient, d'où l'importance de mettre en place et d'écrire des protocoles. D'autres investigations de pratiques seront donc nécessaires en ciblant les différents gestes possibles sous aspirine par exemple afin d'uniformiser les pratiques et d'en faire un argument pour comprendre l'intérêt de maintenir ce traitement, et ce, toujours en concertation pluridisciplinaire.

Bibliographie

1. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. 2014
2. Delavenne X. Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. Presse Médicale. sept 2013
3. Mutte F-A. Anticoagulants oraux directs: quels facteurs de risque d'une concentration plasmatique élevée?
4. Dubois V, Dincq A-S, Douxfils J, Ickx B, Samama C-M, Dogné J-M, et al. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thromb J.* déc 2017
5. Vela Vásquez RS, Peláez Romero R. Aspirin and spinal haematoma after neuraxial anaesthesia: Myth or reality? *Br J Anaesth.* nov 2015
6. GODIER A, MARTIN A-C. Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires : quelle place pour quels risques ?
7. Godier A. Gestion périopératoire des agents antiplaquettaires chez le patient coronarien. *Anesth Réanimation.* juill 2017;3(4)
8. Albaladejo P, Marret E, Samama C-M, Collet J-P, Abhay K, Loutrel O, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart.* 1 oct 2011;97(19)
9. Banerjee S, Angiolillo DJ, Boden WE, Murphy JG, Khalili H, Hasan AA, et al. Use of Antiplatelet Therapy/DAPT for Post-PCI Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* avr 2017
10. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) – septembre 2015. *Anesth Réanimation.* déc 2016
11. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J.* 2 juill 2014
12. Godier A, Dincq A-S, Martin A-C, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 14 août 2017
13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* mars 2018
14. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 9 déc 2014
15. Samama C-M, Pernod G, Albaladejo P, Sie P. GESTION PÉRI-OPÉRATOIRE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS EN CHIRURGIE RÉGLÉE ET EN URGENCE.
16. Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, et al. Gestion des agents antiplaquettaires pour une procédure invasive programmée. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase

- périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR). *Anesth Réanimation* [Internet]. févr 2018
17. Mantz J, Samama CM, Tubach F, Devereaux PJ, Collet J-P, Albaladejo P, et al. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial †. *Br J Anaesth*. déc 2011
 18. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* EJA. juin 2017
 19. Yavordios S. Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase. *Rev Francoph Lab*. juin 2014
 20. Godier A, Gouin-Thibault I, Rosencher N, Albaladejo P. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs.
 21. Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. *J Arthroplasty*. janv 2009
 22. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects: Effect of extremes of body weight on the PK/PD of apixaban. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2013
 23. Prunel J. Glycoprotéine-P et interactions médicamenteuses en pratique courante à l'officine.
 24. Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire, Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama C-M. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care*. déc 2015
 25. Steib A, Hadjiat F, Skibba W, Steib J-P. Le point sur la prise en charge périopératoire des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires en chirurgie du rachis. *Rev Chir Orthopédique Traumatol*. oct 2011
 26. Bruder N, Graillon T, Fuentes S. Anesthésie pour chirurgie du rachis. 2020
 27. Luginbühl M, Heini P. Anesthésie pour vertébroplastie, ciphoplastie et lordoplastie percutanées. *Prat En Anesth Réanimation*. avr 2006
 28. Hu SS. Blood loss in adult spinal surgery. *Eur Spine J*. oct 2004
 29. Bianco K, Norton R, Schwab F, Smith JS, Klineberg E, Obeid I, et al. Complications and intercenter variability of three-column osteotomies for spinal deformity surgery: a retrospective review of 423 patients. *Neurosurg Focus*. mai 2014
 30. Chiu CK, Chan CYW, Aziz I, Hasan MS, Kwan MK. Assessment of Intraoperative Blood Loss at Different Surgical Stages During Posterior Spinal Fusion Surgery in the Treatment of Adolescent Idiopathic Scoliosis: SPINE. mai 2016
 31. Abi Lahoud G, Abi Jaoude S. Place de la chirurgie dans la prise en charge des métastases vertébrales. *Revue générale. Cancer/Radiothérapie*. oct 2016
 32. Croci DM, Dalolio M, Guzman R, Mariani L, Schaeren S, Kamenova M, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Spine Surgery. *World Neurosurg*. mai 2019
 33. Deekonda P, Stokes OM, Chan D. Retroperitoneal haematoma in a postoperative ALIF patient taking

rivaroxaban for atrial fibrillation. Eur Spine J. avr 2019

34. Epstein N. When and if to stop low-dose aspirin before spine surgery? Surg Neurol Int. 2018
35. Epstein NE. When to stop anticoagulation, anti-platelet aggregates, and non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs) prior to spine surgery. Surg Neurol Int. 26 mars 2019
36. Zhang C, Wang G, Liu X, Li Y, Sun J. Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). nov 2017
37. Goes R, Muskens IS, Smith TR, Mekary RA, Broekman MLD, Moojen WA. Risk of aspirin continuation in spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. Spine J. déc 2017
38. Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Stuchin S, Iorio R, et al. Perioperative antiplatelet therapy and cardiovascular outcomes in patients undergoing joint and spine surgery. J Clin Anesth. déc 2016
39. Kulkarni A, Ortho D, Patel J, Khandge A, Mewara N. The Practice of Continuation of Anti Platelet Therapy During the Peri-Operative Period in Lumbar Minimally Invasive Spine Surgery (MISS): How Different is the Morbidity in This Scenario? SPINE. déc 2019
40. Hansen-Algenstaedt N, Kwan MK, Algenstaedt P, Chiu CK, Viezens L, Chan TS, et al. Comparison Between Minimally Invasive Surgery and Conventional Open Surgery for Patients With Spinal Metastasis: A Prospective Propensity Score-Matched Study. SPINE. mai 2017
41. Tissot B, Tavergnier Ch, Samier C, Lagarrigue J. Anticoagulants et anti-agrégants en traumatologie crânienne et rachidienne. Neurochirurgie. déc 2009
42. Anesthésistes-réa2016. :14.
43. Schmalbach CE. Patient Safety and Anesthesia Considerations for Office-Based Otolaryngology Procedures. Otolaryngol Clin North Am. juin 2019
44. raac_cystectomie_2017-synthese.pdf.

Table des tableaux

Tableau 1 : Indications des AOD en fonction de l'anticoagulant et de son dosage.....	12
Tableau 2: Score CHA ₂ DS ₂ VASc	20
Tableau 3: Score HAS-BLED.....	20
Tableau 4: Délai de la dernière prise pré-opératoire d'AOD en fonction de la molécule, du risque de saignement chirurgical et de la clairance selon l'ESC 2018.....	21
Tableau 5: Arrêt et reprise des AOD en chirurgie programmée selon l'ESC 2018.....	21
Tableau 6: Synthèse des propositions du GIHP et du GEHP pour la gestion péri-opératoire des AAP et caractéristiques d'un stent à haut risque thrombotique.....	26
Tableau 7: Gestion des AAP péri-opératoire selon le risque hémorragique de la procédure invasive et le risque thrombotique du patient.....	27
Tableau 8: Principales caractéristiques du dabigatran, rivaroxaban et apixaban.....	27
Tableau 9: Données pharmacocinétiques des AOD dans les populations particulières selon l'ANSM.....	32
Tableaux 10: Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et les différents médicaments du système cardiovasculaire	34
Tableau 11: Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et les différents médicaments anti-infectieux.....	35
Tableau 12: Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et les différents médicaments antiacides.....	35
Tableau 13: Interactions pharmacocinétiques entre les AOD et les différents médicaments « autres ».....	36
Tableau 14: Facteurs de risque de transfusion en chirurgie du rachis.....	42
Tableau 15 : Réponses de la Question 2	46
Tableau 16: Réponses de la Question 3	47
Tableau 17: Réponses de la Question 4 à propos du lieu d'exercice	47
Tableau 18: Réponses de la Question 5	47
Tableau 19: Réponses détaillées de la réponse « autre service » à la question 5.....	47
Tableau 20 : Réponses de la Question 6.....	48
Tableau 20: Réponses de la Question 6.....	48
Tableau 21 : Résultats de la question 6 sous forme d'intervalle de confiance à 95% en proportion...48	

Tableau 22: Réponses à la question 6 en fonction du centre public/privé et de l'équipe orthopédie/ neurochirurgie.....	49
Tableau 23: Réponses à la question 7	50
Tableau 24 : Résultats de la Question 8 sous forme d'intervalle de confiance à 95% de proportion..	51
Tableau 25: Réponses à la question 8 en fonction du centre public/privé et de l'équipe orthopédie/ neurochirurgie	51
Tableau 26: Réponses à la question 9	52
Tableau 27 : Réponses à la question 10	52
Tableau 28: Réponse à la question 11.....	53
Tableau 29: Réponses de la question 11 selon l'équipe neurochirurgie/orthopédie.....	53
Tableau 30: Réponses à la question 12	54
Tableau 31 : Réponses à la question 13.....	56
Tableau 32 : Réponses à la question 14	54
Tableau 33: Réponses à la question 15	55
Tableau 34 : Réponses à la question 16	55
Tableau 35 : Réponses à la question 17.....	56
Tableau 36 : Réponses à la question 17 en fonction du centre public/privé et de l'équipe orthopédie/ neurochirurgie	56
Tableau 37 : Réponses à la question 18.....	58
Tableau 38: Réponses à la question 19.....	59
Tableau 39: Réponses à la question 20.....	59
Tableau 40 : Réponses à la question 21.....	60
Tableau 41: Réponses à la question 22.....	60
Tableau 42: Gestion du risque hémorragique selon le type de geste chirurgical.....	63

Table des figures

Figure 1: Cibles Pharmacologiques des anticoagulants oraux.....	13
Figure 2 Cible d'action des différents AAP.....	15
Figure 3: Risque hémorragique (inhibition plaquettaire) lié à la poursuite des AAP lors d'une procédure invasive.....	16

Figure 4: Conséquence de l'arrêt ou du maintien des AAP en chirurgie non-cardiaque chez le patient porteur d'un stent coronaire.....	17
Figure 5 : Prise en charge d'un patient traité par AOD à dose curative et nécessitant un acte invasif programmé (GIHP 2015).....	18
Figure 6: Illustration de la fenêtre thérapeutique permettant une procédure invasive si un arrêt de l'aspirine est décidé.....	23
Figure 7: Les différentes voies de passage et le métabolisme du médicament dans l'entérocyte, la p-gP et le CYP3A4.....	33
Figure 8: Coupe transversale du canal rachidien en L3-L4.....	37
Figure 9: Hématome épidual, aspect typique « en gelée de groseille ».....	37
Figure 10: Exemple de vertébroplastie percutanée, mise en place des guides métalliques sous contrôle scopique.....	38
Figure 11 : Diagramme en bâton des réponses à la question 8.....	52
Figure 12: Diagramme en bâton, réponses à la question 18.....	57
Figure 13: Extrait du protocole des MAR de Neurochirurgie du CHRU de Brest, Sommaire.....	66
Figure 14 Extrait du protocole des MAR de Neurochirurgie du CHRU de Brest, gestion des AOD, cas général	66
Figure 15: Extrait du protocole des MAR de Neurochirurgie du CHRU de Brest, gestion des AAP en chirurgie intracrânienne/ intradurale/ périmédullaire et en chirurgie rachidienne osseuse	67

ANNEXES :

Annexe 1: Questionnaire de la thèse

Chirurgie programmée du rachis: gestion péri-opératoire des AOD et des antiagrégants plaquettaires

Bienvenue dans Mon sondage

1.Introduction


La gestion péri-opératoire des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) et des Antiagrégants Plaquettaires (AAP) fait l'objet en France de propositions du GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire) en chirurgie programmée, émises respectivement en 2015 et 2018.

La chirurgie du rachis peut être considérée soit comme une chirurgie orthopédique lourde à risque hémorragique intermédiaire, soit apparentée à de la neurochirurgie à très haut risque hémorragique au même plan que la chirurgie intracrânienne, en raison de la localisation proche de la moelle épinière et de ses conséquences fonctionnelles.

Ce questionnaire a pour but d'évaluer vos pratiques habituelles en chirurgie réglée du rachis concernant la gestion de ces traitements.

(Durée de 5 à 10 min pour répondre aux questions)


2. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

* 1. Vous êtes: 

- Une femme
- Un homme


* 2. Votre tranche d'âge: 

- < 30 ans
- Entre 30 et 40 ans
- Entre 40 et 50 ans
- Entre 50 et 60 ans
- > 60ans

* 3. Vous êtes: 

- Interne
- Chef de clinique Assistant (CCA) ou Assistant spécialiste
- Praticien hospitalier Contractuel (PHC)
- Praticien Hospitalier Titulaire (PH)
- MCU-PH ou Professeur d'Université-Praticien Hospitalier (PU-PH)
- Anesthésiste-Réanimateur avec une activité libérale en clinique ou en hôpital privé
- Anesthésiste-Réanimateur avec une activité de remplacement

* 4. Vous êtes anesthésiste-réanimateur :

l'établissement où vous pratiquez? 

- Dans un CHRU
- Dans un CHG (Centre Hospitalier Périphérique)
- Dans une clinique privée
- Dans un hôpital privé à but non lucratif

* 5. Vous travaillez dans un service de: 

- Neurochirurgie
- Orthopédie
- Autre (veuillez préciser)

3. CONCERNANT LES AOD

- * 6. **Chez un patient sous AOD : Quand effectuez la dernière prise d'AOD avant un geste chirurgical sur le rachis (Clairance de la créatinine > 30ml/min)**

	Dernière prise J-1	Dernière prise J-2	Dernière prise J-3	Dernière prise J-4	Dernière prise J-5	autre
Rivaroxaban /Apixaban/Edoxaban (anti-Xa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dabigatran (anti-IIa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre (veuillez préciser)	<input type="text"/>					

- * 7. **Si la clairance est comprise entre 15 et 30ml/min: combien de jours supplémentaires d'arrêt prévoyez-vous?**

	Pas de jour supplémentaire d'arrêt	1	2	3	4	5	Autre
Rivaroxaban /Apixaban/Edoxaban (anti-Xa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dabigatran (anti-IIa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre (veuillez préciser)	<input type="text"/>						

- * 8. **Effectuez-vous un dosage plasmatique de l'AOD (anti Xa ou anti IIa) en pré-opératoire ?**

- OUI de façon systématique
 OUI occasionnellement
 JAMAIS

- * 9. **Si oui occasionnellement: les raisons?**

- Age extrême (>75ans)
 Poids extrême (>60kg, >100kg)
 Insuffisance rénale chronique (clairance < 60ml/min)
 Insuffisance hépatique légère ou modérée (Cirrhose Child-Pugh A ou B)
 Interactions médicamenteuses à risque de surdosage
 Autre (veuillez préciser)

10. Si OUI en raison des interactions médicamenteuses,

veuillez précisez lesquelles:

(sinon passez à la question suivante)

- Médicaments en compétition avec la Glycoprotéine-P (P-gp) : Amiodarone, Digoxine, Ciclosporine, Tacrolimus
- Inhibiteurs de la P-gp et du CYP3A4 : Vérapamil, Diltiazem, Atorvastatine, Clarithromycine, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase
- Inducteurs de la P-gp et du CYP3A4 : Anti-épileptiques, Rifampicine
- ISRS (Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine)
- IRSNA (Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) : Duloxétine (CYMBALTA), Venlafaxine (EFFEXOR)
- AINS
- Autre (veuillez préciser)

*** 11. Réalisez-vous une exploration standard de l'hémostase en pré-opératoire chez un patient sous AOD, après arrêt de son traitement:**

	OUI	NON
TP	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TCA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fibrinogène	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plaquettes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autre (veuillez préciser)

*** 12. En moyenne la reprise effective de ces traitements en post-opératoire est de:**

	1	2	3	4	5	6	7	Ne sait pas	Autre
Rivaroxaban / Apixaban / Edoxaban	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dabigatran	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autre (veuillez préciser)

*** 13. Dans votre service, la reprise post-opératoire des AOD est décidée par :**

- Les chirurgiens seuls
- Les anesthésistes-réanimateurs seuls
- Conjointement par les chirurgiens et les anesthésistes-réanimateurs au cas pas cas
- Selon un référentiel de votre service de gestion péri-opératoire des AOD
- Autre (veuillez préciser)

*** 14. Avez-vous un protocole dans votre service concernant la gestion péri-opératoire des AOD?**

- OUI
- NON
- En cours de rédaction

*** 15. Si OUI : ce protocole suit-il les propositions émises par le GIHP en 2015?**

- OUI
- NON
- Si non, en quoi lui diffère-t-il?

4. Concernant les AAP

*** 16. Dans quelles circonstances maintenez-vous une AAP en monothérapie par aspirine dans la chirurgie du rachis?**

- Maintien systématique pour tous les patients sous aspirine
- AAP en prévention secondaire (prévention cardiovasculaire, AOM, AVC/AIT)
- Autre (veuillez préciser)

*** 17. En cas de chirurgie sous aspirine, quelle posologie maximale autorisez-vous?**

- 75mg
- 100mg
- 160mg
- 300mg
- autre : précisez

*** 18. Dans votre service, certains des gestes suivants sont-ils considérés comme non réalisables sous aspirine en raison du risque hémorragique ?**

Précisez les modalités d'arrêt des AAP:

Risque hémorragique élevé=

soit dernière prise

aspirine (KARDEGIC) J-3

clopidogrel (PLAVIX)/ticagrelor (BRILIQUE) J-5

prasugrel (EFFIENT) J-7

Risque hémorragique très élevé= comme la neurochirurgie intracrânienne, soit dernière prise

aspirine (KARDEGIC) J-5

plavix(PLAVIX)/ticagrelor (BRILIQUE) J-7

prasugrel (EFFIENT)J-9

	OUI réalisable sous aspirine	Non réalisable sous aspirine, arrêt selon un risque hémorragique élevé	Non réalisable sous aspirine, arrêt selon un risque hémorragique très élevé
Chirurgie intra-durale et/ou intra-médullaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vertébrorectomie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ostéotomie transpédiculaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cure de cyphoscoliose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Laminectomie cervicale 1 à 2 niveaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Laminectomie cervicale ≥3 niveaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Laminectomie dorsale ou lombaire 1 à 2 niveaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Laminectomie dorsale ou lombaire ≥3 niveaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ostéosynthèse/ Arthrodèse cervicale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ostéosynthèse/ Arthrodèse dorsolombaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ostéosynthèse percutanée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hernie discale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*** 19. Dans votre service, la reprise post-opératoire des AAP est décidée par :**

- Les chirurgiens seuls
- Les anesthésistes-réanimateurs seuls
- Conjointement par les chirurgiens et les anesthésistes-réanimateurs au cas pas cas
- Selon un référentiel de votre service de gestion péri-opératoire des AAP
- Autre (veuillez préciser)

*** 20. En moyenne la reprise effective des AAP en post-opératoire de chirurgie du rachis est de :**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ne sait pas	autre
Aspirine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Clopidogrel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ticagrelor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prasugrel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autre (veuillez préciser)

*** 21. Avez-vous un protocole dans votre service concernant la gestion péri-opératoire des AAP?**

- OUI
- NON
- En cours de rédaction

*** 22. Si OUI : ce protocole suit-il les propositions émises par le GIHP en 2018?**

- OUI
- NON
- Si non en quoi lui diffère t-il? (veuillez préciser)

*** 23. Quelles spécialités ont participé à la rédaction du protocole?**

- Chirurgiens
- Anesthésistes- réanimateurs
- Cardiologues
- Autre (veuillez préciser)

Annexe 2 : Liste des services d'anesthésie-réanimation contactés

HOPITAUX PRIVES

Hôpital Privé Clairval Marseille, Hôpital Privé Saint Martin Bordeaux, Clinique du Parc Castelant Le Lez, Clinique Saint-Michel Quimper, Clinique du Pré Le Mans, Clinique du Millénaire Montpellier, Clinique St Vincent Besançon, Clinique du Parc Monceau Paris, Clinique des Franciscaines Versailles, Clinique des Cèdres Cornebarrieu Centre Hospitalier privé Saint Martin Caen , Hôpital Privé Mermoz Lyon, CMC A Paré Neuilly sur Seine, Clinique St Léonard Trélazé, Clinique du lac et d'Argonay, Clinique du Diaconat Strasbourg, Polyclinique de Navarre Pau, Polyclinique Majorelle Nancy, Hôpital privé Les franciscaines Nîmes , Hôpital privé Dijon Bourgogne, Clinique de l'union St jean, Clinique de fontaine Fontaine lès-Dijon, Nouvelles Cliniques Nantaises Nantes, Polyclinique de Gentilly Nancy, Hôpital privé de la Loire St Etienne, CH privé St Gregoire Renne, Clinique Geoffroy st Hilaire Paris, Polyclinique du parc Toulouse Clinique Bretéché Nantes, Centre Médico-Chirurgical du Mans, Clinique Champeau-Mediterranée Beziers, Clinique du Diaconat-Roosevelt Mulhouse, Clinique de la Sauvegarde Lyon, Polyclinique Jean Villar Bruges, Clinique Victor-Pauchet Amiens, Clinique St Georges Nice, Clinique du Tonkin Villeurbanne, Clinique Montagard Avignon, Clinique Herbert Aix-les-bains, Clinique du parc Lyon, Polyclinique du bois Lille

CHRU et CHG

Hôpital Pellegrin Bordeaux, Hôpital Timone Marseille, Hôpital Civil de Colmar, Hôpital Pierre-Whertheimer Lyon, CHU Hôpital Civil Strasbourg, CHU Caen, Hôpital Européen Georges Pompidou Paris, CHU Grenoble, Hôpital Nord La tronche, CHU Poitiers , CHU Lille Nord Roger Salengro, CHU Reims Hôpital Blanche, CHU Dijon, CHU Besançon, CHU Brest, CHU Rouen Hôpital Charles Nicolle, AP-HP La Pitié Salpêtrière Paris, CHU Nancy Hôpital central, Hôpital Foch Suresnes, Hôpital Nord CHU St Etienne, CHU Pontchaillou Rennes, CHU Montpellier Gui de Chauliac, CHU Hôpital Européen Marseille, Institut Mutualiste Montsouris, Hôpital Nord Marseille, Hôpital des Massues Lyon, CHU Sud-Réunion Saint-Pierre, Hôpital saint-Philibert Lomme, Hôpital Pasteur Nice, CHU Haudepierre Strasbourg, GH Saint-Joseph Paris, CHU Hôpital Purpan Toulouse, CH Intercommunal Gap/Sisteron secret, Hôpital Kremlin-Bicêtre Val de Marne, Hôpital Henri Mondor Créteil, CH Annecy, CHU Amiens, Hôpital Dupuytren Limoges, CH Bretonneau Tours, CH Gabriel Montpied Clermont-Ferrand, CHU Angers, Hôpital Beaujon, Hopital Saint-Anne Paris, CH Toulon La Seyne sur mer, CHU Nimes, CH Bayonne, Clinique Mutualiste de la Porte de Lorient

LE GARREC (Fanny) – Gestion péri-opératoire des anticoagulants directs oraux et des antiagrégants plaquettaires en chirurgie programmée du rachis: évaluation des pratiques professionnelles françaises -

RESUME : Après avoir rappelé les propositions du GIHP concernant la gestion péri-opératoire des AOD et AAP, l’auteure a interrogé par sondage des anesthésistes-réanimateurs travaillant en chirurgie programmée du rachis pour évaluer leur pratiques habituelles de gestion de ces traitements.

L’auteure nous présente une étude incluant 139 participants entre janvier et octobre 2019. Elle explore les délais d’arrêt et reprise des traitements, le dosage des AOD, l’existence de protocole de service et si ceux-ci suivent les propositions du GIHP. Le risque hémorragique attribué à chaque procédure rachidienne est évalué.

Elle conclut enfin en présentant l’intérêt des protocoles de services pour gérer le risque hémorragique en chirurgie du rachis qui apparaît comme une spécialité à risque hémorragique hétérogène.

MOTS CLES :

CHIRURGIE DU RACHIS

ANESTHESIE

GESTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS, ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

PROTOCOLE DE GESTION PERIOPERATOIRE DES TRAITEMENTS

JURY :

Président : M. HUET

Membres : Mme MAGRO

M. SEIZEUR

M. OZIER

Mme NANCY

Mme SUBILEAU

DATE DE SOUTENANCE :

29 septembre 2020