

## Gestion périopératoire des Anticoagulants

**Pierre Albaladejo, Anne Godier, Fanny Bonhomme, Charles Marc Samama, Nadia Rosencher, Sylvie Schlumberger, Annick Steib, Emmanuel Marret, Stéphanie Rouillet, Dan Longrois, Samia Madi-Jebara, David Faraoni et le GIHP.**

### Auteur correspondant :

Pôle d'Anesthésie Réanimation  
CHU de Grenoble  
CS10217  
38043 GRENOBLE Cedex 9  
Tél : 0476768889 ou 9288  
Fax : 0476765183  
[PALbaladejo@chu-grenoble.fr](mailto:PALbaladejo@chu-grenoble.fr)

### Et le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)

Membres du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) : P. Albaladejo (Anesthésie-réanimation, Grenoble), S. Belisle (Anesthésie, Montréal, Québec), F. Bonhomme (Anesthésie-réanimation, Genève), A. Borel-Derlon (Hématologie-hémostase, Caen), J.-Y. Borg (Hémostase, Rouen), J.-L. Bosson (Médecine vasculaire, Grenoble), N. Blais (Hématologie-hémostase, Montréal, Québec), A. Cohen (Cardiologie, Paris), J.-P. Collet (Cardiologie, Paris), P. Fontana (Hémostase, Genève, Suisse), D. Faraoni (Anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique), A. Godier (Anesthésie-réanimation, Paris), Y. Gruel (Hématologie, Tours), J. Guay (Anesthésie, Montréal, Québec), J.F. Hardy (Anesthésie, Montréal, Québec), Y. Huet (Cardiologie, Paris), B. Ickx (Anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique), B. Jude (Hématologie, Lille), S. Laporte (Pharmacologie, Saint-Etienne), D. Lasne (Hématologie, Paris), J.H. Levy (Anesthésie-réanimation, Durham, USA), J. Llau (Anesthésie, Valence, Espagne), G. Le Gal (Hématologie, Ottawa, Canada), T. Lecompte (Hématologie, Nancy), D. Longrois (Anesthésie-réanimation, Paris), E. de Maistre (Hématologie, Dijon), E. Marret (Anesthésie-réanimation, Paris), S. Madi-Jebara (Beyrouth, Liban), J.L. Mas (Neurologie, Paris), P. Mismetti (Pharmacologie clinique, Saint-Etienne), P. de Moerloose (Hémostase, Genève, Suisse), P.E. Morange (Hématologie, Marseille), S. Motte (Pathologie vasculaire, Bruxelles, Belgique), N. Nathan (Anesthésie-réanimation, Limoges), P. Nguyen (Hématologie, Reims), Y. Ozier (Anesthésie-réanimation, Paris), G. Pernod (Médecine vasculaire, Grenoble), N. Rosencher (Anesthésie réanimation, Paris), S. Rouillet (Anesthésie réanimation, Bordeaux), C.M. Samama (Anesthésie-réanimation, Paris), S. Schlumberger (Anesthésie-réanimation, Suresnes), J.F. Schved (Hématologie, Montpellier), P. Sié (Hématologie, Toulouse), A. Steib (Anesthésie-réanimation, Strasbourg), S. Susen (Hématologie Transfusion, Lille), E. van Belle (Cardiologie, Lille), P. van Der Linden (Anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique), A. Vincentelli (Chirurgie cardiaque, Lille) et P. Zufferey (Anesthésie-réanimation, Saint-Etienne).

## Introduction

Deux faits majeurs ont modifié la prise en charge périopératoire des patients traités par anticoagulants (**tableau 1**) : 1) le développement et la mise à disposition rapide des anticoagulants oraux directs 2) une meilleure compréhension du risque périopératoire de ces patients à risque thrombotique, au travers d'études randomisées.

En ce qui concerne les patients sous AVK, la prise en charge de ces patients est très clairement proposée dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2008 pour la gestion périopératoire des AVK<sup>1</sup> et doit s'appliquer pour les trois populations d'intérêt : les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques, les patients en fibrillation atriale et les patients présentant une maladie thromboembolique veineuse. La récente étude BRIDGE<sup>2</sup> ne modifie pas cette prise en charge (cf infra).

En 2011 et 2013, le GIHP a publié des propositions pour la gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs (AOD) chez des patients programmés<sup>3</sup> et en urgence<sup>4</sup>. Ces propositions étaient le fruit d'une réflexion pragmatique qui a permis d'intégrer dans notre pratique de médecine périopératoire l'arrivée des premiers AOD. Ces propositions étaient très prudentes compte tenu du manque d'expérience dans le maniement de ces molécules.

Depuis 2011, plusieurs éléments ont évolué:

- Des données nouvelles émanant de sous-analyses des larges essais randomisés<sup>5-8</sup> mais aussi de la pratique quotidienne de terrain, au travers de registres ont été publiées<sup>5, 9, 10</sup>. Une expérience a ainsi été acquise sur le suivi biologique, la disponibilité des tests, ainsi que leurs intérêts et limites dans la prise de décision<sup>11</sup>.

- Aux côtés du rivaroxaban (Xarelto®) et du dabigatran (Pradaxa®), d'autres molécules ont été mises sur le marché (apixaban, Eliquis®) ou sont en cours d'enregistrement (edoxaban, Lixiana®).

- Des publications récentes ont mis en évidence une augmentation du risque hémorragique lors du relai des antivitamine-K (AVK) ou des AOD par des héparines (héparine non fractionnée, HNF ou héparines de bas poids moléculaire, HBPM), sans bénéfice sur le risque thromboembolique chez les patients en fibrillation atriale<sup>2, 5, 12, 13</sup>.

- Un antidote spécifique (idarucizumab) est actuellement disponible pour le dabigatran<sup>14</sup>. Deux antidotes des antiXa, l'andexanet et l'aripazine sont en cours de développement<sup>15, 16</sup>.

La réactualisation de ces recommandations pour la gestion des AOD en cas de chirurgie ou actes invasifs programmés répond donc aux objectifs suivants:

- Limiter les relais anticoagulants préopératoires à des situations exceptionnelles, et ainsi réduire le risque hémorragique péri-interventionnel lié à ces relais.

- Réduire la durée d'arrêt préopératoire des AOD pour limiter le risque thrombotique en l'absence de relai anticoagulant, sans augmenter le risque hémorragique péri-interventionnel.
- Tenir compte des caractéristiques pharmacocinétiques propres à chaque AOD (-xabans et dabigatran)
- Préciser la place de la mesure des concentrations plasmatiques des AOD.
- Préciser la place des antidotes dans la stratégie de prise en charge des urgences.

### **A) Gestes invasifs programmés (AOD) :**

Le tableau 1 résume les schémas de gestion périopératoire. L'argumentaire suivant a pour objet de décrire précisément les différentes étapes.

#### **1. Gestes à risque hémorragique faible**

##### *1.1 Le risque hémorragique faible*

Les actes invasifs à risque hémorragique faible sont définis selon les termes des recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2008 pour la gestion périopératoire des AVK<sup>1</sup>. Ils correspondent aux actes responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés, pouvant être réalisés chez des patients anticoagulés à taux thérapeutiques. Des exemples concernant les actes les plus courants sont disponibles sur le site de la HAS indiqué plus haut et incluent la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, certains actes de rhumatologie à faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie bucco-dentaire, certains actes d'endoscopie digestive (liste non limitative). Lorsque le patient est traité par un AVK, ces gestes sont réalisés sans interruption du traitement, après avoir vérifié que l'INR est en zone thérapeutique et en absence d'autres facteurs de risque hémorragique. Par extension, ces gestes peuvent être réalisés sous AOD. Différentes sociétés ont publié des propositions pour la gestion des gestes invasifs les concernant chez les patients traités par AOD : les sociétés françaises d'endoscopie digestive, d'ophtalmologie, de chirurgie odontologique.

##### *1.2 En préopératoire : pas de prise la veille au soir ni le matin de l'intervention*

Cette proposition s'applique quel que soit le schéma thérapeutique du patient (**figure 1**).

Si le patient prend un AOD en 2 prises par jour, il prend donc son traitement le matin de la veille de l'intervention et saute 2 prises avant l'intervention.

Si le patient prend un AOD en une prise le matin, il prend donc son traitement la veille au matin et saute 1 prise avant l'intervention.

Si le patient prend un AOD en une prise le soir, il prend donc son traitement l'avant-veille de l'intervention et saute 1 prise avant l'intervention.

### 1.3 Pas de relai, pas de dosage

Dans ce schéma, il n'y a aucune place pour la réalisation d'un relai préopératoire par HNF ou HBPM. Il n'y a aucune indication à la mesure de la concentration de l'AOD avant l'intervention. L'objectif de ce schéma est d'éviter des concentrations plasmatiques élevées d'AOD pendant le geste, et non d'obtenir des concentrations négligeables.

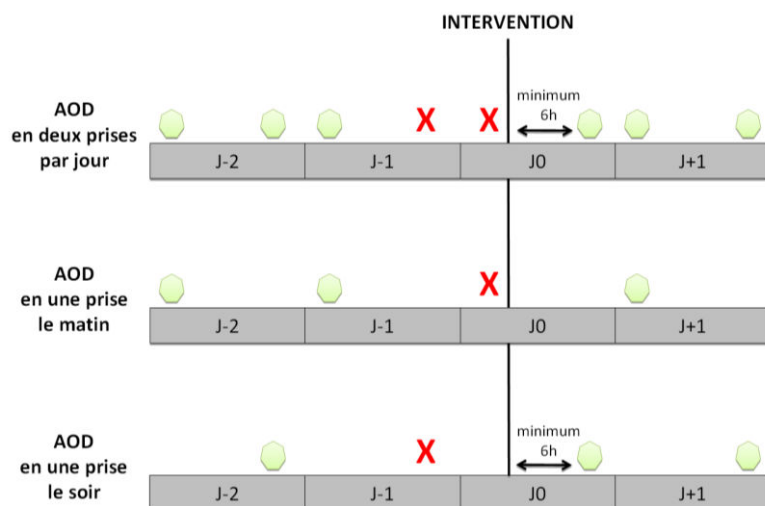
### 1.4 Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif

En l'absence d'événement hémorragique particulier et/ou de contre-indication chirurgicale, la reprise du traitement peut avoir lieu au moins 6 heures après la fin du geste invasif, selon le schéma habituel du patient (figure 1):

- le soir de l'acte pour un AOD en une prise quotidienne, pris habituellement le soir,
- le lendemain matin pour un AOD en une prise quotidienne, pris habituellement le matin,
- le soir de l'acte pour un AOD en deux prises quotidiennes.

En cas d'accident hémorragique peropératoire, le schéma postopératoire à appliquer correspond à celui appliqué en cas de chirurgie à risque hémorragique élevé : la reprise du traitement anticoagulant doit être retardée, et dans l'attente, une thromboprophylaxie veineuse (mécanique ou médicamenteuse) sera prescrite en cas de risque thromboembolique veineux.

Figure 1. Gestes invasifs à faible risque hémorragique



## 1. Gestes à risque hémorragique élevé

### 2.1 Le risque hémorragique élevé

Un acte invasif à risque hémorragique élevé est défini, ici, comme un geste qui ne peut être raisonnablement réalisé en présence d'anticoagulant<sup>17</sup>. Il s'agit donc, comme pour les AVK, de faire une fenêtre sans anticoagulant pour que l'hémostase du geste soit optimale. Cette classe regroupe donc les interventions parfois séparées dans la littérature comme « interventions à risque hémorragique modéré » et « interventions à risque hémorragique majeur »<sup>18</sup>.

### 2.2 En préopératoire

Les stratégies d'arrêt sont résumées dans le **tableau 2**.

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

Le schéma proposé pour le risque hémorragique élevé s'applique indistinctement pour le rivaroxaban, l'apixaban, et l'edoxaban en raison des grandes similitudes dans la pharmacocinétique de ces médicaments. Ainsi, et en tenant compte de l'élimination partiellement rénale de ces médicaments, une dernière prise à j-3 avant le geste est proposée pour des clairances supérieures à 30 ml/min.

Compte tenu de l'élimination principalement rénale du dabigatran, une durée d'arrêt différente est proposée en fonction de la ClCr calculée selon la formule de Cockcroft et Gault: dernière prise à j-4 si ClCr  $\geq$  50 ml/min et dernière prise à j-5 si ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min. Ceci suppose que l'on dispose d'une créatininémie récente (moins d'un an en l'absence d'événement intercurrent) lors de la consultation d'anesthésie. Celle-ci doit être disponible car régulièrement surveillée par le médecin référent en charge du patient<sup>18</sup>.

### Procédures à très haut risque hémorragique

Pour les procédures à très haut risque hémorragique telles que la neurochirurgie intracrânienne ou les ponctions/anesthésies neuraxiales, un schéma adapté peut être proposé par une équipe multidisciplinaire référente. Un délai d'arrêt plus long des AOD peut être appliqué en préopératoire, avec une dernière prise à j-5 pour les –xabans et le dabigatran en l'absence d'insuffisance rénale. Cette stratégie doit s'appliquer sans relai par une héparine. Quel que soit l'AOD, si une accumulation

ou une élimination prolongée est suspectée (par exemple : insuffisance rénale sévère), une mesure de la concentration de l'AOD peut être discutée.

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

#### Phase précoce d'un événement thrombo-embolique veineux

Pour les patients traités à la phase précoce d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, les doses de rivaroxaban sont de 15 mg x 2 pendant 3 semaines, les doses d'apixaban sont de 10 mg x 2 pendant 10 jours. Pendant cette période où la nécessité de programmer une chirurgie est une éventualité rare et doit être évitée, le schéma proposé dans le tableau 1 ne s'applique pas. Une stratégie personnalisée doit être discutée par une équipe multidisciplinaire référente.

Chez les patients devant bénéficier d'une intervention à risque hémorragique élevé, et ayant un risque thrombotique particulièrement élevé, une stratégie alternative peut être envisagée par une équipe multidisciplinaire référente.

#### *2.3 Pas de relai, pas de dosage*

Avec les schémas préopératoires proposés pour les -xabans et le dabigatran, afin de ne pas augmenter le risque hémorragique, il n'y a pas lieu de réaliser un relai par héparine (HNF ou HBPM) en préopératoire, sauf cas exceptionnels à très haut risque thrombotique dont la prise en charge relève d'une équipe multidisciplinaire référente. Dans ces situations, les AOD et les héparines ne doivent pas être administrés simultanément.

En dehors de circonstances exceptionnelles (cf. supra), ou à des fins de recherche clinique (registres), il n'y a pas lieu de faire un dosage ou des tests d'hémostase standard pour vérifier la concentration résiduelle pour des gestes électifs lorsque les délais d'arrêt préconisés sont respectés et qu'une accumulation ou une élimination prolongée ne sont pas suspectées.

#### *2.4 Reprise de l'anticoagulation*

Anticoagulation à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée.

S'il existe une indication à une thromboprophylaxie veineuse (risque lié à la chirurgie, facteurs de risque individuel), une héparine (HNF ou HBPM) ou le fondaparinux est administré(e) au moins 6 heures après la fin de l'acte invasif.

Les AOD dans leurs schémas posologiques adaptés à la prévention de la maladie thromboembolique veineuse pourront être prescrits dans les indications autorisées en évitant tout chevauchement lors des changements de molécules.


Anticoagulation à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures).

Dès que l'hémostase chirurgicale le permet et en l'absence de cathéter périmédullaire, l'AOD prescrit initialement peut être reconduit à dose adaptée à la fibrillation atriale ou au traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Habituellement, une dose « curative » d'anticoagulant peut être envisagée entre la 24<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure postopératoire. Cette première dose « curative » fera suite à une anticoagulation à dose prophylactique si indiquée (cf. supra), en évitant tout chevauchement de molécules (la première dose d'AOD sera administrée 12 heures après la dernière administration sous-cutanée d'HBPM à dose « prophylactique »).

En présence d'un cathéter d'analgésie périmédullaire, l'anticoagulation thérapeutique doit se faire par héparine afin de permettre le retrait du cathéter en toute sécurité (il existe des recommandations spécifiques de gestion des cathéters périmédullaires en cas d'anticoagulation à doses « prophylactiques »<sup>18</sup>).

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

Tableau 1. Gestion périopératoire des AOD en fonction du risque hémorragique.

|  | Risque hémorragique faible  | Risque hémorragique élevé  |                          |                      |
|---|---|--|--------------------------|----------------------|
| Avant le geste  | Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif                | rivaroxaban<br>apixaban<br>edoxaban  | Cockcroft<br>≥ 30 ml/mn  | Dernière prise à J-3 |
|   |   | dabigatran   | Cockcroft<br>≥ 50 ml/mn  | Dernière prise à J-4 |
|   |   |  | Cockcroft<br>30-49 ml/mn | Dernière prise à J-5 |
|   |   | Pas de relai<br>Pas de dosage  |                          |                      |
| Après le geste  | Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif | <b>Anticoagulant à dose « prophylactique »</b><br>au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée<br><hr/> <b>Anticoagulant à dose « curative »</b><br>dès que l'hémostase le permet<br>(à titre indicatif: entre 24 et 72 heures) |                          |                      |

## **B) Hémorragies et gestes invasifs urgents (AOD):**

En 2013, le GIHP a fait des propositions pour la prise en charge des hémorragies graves et de la chirurgie urgente<sup>4, 19</sup>. Les tests biologiques permettant de mesurer la concentration des médicaments sont maintenant disponibles dans de nombreux établissements. Néanmoins, leur disponibilité immédiate n'est pas possible dans tous les établissements accueillant les urgences ou prenant en charge la chirurgie urgente. La substitution d'un test spécifique par un ou une combinaison de tests d'hémostase n'est pas possible compte tenu d'une trop forte sensibilité de certains tests (temps de thrombine et dabigatran), de l'absence de sensibilité de certains tests (TCA et temps de Quick et apixaban), d'une importante variabilité interindividuelle de concentrations d'AOD<sup>11, 20</sup>.

La littérature scientifique sur l'efficacité potentielle des CCP non activés et activés s'est étoffée, avec néanmoins très peu d'études cliniques<sup>21</sup>. Aucune de ces études n'a démontré leur efficacité et leur sécurité d'utilisation en situation clinique.

La prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients traités par les antiXa oraux (-xabans), les propositions du GIHP n'ont pas changé depuis 2013<sup>4, 19</sup>. En revanche, la mise à disposition récente de l'idarucizumab rend nécessaire une réactualisation de ces propositions uniquement pour le dabigatran.

### **Les agents hémostatiques**

Trois agents hémostatiques non spécifiques sont proposés en cas d'hémorragie grave associée aux AOD<sup>4, 18, 19</sup>. Il s'agit des concentrés de complexe prothrombinique non activé (CCP 4 facteurs, correspondant aux anciens PPSB : Kanokad®, LFB ; Octaplex®, Octapharma ; Confidex®, CSL Behring) ou activé (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity ou FEIBA®, Baxter) et du facteur VII activé recombinant (NovoSeven®, NovoNordisk). Leur utilisation dans cette indication est hors AMM.

Si les CCP et le rFVIIa ont été les premiers à être proposés<sup>22, 23</sup>, le FEIBA®, qui associe des facteurs de coagulation sous forme active (facteur VII surtout) et non active, est intégré aux recommandations nationales et internationales<sup>18</sup>. L'efficacité clinique de ces agents hémostatiques n'est pas formellement établie. Ils n'ont pas fait l'objet d'essai clinique et n'ont été évalués qu'in vitro, chez l'animal ou le volontaire sain. Plusieurs études ont suggéré l'intérêt des CCP, activés ou non. Ex vivo, les CPP corrigent la baisse du potentiel endogène de thrombine induite par le dabigatran ou le rivaroxaban<sup>24</sup>. Lee et al.<sup>21</sup> ont analysé 11 études animales et des 2 essais chez l'homme évaluant l'efficacité de ces agents hémostatiques pour neutraliser les AOD. Les auteurs concluent à une

grande hétérogénéité des résultats et soulignent la difficulté de les interpréter. Selon l'agent hémostatique et l'AOD testés, on observe une correction partielle ou complète de certains paramètres de tests d'hémostase, tandis que chez l'animal les résultats sur la réduction du saignement sont contradictoires. Enfin, l'absence de corrélation entre la correction de paramètres biologiques d'hémostase et le contrôle du saignement rend difficile toute conclusion sur l'efficacité d'un agent hémostatique en cas d'hémorragie.

Les agents hémostatiques exposent à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques. Lorsqu'elles ont été rapportées, les doses de CCP utilisées pour corriger les effets des AOD étaient généralement supérieures (50 U/kg) à celles utilisées pour antagoniser l'effet des AVK<sup>25, 26</sup>. En pratique, nous disposons de données de sécurité pour les doses permettant d'inhiber l'action des AVK. La fréquence des complications thrombotiques associées (non nécessairement imputables) à l'administration de CCP (quatre facteurs) pour inhiber l'action des AVK est faible (1,8 %) <sup>26</sup>. La survenue des complications thrombotiques est volontiers associée à l'administration de doses élevées (> 50 U/kg) ou au traitement de patients présentant une hépatopathie sévère<sup>25</sup>. Les complications de FEIBA® sont également rapportées dans l'hémophilie acquise lors de l'utilisation de fortes doses. Or l'effet de FEIBA® sur les AOD est évoqué, à des doses de 30 à 50 U/kg, soit deux fois moins que celles utilisées dans l'hémophilie.

Le rFVIIa, utilisé hors AMM, est associé à des complications thrombotiques, surtout artérielles, d'autant plus fréquentes que les sujets sont âgés<sup>27</sup>.

### **La dialyse**

La dabigatran est dialysable. Cependant, la place de la dialyse n'est à ce jour pas clairement établie dans la gestion des hémorragies et des gestes invasifs urgents. La disponibilité de l'idarucizumab réduit encore la place potentielle de cette stratégie<sup>28</sup>.

### **Le charbon activé**

Le charbon activé est proposé pour limiter l'absorption digestive des AOD. A ce jour, il est fait mention de l'utilisation du charbon activé dans de rares cas cliniques d'intoxications volontaires.

### **Idarucizumab**

L'idarucizumab (Praxbind®) est l'antidote spécifique du dabigatran etexilate. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal murin humanisé et purifié qui présente des similarités structurales avec la thrombine. Il se lie spécifiquement au dabigatran avec une très forte affinité, approximativement 300 fois plus grande que l'affinité du dabigatran pour la thrombine et neutralise ainsi ses effets anticoagulants<sup>29, 30</sup>. Sa demi-vie est courte, estimée à 45 min (demi-vie terminale de 10 h). D'après

les études chez le volontaire sain, l'idarucizumab est bien toléré et n'entraîne pas de réaction immunogène<sup>29,30</sup>.

Chez le cochon recevant du dabigatran, l'antidote diminue le saignement secondaire à un traumatisme hépatique et réduit la mortalité<sup>31</sup>. Dans l'étude RE-VERSE AD, prospective, ouverte, non randomisée et non contrôlée, l'idarucizumab était administré à la dose de 5 g à des patients traités par dabigatran (n=90) et présentant une hémorragie menaçant le pronostic vital, ou nécessitant une chirurgie urgente<sup>14</sup>. L'efficacité a été jugée sur un critère biologique, le pourcentage maximum de réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran, évalué sur le temps de thrombine dilué (TTd) ou le temps d'écarine (ECT), dans les 4 heures suivant l'administration d'idarucizumab. La médiane de pourcentage maximum de réversion était de 100 % (IC95 % 100-100) pour le TTd ou l'ECT, dans les 2 groupes et la concentration de dabigatran libre était inférieure au seuil de 30 ng/ml à la 4<sup>e</sup> heure chez 97 % des patients. Néanmoins, ces résultats soulèvent des questions. L'effet de l'idarucizumab semble transitoire : les concentrations de dabigatran libre ré-augmentent rapidement et sont supérieures au seuil de détection dans 21 % des cas 24 h après l'administration de l'antidote, possiblement à la suite d'une redistribution du dabigatran du secteur extravasculaire vers le secteur intravasculaire. Ce point pose problème lorsque la normalisation de l'hémostase est nécessaire pendant plusieurs jours. De plus, près d'un quart des patients ont reçu l'antidote alors qu'ils n'étaient pas anticoagulés puisque leur TTd initial était normal. Cette observation pose la question de la sélection des patients candidats à l'antidote et oppose deux stratégies : faire un dosage de la concentration du dabigatran pour n'administrer l'idarucizumab qu'aux patients qui pourraient en tirer un bénéfice, ou administrer inutilement dans 25 % des cas un antidote coûteux et exposant à des effets secondaires potentiels. Enfin et surtout, cette étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité clinique de l'antidote. Le critère de jugement n'est que biologique, il n'y a pas de groupe contrôle, la majorité des 39 actes invasifs était à risque hémorragique faible ou intermédiaire, 18 patients (20 %) sont décédés, dont 5 d'hémorragie fatale, suggérant que, chez ces patients, l'antidote a échoué à réduire le saignement suffisamment rapidement pour prévenir le décès. Au total, les premières données disponibles, issues d'études réalisées par l'industrie, suggèrent que l'idarucizumab corrige immédiatement les paramètres de la coagulation des patients traités par dabigatran, sans interférer avec d'autres cibles. Il est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran quand une réversion rapide de l'effet anticoagulant est requise pour une procédure invasive urgente ou en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital.

La dose recommandée d'idarucizumab est de 5 g (2 x 2,5 g/50 mL) sans ajustement lié à l'âge, à la concentration plasmatique du dabigatran, ni à la fonction rénale ou hépatique. Cet antidote n'a ni contre-indication ni interaction médicamenteuse rapportée. Il expose potentiellement au développement d'anticorps, qui limiterait alors son utilisation répétée.

Selon les termes des RCP : « Chez un sous-groupe de patients, la réapparition de concentrations plasmatiques de dabigatran libre et l'allongement concomitant des tests de coagulation ont été constatés jusqu'à 24 heures après l'administration d'idarucizumab. L'administration d'une deuxième dose de 5 g de Praxbind peut être envisagée dans les cas suivants : réapparition d'un saignement cliniquement pertinent en même temps qu'un allongement des temps de coagulation, ou lorsqu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital et qu'un allongement des temps de coagulation est observé, ou patients nécessitant une deuxième intervention chirurgicale ou des procédures urgentes alors que les temps de coagulation sont allongés. Les paramètres de coagulation pertinents sont le temps de céphaline activé (TCA), le temps de thrombine dilué (TTd) ou le temps d'écarine (ECT) »

En l'absence d'évaluation clinique précise de l'antidote, compte tenu de l'absence de comparaison entre l'antidote et les stratégies alternatives de réversion (CCP), nous proposons empiriquement de neutraliser l'effet anticoagulant des AOD à l'aide de l'antidote ou, en l'absence d'antidote, avec des CCP. Les stratégies proposées en 2013 <sup>4,19</sup> ne sont pas modifiées en l'attente de la mise à disposition d'antidotes spécifiques.

### **Andexanet alpha**

L'andexanet alpha (PRT064445) est l'antidote dont le développement est le plus avancé pour les anti-Xa <sup>16</sup>. C'est un FXa recombinant modifié, qui présente une haute affinité pour les inhibiteurs directs du FXa mais également les complexes héparines-antithrombine et le fondaparinux mais qui est dépourvu d'activité catalytique. Après des études *in vitro*, chez l'animal et chez le volontaire sain, deux essais dits de phase 3, bien qu'avec des critères de jugement biologiques et non cliniques ont été récemment publiés dans le NEJM et confirment l'efficacité biologique de l'andexanet alpha à reverser l'apixaban (ANNEXA-A) et le rivaroxaban (ANNEXA-R) chez des volontaires sains âgés de 50 à 75 ans <sup>16</sup>. Dans la première, 24 sujets ont été randomisés pour recevoir un bolus d'andexanet alpha ou un placebo, après avoir pris de l'apixaban. L'efficacité a été évaluée sur l'activité anti-Xa, la concentration plasmatique et la génération de thrombine. L'activité anti-Xa, mesurée entre deux et cinq minutes après le bolus, a été réduite de 94% par rapport au placebo. La totalité des patients recevant l'andexanet alpha a eu une diminution d'au moins 90% de cette activité, dès la deuxième minute. La concentration plasmatique d'apixaban libre est passée sous le seuil de détection d'un effet thérapeutique quasi instantanément et la génération de thrombine est revenue à son niveau basal, c'est à dire avant anticoagulation. Néanmoins, du fait de sa demi-vie courte d'environ 1 heure (demi-vie terminale de 6h), l'effet de l'andexanet alpha est transitoire : la concentration en apixaban redevient supérieure au seuil de détection dès la trentième minute après son administration et rejoint celle des individus n'ayant pas reçu d'antidote à la deuxième heure. Cet effet très transitoire

est problématique lorsque la normalisation de l'hémostase est nécessaire pendant plusieurs heures. Ces observations ont justifié l'évaluation d'un autre schéma thérapeutique associant une perfusion continue de 120 minutes après le bolus. Celle-ci permet de maintenir les effets neutralisants pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à 1 à 3 heures après. Des résultats similaires ont été obtenus avec le rivaroxaban dans l'étude ANNEXA-R <sup>16</sup>. Concernant la sécurité, l'andexanet alpha s'accompagnait dans ces études d'un effet procoagulant biologique, sans traduction clinique. Une étude de phase 3b/4, ANNEXA-4, évaluant cette fois l'efficacité et la sécurité de l'andexanet alpha sur des critères cliniques chez des patients traités par apixaban, rivaroxaban ou edoxaban présentant une hémorragie grave est en cours. Les données publiées avec l'andexanet alpha sont donc encourageantes mais des données complémentaires sont nécessaires, sur son efficacité et sa sécurité, en particulier concernant de potentiels effets procoagulants et immunogènes.

### **Aripazine**

L'aripazine (PER977, ciraparantag®) est le troisième antidote en cours de développement. Il s'agit d'une petite molécule cationique capable de se lier de façon non-covalente à différents anticoagulants, les inhibiteurs directs du FXa et de la thrombine, le fondaparinux, les HBPM et de les inhiber. Les études *in vitro* ont montré son efficacité à inhiber l'apixaban, le rivaroxaban et l'énoxaparine. Chez des rats exposés à un surdosage en dabigatran, rivaroxaban, apixaban, ou edoxaban, l'arizapine réduit le saignement de plus de 90%. Les études de phase 2 confirment ces résultats. Chez le volontaire sain, un bolus de 300 mg d'aripazine normalise les temps de coagulation allongés par 60 mg d'edoxaban <sup>15</sup>. Cet effet reste stable au-delà de 24 heures. Contrairement à l'andexanet alpha, aucun signal procoagulant n'a été détecté avec l'aripazine. Le mystère demeure quant à son mécanisme d'action, d'autant que les données disponibles se limitent à des abstracts et à une lettre, et il est difficile de comprendre comment ce composé peut lier spécifiquement des anticoagulants structurellement si différents, sans interférer avec d'autres molécules et en particulier les facteurs de coagulation. Cependant, cette molécule a obtenu l'approbation de la FDA pour poursuivre son développement selon une procédure accélérée et un essai de phase 3 évaluant l'efficacité de l'aripazine à réverser l'edoxaban a été annoncé.

### **Tests spécifiques**

Les tests spécifiques permettant de déterminer la concentration circulante des AOD reposent en pratique clinique sur des techniques d'hémostase.

La mesure du dabigatran repose sur la détermination de son activité anti-IIa, exprimée en ng/ml, soit sur la base d'un temps de thrombine dilué (dTT) chronométrique ou chromogénique, soit sur l'utilisation d'un test chromogénique utilisant une activation par l'écarine.

La mesure des Xabans (apixaban, rivaroxaban, et prochainement pour l'edoxaban) repose sur la détermination d'une activité anti-Xa, exprimée en ng/ml, nécessitant une configuration d'analyse, des calibrants et des contrôles spécifiques à chaque Xaban.

### **Les seuils**

Les tests spécifiques ont été développés initialement pour déterminer des zones de mesure correspondant aux concentrations usuelles observées en thérapeutique (50 – 400 ng/ml). Leur reproductibilité est insuffisante pour des concentrations faibles < 30 ng/ml.

Dans le cadre de la prise en charge des hémorragies et de la chirurgie en urgence, ces tests pourraient être utilisés pour guider la thérapeutique potentielle de neutralisation. La mesure de la concentration du médicament permet alors d'évaluer l'imputabilité du saignement ou du risque hémorragique potentiel au traitement anticoagulant. Un taux  $\leq 10\%$  de la concentration Cmax moyenne dans la population cible est un seuil hémostatique acceptable, en dessous duquel la survenue d'un saignement ne peut être imputé à l'anticoagulant. Ce seuil est voisin de 30 – 50 ng/ml pour le rivaroxaban et le dabigatran. Ces chiffres pourraient être extrapolés pour l'apixaban. Ce seuil correspond classiquement à un taux résiduel observé après 3 à 4 demi-vies d'élimination.

### **Tests d'hémostase standard et AOD**

Les effets des AOD sur les tests standards varient selon l'AOD, la concentration plasmatique du médicament, et le test en question (tableau 2).

Tableau 2 : Les effets des AOD sur les tests standards

|        | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban |
|--------|------------|-------------|----------|----------|
| TQ     | +/-        | +           | -        | +        |
| TCA    | +          | +/-         | -        | +/-      |
| TT     | +++        | -           | -        | -        |
| antiXa | -          | +           | +        | +        |

TQ : Temps de Quick ; TCA : Temps de céphaline activée, TT : Temps de thrombine, antiXa : Activité antiXa ; + : test sensible à l'AOD ; - : test peu sensible à l'AOD

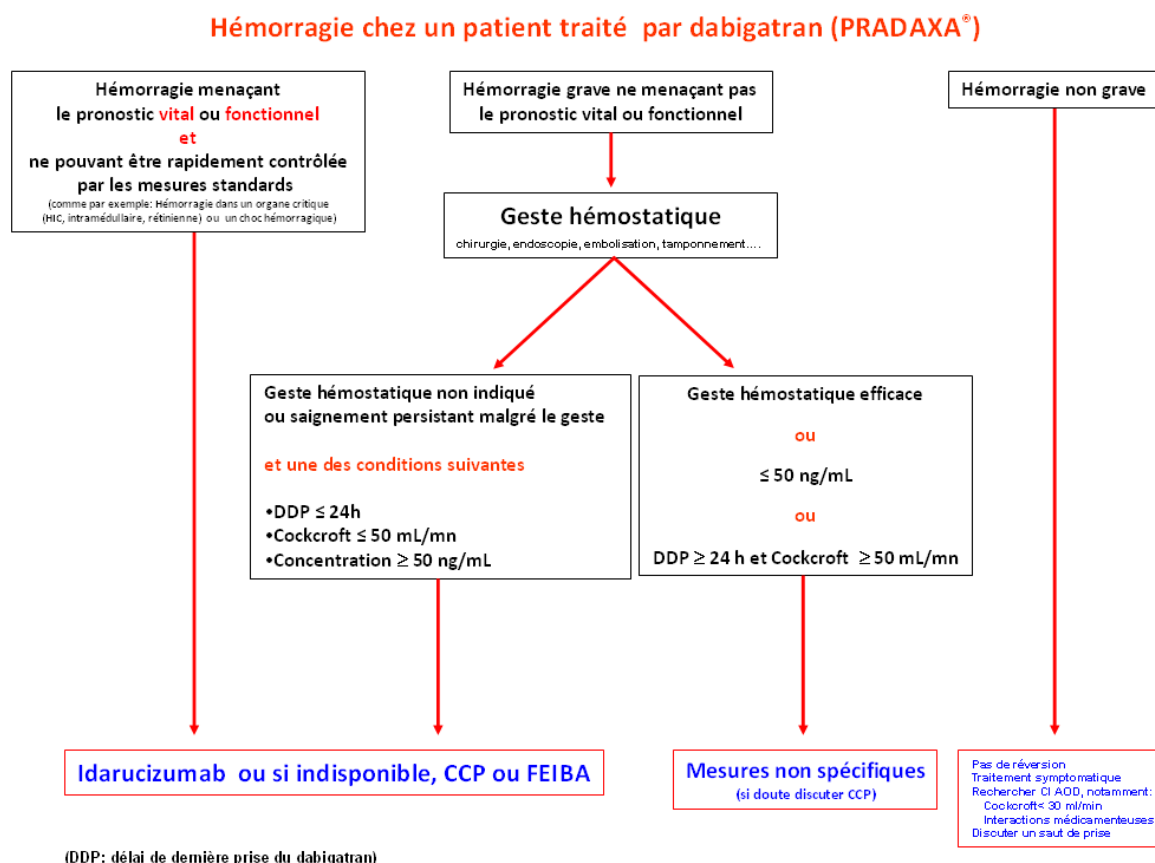
Un TCA et TQ normaux n'excluent pas une concentration circulante nulle de l'anticoagulant. Au contraire, une activité anti-Xa  $< 0,1$  U/ml (en utilisant les calibrants « héparine ») ou un TT normal permette d'exclure, compte tenu de leur grande sensibilité, toute concentration circulante d'un xaban ou de dabigatran respectivement.

Les figures 2 et 3 résument la réactualisation des propositions du GIHP <sup>4,19</sup> pour les patients traités par **dabigatran**. Dans la suite de ce texte, chaque item des **figures 2 et 3** est argumenté.

### 1) Prise en charge des Hémorragies chez les patients traités par dabigatran

Le schéma général de prise en charge des hémorragies sous dabigatran est résumé dans la figure 2.

Figure 2 : Hémorragie chez un patient traité par dabigatran



#### 1.1 Hémorragies menaçant le pronostic vital ou fonctionnel et ne pouvant être rapidement contrôlée par les mesures standards:

Il s'agit de saignement à risque de conséquences fatales ou fonctionnelles très sévères. Ils sont principalement représentés par les hémorragies intracrâniennes spontanées ou traumatiques, mais aussi intraspinales ou oculaires. Cette liste peut être étendue aux saignements dont les

conséquences, létales ou fonctionnelles sévères, ne peuvent être contrôlées rapidement par un geste d'hémostase. Cela inclut le choc hémorragique. Ce sont des situations où il est indispensable de s'affranchir de la part de saignement attribuable à l'anticoagulant.

#### **1.1.1 « Idarucizumab ou si indisponible, CCP ou FEIBA »**

1) Dans cette situation, si l'idarucizumab est disponible, il doit être administré selon les termes du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Dans tous les cas, un prélèvement pour mesure de la concentration initiale doit être réalisé le plus tôt possible. Cependant, cette mesure ne doit pas retarder l'administration de l'idarucizumab. De même, devant une atteinte neurologique faisant suspecter un saignement intracrânien, un examen d'imagerie confirmant le diagnostic est indispensable avant l'administration de l'idarucizumab. Une nouvelle mesure de la concentration 12 à 18 heures après l'administration d'idarucizumab sera envisagée si la situation l'exige. En effet, une augmentation secondaire de la concentration de dabigatran au-delà de 30 ng/ml fera porter l'indication d'une 2<sup>e</sup> administration d'idarucizumab à la dose de 5 g.

2) Le cas de l'AVC ischémique n'est pas abordé dans ces propositions. Ce diagnostic chez un patient traité par dabigatran et un traitement éventuel par thrombolyse et thrombectomie doivent orienter vers les recommandations des sociétés référentes.

3) En cas d'indisponibilité de l'idarucizumab, l'administration de CCP activés (FEIBA® 30 à 50 U/kg) ou non activés (CCP 50 U/kg) doit être privilégiée pour tenter de neutraliser l'effet anticoagulant des AOD, éventuellement renouvelée une fois à huit heures d'intervalle.

4) Aucune étude ne confirme l'efficacité de l'administration d'agents procoagulants (CCP non activés, CCP activés) pour réduire la morbi-mortalité des hémorragies dans un organe critique chez les patients non traités ou traités par AVK ou AOD. Il existe néanmoins des arguments indirects issus d'études observationnelles qui suggèrent que le rétablissement rapide d'une hémostase normale pourrait contribuer à réduire la morbi-mortalité pour les AVK par ex<sup>32</sup>. Pour l'idarucizumab, l'étude REVERSE AD n'a pas mis en évidence d'efficacité clinique d'une neutralisation du dabigatran dans ces situations.

4) Les hémorragies intracrâniennes regroupent les hémorragies cérébrales, les hématomes sous-duraux aigus ou chroniques, les hématomes extraduraux, les hémorragies sous arachnoïdiennes, les contusions hémorragiques, de nature spontanée ou traumatiques. Ces différents types de saignements intracrâniens ont une physiopathologie, des facteurs de risque et un pronostic très différents. Concernant les hémorragies cérébrales, il est admis que la progression de l'hématome dans les premières heures d'évolution est accélérée en présence d'un trouble de l'hémostase<sup>33, 34</sup>.

Il est aussi admis qu'une hémorragie intracrânienne spontanée ou traumatique qui survient chez un patient traité par un agent anticoagulant a des conséquences plus graves qu'en l'absence d'anticoagulation<sup>34, 35</sup>.

Pour ces patients, deux questions se posent : 1) faut-il rétablir rapidement et systématiquement une hémostase "normale", en neutralisant l'action des médicaments par des antidotes, des agents procoagulants, ou des produits sanguins labiles, et ce, quelle que soit la situation? 2) Y a t'il un intérêt à administrer des agents procoagulants pour ralentir la progression du saignement, indépendamment de la présence d'anomalies de l'hémostase?

#### 1) Neutralisation:

La question de l'intérêt de normaliser rapidement la coagulation dans ces circonstances reste débattue. En ce qui concerne les AVK, une large étude montre une réduction significative de la taille de l'hématome intracrânien après perfusion de CCP comparativement au plasma, sans toutefois réduire la mortalité<sup>36</sup>. De nombreuses études observationnelles, montrent une association positive entre morbi-mortalité et réversion des AVK, ou un INR proche de 1<sup>33, 37</sup>. Concernant les AOD, plusieurs sous-études des études pivots montrent que le pronostic des patients présentant une hémorragie intracrânienne n'est pas plus mauvais dans le groupe des patients traités par AOD que dans les groupes traités par warfarine, alors qu'aucune stratégie spécifique de réversion des anticoagulants n'était imposée dans les études<sup>38-40</sup>.

Il faut noter que concernant les agents antiplaquettaires, l'étude PATCH a mis en évidence un lien négatif entre transfusion de plaquettes et morbi-mortalité chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne<sup>41</sup>. Malgré ces doutes sur l'efficacité des stratégies de réversion, toutes les recommandations nationales ou internationales "suggèrent" l'administration d'agents procoagulants : CCP et vitamine K pour les AVK, CCP non activés ou activés pour les AOD, sans distinction entre les AOD<sup>1, 4, 18, 19</sup>.

Dans l'étude REVERSE AD, parmi les 51 patients inclus pour hémorragies, 18 présentaient une hémorragie intracrânienne. Il apparaît que 2 de ces patients sont décédés après une aggravation ou un nouveau saignement intracrânien. Il n'est pas possible de discriminer parmi les données de cette étude quelles étaient les concentrations de dabigatran avant et après l'administration d'idarucizumab<sup>14</sup>. Il faut cependant noter que, 1) quelle que soit la concentration initiale de dabigatran (*unbound dabigatran* [ng/ml]), avant administration d'idarucizumab, la concentration après idarucizumab était très inférieure à 30 ng/ml chez 95% des patients, de 10 à 30 minutes, à au moins 12 heures après l'administration des 5 g d'idarucizumab, 2) les tests d'hémostase : temps de thrombine, temps de céphaline activée, temps de thrombine diluée et temps d'écarine, étaient normalisés sur une période d'au moins 12 heures après l'administration d'idarucizumab chez la quasi-totalité des patients.

Chez un certain nombre de patients, la concentration initiale de dabigatran était très élevée. On pouvait craindre alors une réascension rapide des concentrations de dabigatran après administration d'idarucizumab, par redistribution du dabigatran des compartiments extravasculaires vers le compartiment vasculaire. Il n'est pas possible d'identifier ces patients, il est donc suggéré de mesurer la concentration de dabigatran avant l'administration d'idarucizumab 12 à 18 heures après, afin de déterminer s'il est légitime d'administrer une nouvelle dose de 5 g d'idarucizumab ultérieurement.

2) Agents procoagulants alors que les tests d'hémostase sont normaux ou normalisés : la question se pose de l'administration d'un agent procoagulant pour ralentir la progression d'un saignement intracrânien. Les études qui ont testé l'hypothèse d'une amélioration du pronostic de ces patients par l'administration de rFVIIa<sup>42,43</sup> ont partiellement répondu à cette question. En ce qui concerne les CCP, l'effet n'est pas documenté. Les données de sécurité ne sont pas favorables. L'administration de CCP non activés ou activés, peut faire craindre la survenue d'événements thrombotiques chez un patient à risque thrombotique dont l'hémostase biologique est normale ou normalisée<sup>26</sup>.

Il n'y a donc pas lieu d'administrer des CCP non activés ou activés en complément de l'idarucizumab. En l'absence d'idarucizumab, il est suggéré d'administrer des CCP activés ou non activés

## **1.2 Hémorragies graves ne menaçant pas le pronostic vital ou fonctionnel**

Les recommandations pour la pratique clinique HAS/GEHT 2008 concernant les accidents des AVK ont défini les hémorragies graves<sup>44</sup>. Cette définition, notamment pour les hémorragies potentiellement graves, met à un même niveau les hémorragies intracérébrales et les hématomes musculaires profonds par exemple. Cela tenait d'une part, à la demi-vie longue des AVK, d'autre part, à l'existence d'un antidote spécifique bien maîtrisé (CCP). Le contexte présent est en tout point différent : les AOD ont une demi-vie courte avec une grande variabilité interindividuelle, les possibilités de neutralisation disponibles sont mal codifiées, en particulier les profils d'efficacité/tolérance des médicaments procoagulants non spécifiques.

### **1.2.1 Geste hémostatique**

Ce terme comprend toutes les stratégies mécaniques ou instrumentales permettant d'accéder et de contrôler le saignement (chirurgie, endoscopie, embolisation, tamponnement...). Elles se substituent à l'administration d'antidote ou de CCP. *A contrario*, l'administration d'un antidote ou de CCP ne se substitue pas à la réalisation des gestes hémostatiques et ne les retarde pas. Ceci implique que la réalisation des gestes hémostatiques soit réalisée en urgence.

### **1.2.2 « Geste hémostatique non indiqué ou saignement persistant... »**

Si un geste hémostatique n'est pas indiqué (conditions techniques défavorables, saignement diffus, non accessible à une stratégie instrumentale) ou immédiatement disponible (pas de plateau technique, transfert, attente prolongée) et que le clinicien considère qu'une stratégie de neutralisation peut améliorer la situation clinique (saignement en partie imputable à l'anticoagulant), l'administration des antidotes ou de CCP doit reposer sur une stratégie intégrant : la mesure de la concentration de l'AOD ou une estimation de la concentration résiduelle reposant sur le délai de dernière prise (DDP) et/ou la clairance de créatinine calculée par la formule de Cockcroft.

**« et délai de dernière prise du dabigatran : DDP ≤ 24 heures »**

Lorsque le DDP d'AOD est inférieur à 24 heures, la probabilité que la concentration circulante participe au saignement est élevée.

**« et Cockcroft ≤ 50 ml/min »**

Lorsque le Cockcroft est inférieur à 50 ml/min, la probabilité que la concentration de dabigatran circulante participe au saignement est relativement élevée, compte tenu des données pharmacocinétiques avec ce médicament.

**« Idarucizumab ou, si indisponible, CCP ou FEIBA »**

Dans les situations décrites précédemment, le saignement peut être attribué en partie au moins à la présence de dabigatran. L'idarucizumab peut légitimement être administré. S'il est indisponible, les stratégies d'administration de CCP non activés ou activés restent valides. Ces stratégies de réversion doivent être réalisées en complément des mesures non spécifiques de gestion du saignement.

### 1.2.3 « Geste hémostatique rapide efficace »

Si un geste hémostatique est réalisable immédiatement (endoscopie, embolisation), celui-ci doit être privilégié quel que soit la concentration du médicament. Cette situation ne nécessite pas l'administration d'un antidote ou d'un CCP d'emblée.

**« ou Concentration ≤ 50 ng/ml »**

Si une mesure de la concentration a pu être réalisée et est inférieure à 50 ng/ml, il n'y a pas lieu d'attribuer le saignement ou une part du saignement à la présence de l'anticoagulant, et par conséquent, la prise en charge n'est pas spécifique.

**« ou DDP ≥ 24 heures et Cockcroft ≥ 50 ml/min »**

Dans cette situation, nous émettons l'hypothèse que la concentration résiduelle est suffisamment faible pour ne pas contribuer significativement au saignement, compte tenu de la pharmacocinétique des AOD.

**« Mesures non spécifiques »**

Dans les 3 situations discutées précédemment, les mesures non spécifiques doivent suffire à prendre en charge le saignement de façon optimale. Cependant, en l'absence de mesure spécifique de la

concentration, les estimations faites sur la base du DDP et du Cockcroft ( $DDP \geq 24$  heures et Cockcroft  $\geq 50$  ml/min) peuvent, chez certains patients, laisser persister un doute sur l'éventuelle participation d'une concentration résiduelle de l'AOD à la persistance du saignement. Dans ces conditions (persistance du saignement), c'est l'utilisation du CCP non activé qui est privilégiée par rapport à l'administration de l'idarucizumab.

Le temps de thrombine est un test très sensible à la présence de dabigatran, inutilisable pour discriminer un seuil de 50 ng/ml. Par conséquent, si le temps de thrombine est normal, il assure que la concentration est très faible. S'il est allongé, la concentration peut être très faible et ne pas contribuer raisonnablement à la persistance d'un saignement.

#### **1.2.4 Hémorragie non grave**

En l'absence de signe de gravité, il n'y a pas lieu de neutraliser immédiatement par l'administration d'antidote ou de CCP, et, ce, quelle que soit la concentration de l'AOD. Il faudra rechercher des contre-indications temporaires ou permanentes à l'utilisation des AOD (Cockcroft  $\leq 30$  ml/min, interactions médicamenteuses). Les stratégies à discuter sont une substitution, une réduction de dose ou un saut de prise.

## **2) Gestes invasifs urgents pour les patients traités par dabigatran**

Les gestes invasifs urgents regroupent des situations cliniques et des techniques très diverses allant de la chirurgie aux ponctions, gestes endoscopiques, diagnostiques et thérapeutiques. L'effraction que génèrent ces gestes invasifs a des conséquences sur le saignement très différentes en fonction des situations. Nous avons distingué trois situations :

#### **Risque hémorragique faible :**

Il s'agit des gestes associés à un saignement de faible abondance ou facilement contrôlable par des moyens simples.

#### **Risque hémorragique élevé (hémostase contrôlable):**

Le risque est élevé, mais l'hémostase est à tout moment contrôlable ou une estimation de la situation peut être faite dans un temps raisonnable pour distinguer un saignement « normal » et acceptable compte tenu du geste, d'un saignement attribuable à l'anticoagulant et qui justifierait une stratégie spécifique de réversion.

#### **Risque hémorragique très élevé (hémostase incontrôlable):**

Le risque est très élevé car le geste est réalisé dans un tissu ou un organe où la gravité des conséquences fonctionnelles (neurochirurgie ou gestes neuraxiaux), le saignement induit ou le caractère incontrôlable du saignement par des manœuvres chirurgicales raisonnables (chirurgie hépatique) justifie une hémostase biologique optimale.

**Cas particulier des gestes neuraxiaux (ponction lombaire incluse)**

La réalisation d'un geste neuraxial est contre-indiquée sous anticoagulant. Ces gestes incluent les ponctions lombaires (PL) diagnostiques ou thérapeutiques<sup>45,46</sup>, les rachianesthésies<sup>47-49</sup> et les injections thérapeutiques rachidiennes, radioguidées ou non<sup>50,51</sup> ainsi que les périurales avec ou sans cathéter<sup>47-49</sup>.

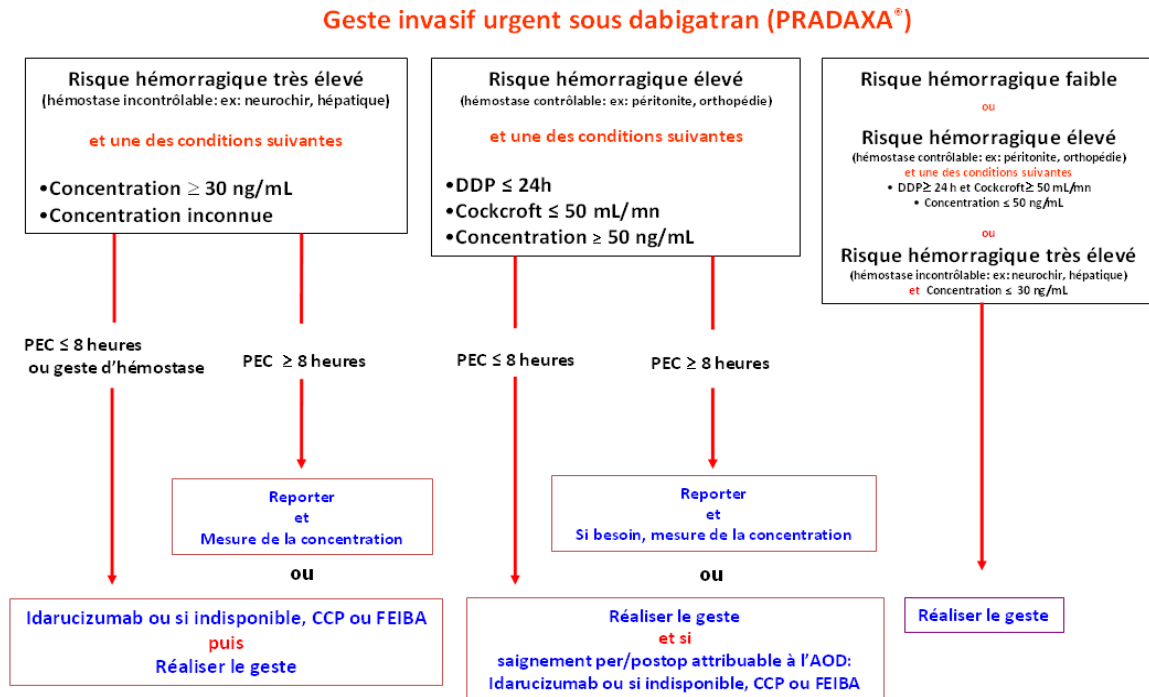
La réalisation en urgence d'une PL diagnostique est donc aussi contre-indiquée<sup>20,21</sup>. La Société de pathologie infectieuse de langue française précise que "toute situation conduisant à retarder la ponction lombaire impose la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste en raison du lien étroit entre le pronostic et la précocité de mise en route du traitement."<sup>20</sup> Elle recommande "dans cette situation de pratiquer une hémoculture avant l'antibiothérapie lors de la prise en charge initiale. La ponction lombaire sera réalisée dès que possible après correction des anomalies."<sup>20</sup>

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

Dans tous les cas, la PL doit être réalisée par avec une aiguille fine et par un opérateur expérimenté. La rachianesthésie est contre-indiquée sous anticoagulants<sup>3-5</sup>, ce qui conduit à préférer l'anesthésie générale. Cependant, quand la balance bénéfice-risque n'est pas en faveur de l'anesthésie générale, il est proposé de réaliser la rachianesthésie après administration d'idarucizumab, pour neutraliser le dabigatran. La rachianesthésie doit être réalisée en une ponction unique, avec une aiguille fine et par un opérateur expérimenté. Les CCP activés ou non n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le dabigatran. Leur administration ne peut donc pas être recommandée pour permettre la réalisation d'une rachianesthésie.

Le schéma général de prise en charge des gestes invasifs urgents sous dabigatran est résumé dans la **figure 3**.

Figure 3 : Gestes invasifs urgents chez un patient traité par dabigatran



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran)

### **2.1 « Risque hémorragique très élevé et concentration $\geq 30$ ng/ml ou inconnue ».**

La stratégie dépend de l'urgence à réaliser le geste :

- 1) Si le geste peut être retardé ( $\geq 8$  heures), il est préférable d'attendre que la concentration permettant la réalisation du geste dans des conditions de sécurité maximales soit atteinte (en pratique,  $\leq 30$  ng/ml). Ce temps sera mis à profit pour obtenir une mesure objective de la concentration de l'AOD. Si le taux est  $\leq 30$  ng/ml, le geste peut être réalisé. Si le geste est réalisé sans disposer de cette information, il est préférable d'associer l'antidote (idarucizumab) ou, à défaut, d'administrer par précaution, des CCP activés ou non activés.
- 2) Si le geste ne peut être retardé ( $< 8$  heures ou chirurgie d'hémostase), il est proposé d'administrer au préalable l'antidote (idarucizumab) ou à défaut des CCP activés ou non activés.

### **2.2 « Risque hémorragique élevé et une des conditions suivantes : DDP $\leq 24$ h, Cockcroft $\leq 50$ ml/min, concentration $\geq 50$ ng/ml »**

- 1) Si le geste peut être retardé ( $\geq 8$  heures, orthopédie...), il est préférable d'attendre que la concentration permettant la réalisation du geste dans de bonnes conditions soit atteinte (en pratique,  $\leq 50$  ng/ml). Ce temps peut être mis à profit pour obtenir une mesure spécifique de la concentration du dabigatran. Lorsque le geste est réalisé, si le saignement observé en per ou en postopératoire peut être attribué à une concentration résiduelle de dabigatran, une stratégie de neutralisation par idarucizumab ou à défaut CCP pourra être envisagée.
- 2) Si le geste ne peut être retardé ( $\leq 8$  heures, chirurgie pour sepsis...), une stratégie de neutralisation par idarucizumab ou à défaut CCP pourra être envisagée.

- *le dabigatran ne s'associant pas systématiquement à un syndrome hémorragique, on préférera une administration **peropératoire à la demande** dans les cas où le saignement n'est pas contrôlable par le chirurgien plutôt qu'une administration préopératoire prophylactique.*
- *L'efficacité clinique de ces agents n'est pas établie et leurs effets secondaires sont mal documentés.*

### **2.3 « Risque hémorragique faible »**

**« Risque hémorragique élevé et DDP  $\geq 24$ h (et Cockcroft  $\geq 50$  ml/min) ou concentration  $\leq 50$  ng/ml »**

**« Risque hémorragique très élevé et concentration  $\leq 30$  ng/ml »**

Dans ces conditions, le saignement s'il est observé au cours de l'intervention, il est contrôlable ou il ne peut pas être raisonnablement lié au dabigatran: probabilité faible ( $DDP \geq 24$  heures et  $Cockcroft \geq 50$  ml/min) que la concentration soit élevée, ou probabilité faible que le dabigatran contribue au saignement ( $conc < 30$  ng/ml).

### **3 Le relai des AVK par une héparine**

En 2008, la Haute autorité de santé a publié des recommandations professionnelles pour la gestion des AVK dans 3 situations: le surdosage asymptomatique, les saignements et la gestion périopératoire<sup>1</sup>. Depuis ces recommandations, plusieurs cohortes et une étude randomisées de grande envergure ont mis en doute l'efficacité de la stratégie de relai des AVK par une héparine en périopératoire pour prévenir la survenue d'événements thromboemboliques. L'étude BRIDGE<sup>2</sup> a randomisé 1884 patients traités par AVK pour une fibrillation atriale dans deux bras: un bras où les AVK ont été interrompus 5 jours avant une intervention programmée avec substitution par une héparine de bas poids moléculaire (daltéparine) interrompue 24 heures avant l'intervention et reprise en postopératoire immédiat, et un bras où les AVK ont été interrompus 5 jours avant l'intervention sans substitution par une HBPM (placebo) avant ou après l'intervention. L'incidence des événements thromboembolique était de 0,4% dans le bras sans relai et 0,3% dans le bras relai. En revanche l'incidence des saignements majeurs était de 1,3% dans le bras sans relai et 3,2% dans le bras relai ( $P=0,005$ ). Il faut noter que la majorité (plus de 80%) de ces patients avait un score de  $CHADS_2 < 4$ . Ces nouvelles données ne remettent pas en cause les recommandations de 2008<sup>1</sup>, en particulier sur la nécessité de réaliser un relai systématique pour les patients porteurs d'une valve cardiaque prothétique, mais confirment que chez les patient porteurs d'une FA traités par AVK, un relai systématique par une héparine est trop souvent réalisé à tort, indépendamment des antécédents des patients<sup>52</sup>.

## References

1. Sié P. Recommandations professionnelles: Prise en charge des surdosages en antivitamin k, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamin k en ville et en milieu hospitalier. *Sang Thromb Vaiss*. 2008
2. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2015;373:823-833
3. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. [surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with oral direct thrombin or factor xa inhibitors]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2011;30:645-650
4. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blais N, Fontana P, Cohen A, Llau JV, Rosencher N, Schved JF, de Maistre E, Samama MM, Mismetti P, Sie P. [management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-xa inhibitors. Proposals of the working group on perioperative haemostasis (gihp) - march 2013]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2013;32:691-700
5. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, Noack H, Oldgren J, Reilly P, Spyropoulos AC, Wallentin L, Connolly SJ. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the re-ly trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113:625-632
6. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, Al-Khatib SM, Dorian P, Ansell J, Commerford P, Flaker G, Lanas F, Vinereanu D, Xavier D, Hylek EM, Held C, Verheugt FW, Granger CB, Lopes RD. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014;124:3692-3698
7. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, Themeles E, Heidbuchel H, Avezum A, Reilly P, Connolly SJ, Yusuf S, Ezekowitz M. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: Results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (re-ly) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:343-348
8. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Spyropoulos AC, Hankey GJ, Singer DE, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Becker RC. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor xa inhibition compared with vitamin k antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (rocket af). *Circulation*. 2014;129:1850-1859
9. Schulman S, Carrier M, Lee AY, Shivakumar S, Blostein M, Spencer FA, Solymoss S, Barty R, Wang G, Hedde N, Douketis JD. Perioperative management of dabigatran: A prospective cohort study. *Circulation*. 2015;132:167-173
10. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: Comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16:1443-1449
11. Godier A, Martin AC, Leblanc I, Mazoyer E, Horellou MH, Ibrahim F, Flaujac C, Golmard JL, Rosencher N, Gouin-Thibault I. Peri-procedural management of dabigatran and rivaroxaban: Duration of anticoagulant discontinuation and drug concentrations. *Thrombosis research*. 2015;136:763-768
12. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: Results from the prospective dresden noac registry. *European heart journal*. 2014;35:1888-1896
13. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin k antagonists: Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*. 2012;126:1630-1639
14. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal. *The New England journal of medicine*. 2015;373:511-520
15. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, Dishy V, Noveck RJ, Costin JC. Use of per977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *The New England journal of medicine*. 2014;371:2141-2142
16. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet alfa for the reversal of factor xa inhibitor activity. *The New England journal of medicine*. 2015;373:2413-2424
17. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e326S-350S
18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17:1467-1507
19. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blais N, Fontana P, Cohen A, Llau JV, Rosencher N, Schved JF, de Maistre E, Samama MM, Mismetti P, Sie P. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-xa inhibitors: Proposals of the working group on perioperative haemostasis (gihp) - march 2013. *Archives of cardiovascular diseases*. 2013;106:382-393
20. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou MH, Laporte S, Siguret V, Lecompte T. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: Suitability of three anti-xa assays. A multicentre french geht study. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;111:240-248
21. Lee FM, Chan AK, Lau KK, Chan HH. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rfviiia, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: A review of animal and human studies. *Thrombosis research*. 2014;133:705-713

22. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, Marchand-Leroux C, Lecompte T, Samama CM. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor vii to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology*. 2012;116:94-102
23. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-1579
24. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108:217-224
25. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: Past, present, and future. *Lancet*. 2007;370:439-448
26. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, Crowther M, Garcia D, Hylek E, Witt DM, Clark NP, Squizzato A, Imberti D, Ageno W. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin k antagonists. A meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;106:429-438
27. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor vii in randomized clinical trials. *The New England journal of medicine*. 2010;363:1791-1800
28. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: A case report and systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015;13:1790-1798
29. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Reilly P. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113:943-951
30. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Moschetti V, Gruenenfelder F, Reilly P, Kreuzer J. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: A randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386:680-690
31. Grottke O, Honickel M, van Ryn J, ten Cate H, Rossaint R, Spronk HM. Idarucizumab, a specific dabigatran reversal agent, reduces blood loss in a porcine model of trauma with dabigatran anticoagulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66:1518-1519
32. Tazarourte K, Riou B, Tremey B, Samama CM, Vicaut E, Vigue B. Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin k is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin k antagonist treatment (epahk study). *Crit Care*. 2014;18:R81
33. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Juttler E, Grau A, Palm F, Rother J, Michels P, Hamann GF, Huwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostorf F, Bazner H, Roth A, Wohrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkman J, Mullges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Gunther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erguth F, Kloska SP, Dorfler A, Kohrmann M, Schwab S, Huttner HB. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2015;313:824-836
34. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;63:1059-1064
35. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43:1795-1799
36. Majeed A, Meijer K, Larrazabal R, Arnberg F, Luijckx GJ, Roberts RS, Schulman S. Mortality in vitamin k antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;111:233-239
37. Frontera JA, Gordon E, Zach V, Jovine M, Uchino K, Hussain MS, Aledort L. Reversal of coagulopathy using prothrombin complex concentrates is associated with improved outcome compared to fresh frozen plasma in warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocritical care*. 2014;21:397-406
38. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khalidi H, Alings M, Xavier D, Ansell J, Goto S, Ruzyllo W, Rosenqvist M, Verheugt FW, Zhu J, Granger CB, Wallentin L. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: Insights from the aristotle trial. *European heart journal*. 2015;36:1264-1272
39. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, Ezekowitz MD, Yusuf S. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: The re-ly trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43:1511-1517
40. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lohknygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Berkowitz SD, Paolini JF, Nessel CC, Hacke W, Fox KA, Califf RM. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: The rivaroxaban once daily, oral, direct factor xa inhibition compared with vitamin k antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45:1304-1312
41. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, Majoie CB, Beenen LF, Marquering HA, Vermeulen M, Nederkoorn PJ, de Haan RJ, Roos YB. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (patch): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2605-2613
42. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Efficacy and safety of recombinant activated factor vii for acute intracerebral hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 2008;358:2127-2137
43. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant activated factor vii for acute intracerebral hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 2005;352:777-785
44. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sie P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin k antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thrombosis research*. 2010;126:e167-174
45. standard. NifHaCENq. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in children and young people. [qs19]. . 2012

46. française Sdpidl. 17e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires. 2008
47. Réanimation SfdAed. Recommandations pour la pratique clinique. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. . 2007
48. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, Brown DL, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American society of regional anesthesia and pain medicine evidence-based guidelines (third edition). *Regional anesthesia and pain medicine*. 2010;35:64-101
49. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfusson G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the scandinavian society of anaesthesiology and intensive care medicine. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2010;54:16-41
50. Santé AFdSSdPd. Mise au point. Risque de paraplégie/tétraplégie lié aux injections radioguidées de glucocorticoïdes au rachis lombaire ou cervical. 2011
51. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Benyamin RM, Boswell MV, Buenaventura RM, Bryce DA, Burks PA, Caraway DL, Calodney AK, Cash KA, Christo PJ, Cohen SP, Colson J, Conn A, Cordner H, Coubarous S, Datta S, Deer TR, Diwan S, Falco FJ, Fellows B, Geffert S, Grider JS, Gupta S, Hameed H, Hameed M, Hansen H, Helm S, 2nd, Janata JW, Justiz R, Kaye AD, Lee M, Manchikanti KN, McManus CD, Onyewu O, Parr AT, Patel VB, Racz GB, Sehgal N, Sharma ML, Simopoulos TT, Singh V, Smith HS, Snook LT, Swicegood JR, Vallejo R, Ward SP, Wargo BW, Zhu J, Hirsch JA. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part ii: Guidance and recommendations. *Pain physician*. 2013;16:S49-283
52. Steib A, Mertes PM, Marret E, Albaladejo P, Fusciardi J. Compliance with guidelines for the perioperative management of vitamin k antagonists. *Thrombosis research*. 2014;133:1056-1060