52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Conférences d'Actualisation
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Anciens et nouveaux antithrombotiques : perspectives pour l'anesthésiste

P. Albaladejo[1], N. Rosencher[2], Ch.-M. Samama[3]

[1]*Pôle d'Anesthésie Réanimation, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 9*
palbaladejo@chu-grenoble.fr
[2]*Pôle d'Anesthésie Réanimation, AP-HP CHU Cochin, 123 Bd du Port Royal, 75679 Paris*
nadia.rosencher@cch.aphp.fr
[3]*Pôle d'Anesthésie Réanimation, AP-HP-CHU Hôtel-Dieu, 1 place du Parvis de Notre Dame 75001 Paris*
marc.samama@htd.aphp.fr

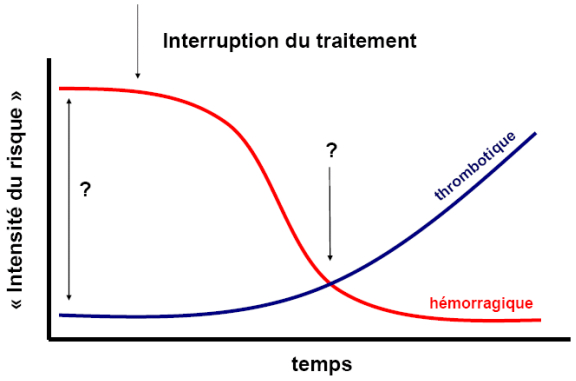
POINTS ESSENTIELS

- Quatre questions se posent pour gérer, en périopératoire, les médicaments antithrombotiques : Que faire chez le patient programmé pour une chirurgie ? Chez un patient pris en charge en urgence ? Chez un patient qui saigne activement ? En cas d'anesthésie locorégionale (périphérique et axiale)?
- Le risque thrombotique en particulier pour les patients stentés impose de maintenir au moins un AAP en périopératoire. Maintenir l'aspirine est possible pour la plupart des gestes chirurgicaux.
- Le clopidogrel peut être interrompu cinq jours avant une chirurgie, si nécessaire. La reprise postopératoire des AAP doit être précoce.
- Si le patient est traité par prasugrel, la réalisation d'un geste invasif impose un arrêt de sept jours. Pour le ticagrelor, un arrêt de cinq jours est possible. La prudence est de mise puisqu'il n'existe aucune données en périopératoire de chirurgie non cardiaque.
- Deux anticoagulants oraux ont l'AMM pour la thromboprophylaxie veineuse en chirurgie orthopédique majeure (PTH, PTG) : le rivaroxaban (anti-Xa) et le dabigatran (anti-IIa).
- Le dabigatran est au moins aussi efficace et plus sûr que les AVK pour prévenir les événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire, et non inférieur aux AVK pour le traitement de la maladie veineuse thromboembolique aiguë.
- Des études similaires sont en cours avec le rivaroxaban et l'apixaban (anti-Xa direct oraux).
- Il n'existe pas de données cliniques pour proposer des stratégies de gestion périopératoire des ces médicaments. En utilisant des modèles pharmacologiques simples, il est possible de proposer des stratégies d'arrêt et de reprise de ces médicaments (doses prophylactiques)

INTRODUCTION

La gestion des médicaments anti-thrombotiques dans la période périopératoire est fréquente, problématique et risquée. Le nombre de patients traités par anti-thrombotiques et opérés de chirurgie non cardiaque est difficile à estimer pour plusieurs raisons. Ces situations recouvrent des problématiques médicales et chirurgicales très diverses. En ce qui concerne, les anticoagulants, le nombre de patients traités par antivitamine K (AVK) est d'environ 900 000 patients en France. La proportion de ces patients devant subir une chirurgie ou un geste invasif est estimée à environ 10% [1]. En ce qui concerne les patients traités par des agents antiplaquettaires (AAP), plusieurs situations ont été évaluées. Le nombre de nouveaux patients porteurs de stents coronaires est estimé à environ 80 000 par an. La proportion de ces patients traités par antiplaquettaires et devant subir une chirurgie ou un geste invasif est estimée à 33% dans les deux années suivant la mise en place du stent [2]. Lindenauer et al. [3] dans une cohorte de 782 969 patients opérés de chirurgie non cardiaque, retrouvent une incidence de 10% de patients traités par agents antiplaquettaires.

L'interruption ou le maintien des médicaments antithrombotiques (agents antiplaquettaires et anticoagulants oraux) lors d'une chirurgie ou d'un geste invasif sont associés respectivement à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et hémorragiques [4,5]. Cette situation de balance « risque-risque » est fréquente et difficile à gérer. Chaque groupe de patients, en fonction de l'indication du traitement antithrombotique, est exposé à des complications cardiovasculaires particulières (événements thromboemboliques artériels ou veineux, événements coronariens, accidents vasculaires cérébraux -AVC-). Ce qui est commun à l'ensemble de ces patients (quelle que soit l'indication, quel que soit l'antithrombotique) est le fait que ces accidents cardiovasculaires sont potentiellement sévères, que la période périopératoire modifie le taux d'événement de façon sensible (x10 pour les patients en fibrillation auriculaire ou valve prothétique) et que ce taux d'événements est dépendant de la gestion périopératoire des antithrombotiques. Ainsi, dans l'étude RECO (cohorte de 1 134 patients porteurs de stents coronaires pris en charge pour chirurgie, données non publiées), nous avons montré que l'arrêt préopératoire des AAP est un facteur de risque indépendant d'événements cardiovasculaires postopératoires. A contrario, le risque hémorragique associé à la gestion des médicaments antithrombotiques est lié principalement à la chirurgie, au type de médicaments et aux comorbidités (insuffisance rénale). On peut illustrer la situation comme suit.



La gestion des patients traités par antithrombotiques exposés à la chirurgie ou à la réalisation de gestes invasifs est une pratique fréquente et fondée sur une littérature pauvre. Malgré cela, des efforts importants ont été produits pour proposer des recommandations pour la pratique clinique pour la gestion des agents AAP et des AVK. Ces recommandations proposent des schémas simples permettant une approche pragmatique de la gestion périopératoire de ces médicaments [6,7].

Indépendamment de ces démarches pour encadrer les gestes invasifs, de nouvelles stratégies de traitements antithrombotiques sont en cours de développement, soit en modifiant les stratégies existantes, soit en développant de nouvelles molécules. A chaque fois, les questions qui se posent à l'arrivée de ces nouvelles innovations thérapeutiques sont les suivantes :

- Que faire chez le patient programmé pour une chirurgie ?
- Que faire chez un patient pris en charge en urgence ?
- Comment traiter un patient qui saigne activement ?
- Comment gérer l'anesthésie locorégionale (périphérique et axiale) chez les patients traités par antithrombotiques ?

PROBLEMES POSES PAR LES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

Les premières observations cliniques d'infarctus du myocarde ou d'AVC, apparemment liées à une interruption des AAP, ont été décrites dans le contexte de thrombocythémie ou de syndromes des antiphospholipides [8,9]. Plus tard, dans une cohorte de patients admis pour syndrome coronaire aigu, Collet et al ont décrit un groupe de patients coronariens stables ayant interrompu leur traitement antiplaquettaire [10]. La principale raison de cet arrêt était la réalisation d'une chirurgie ou d'un geste invasif. Ces observations, suivies d'autres études de cohortes [11-15] , ont permis de formuler des recommandations suggérant une réduction de l'arrêt périopératoire des AAP [16]. L'étude d'Oscarsson et al. [17], est la seule étude randomisée, publiée, comparant une stratégie d'arrêt préopératoire de l'aspirine, à une stratégie de maintien, dans un contexte de chirurgie à risque intermédiaire ou majeur. Cette étude met en évidence une réduction du nombre d'événements cardiovasculaires lorsque l'aspirine est maintenue en périopératoire.

Le problème de gestion des AAP chez le patient coronarien est devenu critique chez le patient porteur de stent, particulièrement chez le patient porteur de stent actif.

En 2000, Kaluza et al. [18], ont décrit une cohorte de 40 patients opérés d'une chirurgie (le plus souvent urgente) dans les semaines suivant la mise en place d'un stent nu. Une mortalité proche de 20% liée soit à un événement coronarien grave, soit à un événement hémorragique (soit les 2) était observée lorsque la chirurgie avait lieu dans les 4 semaines suivant la mise en place du stent. Depuis, plusieurs études ont confirmé que cette période est à très haut risque pour une chirurgie non cardiaque [19,20]. Il est donc recommandé de ne pas programmer une chirurgie dans les 4 à 6 semaines suivant la mise en place d'un stent nus, en sachant qu'au-delà, le risque d'événements, y compris de thrombose de stent, n'est pas nul.

Depuis l'introduction des stents pharmacoactifs en pratique clinique, des cas de thromboses de stents précoces, tardifs et très tardifs ont été décrits, hors et dans un contexte périopératoire [21]. Plusieurs facteurs de risque sont particulièrement pertinents pour la gestion

périopératoire de ces patients. Le facteur le plus important de thrombose de stent est l'interruption des AAP [21]. D'autres facteurs, comme le diabète, l'insuffisance rénale, ou bien des facteurs anatomiques ou inhérents à la procédure de pose de stents, participent au risque global de thrombose de stent. Eisenberg et al. [22], ont systématiquement colligé les 161 cas de thromboses de stents tardives et très tardives publiés entre janvier 2001 et juillet 2008. La conclusion pragmatique de ces observations, est que maintenir au moins un AAP pour le geste invasif ou la chirurgie est l'attitude la plus sûre. Récemment, une étude observationnelle de la Mayo Clinic a décrit le devenir de 520 patients porteurs de stents actifs après une chirurgie. Cette étude met en évidence que le risque d'événements cardiaques graves se prolonge pendant un an après la mise en place du stent [23]. L'incidence de thromboses de stents actifs semble être de l'ordre de 1,5% dans la période périopératoire [2,24]. La substitution par d'autres antithrombotiques n'est pas recommandée dans ce contexte [4]. Une question non résolue est de savoir prédire la nécessité d'une chirurgie dans l'année suivant la mise en place d'un stent. Un autre point important est la préoccupation de ne pas revasculariser les patients en préopératoire d'une intervention chirurgicale sans considérer le risque inhérent à la gestion périopératoire des AAP.

Le saignement chirurgical associé à l'utilisation des AAP a été assez peu évalué. Dans l'étude PEP, les patients opérés de chirurgie orthopédique majeure (PTH, fracture du col) ont été randomisés entre aspirine et placebo administré en préopératoire pour tester l'efficacité de l'aspirine pour prévenir les événements thromboemboliques veineux postopératoires [25]. En termes d'efficacité, cette étude s'est révélée négative. En revanche, cette étude a mis en évidence que l'administration préopératoire d'aspirine était associée à une augmentation mineure, négligeable et acceptable du saignement chirurgical.

Plusieurs revues systématiques ont décrit le risque de saignement associé à l'administration d'aspirine en chirurgie non cardiaque. Burger et al. [26] ont regroupé 41 études (12 études observationnelles rétrospectives, 19 études observationnelles prospectives et 10 études randomisées) rassemblant 49 950 patients, dont 14 981 sous aspirine. La fréquence des complications hémorragiques variait de 0% (chirurgie cutanée, cataracte) à 75% (biopsie de prostate). Alors même que l'aspirine a augmenté le risque de complications hémorragiques par un facteur 1,5 (médiane, IQR : 1,0-2,5), il n'a pas entrainé une augmentation significative du taux d'événements graves. En dehors de la chirurgie orthopédique, la littérature reste pauvre et peu déterminante pour discriminer les situations acceptables ou non.

En ce qui concerne la réalisation de techniques d'anesthésie rachidienne sous aspirine, les différentes séries et recommandations sont rassurantes quant à la réalisation de ces techniques sous aspirine.

Les données sont plus claires pour la chirurgie carotidienne pour laquelle, il est recommandé, en particulier par l'American College of Chest Physicians [27], de maintenir l'aspirine pour réduire le risque de thrombose artérielle postopératoire.

Le risque hémorragique chirurgical lié à l'administration de clopidogrel est évalué dans quelques études observationnelles de faibles collectifs pour la chirurgie non cardiaque [28]. En revanche, c'est à partir de l'expérience de chirurgie cardiaque qu'à pu être identifié le surcroît de risque hémorragique, ainsi que sa cinétique. A partir des données de l'étude PCI-Cure, ont été extraits les patients qui ont nécessité une chirurgie de revascularisation coronaire. Lorsque ces patients étaient opérés moins de cinq jours après l'arrêt du clopidogrel

(ou du placebo), il existait un sur-risque hémorragique [29]. Ces données ont largement été reproduites dans différentes études observationnelles [30,31]. Parallèlement, des études de cinétiques de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ont été menées à l'arrêt du clopidogrel (offset). Différentes doses de charge clopidogrel ont été administrées à des volontaires sains, puis à la dose de 75 mg par jour puis interrompu. L'agrégation plaquettaire était mesurée par un test évaluant l'activité du récepteur P2Y12 chaque jour pendant 5 jours après l'interruption du traitement. Cette étude montre une grande variabilité interindividuelle pour chacun des temps de mesures. Néanmoins, 5 jours après l'arrêt du clopidogrel, une récupération de la compétence plaquettaire est observée chez la plupart des sujets [32].

La prudence reste de mise pour la réalisation d'anesthésie locorégionale rachidienne sous clopidogrel. Une série de 306 rachianesthésies réalisées sous clopidogrel en vue d'une chirurgie vasculaire ne rapporte pas d'accident neurologique [33]. Mais cette étude n'apporte pas la preuve de la sécurité du clopidogrel dans ce contexte. En effet, le taux d'hématome médullaire est de l'ordre de 1/160 000 pour la rachianesthésie et de 1/18 000 pour la technique d'anesthésie péridurale (variable en fonction de la population, avec un taux maximal de 1/3600) [34]. Il faut donc observer des milliers de patients (et non quelques centaines) pour évaluer le risque associé à la réalisation d'ALR axiale sous clopidogrel.

L'expérience des 10 dernières années nous a permis de percevoir deux éléments importants. Tout d'abord, le fait que l'arrêt des AAP n'est pas anodin, ce qui a poussé à reconsidérer la réalisation de la plupart des gestes invasifs au moins sous aspirine. Ceci a permis de calibrer au mieux la durée d'arrêt la moins dangereuse possible, en particulier pour le clopidogrel, aussi bien en terme de complications hémorragiques que thrombotiques.

NOUVELLES STRATEGIES

Les agents antiplaquettaires sont la pierre angulaire du traitement du syndrome coronarien aigu et/ou des patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire. L'aspirine constitue le socle du traitement antiplaquettaire chez le patient coronarien, la première marche pour prévenir les complications thrombotiques. Les thiénopyridines sont actuellement utilisées seules ou en association pour prévenir les complications cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie athéro-thrombotique, pour prévenir les thromboses de stent coronaire et pour prévenir la survenue de complications cardiovasculaires et cérébro-vasculaires à long terme. La ticlopidine est le premier représentant de la classe des thiénopyridines. Le clopidogrel a remplacé rapidement et durablement la ticlopidine en raison d'une efficacité comparable mais avec un meilleur profil de tolérance. Le clopidogrel est une prodrogue qui nécessite une oxydation par le cytochrome P450 pour générer un métabolite actif. Environ 50 % du clopidogrel est absorbé par le tube digestif. Seuls 15 % de cette prodrogue est métabolisée et transformée en métabolite actif [35]. Malgré le bénéfice clair apporté par le clopidogrel, le taux d'événements cardiovasculaires reste élevé. Il apparaît d'autre part que de nombreux patients présentent une réactivité plaquettaire augmentée, malgré le traitement par clopidogrel [36]. Ceci a naturellement abouti à la notion de patient « répondeur » ou « non-répondeur» et « résistant ». Plusieurs études ont clairement montré la relation entre l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le clopidogrel et la survenue d'événements cardiovasculaires [37]. La variabilité de réponse en termes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire au clopidogrel est

pour une grande part expliquée par l'activité métabolique du cytochrome P450. Quelles sont les options pour surmonter ces problèmes ? En raison des conséquences potentiellement dramatiques des événements cardiovasculaires, la variabilité de réponse au clopidogrel a été un important enjeu de recherche pour surmonter ce problème. Le premier point a été de s'assurer tout d'abord de la compliance du patient au traitement puisque l'on a estimé qu'une part importante de la non-réponse au traitement était liée à ce problème. Plusieurs autres solutions ont été testées comme l'augmentation des doses d'entretien du clopidogrel [38] ou la trithérapie antiplaquettaire [39]. Parallèlement, de nouvelles solutions pharmacologiques cherchent à répondre à ces problèmes.

NOUVEAUX ANTIPLAQUETTAIRES

Les événements résiduels après syndrome coronaire aigu (SCA) ou angioplastie ont poussé l'industrie pharmaceutique à développer de nouvelles molécules plus efficaces, avec la question inhérente au développement des nouveaux antithrombotiques dont la balance bénéfice/risque doit nécessairement rester acceptable. Le développement des antiplaquettaires s'est orienté vers deux voies : les antagonistes des récepteurs P2Y12 (comme pour le clopidogrel) et les antagonistes des récepteurs plaquettaires à la thrombobine (PAR-1).

Prasugrel

C'est une thiénopyridine au même titre que la ticlopidine ou le clopidogrel. C'est un antagoniste spécifique, irréversible du récepteur P2Y12 à l'ADP [40]. Le prasugrel est rapidement absorbé puis métabolisé par une estérase puis par de multiples isotopes de cytochrome P450. La conséquence de ce métabolisme est une plus grande concentration de métabolite actif, atteinte en un délai plus court que pour le clopidogrel. Le prasugrel permet d'obtenir une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus importante que le clopidogrel et une variabilité interindividuelle moindre. L'étude pivot TRITON-TIMI 38 montre qu'une dose de charge de 60 mg suivie d'une dose d'entretien de 10 mg de prasugrel réduit la fréquence des événements, un an après un SCA comparé à un traitement conventionnel par clopidogrel [41]. La contrepartie est une augmentation du taux d'événements hémorragiques. Comme pour le clopidogrel, c'est grâce aux données de chirurgie cardiaque que l'on doit extrapoler le potentiel hémorragipare du prasugrel pour la chirurgie non cardiaque. Dans l'étude TRITON TIMI 38, 437 patients ont dû être opérés d'une chirurgie coronaire urgente après l'inclusion. Il apparait que lorsque le délai entre la dernière prise de prasugrel et le pontage est inférieur à 8 jours, le taux de saignement et de transfusion est plus important que pour des délais supérieurs. La proportion de patients présentant un saignement, lorsque ce délai est inférieur à 8 jours, est supérieure dans le groupe traité par prasugrel par rapport au groupe traité par clopidogrel. La prudence s'impose donc chez les patients traités par prasugrel (Efient®) devant être opéré d'une chirurgie non cardiaque. Ce médicament est commercialisé depuis janvier 2010, dans l'indication : « …prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronarien aigu […] traités par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée. ». Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé. Ce traitement est déconseillé chez les patients de plus de 75 ans et contre-indiqué chez les patients aux antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. L'arrêt

préopératoire de ce médicament, avant une chirurgie non cardiaque, s'il est justifié, doit être non pas de 5 jours comme avec le clopidogrel, mais de 7 jours.

Ticagrelor

Le ticagrelor est le premier d'une nouvelle classe d'agents antiplaquettaires oraux, les cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP) [42, 43, 44]. Comme les thiénopyridines, le ticagrelor inhibe l'action prothrombotique de l'ADP en bloquant le récepteur P2Y12. Par rapport aux thiénopyridines, il présente deux avantages pharmacologiques. Il n'a pas besoin d'activation enzymatique pour agir. Il bloque les récepteurs de façon réversible. Le pic plasmatique est de 1,5 à 3 heures. Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 12 heures indépendamment de la dose. La principale étude qui montre l'efficacité du ticagrelor est l'étude PLATO [45]. Il s'agit d'une étude de phase III comparant l'efficacité et la sécurité du ticagrelor (90 mg x 2) au clopidogrel pendant un an chez des patients admis pour SCA. Le ticagrelor s'est avéré plus efficace que le clopidogrel sans augmentation significative du taux de saignement. En ce qui concerne le risque de saignement chirurgical, les données non publiées concernant la chirurgie coronaire urgente chez les patients de l'étude PLATO sous ticagrelor ou clopidogrel semblent rassurantes. Une étude sur l'évolution des fonctions plaquettaires à l'arrêt du ticagrelor comparé au clopidogrel, montre que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est plus importante avec le ticagrelor, mais qu'elle semble décroître plus rapidement que le clopidogrel [46]. En conséquence, il parait raisonnable d'interrompre 5 jours un traitement par ticagrelor avant une intervention à risque hémorragique. Il est à noter qu'une dyspnée ou des troubles de conduction sont décrits avec le ticagrelor.

Le paysage des agents antiplaquettaires se modifie nettement. Le clopidogrel et l'aspirine restent les agents antiplaquettaires de référence.

Les recommandations actuelles pour la gestion de l'aspirine et /ou du clopidogrel peuvent être résumées comme suit :

- Maintenir l'aspirine est possible pour la plupart des gestes chirurgicaux
- Le clopidogrel peut être interrompu 5 jours avant une chirurgie, si nécessaire.
- Une interruption des AAP doit toujours être discutée car il augmente le risque d'événement cardiaque grave périopératoire.
- Le report d'un geste invasif doit être de 6 semaines après la mise en place d'un stent nu et d'un an après un stent actif.
- En particulier chez les patients porteurs de stents actifs, il faut maintenir au moins un AAP tout au long de la chirurgie.
- La reprise postopératoire des AAP doit être précoce.
- La réalisation de gestes d'anesthésie locorégionale est possible sous aspirine, et doit être discutée (bénéfice). Les anesthésies spinales (rachianesthésie, péridurale) ne peuvent pas être réalisées sous clopidogrel.

Le prasugrel est plus puissant que le clopidogrel et associé à un risque hémorragique accru. Aucune donnée n'existe en chirurgie non cardiaque. Pour une chirurgie non cardiaque en urgence, l'administration de plaquettes peut s'avérer plus fréquente qu'avec le clopidogrel. Pour la chirurgie programmée, un arrêt préopératoire de 7 jours parait raisonnable. Le ticagrelor, n'est pas encore commercialisé. L'arrêt préopératoire pour une chirurgie non

cardiaque peut être de 3 jours. En urgence, il ne faut pas oublier que ces médicaments sont, a priori, plus puissants que le clopidogrel.

PROBLEMES POSES PAR LES ANTICOAGULANTS

Les antivitamines K sont les anticoagulants de références dans trois indications principales, la fibrillation auriculaire, la maladie veineuse thromboembolique, les valves prothétiques. Le référentiel pour la gestion périopératoire de ces médicaments a longtemps été les guidelines de l'ACCP [4]. En 2008, la Haute Autorité de santé a publié des recommandations pour la pratique clinique qui encadrent, entre autres, la gestion périopératoire des patients traités par AVK [7].

Schématiquement, l'arrêt préopératoire des AVK n'est pas indispensable pour tous les actes réalisés en chirurgie ou en dehors du bloc opératoire. Ce sont les actes bucco-dentaires, certaines endoscopies digestives, certains gestes endovasculaires [7].

Dans le cas des patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, bien que le risque thrombotique diffère en fonction de la position de la valve et de son type, la stratégie est univoque : s'ils doivent être interrompus, les AVK doivent être substitués par une héparine à dose curative. L'intérêt des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), dans cette indication repose sur des cohortes publiées, montrant une sécurité satisfaisante dans cette indication, lorsque les HBPM (le plus souvent l'enoxaparine) sont utilisées à dose curative en deux injections quotidiennes [7].

Dans l'indication de l'arythmie complète par fibrillation, la classification du risque thrombotique repose sur le nombre et le type de facteurs de risque (âge, HTA, diabète, insuffisance cardiaque, antécédent d'AVC), réunis dans le score de CHADS-2, par exemple. En fonction de ce score, la stratégie repose sur un arrêt simple sans substitution ou un arrêt avec substitution par une héparine à dose curative, préférentiellement une HBPM. L'antécédent d'AVC a un poids prédominant dans la décision de substitution [7].

Dans l'indication de la maladie thromboembolique veineuse, le facteur déterminant est le délai par rapport à l'événement thromboembolique, assorti d'une pondération par les facteurs de risque. Le risque de récurrence diminue franchement au-delà d'un mois. Ce délai constitue donc le seuil au-dessous duquel un arrêt avec substitution par une héparine à dose curative est indiqué, assorti ou non de la mise en place d'un filtre cave optionnel [47].

La difficile gestion des patients traités par AVK a contribué au développement rapide de molécules anticoagulantes orales plus maniables et a priori moins contraignantes, hormis l'absence d'antidote ou de moyen de réversion rapide. Après le retrait du melagatran/ximelagatran, plusieurs molécules sont en court d'enregistrement ou de développement dans les indications des AVK. Ces molécules (rivaroxaban et dabigatran) ont franchi la première marche en trouvant une indication dans la thromboprophylaxie veineuse en chirurgie orthopédique majeure (PTH et PTG) [48]. Le dabigatran (anti-IIa direct par voie orale) a été comparé aux AVK chez 18000 patients en fibrillation auriculaire. Ce médicament s'est avéré non inférieur (110 mg x 2) ou supérieur (150 mg x 2) en terme d'efficacité face aux AVK, pour une sécurité vis-à-vis des événements hémorragiques meilleure pour les 2 doses [49]. La nécessité de remplacer les AVK chez des patients difficiles à équilibrer rend

probable l'exposition compassionnelle de ces patients au dabigatran en attendant une AMM. Dans l'indication traitement de la MTEV, l'étude RECOVER a montré qu'un traitement par dabigatran à la dose de 150 mg x 2 était non inférieur aux AVK [50]. Le rivaroxaban a un développement très avancé dans l'indication fibrillation auriculaire et le traitement de la MTEV [51]. D'autres molécules sont en cours de développement, telle que l'apixaban (anti-Xa) qui a déjà été testée dans la thromboprophylaxie en orthopédie [52].

Les éléments qui nous permettront d'envisager la gestion périopératoire de ces médicaments ne peuvent être qu'indirects puisqu'il n'existe pas d'études spécifiques et nous ne disposons pas des données de patients soumis à une chirurgie dans les grandes études pivots. Les arguments sur lesquels peut se fonder la gestion périopératoire sont d'abord de nature pharmacologique. Rosencher et al. [53] ont proposé un modèle pharmacocinétique applicable aux patients traités par anticoagulants à dose préventive (c'est-à-dire à faible dose). Ce modèle fait deux hypothèses : la première est qu'après 2 demi-vies, la concentration du médicament diminue de 75% et qu'à cette concentration, les effets sur la coagulation sont négligeables ou acceptables pour réaliser une chirurgie ou gérer le retrait d'un cathéter péridural. Cette première hypothèse ne s'applique a priori qu'aux faibles doses d'anticoagulants. Ainsi, il est raisonnable d'attendre 36 heures après une injection de fondaparinux (2,5 mg), 22 à 26 heures après une prise de rivaroxaban (10 mg), 34 heures après une prise de dabigatran (150 ou 220 mg), 20 à 30 heures après une prise d'apixaban (2,5 mg). Ce calcul ne préjuge en rien des variabilités pharmacocinétiques liées à l'âge, au poids, à la fonction rénale. Pour des doses curatives de ces nouveaux médicaments, ce calcul est faux puisqu'on ne sait pas quelle est la concentration maximale du médicament pour laquelle un geste peut être réalisé avec sécurité. La seconde hypothèse est que l'hémostase clinique après le retrait d'un cathéter péridural est raisonnablement assurée après 8 heures. Ainsi en soustrayant le Tmax du médicament, on peut proposer un délai entre le retrait d'un cathéter péridural et la prise suivante du médicament [53].

Des tests d'hémostase peuvent-ils nous aider à proposer des stratégies de gestion périopératoire ? Ces nouveaux anticoagulants ont été développés de façon à ne pas avoir recours à une surveillance biologique pendant une administration au long cours. Il n'en demeure pas moins que, dans des situations spéciales telles que la chirurgie ou une complication hémorragique, des tests d'hémostase pourraient (théoriquement) nous aider à prendre des décisions. Les tests sont en cours de développement. Ils doivent répondre à plusieurs exigences : être calibrés (à l'instar de l'INR) et corrélés à la concentration du médicament de manière fiable [54]. Actuellement, aucun test ne peut prédire le risque hémorragique ou thrombotique

CONCLUSION

L'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments antithrombotiques est une bonne nouvelle puisque cela répond à un véritable besoin en termes de gain d'efficacité, de sécurité ou de commodité. Cette situation nouvelle va modifier notre pratique de gestion des médicaments antithrombotiques. La difficulté n'est pas la rationalisation de ces situations, mais les phases de transitions qui seront porteuses de risque.

REFERENCES

1. White RH, Kaatz S, Douketis J. Comparison of the 30 day incidence of ischemic stroke and bleeding after major surgery in patients with or without atrial fibrillation. J Thromb Haemost 2007; 5: O-M 035
2. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, de Jaegere PJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 122-4
3. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. N Engl J Med 2005; 353: 349-61
4. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 299S-339S
5. Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. Arch Intern Med 2008; 168: 63-9
6. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires. Ann Fr Anesth Réanim 2006; 25: 686
7. Godier A, Pernod G, Sié Pierre: Recommandations professionnelles: Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier-Chirurgies ou gestes invasifs. Sang Thrombose Vaisseaux 2008; 20: 84-102
8. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. Arch Intern Med 1997; 157: 2101-8
9. Louwerenburg JW, Suttorp MJ, Herie Kingma J. Aspirin withdrawal in a patient with essential thrombocythemia: possible cause of myocardial infarction. Am J Med 1987; 83: 1175
10. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. Circulation 2004; 110: 2361-7
11. Albaladejo P, Geeraerts T, Francis F, Castier Y, Leseche G, Marty J. Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia. Anesth Analg 2004; 99: 440-3.
12. Bachman DS. Discontinuing chronic aspirin therapy: another risk factor for stroke? Ann Neurol 2002; 51: 137-8
13. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 456-9
14. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. Arch Neurol 2005; 62: 1217-20

15. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. Neurology 2004; 62: 1187-9

16. Samama CM. Agents antiplaquettaires et période périopératoire: Conférence d'expert SFAR-GEHT. 2001

17. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Jarhult J, Nystrom M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. Br J Anaesth; 104: 305-12

18. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1288-94

19. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery--a prospective outcome study. Br J Anaesth 2006; 96: 686-93

20. Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, Michon PB, Hathaway MF, Lindeen KC, et al. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. Anesthesiology 2008; 109: 588-95

21. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. Jama 2005; 293: 2126-30

22. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. Circulation 2009; 119: 1634-42

23. Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, Hanson AC, Oliver WC, Holmes DR, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. Anesthesiology 2008; 109: 596-604

24. Godet G, Le Manach Y, Lesache F, Perbet S, Coriat P. Drug-eluting stent thrombosis in patients undergoing non-cardiac surgery: is it always a problem? Br J Anaesth 2008; 100: 472-7

25. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 2000; 355: 1295-302

26. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. J Intern Med 2005; 257: 399-414

27. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 630S-669S

28. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ: Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. Chest 2006; 129: 734-7

29. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. Circulation 2004; 110: 1202-8

30. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1693-701

31. Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. Am Heart J 2008; 156: 886-92

32. Price MJ, Coleman JL, Steinhubl SR, Wong GB, Cannon CP, Teirstein PS. Onset and offset of platelet inhibition after high-dose clopidogrel loading and standard daily therapy measured by a point-of-care assay in healthy volunteers. Am J Cardiol 2006; 98: 681-4

33. Osta WA, Akbary H, Fuleihan SF. Epidural analgesia in vascular surgery patients actively taking clopidogrel. Br J Anaesth; 104: 429-32

34. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. Anesthesiology 2004; 101: 950-9

35. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. Thromb Haemost 2009; 102: 7-14

36. Campo G, Fileti L, Valgimigli M, Tebaldi M, Cangiano E, Cavazza C, et al. Poor response to clopidogrel: current and future options for its management. J Thromb Thrombolysis 2010

37. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2004; 109: 3171-5

38. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Fox KA, Granger CB, et al. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. Am Heart J 2008; 156: 1080-1088 e1

39. Lee SW, Park SW, Yun SC, Kim YH, Park DW, Kim WJ, et al. Triple antiplatelet therapy reduces ischemic events after drug-eluting stent implantation: Drug-Eluting stenting followed by Cilostazol treatment REduces Adverse Serious cardiac Events (DECREASE registry). Am Heart J; 159: 284-291 e1

40. Raju NC, Eikelboom JW, Hirsh J. Platelet ADP-receptor antagonists for cardiovascular disease: past, present and future. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; 5: 766-80

41. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001-15

42. Angiolillo DJ, Guzman LA. Clinical overview of promising nonthienopyridine antiplatelet agents. Am Heart J 2008; 156: S23-8

43. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist. Cardiovasc Ther 2009; 27: 259-74

44. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y(12) receptor antagonist, in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 2010

45. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045-57

46. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. Circulation 2009; 120: 2577-85

47. Haute Autorité de Santé: Gestion périopératoire des patients traités par AVK. STV 2008

48. Weitz JI. Unanswered questions in venous thromboembolism. Thromb Res 2009; 123 Suppl 4: S2-S10

49. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51

50. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009; 361: 2342-52

51. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J; 159: 340-347 e1

52. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet; 375: 807-15

53. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. Anaesthesia 2007; 62: 1154-60

54. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, et al. ssessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost; 103: 815-25