

# GESTION DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES ET ANTICOAGULANTS POUR LES PATIENTS HOSPITALISÉS POUR UNE FRACTURE DE L'EXTREMITÉ SUPÉRIEURE DU FEMUR (FESF)

## CONTEXTE

La FESF est une des urgences orthopédiques les plus fréquentes. En dehors des traumatismes à hautes cinétiques, elle concerne essentiellement les personnes âgées. Dans une étude publiée en 2016 par la DRESS (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques : données 2008-2009), près de 95 000 patients de plus de 54 ans, dont ¼ de femmes, ont été hospitalisés pour une FESF. Pour les patients qui ont pu être opérés, l'état de santé du patient au moment de la fracture était déterminant sur la mortalité en particulier ceux dont les réserves fonctionnelles étaient altérées par le vieillissement physiologique et les comorbidités importantes. La FESF est en effet associée à un haut risque de décompensation de tares, de syndrome de glissement, de délirium, de handicap et de mortalité (24% en 6 mois). Les études ont prouvé qu'une prise en charge multidisciplinaire par une équipe référente (MAR, chirurgiens, gériatres) dédiée à cette pathologie permet de réduire la morbi-mortalité et les coûts.

Une méta-analyse conduite sur 35 études (191 873 patients) a montré qu'une chirurgie précoce était associée à une moindre mortalité, avec un seuil définissant la précocité de la chirurgie variant de 24 à 48h. En l'état actuelle des connaissances et en accord avec les dernières recommandations de la SFAR sur le sujet (2017), il n'est aujourd'hui **pas acceptable d'envisager une chirurgie de la FESF au-delà de 48h** en raison du sur-risque de mortalité. Il se pourrait que cette limite soit de 24h (chirurgie « ultra précoce »), notamment chez les patients les plus fragiles, mais non encore prouvée par la littérature (étude HIP ATTACK publiée en 2020). Or en pratique, dans de nombreux centres français, la proportion de patient opérés dans les 48 premières heures reste souvent inférieure à 60-70 %.

Ce taux peut en partie être expliqué par une incidence élevée de patients bénéficiant de médicaments interagissant avec l'hémostase ou la coagulation qui amènent le plus souvent à retarder ou modifier leur prise en charge opératoire. En effet, selon une étude de 2016, environ 10% des patients hospitalisés pour une FESF prennent des anticoagulants.

Cette présentation a pour objectif d'énumérer les différentes études et recommandations sur le sujet afin d'établir un protocole local dans le but d'harmoniser nos pratiques.

## GESTION DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES (AAP)

Les quatre principaux AAP oraux ont deux cibles moléculaires pharmacologiques distinctes :

- L'**aspirine** (KARDEGIC®, ASPEGIC®) inhibe l'enzyme cyclooxygénase 1 (COX-1) et donc la synthèse de thromboxane A2 (libérée par les plaquettes pour l'adhésion plaquettaire).
- Le **clopidogrel** (PLAVIX®), le **prasugrel** (EFIENT®) et le **ticagrelor** (BRILIQUE®) inhibent l'un des récepteurs plaquettaires de l'adénosine diphosphate (ADP), le récepteur P2Y12, qui entraîne une inhibition du complexe GPIIb/IIIa indispensable à l'agrégation plaquettaire.

Les recommandations de la SFAR (2018) s'accordent à dire que la plupart des procédures urgentes, incluant la FESF, peuvent être réalisées sous Aspirine en monothérapie, à la posologie dite de « faible dose », en général  $\leq 300\text{mg/j}$ . En effet, la majorité des études n'a pas retrouvé de façon

significative de majoration des saignements per opératoires chez ces patients comparés au groupe placebo.

Concernant le clopidogrel en monothérapie, il n'y a aucune donnée démontrant le sur-risque hémorragique du clopidogrel comparé à l'aspirine. Pour la fracture du col fémoral, une méta-analyse publiée en 2016 et regroupant 14 études contrôlées n'a pas montré d'augmentation significative des événements hémorragiques ni d'exposition à la transfusion chez les patients traités par clopidogrel. De plus, dans une étude de patients traités par clopidogrel et opérés d'une FESF, si la transfusion était plus importante lorsque les patients étaient opérés dans les 48 heures suivant l'admission plutôt qu'après cinq jours, les complications post opératoire et la mortalité à trois mois étaient réduites.

Par ailleurs, une méta analyse récente (2020) étudiant les patients opérés d'un FESF sous antiagrégants a montré qu'une prise en charge chirurgicale précoce favorisait une baisse sensiblement plus importante de l'hémoglobine et un taux plus élevé de transfusion sanguine mais au bénéfice d'une diminution la durée d'hospitalisation et de la mortalité.

Au vu de ces données, les recommandations de la SFAR (2018) suggèrent de prendre en charge les patients traités par clopidogrel de la même façon que ceux traités par aspirine. Et en particulier de les opérer sans délai en cas de FESF.

Il n'existe aucune publication concernant le prasugrel ou le ticagrélol dans le cadre des patients devant être opérés d'une FESF. Néanmoins, les études suggèrent un risque de saignement plus important que les patients sous clopidogrel en monothérapie. En effet, en chirurgie cardiaque il est signalé plus de saignement et de reprise pour hémorragie chez les patients sous ticagrélol que chez les patients traités par clopidogrel. Un arrêt de 48-72 h minimum s'avère probablement nécessaire.

Pour les patients sous bi anti-agrégation plaquettaire, les études rapportent une majoration des pertes sanguines en cas de procédure invasive non programmée et une augmentation du risque transfusionnel. Cependant, l'augmentation du risque hémorragique ne semble pas toujours cliniquement significatif dans le cadre des chirurgies à risque hémorragique modéré (cas des appendicectomies sous coelio). Concernant les FESF, une étude de 2011 a montré que l'association des deux antiagrégants majorait les pertes sauguines totales mesurées de J0 à J7. Ainsi, en cas de bi thérapie chez des patients présentant une FESF, seul l'aspirine doit être conservé en préopératoire et il est suggéré d'attendre un délai de 72h après la dernière prise de second antiagrégant avant d'envisager la chirurgie.

Enfin, les recommandations stipulent qu'une neutralisation par transfusion plaquettaire soit réalisé en cas de saignement per opératoire non contrôlable par l'opérateur sénior et attribuable au traitement antiplaquettaire. La dose de  $0.5$  à  $0.7 \times 10^{11}$  est proposée.

## GESTION DES HEPARINES (HNF, HBPM, FONDAPARINUX)

Les héparines et molécules associées ne posent pas de problèmes particuliers. Leur demi-vie ne dépassant que rarement 24 h, elles sont rarement une cause de retard à l'intervention.

Seul le fondaparinux, en raison de sa longue demi-vie qui dépasse 36 h (21 heures chez les sujets âgés sains), peut poser problème. Dans le cas où le patient serait traité par fondaparinux en préopératoire, il convient d'attendre au moins 24 h avant l'intervention (dosage antiXa si nécessaire).

De même, il faut noter qu'une insuffisance rénale, même modérée prolonge la demi-vie du fondaparinux, des HBPM, et des HNF.

## GESTION DES ANTI VITAMINES K (AVK)

Le délai entre l'arrivée à l'hôpital et l'intervention chirurgicale des patients traités par AVK est beaucoup plus long que chez les autres patients (67 h vs. 39 h), plus proche de 3 jours (extrêmes de 38-79 h) que de 2 jours.

Selon les recommandations de l'HAS (2008), il est recommandé d'obtenir un INR < 1.5 en cas de chirurgie urgente à risque hémorragique chez un patient sous AVK.

Théoriquement, il faudrait une interruption du traitement de 48-72 h pour les AVK à courte demi-vie (SINTROM®) et de ≥ 72 h pour la fluindione (PREVISCAN®) et la warfarine (COUMADINE®). Ce délai théorique sera d'autant plus long que l'INR initial est élevé et que le patient est âgé. Ceci s'explique par le fait que la décroissance de l'effet anticoagulant des AVK suit une courbe exponentielle. Ainsi, il est plus rapide de passer de 8 à 4 d'INR que de 3 à 1,5. En pratique, les études ont confirmé que pour atteindre spontanément cet INR optimal, le délai était en moyenne de 4,4 jours mais pouvait atteindre 6 jours, ce qui est incompatible avec l'urgence relative que représente une FESF.

Ainsi, si l'on souhaite pouvoir opérer ces patients dans le délai optimal de 48 h, une antagonisation des effets des AVK est nécessaire. Deux options sont alors possibles : l'apport de vitamine K1 ou la perfusion de concentrés de facteurs prothrombiniques.

### 1/ ANTAGONISATION PAR LA VITAMINE K

La phytoménadione, ou vitamine K1, permet d'antagoniser le traitement par AVK en stimulant la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX et X. Elle est utilisable par voie entérale ou parentérale.

La plupart des études ont établis des protocoles de réversion dans le contexte de la FESF en privilégiant la voie IV. Les recommandations de l'HAS de 2008 proposent en cas de surdosage asymptomatique ou en cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent à risque hémorragique, d'administrer de la vitamine K par voie **entérale**. La forme orale est aussi recommandée en cas d'hémorragie grave, si le patient est capable de prendre des médicaments par cette voie.

Deux arguments peuvent l'expliquer : la correction de l'INR est plus rapide dans les heures qui suivent l'administration intraveineuse que par voie orale (dépendant de la présence de sels biliaires) mais devient similaire à 24 heures, et il existe un risque, faible, de réactions anaphylactoïdes par voie IV, de l'ordre de 3 pour 10 000 administrations, qui justifient une administration lente de l'ordre de 10 mg sur 1 heure.

Dans le contexte de la FESF, la dose nécessaire à une antagonisation optimale (INR ≤ 1,5 en moins de 48 h) n'est pas déterminée dans la littérature avec des protocoles très hétérogènes entre les différentes études (2 mg toutes les 6h, 1mg IV 1 fois renouvelable à 24h, 10 mg toutes les 12h, etc.).

L'utilisation de vitamine K à faible dose (1 à 2 mg), recommandée en cas de surdosage jusqu'à des INR très élevés, suffisent à ramener l'INR rapidement et sûrement dans une zone à moindre risque hémorragique. De plus, une antagonisation trop importante expose au risque de résistance transitoire à l'AVK, entraînant des difficultés de gestion du traitement pendant plusieurs jours au moment de la reprise.

Cependant, les études ont prouvé qu'une dose de 1 voire 2 mg de VitK1 ne permettait pas d'opérer la majorité des patients dans les 48 h (40% des patients opérables à J2). Pour certains, la dose de 2,2 mg (0-4 mg) était nécessaire pour arriver à cet objectif alors que pour d'autres la dose médiane était de 5.3 mg.

Les recommandations de l'HAS suggèrent qu'en cas d'acte programmé, les patients ayant un INR  $\geq 1,5$  la veille de l'intervention bénéficient de l'administration de 5 mg de vitamine K per os. De même, dans les situations semi-urgentes, lorsque l'acte peut être réalisé dans un délai compatible avec la réversion par la seule vitamine K (6 à 24 heures suivant le niveau de l'INR), il est préconisé d'administrer 5 à 10 mg de vitamine K et de mesurer l'INR toutes les 6 à 8 heures jusqu'à l'intervention. L'administration de CCP n'est alors pas nécessaire.

Malgré l'hétérogénéité des protocoles, toutes les études s'accordent sur le fait que l'implémentation d'un protocole de réversion des AVK permettait de réduire le délai opératoire à un délai comparable aux patients non anticoagulés et de diminuer la mortalité à 30 jours et à 1 an. De même, la durée totale de séjour hospitalier était réduite.

Enfin, les études ont montré que l'utilisation d'une antagonisation par vitamine K n'expose pas les patients à un surrisque d'événements thromboemboliques à J30 (veineux ou artériels) comparés aux patients non antagonisés.

## 2/ PLASMA FRAIS CONGELÉS (PFC) OU CONCENTRÉS DE FACTEURS DU COMPLEXE PROTHROMBOTIQUES (CPP)

L'apport de PFC ou de CPP (anciennement PPSB) est une option souvent rapportée dans la littérature mais encore controversée.

Les volumes de PFC nécessaires sont de l'ordre de 15 à 20 ml/kg, ce qui représente un volume pouvant être mal supporté par certains patients âgés (1.6L soit 7 poches de 200 ml pour un patient de 80kg), pour un prix total de 500 à 700 €. Les concentrés de facteurs (CCP), ont l'avantage d'être administrés dans un volume plus réduit (pour une dose de 25 UI/kg pour 80 kg, un volume de 80 ml est suffisant). Le prix est légèrement plus élevé que celui des PFC, 1.000 € au total, soit une différence de 300 €.

Cependant, les estimations de pharmacoéconomie montrent que les CCP sont, in fine, moins onéreux que les autres méthodes car ils permettent d'économiser des jours d'hospitalisation sachant qu'une seule journée d'hospitalisation en chirurgie coûte au minimum 500 €. Une étude de 2014 confirme que l'utilisation de PPSB permet de réaliser une économie de £ 1250 par patients (environ 1500 €), essentiellement par une réduction de la durée de séjour hospitalier. D'autres études confirment cet avantage, soulignant parfois en plus une diminution des besoins transfusionnels, ce qui a un effet positif pour le patient et pour les coûts.

L'HAS recommande son utilisation en cas d'hémorragies graves, avec l'apport concomitant de VitK1 (pour prolonger l'effet). Dans le cadres des chirurgies semi-urgentes (cas de la FESF), le délai de prise en charge est compatible avec la réversion par la seule vitamine K (6 à 24 heures suivant le niveau de l'INR) et l'administration de CCP n'est alors pas nécessaire. Néanmoins, au-delà de 48h, une FESF entre dans le cadre de l'urgence en raison du sur-risque de mortalité. Dans ce cas, l'HAS stipule que « si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif INR  $< 1,5$ ) par la seule vitamine K : administrer du CCP selon le RCP et contrôler l'INR avant l'intervention ».

En pratique, l'administration de 25 UI/kg de CCP (1 flacon de 10 ml contenant de 250 UI par 10 kg de poids) permet une normalisation de l'INR en 30 min pour une durée d'action de 8 à 12h. A noter, l'administration IV doit se faire de l'ordre de 2 ml/min soit 5 min par flacon de 10 ml.

Il convient de différencier les deux familles d'AOD : les inhibiteurs de la thrombine ou anti-IIa (Dabigatran, PRADAXA®) et les inhibiteurs du facteur Xa, les –Xaban, (rivaroxaban- XARELTO®, apixaban-ELIQUIS®). Leur demi-vie est également en moyenne de 12 h. L'élimination est peu dépendante de la fonction rénale pour le rivaroxaban et l'apixaban (30 %), sauf pour le dabigatran (80 %). Cette caractéristique pharmacocinétique justifie l'évaluation de la fonction rénale chez tous patients sous AOD arrivant aux urgences, notamment dans le cadre de la FESF.

Dans le cadre de la FESF (chirurgie semi-urgente), les recommandations actuelles du GIHP de 2018 préconisent le dosage spécifique pour monitorer la décroissance du médicament, qui s'avère lente chez certains patients, afin de guider la prise en charge :

- Si la concentration est inférieure au seuil de sécurité hémostatique ( $\leq 30$  ng/ml voir 50 ng/ml) : la chirurgie est possible sans aucun traitement spécifique nécessaire.
- Si la concentration est élevée ( $30 < \text{taux} < 400$  ng/ml) : le risque hémorragique est augmenté
- Si elle est  $\geq 400$  ng/ml, le risque de saignement est majeur.

Avec les –xabans, les délais pour arriver à une concentration plasmatique de sécurité sont en moyenne de 3 jours. Avec le dabigatran, ce délai est de 4 jours, voire 5 jours si la clairance de la créatinine est  $\leq 50$  ml/min. Une étude de 2015, spécifique dans la prise en charge des FESF, a montré qu'à peine 60 % des patients sous AOD atteignaient un taux plasmatique  $\leq 30$  ng/ml en 48 h, ce taux n'étant atteint chez tous les patients qu'après 120 h, soit 5 jours. Or, ce délai apparaît incompatible avec une prise en charge optimale de ces patients.

### 1/ Y-A-T-IL A RISQUE A OPERER PLUS VITE LES PATIENTS SOUS AOD ?

Les études récentes (2019-2020) tendent à montrer qu'il n'existe aucune différence en terme de saignement per opératoire, du taux de transfusion ou de reprise chirurgicale chez les patients sous AOD opérés d'une FESF. De même, aucune différence en terme de mortalité n'a été retrouvé, en dehors d'une étude où les patients avaient été opérés dans des délais importants (ce qui est en soit un facteur de risque indépendant de mortalité). Le délai opératoire était dans la plupart des études plus long que chez les personnes non anticoagulés mais le délai médian des patients opérés sous AOD était toujours  $< 48$ h.

Une étude récente (2020) transversale a montré qu'il n'y avait pas de différence en terme de transfusion sanguine et de mortalité hospitalière chez les patients sous AOD opérés précocement (délai médian de chirurgie de 27h) par rapport au patients non anticoagulés. A noter, aucun dosage n'était réalisé.

### 2/ INTERÊT DU DOSAGE PLASMATIQUE ?

L'intérêt des dosages plasmatiques des AOD (activité spécifique anti IIa ou anti Xa) est de déterminer si la concentration plasmatique de l'AOD du patient est située en dessous un certain seuil hémostatique (taux de la concentration Cmax moyenne  $\leq 10$  %) ; seuil en dessous duquel la survenue d'un saignement ne peut être imputée à l'anticoagulant. Ce seuil est voisin de 30-50 ng/mL (-xabans et dabigatran) et correspond classiquement à un taux résiduel observé après trois ou quatre demi-vies d'élimination.

En chirurgie programmée, le GIHP note qu'« il n'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 ».

Pour rappel, l'arrêt des AOD dans ce contexte sont J-3 pour les –xabans, J-4 pour le Dabigatran (ou J-5 en cas de clairance de la créatininémie  $< 50$  ml/min).

Dans le cadre de l'urgence, le dosage a pour but d'éviter un surrisque hémorragique (concentration  $\geq 400$  ng/ml), notamment en cas de geste pouvant être différé. En effet, si le geste peut être retardé, comme dans le contexte de la FESF ( $> 12-24$ h), il est préférable d'attendre qu'une concentration permettant la réalisation du geste dans de bonnes conditions soit atteinte (en pratique  $\leq 30$  ng/ml pour les xabans,  $\leq 50$  ng/mL pour le dabigatran). Or, comme vu précédemment, les études ont montré qu'à peine 60 % des patients atteignaient un taux plasmatique  $\leq 30$  ng/ml en 48h. Une approche pharmacocinétique préconise qu'attendre 2 demi-vies (effet anticoagulant résiduel approximatif d'environ 25 %) entre la dernière dose et la chirurgie offre un compromis approprié entre dans la balance bénéfice risque. Ainsi, un délai de 24 voire 48h semble raisonnable pour ces patients, sans dosage préalable.

De plus, le GIHP stipule qu'en cas de délai incompatible avec l'urgence, autrement dit l'obtention d'un dosage spécifique  $<$  seuil recommandé dans un délai incompatible avec l'urgence (ici 48h), il faut opérer et antagoniser l'effet anticoagulant seulement en cas de saignement anormal (hémostase incontrôlable par les moyens habituels types chirurgie, endoscopie, radiologie interventionnelle) et non en prophylactique.

Ainsi, la pratique d'un dosage systématique apparaît utile pour opérer précocement (si taux compatible avec le geste) mais qu'au-delà de 48h, une FESF devient une urgence chirurgicale où le dosage n'a que peu d'utilité. De plus, au vu des délais de prise en charge chirurgicale actuels des FESF, l'intérêt du dosage est donc remis en question.

A noter qu'en l'absence de dosage spécifique disponible du Dabigatran, une date de dernière prise des AOD  $> 24$ h avec une clairance de la créatininémie  $> 50$  ml/min en cas de chirurgie à risque hémorragique élevé (orthopédie) autorise le geste chirurgical (GIHP 2018).

### 3/ ANTAGONISATION DES AOD

L'antagonisation des AOD est réalisée soit par l'administration d'un antidote spécifique, soit par l'administration de CCP.

Aujourd'hui, seul l'antidote du Dabigatran, l'Idarucizumab (PRAXBIN®), est disponible en France. Son utilisation n'est recommandée qu'en cas d'urgence absolue avec geste à risque hémorragique très élevé ou en cas d'accident hémorragique chez un patient sous Dabigatran.

En l'absence d'antidote, le GIHP préconise une injection de CCP 25-50 UI/kg (ou FEIBA 30-50 UI/kg) pouvant être répétée en cas de saignement persistant. Ces doses maximales ( $> 50$  UI/kg) exposent cependant les patients à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques. Ce risque dépend de la nature des agents (activés versus non activés), de la posologie ou de la présence d'une hépatopathie sévère.

## CONCLUSION

La FESF est une semi-urgence chirurgicale jusqu'à un délai de 48h où elle apparaît être une urgence vitale du fait d'un surrisque de mortalité. L'incidence élevée des patients sous médicaments modifiant l'hémostase clinique peuvent retarder leur prise en charge chirurgicale.

Les recommandations actuelles tendent à vouloir accélérer la prise en charge de ces patients, considérés comme urgents au-delà de 48h, et à opter de façon plus systématique des stratégies de réversion chez ces patients.

Les antiagrégants plaquettaires ne doivent pas retarder la chirurgie s'ils sont utilisés en monothérapie. Un délai de 72h est préconisé pour les patients sous Brilique, Efient ou sous bi thérapie. Une transfusion plaquettaire est préconisée en cas de saignement per opératoire non contrôlable.

Les AVK doivent être antagonisés de façon systématique par de la vitamine K1 (en dehors des contre-indications) et les patients opérés dans un délai de 48h sous couvert d'une éventuelle antagonisation prophylactique par CCP en cas d'INR  $> 1,5$  (pratique encore controversée).

Les patients sous AOD doivent être opérés dans les 48h suivant la dernière prise de l'AOD, sous couvert d'une éventuelle antagonisation thérapeutique (CPP) en cas de saignement per opératoire non contrôlable. Le dosage systématique des AOD dans le contexte de la FESF est remis en question.

Enfin, chez l'ensemble des patients traités par antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants (en dehors de l'aspirine en monothérapie), les recommandations suggèrent de ne pas réaliser de geste d'anesthésie périmédullaire (rachianesthésie, péridurale).