

Le Congrès
Médecins. Les Essentiels
© 2012 Sfar. Tous droits réservés.

GESTION PÉRIOPÉRATOIRE DES NOUVEAUX ANTITHROMBOTIQUES

Pierre Albaladejo^{1,*}, Anne Godier², Charles-Marc Samama²

¹Pole d'anesthésie réanimation, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09

²Service d'anesthésie-réanimation, groupe hospitalier Cochin, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis de Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04

*Auteur correspondant : palbaladejo@chu-grenoble.fr

POINTS ESSENTIELS

- La gestion des médicaments antithrombotiques est bouleversée par l'arrivée de nouveaux antiXa (rivaroxaban, apixaban) et anti-IIa oraux (dabigatran)
- En dehors de la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique majeure, les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont indiqués dans la fibrillation atriale (FA) et prochainement dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse.
- Il n'existe pas de stratégie de réversion claire pour les NACO
- Ces médicaments ont été développés sans tests biologiques de routine
- Une variabilité pharmacocinétique est observée, en particulier chez les patients insuffisants rénaux, en particulier avec le dabigatran.
- Une stratégie de gestion prudente consiste à calquer les recommandations proposées pour les antivitamines K (AVK), sur les NACO, pour la chirurgie à risque hémorragique.
- La fonction rénale doit être évaluée (en utilisant la formule de Cockcroft) chez les patients traités par les NACO.
- Le prasugrel et le ticagrelor sont de nouveaux agents antiplaquettaires puissants.
- Un arrêt de 7 jours s'impose chez les patients traités par prasugrel et opérés d'une chirurgie programmée à risque hémorragique.
- Un arrêt de 5 jours est raisonnable chez un patient traité par du ticagrelor, et opéré d'une chirurgie programmée à risque hémorragique.

INTRODUCTION

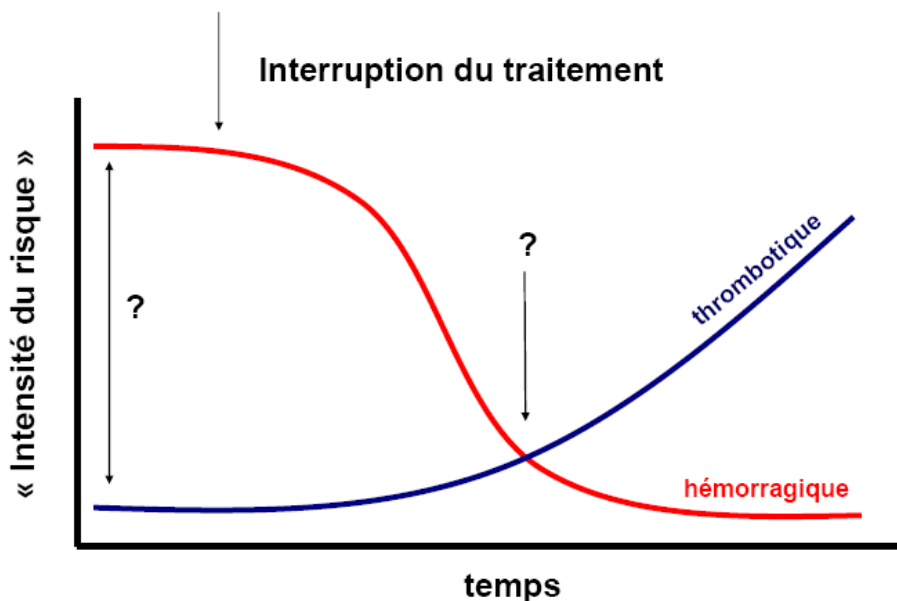
La gestion des médicaments antithrombotiques dans la période périopératoire de chirurgie est fréquente, problématique et risquée. Le nombre de patients traités par antithrombotiques et opérés de chirurgie non cardiaque est difficile à estimer. En ce qui concerne les anticoagulants, le nombre de patients traités par AVK est d'environ 900 000 patients en France. La proportion de ces patients devant bénéficier d'une chirurgie ou un geste invasif est

estimée à environ 10 %¹. En ce qui concerne les patients traités par antiplaquettaires, plusieurs situations ont été évaluées. Le nombre de nouveaux patients porteurs de stents coronaires est estimé à environ 80000 par an. La proportion de ces patients traités par antiplaquettaires et devant bénéficier d'une chirurgie ou un geste invasif est estimée à 33 % dans les 2 années suivant la mise en place du stent². 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.

PROBLEMES POSES PAR LA GESTION DES MEDICAMENTS ANTITHROMBOTIQUES EN PERIOPERATOIRE

L'interruption ou le maintien des médicaments antithrombotiques (agents antiplaquettaires et anticoagulants oraux) lors d'une chirurgie ou un geste invasif sont associés à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et hémorragiques respectivement^{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, Accident vasculaire cérébral - 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 (x 10 pour les patients en fibrillation atriale ou valve prothétique) et que ce taux d'événement est dépendant de la gestion péri opératoire des antithrombotiques. Dans l'étude RECO (cohorte de 1134 patients porteurs de stents coronaires pris en charge pour chirurgie), l'arrêt préopératoire des agents antiplaquettaires est un facteur de risque indépendant d'événement cardiovasculaire postopératoire⁶. 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 gestion périopératoire des médicaments antithrombotiques comme suit.



Complications cardiovasculaires

La gestion périopératoire des antithrombotiques est associée à un taux élevé d'événements cardiovasculaires. Chez les patients porteurs de valves mécaniques et traités par AVK, 14 études observationnelles regroupant 1300 patients ont mis en évidence un taux d'événements périopératoires de 0,83 % (IC 95 % : 0,43-1,5) d'événements thromboemboliques⁴. Chez les patients en fibrillation auriculaire chronique, ce taux est estimé à 0,57 % (IC 95 % : 0,26-1,1). Chez les patients traités par AVK pour une maladie thromboembolique veineuse (MTEV), le taux d'événements thromboemboliques veineux est de 0,60 % (IC 95 % : 0,13-1,7). Ces taux moyens, ne reflètent pas la disparité des modes de gestion des AVK (interruption, substitution), des médicaments utilisés pour la substitution (héparine non fractionnée, HBPM) et sont contrebalancés par un taux d'événements hémorragiques qui eux dépendent, du type de chirurgie et de l'agressivité de la substitution.

Chez les patients traités par agents antiplaquettaires, le problème est similaire à celui des patients traités par AVK mais diffère sur le type d'événements et sur le mode de gestion des médicaments. Le problème de la gestion des AAP chez le patient coronarien est devenu critique chez le patient porteur de stent, particulièrement chez le patient porteur de stent actif. 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. Eisenberg et al.⁷, ont systématiquement colligé les cas de thromboses de stents 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.

À l'instar des patients traités par anticoagulants, la question de la gestion des patients sous antiplaquettaires n'est pas clairement résolue par les données existantes, en particulier

sur la relation entre la reprise de ces médicaments en postopératoire et la survenue d'événements cardiovasculaires.

Complications hémorragiques

La justification d'une gestion raisonnée préopératoire des médicaments antithrombotiques vient naturellement de la nécessité de prévenir les complications hémorragiques chirurgicales. La difficulté d'évaluer ces complications de façon univoque vient de la très grande hétérogénéité des situations hémorragiques chirurgicales. Ainsi, il apparaît que l'utilisation de scores tels que TIMI ou Gusto est peu transposable à l'ensemble des situations chirurgicales.

Plusieurs études ont mis en évidence des facteurs de risque associés à la survenue de complications hémorragiques. Ces facteurs sont soit liés aux comorbidités du patient (insuffisance rénale), soit à l'emploi de stratégie agressive de substitution ⁵, soit aux interactions possibles entre les différents antithrombotiques (préopératoire, et/ou thromboprophylaxie).

Conséquences médicoéconomiques

Les conséquences médicoéconomiques liées à la gestion périopératoire des médicaments antithrombotiques sont importantes ⁸. En effet, les coûts induits par cette prise en charge sont liés aux hospitalisations, aux tests biologiques associés à cette gestion, aux déprogrammations et aux reports de la chirurgie.

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

La difficile gestion des patients traités par AVK a contribué au développement rapide de molécules anticoagulantes orales plus maniables et a priori moins contraignantes (**tableau 1**).

Tableau 1.- Comparaison des nouveaux anticoagulants oraux disponibles

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran Etexilate
Cible	Facteur Xa	Facteur Xa	Thrombine
Nom commercial	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®
Voie d'administration	Orale	Orale	Orale
Biodisponibilité	80 %	51-85%	6-8%
Tmax	2-4h	3h	2h
Demi-vie	9-13h	9-14h	14-17h
Nombre de prises	1	2	1 ou 2
Excrétion rénale	66 % (1/2 inactif)	25 %	80 %
Antidote	Non	Non	Non

L'utilisation croissante des antithrombotiques va rendre fréquente l'exposition des patients traités à la chirurgie ou à la réalisation de gestes invasifs. Des groupes d'experts, Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et le Groupe d'étude hémostase thrombose (GEHT), ont élaboré des propositions (avis d'experts) sur la gestion périopératoire des nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD)^{9 10}.

Dans l'indication "prévention secondaire des AVC et embolies systémiques chez les patients présentant une fibrillation atriale", trois AOD ont été évalués et comparés aux AVK pendant près de 2 ans. Le dabigatran à deux doses dans l'étude RELY¹¹, le rivaroxaban à deux doses dans l'étude ROCKET-AF¹² et l'apixaban dans l'étude ARISTOTLE¹³.

Ces anticoagulants oraux ont été développés sans contrôle biologique et sans ajustement de dose, ce qui leur confère un avantage de commodité important sur les AVK. Pour autant, l'incidence des hémorragies spontanées qualifiées de « majeures » au cours des essais reste significative. Dans RELY (les 2 dosages confondus), 697 hémorragies "majeures" dont 315 gastro-intestinales et 63 intracrâniennes, ont été rapportées. Dans Rocket AF, 395 hémorragies majeures, dont 55 intracérébrales ont été rapportées. Dans ARISTOTLE, 327 hémorragies majeures, dont 52 intracrâniennes ont été rapportées.

Ainsi, le risque hémorragique aux doses recommandées doit être considéré comme significatif et pris en compte en cas de chirurgie ou d'acte invasifs.

L'analyse précise des dossiers de patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste interventionnel n'est pas disponible dans les études de phase III. Dans l'étude RELY, 4615 patients ont bénéficié d'un geste interventionnel. Dans 30 % des cas, il s'agissait de gestes d'imagerie, dans 14 % de pose de stimulateurs implantables, dans 13 % de soins dentaires. Dans cette série, il n'a pas été observé de surcroît de saignement ou de ré intervention chez les patients traités par dabigatran¹⁴. Néanmoins, il n'existe pas de données précises concernant la gestion de ces médicaments.

Premier constat

Contrairement aux AVK qui peuvent être antagonisés par les concentrés de complexe prothrombinique (CCP, apportant les facteurs II, VII, IX et X, dépendants de la vitamine K) et la vitamine K, les nouveaux anticoagulants oraux n'ont pas d'antidote spécifique.

Trois agents hémostatiques ont été testés pour réverser l'action anticoagulante des nouveaux anticoagulants oraux : les CCP, non activés ou activés (FEIBA®) et un facteur VIIa humain recombinant. Ces agents ont été évalués sur des modèles animaux¹⁵ ou chez le volontaire sain (ex vivo)¹⁶. À l'heure actuelle, des recommandations ne peuvent reposer que sur la base d'une extrapolation de données expérimentales et cliniques. L'efficacité de ces médicaments est controversée et leur sécurité en matière de risque thrombotique dans la population cible n'est pas établie. Le risque artériel du rh-fVIIa¹⁷ est une préoccupation, en particulier chez

des patients vasculaires et souvent âgés. Le risque veineux n'a pas été démontré dans les essais cliniques, mais ceux-ci excluaient les patients avec antécédents de maladie thromboembolique veineux, chez lesquels ces anticoagulants pourront être prescrits.

En pratique, la sécurité de l'acte chirurgical ou invasif programmé repose essentiellement sur la clairance naturelle de l'anticoagulant après suspension préopératoire du traitement.

Deuxième constat

La variabilité pharmacocinétique interindividuelle des anticoagulants oraux directs est importante. En effet, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de ces médicaments sont gouvernés par de nombreuses variables : fonction hépatique et/ou rénale, sexe, poids, âge, polymorphisme génétique des systèmes enzymatiques, interférences médicamenteuses. Par conséquent, pour un patient donné, la concentration résiduelle après un délai d'arrêt connu du traitement ne peut être fidèlement calculée à partir des valeurs moyennes de la pharmacocinétique dans la population-cible. En effet, des coefficients de variation supérieurs à 50 % ont été observés dans différentes études de phase II¹⁸⁻²⁰.

Troisième constat

Les nouveaux anticoagulants oraux directs ne peuvent pas être surveillés par un test biologique simple, standardisé et accessible à tous les laboratoires non spécialisés. Aux doses pharmacologiques, ces médicaments ont des effets sur les tests de coagulation de routine (temps de Quick, temps de céphaline avec activateur). La sensibilité de ces tests varie avec les réactifs utilisés. L'INR réalisé en pratique courante est standardisé pour mesurer l'effet des AVK, mais il ne l'est pas pour celui des anticoagulants oraux²¹. En particulier, les seuils de sécurité d'INR validés pour les AVK (INR<1,5) ne s'appliquent pas aux nouveaux anticoagulants. L'expression en INR, même standardisée, ne doit donc pas être utilisée, pour éviter toute confusion.

Des tests standardisés adaptés, dérivés du temps de thrombine ou d'écarine et tests chromogéniques anti-Xa, seront prochainement disponibles pour mesurer la concentration plasmatique des nouveaux anticoagulants oraux.

L'objectif de sécurité à atteindre pour les anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie ou d'actes invasifs n'est pas connu. L'interprétation et l'utilisation des résultats d'un test biologique, quel qu'il soit, impliquent d'avoir pu définir un seuil de sécurité. Aucune donnée préclinique ni clinique ne permet de définir la concentration plasmatique minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas différent de celui d'un sujet non traité.

Propositions du GIHP et du GEHT

L'option pragmatique choisie par ces groupes est de considérer que, jusqu'à plus amples informations, il n'y a pas de distinction à faire entre les médicaments (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), concernant la gestion périopératoire.

Chirurgie et actes invasifs à faible risque hémorragique

Il s'agit des gestes qui n'auraient pas justifié un arrêt des AVK²². Du fait de l'absence d'agents de réversion, il est proposé de réaliser une courte fenêtre thérapeutique selon les modalités suivantes : arrêt de la prise du médicament 24 heures avant le geste et reprise 24 heures après celui-ci. Une monothérapie par aspirine associée ne modifie pas cette proposition très conservatoire.

Chirurgies ou actes invasifs programmés à risque hémorragique élevé ou modéré

Un arrêt du traitement à j-5 (dernière prise le soir), pour une intervention prévue à j0, est proposé de façon empirique. Cette attitude est dictée par : a) l'absence de stratégie de réversion codifiée ; b) le souci d'assurer à tous les patients l'obtention d'un seuil de sécurité hémostatique.

Le temps de thrombine et les tests chromogéniques anti-Xa configurés et calibrés pour la mesure des héparines étant très sensibles respectivement à l'effet des anti- IIa et des anti-Xa oraux directs, un temps de thrombine identique au témoin ou une activité anti-Xa < 0,1 U/mL permettent, si nécessaire, d'affirmer que cet objectif a été atteint.

Prise en charge d'une hémorragie imputable aux nouveaux anticoagulants oraux

Aucun antidote spécifique n'est disponible pour réverser les nouveaux anticoagulants oraux, et aucun produit n'a fait la preuve de son efficacité pour les antagoniser en cas d'hémorragie majeure. Dans la mesure où il n'existe pas d'antidote disponible, les mesures conventionnelles non spécifiques à appliquer en cas de saignement sont mises en œuvre : compression mécanique, intervention chirurgicale ou endoscopique, embolisation, transfusion (et interruption du traitement).

Chez un patient traité par rivaroxaban

Aucun antidote spécifique du rivaroxaban n'est disponible en cas de complications hémorragiques. Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est pas dialysable. Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la conduite à tenir en cas de complications hémorragiques comprend l'utilisation de charbon actif afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

L'efficacité d'une réversion par du rFVIIa n'est pas établie. En effet, cette option thérapeutique ne repose que sur des études pré cliniques. Dans ces études le rFVIIa ne réverse que partiellement l'effet anticoagulant du rivaroxaban à la fois in vitro et dans des modèles animaux¹⁵.

Les concentrés activés de complexe prothrombinique (FEIBA) ont montré aussi une efficacité dans la réversion partielle de l'effet de fortes doses de rivaroxaban chez l'animal¹⁵. Chez le volontaire sain, le FEIBA réverse l'effet du rivaroxaban sur les tests de génération de thrombine, chez le volontaire sain²³.

Les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) administrés à la posologie de 50 UI.kg⁻¹ permettent de corriger le TP et le potentiel de génération de thrombine de volontaires sains ayant pris du rivaroxaban^{16 23}. Néanmoins, chez l'animal, s'ils permettent aussi une correction partielle de ces tests biologiques ils sont sans efficacité sur la réduction du saignement¹⁵.

Enfin, un facteur Xa recombinant a montré qu'il pouvait représenter un antidote potentiel pour les inhibiteurs du Xa²⁴. Il s'agit d'une protéine recombinante présentant une forme tronquée de facteur Xa avec un site catalytique inactif et une haute affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa. Cet antidote n'a pas d'activité pro ou anticoagulante et n'interfère pas avec les fonctions du complexe prothrombinase. Il a une bonne affinité pour 3 anti-Xa: betrixaban, apixaban et rivaroxaban. Pour chacun de ces anticoagulants, l'ajout de l'antidote réverse de façon dose dépendante l'activité plasmatique inhibitrice du Xa évaluée sur l'activité anti-Xa, la génération de thrombine induite par le facteur tissulaire et les tests d'hémostase standard. Cet antidote n'est actuellement pas disponible.

Chez un patient traité par dabigatran

Il n'existe aucun antidote spécifique au dabigatran. Le recours au charbon activé a été envisagé, le caractère lipophile du dabigatran permettant d'espérer son adsorption sur le charbon.

Puisque le dabigatran est principalement excrété par voie rénale, le résumé des caractéristiques du produit précise qu'une diurèse suffisante doit être maintenue. De même il indique que le dabigatran peut être dialysé, puisque sa liaison aux protéines plasmatiques est relativement basse (35 %). Une étude a été réalisée sur 6 patients dialysés chroniques ayant reçu 50 mg de dabigatran²⁵. La concentration plasmatique d'anticoagulant était plus faible sur la ligne de retour veineux que sur la ligne d'entrée et diminuait au cours du temps, permettant une élimination de 68 % du produit en 4h. Cette option est donc possible en cas de surdosage ou de complication hémorragique²⁶.

Les données sur les CCP sont discordantes. Une étude chez le volontaire sain indique que les CCP à la dose de 50 UI/kg ne réversent pas l'action anticoagulante du dabigatran sur le temps de thrombine et certains paramètres de tests de génération de thrombine¹⁶.

Les CCP activés (Feiba) auraient un potentiel de réversion intéressant²³.

Enfin, le rFVIIa ne semble pas permettre de réverser l'effet anticoagulant des inhibiteurs de la thrombine.

NOUVEAUX AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

Plusieurs agents antiplaquettaires sont en cours de commercialisation (prasugrel²⁷) ou à un stade de développement avancé (ticagrelor²⁸) dans le syndrome coronarien aigu pour répondre à la grande variabilité d'action de molécules existantes telles que le clopidogrel. D'autres modes d'utilisation du clopidogrel, consistant à augmenter les doses de clopidogrel pour améliorer la réponse des patients en termes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire sont testés.

L'interruption ou le maintien périopératoire des agents antiplaquettaires est associé à un surcroît de complications cardiovasculaires et/ou hémorragiques. Chez les patients porteurs de

stents, en particulier actifs, la gestion périopératoire est maintenant un peu plus codifiée chez les patients traités par aspirine et/ou clopidogrel^{6 29}. Concernant le clopidogrel, des séries chirurgicales ont mis en évidence, que le surcroît de saignement imputé à cet antiplaquettaire est « acceptable » dans de nombreuses situations (fracture du col, chirurgie digestive, chirurgie thoracique...).

Prasugrel (Efient®)

Le prasugrel est une nouvelle thiényridine. Pour être actif, le prasugrel doit être transformé en métabolite actif avant de se lier au récepteur P2Y12 plaquettaire. Son activité antiplaquettaire est plus rapide et plus importante que celle du clopidogrel³⁰. Le prasugrel est rapidement absorbé et converti par le système des CYP pour être converti en métabolite actif. La Cmax du métabolite actif est atteinte 30 minutes après une absorption orale, et a une demi-vie d'élimination d'environ 3,7 heures. Par comparaison avec le clopidogrel, c'est la différence de métabolisme qui explique une concentration plus élevée de métabolite actif et donc d'inhibition de l'agrégation plaquettaire³⁰.

Le prasugrel est actuellement indiqué dans "la prévention des événements athérombotiques chez les patients avec un SCA ou infarctus du myocarde traités par une intervention coronaire percutanée". Une étude de phase III, Triton-TIMI 38, a comparé l'efficacité du prasugrel au clopidogrel chez 13608 patients présentant un SCA pris en charge avec angioplastie. Le prasugrel réduit le taux d'événements ischémiques, incluant les thromboses de stent, et augmente le taux d'événements hémorragiques majeurs ou fatals³¹.

En particulier, dans l'étude Triton, la fréquence des saignements majeurs chez les patients opérés de pontage coronariens était plus importante que dans le groupe clopidogrel. D'autre part, il semble qu'il persiste un surcroît de saignement significatif plus prolongé après l'arrêt du prasugrel³¹.

En cas de chirurgie chez un patient traité par prasugrel, il est recommandé d'interrompre le traitement 7 jours avant la chirurgie (et non 5 comme pour le clopidogrel)

Ticagrelor (Brilique®)

Contrairement aux thiényridines, le ticagrelor agit directement sur le récepteur P2Y12, et ne nécessite pas de métabolisme par les cytochromes³². Comme le prasugrel, le ticagrelor produit une inhibition plaquettaire rapide (< 2 h) et plus importante (~70 %) que le clopidogrel. La liaison avec le récepteur P2Y12 est réversible et de courte durée (48–72 h), imposant une administration biquotidienne. Sa demi-vie est de 12 heures. Après arrêt du traitement, l'inhibition de l'agrégation atteint 10 % en 4,5 jours³².

L'étude PLATO a été conduite chez 18000 patients et a montré une réduction de la mortalité cardiovasculaire, IDM et AVC plus importante avec le ticagrelor qu'avec le clopidogrel³³. Le ticagrelor augmente la fréquence des saignements non liés à la chirurgie, mais pas les saignements totaux.

Deux études sur la récupération de la compétence plaquettaire après arrêt du ticagrelor ou du clopidogrel ont été menées chez le patient coronarien stable^{32 34}. Il apparaît qu'au total,

malgré la différence de pharmacologie, un arrêt de 5 jours préopératoire est raisonnable avant une chirurgie à risque hémorragique.

CONCLUSION

La gestion périopératoire des nouveaux antithrombotiques est rendue complexe par la multiplication des médicaments antithrombotiques. Ceci impose une connaissance approfondie des contraintes liées à la pharmacologie de ces nouvelles et nombreuses molécules et une maîtrise du modèle de balance risque-risque/thrombose-hémorragie en période périopératoire.

RÉFÉRENCES

1. White RH KS, 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(Suppl 1): 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(6 Suppl):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, Samama CM, Collet JP, Abhay K, Loutrel O, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011;97:1566-72.
7. 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.
8. Amorosi SL, Tsilimingras K, Thompson D, Fanikos J, Weinstein MC, Goldhaber SZ. Cost analysis of "bridging therapy" with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin during temporary interruption of chronic anticoagulation. *Am J Cardiol* 2004;93:509-11.
9. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:669-76.

10. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). *Ann Fr Anesth Réanim* 2011;30:645-50.
11. 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.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
14. The risk of perioperative bleeding with warfarin compared to two doses of dabigatran : results from the RELY trial. *AHA*; 2011.
15. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116:94-102.
16. 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;124:1573-9.
17. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791-800.
18. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kalebo P, Stangier J, Nehmiz G, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004;2:1573-80.
19. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007;100:1419-26.
20. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633-41.
21. Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. *J Thromb Haemost* 2011;9:226-8.
22. Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles: Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008.
23. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. *A*

- randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012;108(2).
24. Lu G, DeGuzman F, Lakhotia S, Hollenbach S, Phillips D, Sinha U. Recombinant antidote for reversal of anticoagulation by Factor Xa inhibitors [abstract]. *Blood* 2008;112:A983.
 25. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-68.
 26. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood* 2012;119:2172-4.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprotheses coronaires. *Ann Fr Anesth Réanim* 2006;25:796-8.
 30. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G, Physicians ACoC. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):199S-233S.
 31. 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.
 32. 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 and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Disease: The ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
 33. 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.
 34. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010;121:1188-99.