

Perforation digestive sous anticoagulant direct

Acute Abdominal Surgery in a Patient treated with Direct Oral Anticoagulant

Y.-E. Claessens · J. Nadal · N. Beau

Reçu le 14 février 2017 ; accepté le 9 mai 2017
© SFMU et Lavoisier SAS 2017

Introduction

Les traitements anticoagulants oraux directs sont aujourd'hui largement utilisés du fait de leur efficacité, de leur simplicité d'utilisation et du confort qu'ils procurent au patient. Cependant, la maîtrise de l'effet anticoagulant en situation d'urgence a pu préoccuper les praticiens en charge de patients traités par cette classe thérapeutique. Le développement de stratégies spécifiques et la mise à disposition actuelle et à venir d'agents de réversion ont sécurisé la gestion du risque hémorragique lié à ces produits.

Cas clinique

Une patiente de 72 ans consulte aux urgences pour douleur abdominale. Elle présente depuis 15 ans une hypertension artérielle équilibrée sous trithérapie (candésartan 8 mg par jour ; bisoprolol 5 mg par jour ; hydrochlorothiazide 6,25 mg par jour) et une arythmie cardiaque par fibrillation atriale d'origine non valvulaire pour laquelle elle reçoit une anticoagulation au long cours (dabigatran 110 mg deux fois par jour). Elle souffre également d'un cancer de l'ovaire découvert deux ans auparavant initialement traité par chirurgie et chimiothérapie adjuvante ayant permis une rémission. Un PET-scan datant de six mois a authentifié une récurrence avec atteinte rétropéritonéale, adénopathies intraabdominales et carcinose péritonéale justifiant un traitement par bévacizumab. Alors qu'elle a reçu le traitement anticancéreux sept jours auparavant, la patiente se plaint de douleurs abdominales d'intensité crescendo. Elle présente un arrêt des matières et des gaz quatre jours plus tard et, devant la persistance des symptômes, elle consulte aux urgences une semaine après le début des douleurs. Lors de la prise

en charge initiale (10h37), la pression artérielle est à 173/95 mmHg, la fréquence cardiaque à 115/min, irrégulière, la saturation capillaire en oxygène à 98 % en air ambiant, la température à 37,1 °C. La patiente souffre de douleurs abdominales diffuses (échelle numérique 7/10) ; l'examen retrouve un abdomen cicatriciel, sensible dans son ensemble, il existe une défense diffuse, pas de contraction. Les orifices herniaires sont libres. Il existe un silence auscultatoire à l'auscultation de l'abdomen. La patiente reçoit d'un traitement antalgique par morphine en titration intraveineuse. Le débit de filtration glomérulaire est normal (MDRD 81 ml/min/1,73 m², normales 60-89). Le TP est de 55 % (normales 70-100), le TCA est mesuré à 55 secondes (normales 22-34) pour un ratio TCA patient/témoin de 1,97 (normale <1,2) ; la concentration plasmatique de dabigatran est mesurée à 180 ng/ml pour des concentrations thérapeutiques comprises entre 30-200 ng/ml ; les autres valeurs biologiques sont normales. Un scanner abdominal retrouve un épaississement des parois du côlon transverse lié à un œdème sous-muqueux et une brèche pariétale postérieure responsable d'un pneumopéritoine. La patiente bénéficie alors d'une première injection d'antibiotique (pipéracilline 4 g, tazobactam 500 mg). Le chirurgien viscéral indique la nécessité d'une intervention. Pour normaliser l'hémostase en vue de l'acte opératoire, il est administré 5 g d'idarucizumab (12h00). La patiente est conduite au bloc opératoire. Après induction anesthésique (17h00), on observe une hypotension artérielle maîtrisée tout au long de l'intervention par une expansion volémique (2L de cristalloïdes) et l'administration transitoire de noradrénaline. Le chirurgien retrouve une masse colique de 8 cm qui envahit la grande courbure gastrique, des nodules péritonéaux ; il pratique une toilette péritonéale et réalise une colectomie transverse segmentaire emportant une partie de l'antra gastrique et achève son intervention par une colostomie transverse droite. Un relais anticoagulant est instauré (enoxaparine à dose efficace, 22h30). Après quelques heures de surveillance postopératoire en réanimation, la patiente est admise en service de chirurgie viscérale. Aucune complication infectieuse n'émaillera l'évolution et la patiente ne relèvera pas de transfusion.

Y.-E. Claessens (✉) · J. Nadal · N. Beau
Département de médecine d'urgence,
centre hospitalier Princesse Grace, 1 avenue Pasteur,
MC-98012 Principauté de Monaco
e-mail : yann-erick.claessens@chpg.mc

Discussion

Le risque ischémique lié à une arythmie par fibrillation atriale non valvulaire relève d'une anticoagulation au long cours [1]. Dans ce contexte, les médicaments anticoagulants sont utilisés dans le strict respect des indications et après pondération du risque ischémique [2]. Comme dans notre cas, un score CHADS2-VASc de deux points ou plus est une indication à une anticoagulation efficace. Si la fonction rénale le permet, il est possible d'utiliser un traitement anticoagulant oral ciblant le facteur X (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ou la thrombine (facteur II, dabigatran). Bien tolérés, les anticoagulants oraux directs sont associés à une moindre consommation de ressources médicales (nombre et durée d'hospitalisation, consultation des services d'urgence [3]). La gestion du risque hémorragique des patients sous anticoagulants oraux directs a été évaluée sur des cohortes [4] et, en France, structurée par des conférences d'expert [5].

Dans ce type de situations d'urgence chirurgicale, le premier objectif est d'évaluer le risque hémorragique lié à l'utilisation des anticoagulants oraux directs. Pour le dabigatran, qui cible la thrombine, le temps de thrombine dilué (dTT) est le test d'hémostase le plus adapté. Sa normalité permet d'assurer l'absence de dabigatran circulant. Les groupes d'experts recommandent l'utilisation du dTT en pratique courante. Le test à l'écarine, moins connu des cliniciens, peut également être utilisé. Pour les patients sous dabigatran (comme sous rivaroxaban), la combinaison d'un ratio TCA $\frac{\text{patient}}{\text{témoin}} < 1,2$ et d'un TP $> 70\%$ prédit une concentration plasmatique du médicament sous le seuil thérapeutique (< 30 ng/ml) et un risque de saignement opératoire non modifié par le traitement [6]. En France, à la différence des autres pays, les avis d'experts préconisent le dosage des anticoagulants quand celui-ci est disponible. Pour le dabigatran et le rivaroxaban, les concentrations considérées à risque de saignement sont les concentrations thérapeutiques (30-200 ng/ml) et supratherapeutiques (> 200 ng/ml). Notre patiente présentait des concentrations de dabigatran dans la fourchette thérapeutique (180 ng/mL) et des modifications du TP et du TCA qui prédisaient une concentration supérieure à 30 ng/ml. Bien qu'ayant une activité ciblée antithrombine, le dabigatran modifie aussi bien le TCA que le TP. La même réflexion peut être faite pour le rivaroxaban qui, pour rappel, est un anti-X.

Dans les conditions normales d'utilisation et si la fonction rénale est conservée, la demi-vie des anticoagulants oraux directs est brève (10 à 12 heures) [7]. Leur interruption permet le recours à une chirurgie dans des délais raisonnables. Le groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) a proposé des stratégies de gestion de ce risque [8]. Pour une chirurgie à risque hémorragique élevé, la prise d'anticoagulants oraux directs anti-X doit être interrompue trois jours avant l'intervention et, pour le dabigatran, depuis quatre ou

cinq jours selon le débit de filtration glomérulaire. Néanmoins, la chirurgie viscérale d'urgence requiert une maîtrise parfaite du risque hémorragique. La défiance initiale à l'égard des anticoagulants oraux directs était liée à l'absence d'antidote pour contrôler l'hémostase. Actuellement, des stratégies existent qui répondent à cette préoccupation. Les algorithmes intègrent les agents antagonistes et de réversion.

L'apport de cofacteurs de la coagulation a été proposé pour le contrôle des paramètres de coagulation [5]. Peu d'expérimentations sous-tendent toutefois le choix d'une posologie [9]. La mise à disposition d'agents de réversion spécifiques sécurise mieux l'utilisation de ces agents thérapeutiques. Ils inhibent spécifiquement l'action pharmacologique de l'anticoagulant sans apporter de facteurs procoagulants, dont le risque prothrombotique est avéré. Les médicaments ciblant le facteur X pourront bientôt bénéficier d'un antidote, l'andexanet, un leurre inactif entrant en compétition avec le substrat [10]. Un antidote polyvalent, le PER977 ou ciraparantag, est en développement [11]. En pratique, il est possible d'antagoniser l'action du dabigatran par un anticorps spécifique, l'idarucizumab [12]. L'utilisation de cet antidote a été rapportée en dehors d'essais cliniques dans des situations variées : saignement actif [13-16], intoxication [17,18], accident vasculaire ischémique fibrinolyse [19,20]. Cet anticorps a une affinité pour le dabigatran 350 fois supérieure à la thrombine. À l'évidence, l'utilisation d'agents de réversion a un intérêt chez un patient sous anticoagulant oral direct relevant d'une chirurgie urgente. Cette situation a été testée avec succès dans une étude clinique [12]. Dans le cas que nous rapportons, la patiente présente une péritonite liée à une perforation chez une patiente sous bécacizumab. Par l'action anti-angiogénique, le bécacizumab induit une nécrose tumorale et majore le risque de perforation digestive. S'il majore le risque de thrombose artérielle qui justifie la prévention par anticoagulants [21], le bécacizumab augmente également le risque de saignement peropératoire [22]. Le traitement chirurgical d'une péritonite expose au risque hémorragique [23]. Hors acte chirurgical, le risque hémorragique doit également être quantifié par l'utilisation de scores spécifiques. Le risque hémorragique se confond souvent avec le risque ischémique. La situation que nous rapportons est à risque particulièrement élevé de saignement opératoire. L'utilisation de l'idarucizumab permet une normalisation rapide et durable des paramètres de l'hémostase chez le sujet sain comme chez les patients [12]. Dans notre cas, des contraintes organisationnelles ont entraîné un délai de cinq heures entre l'administration de l'antidote et l'acte chirurgical. L'administration de l'antidote doit être réalisée au plus près du geste chirurgical. Dans l'étude-pivot [12], le délai entre l'administration de l'antidote et l'acte chirurgical était de 90 minutes. Cependant, le contrôle de l'hémostase restait durablement efficace chez la majorité des malades avec de faibles concentrations de dabigatran 4h30 après

administration de l'idarucizumab. Seuls les patients dont les concentrations initiales dépassaient le 75^e percentile présentaient une modification secondaire des tests d'hémostase et un risque hémorragique théorique ; dans cette situation, la discussion d'une nouvelle administration d'antidote est pertinente et dépend des résultats d'hémostase et du saignement observé. La concentration de dabigatran chez notre patiente était comprise dans le 75^e percentile. Ce point est soulevé par les recommandations d'experts, en particulier chez les patients dont les concentrations de dabigatran excèdent 600 ng/ml [8]. Il faut cependant noter que la concentration du médicament n'a pas été suivie après réversion. Les paramètres de coagulation ont évolué vers des valeurs normales après administration de l'antidote.

L'utilisation d'énoxaparine, du fait de la persistance du risque emboligène, est caractérisée par une modification du TCA. En effet, un accident ischémique peut résulter de la non-reprise d'une anticoagulation. Comme l'illustre l'étude REVERSE-AD, s'il n'est pas majoré par l'antidote, le risque thrombogène intrinsèque au patient perdure et doit être pris en compte [12]. Le délai, le médicament et la dose idéale de l'anticoagulation restent discutés dans le contexte de l'utilisation d'un anticoagulant oral direct. La reprise peut être précoce pour des procédures à faible risque hémorragique. Une chirurgie à risque hémorragique élevé impose un traitement prophylactique de 48 à 72 heures par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire avant reprise d'une anticoagulation efficace [24]. Dans le cas de notre patiente, cette règle n'a pas été observée mais aucun événement hémorragique n'a émaillé les suites opératoires. Dans l'étude princeps, l'efficacité clinique de l'idarucizumab a été quantifiée par un critère pragmatique : la perception du saignement du point de vue de l'opérateur ; ainsi le chirurgien devait dire s'il considérait que le contrôle de l'hémostase peropératoire avait été normal ou altéré, avec différents degrés d'altération. Nous avons posé cette question au chirurgien viscéral et à l'anesthésiste qui ont considéré que l'hémostase avait été normale. Une chute initiale de l'hémoglobine a été constatée, liée possiblement au saignement, lui-même lié à la perforation et à la chirurgie, mais également à une part d'hémodilution [25]. Notre patiente n'a pas nécessité de transfusion de concentré érythrocytaire.

La chirurgie d'urgence sous anticoagulant est un acte à risque, en particulier en présence de médicaments interférant avec l'hémostase. Une situation infectieuse et un terrain néoplasique majorent encore ce risque. La sécurisation d'utilisation des anticoagulants passe par l'intégration dans les pratiques de stratégies d'antagonisation, voire de réversion de leur potentiel hémorragique.

Liens d'intérêts : Le Pr Claessens déclare avoir perçu des honoraires de Boehringer Ingelheim pour des expertises scientifiques.

Références

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 37:2893–962
2. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al (2012) 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 33:2719–47
3. Bancroft T, Lim J, Wang C, et al (2016) Health care resource utilization, costs, and persistence in patients newly diagnosed as having nonvalvular atrial fibrillation and newly treated with dabigatran versus warfarin in the United States. *Clin Ther* 38:545–56
4. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al (2017) Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 356:j510
5. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al (2013) Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. *Ann Fr Anesth Reanim* 32:691–700
6. Godier A, Martin AC, Leblanc I, et al (2010) Peri-procedural management of dabigatran and rivaroxaban: duration of anticoagulant discontinuation and drug concentrations. *Thromb Haemost* 103:1116–27
7. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings P, et al (2013) European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 15:625–51
8. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, et al (2016) Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). Réactualisation des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - septembre 2016. http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/nouvelles_propositions_GIHP_urgences_-_dabigatran_septembre2016.pdf (Dernier accès le 4 mai 2017)
9. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al (2015) Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 131:82–90
10. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al (2016) Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 375:1131–41
11. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al (2014) Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 371:2141–2
12. Pollack CV Jr, Reilly AP, Eikelboom J, et al (2015) Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 373:511–20
13. Quintard H, Viard D, Drici MD, et al (2017) Idarucizumab administration for reversing dabigatran effect in an acute kidney injured patient with bleeding. *Thromb Haemost* 117:196–7
14. Sauter TC, Blum S, Nagler M, et al (2016) Reversal of dabigatran using idarucizumab in a septic patient with impaired kidney function in real-life practice. *Case Rep Emerg Med* 2016:1393057
15. Hofer S, Philipsen C, Weigand MA, Brenner T (2016) Reversal of anticoagulation with dabigatran in an 82-year-old patient with traumatic retroperitoneal arterial bleeding using the new antidote idarucizumab: a case report. *A A Case Rep* 7:227–31
16. Held V, Eisele P, Eschenfelder CC, Szabo K (2016) Idarucizumab as antidote to intracerebral hemorrhage under treatment with dabigatran. *Case Rep Neurol* 8:224–8
17. Peetermans M, Pollack C Jr, Reilly P, et al (2016) Idarucizumab for dabigatran overdose. *Clin Toxicol* 54:644–6

18. Shapiro S, Bhatnagar N, Khan A, et al (2016) Idarucizumab for dabigatran overdose in a child. *Br J Haematol* [in press]
19. Schäfer N, Müller A, Wüllner U (2016) Systemic thrombolysis for ischemic stroke after antagonizing dabigatran with idarucizumab - A case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25:e126–7
20. Berrouschot J, Stoll A, Hogg T, Eschenfelder CC (2016) Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen Aactivator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. *Stroke* 47:1936–8
21. Scappaticci F, Skillings J, Holden S, et al (2007) Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 99:1232–9
22. Zhu X, Tian X, Yu C, et al (2016) Increased risk of hemorrhage in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: An updated meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Medicine* 95:e4232.
23. Bosscha K, Reijnders K, Hulstaert PF, et al (1997) Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis. *J Surg* 84:1532–4
24. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al (2012) Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th edn: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 14:e227S–77S
25. Harrison MH, Edwards RJ, Graveney MJ, et al (1981) Blood volume and plasma protein responses to heat acclimatization in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 50:597–604