

Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs

Anne Godier^{1,2}, Isabelle Gouin-Thibault^{2,3}, Nadia Rosencher⁴, Pierre Albaladejo⁵,
Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)

¹ Service d'anesthésie-réanimation, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris

² Inserm UMR-S1140, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité

³ Laboratoire d'Hématologie, Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel Dieu, APHP, Paris

⁴ Service d'anesthésie-réanimation, Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel Dieu, APHP, Paris

⁵ CHU de Grenoble, pôle d'anesthésie-réanimation, Grenoble

Auteur correspondant: Anne GODIER
Service d'anesthésie-réanimation
Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild
75019 Paris

Points essentiels

- Les trois anticoagulants oraux directs (AOD) commercialisés en 2014, le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran etexilate représentent 30 % des anticoagulants oraux prescrits.
- Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) a fait des propositions de prise en charge du risque hémorragique.
- En cas d'hémorragie grave associée aux AOD, aucun antidote n'est encore commercialisé. Les concentrés de complexe prothrombinique, activés ou non, pourraient être efficaces.
- Pour la chirurgie programmée, la prise en charge des AOD est proche de celle des AVK : pour la chirurgie à risque hémorragique élevée, une dernière prise à J-5 garantit l'élimination complète de l'AOD ; le relais par des héparines n'est proposé que pour la minorité de patients à haut risque thrombotique. Lorsque le risque hémorragique est faible, le GIHP propose le saut d'une prise, le soir de la veille de la chirurgie et la reprise le lendemain.
- Pour la chirurgie urgente, un dosage spécifique guide la prise en charge : si la concentration est inférieure au seuil de sécurité hémostatique (30 ng/ml), aucun traitement spécifique n'est nécessaire. Si la concentration est élevée, le risque hémorragique est augmenté, si elle est supérieure à 400 ng/ml, le risque de saignement est majeur. Les agents hémostatiques peuvent être administrés en cas d'hémorragie imputable au AOD. Contrairement aux AVK, les agents hémostatiques ne doivent pas être administrés en prophylaxie.

INTRODUCTION

Les premiers anticoagulants oraux directs (AOD) ont été commercialisés en 2008. Leur prescription va croissante puisque les AOD représentaient en décembre 2013 environ 30 % des anticoagulants oraux prescrits en France, selon les données de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Trois AOD sont disponibles en France en 2014 : deux anti-Xa direct, le rivaroxaban (Xarelto®, Bayer), et l'apixaban (Eliquis®, BMS-Pfizer), et un antithrombine, le dabigatran etexilate (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim).

Les AOD exposent à un risque hémorragique, qui implique une prise en charge spécifique lors d'un accident hémorragique ou en périopératoire d'une chirurgie programmée ou urgente. Ce texte discute les différents aspects de la prise en charge périopératoire des patients traités par AOD au long cours et présente les propositions faites par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) [1-4] pour aider le clinicien dans sa pratique, en attendant que des recommandations puissent être faites à partir de données robustes.

1. RISQUE HÉMORRAGIQUE DES AOD

Les anticoagulants oraux directs exposent, comme tous les antithrombotiques, à des complications hémorragiques. Les essais pivots qui ont conduit à l'obtention des autorisations de mise sur le marché ont montré que le risque d'hémorragie grave persistait avec les AOD.

L'incidence des hémorragies graves associées au rivaroxaban est comparable à celle des AVK, que ce soit dans l'étude ROCKET-AF [5] de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire, ou dans l'étude EINSTEIN-DVT [6], dans la prévention des récurrences après thrombose veineuse profonde. Dans l'étude EINSTEIN-PE [7], pour la prévention des récurrences après embolie pulmonaire, le rivaroxaban est associé à une réduction des hémorragies graves, comparé aux AVK.

L'apixaban, quant à lui, est associé à une diminution des hémorragies graves dans ARISTOTLE [8], essai mené pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire. Dans RELY [9], comme dans RECOVER [10], les deux essais ayant évalué l'efficacité et la sécurité du dabigatran, l'un pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire et l'autre pour la prévention des récurrences après thrombose veineuse profonde, l'incidence des complications hémorragiques majeures était comparable avec le dabigatran (150 mg deux fois par jour) et les AVK.

Cependant, les hémorragies graves n'ont pas toutes les mêmes conséquences et il faut noter que dans toutes les études de phase III concernant la fibrillation atriale, les AOD réduisent l'incidence des hémorragies intracrâniennes.

2. PRISE EN CHARGE D'UNE HÉMORRAGIE ASSOCIÉE AUX AOD

2.1. Absence d'antidote commercialisé

Des antagonistes des facteurs Xa et IIa sont en développement. Les résultats des premières études sont prometteurs, mais ces molécules ne seront pas commercialisées avant encore quelques années. Un facteur Xa recombinant a ainsi montré qu'il pouvait représenter un antidote potentiel pour les inhibiteurs du Xa [11]. Il s'agit d'une forme tronquée de facteur Xa avec un site catalytique inactif et une haute affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa. L'antidote du dabigatran est un anticorps spécifique de l'AOD, de forte affinité, et présentant des similarités structurales avec la thrombine [12]. Cet anticorps est dénué d'activité sur les tests de coagulation.

2.2. Dialyse

L'hémodialyse n'a d'intérêt que pour le dabigatran, sa liaison aux protéines plasmatiques étant relativement faible (35 %). Une étude de phase 1, réalisée sur 7 patients dialysés chroniques, a montré que quatre heures d'hémodialyse réalisée avec un débit sanguin de 200 ou de 400 ml/min permettait de réduire la concentration de dabigatran de 49 et 59 %, respectivement [13]. La fin de la dialyse était marquée par une redistribution du dabigatran, qui était néanmoins peu importante (16 %).

2.3. Charbon actif

L'utilisation de charbon actif permet de limiter l'absorption des AOD et semble avoir un effet prolongé. Une étude réalisée chez des volontaires sains montre que l'administration de charbon jusqu'à six heures après la prise orale d'apixaban permet encore de réduire les concentrations plasmatiques [14].

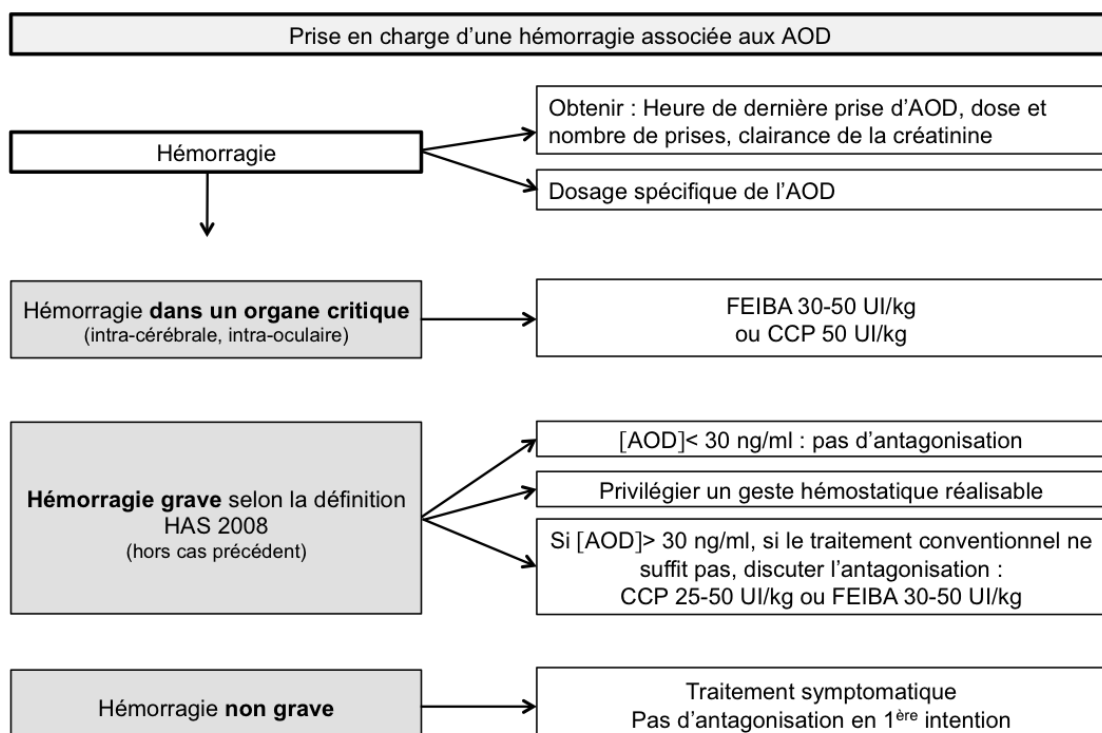
2.4. Agents hémostatiques

Trois agents hémostatiques non spécifiques sont proposés en cas d'hémorragie grave associée aux AOD. Il s'agit des concentrés de complexe prothrombinique non activé (CCP, correspondant aux anciens PPSB) ou activé (*Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity* FEIBA®) et du facteur VII activé recombinant (rFVIIa). Les CCP et le rFVIIa ont été les premiers à être suggérés ; à présent les concentrés activés font de plus en plus partie des recommandations internationales [15-18], séduisants par l'association de facteurs de coagulation sous forme active et non active. Néanmoins, l'efficacité de ces agents n'est pas établie. Ils ont été évalués chez l'animal et le volontaire sain. Lee *et al* ont réalisé une analyse détaillée des 11 études animales et des deux essais chez l'homme ayant évalué l'efficacité de ces agents hémostatiques pour reverser les AOD [19]. Selon l'agent hémostatique et l'AOD testés, on observe

une correction plus ou moins marquée de certains paramètres de tests d'hémostase spécifiques, tandis que chez l'animal les résultats sur la réduction du saignement sont contradictoires, rendant difficile toute conclusion formelle. De plus, ces agents hémostatiques sont coûteux et exposent à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques. Le rFVIIa en particulier est associé à des complications thrombotiques, surtout artérielles, d'autant plus fréquentes que les sujets sont âgés [20]. Pour ces raisons, en cas de tentative d'antagonisation, le choix se porte aujourd'hui plutôt vers les CCP activés ou non.

2.5. Synthèse de la prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD

En pratique, devant un accident hémorragique associé aux AOD, il faut en premier lieu distinguer une hémorragie grave, qui nécessite une prise en charge urgente et spécifique, d'une hémorragie non grave, qui sera d'abord prise en charge de façon purement symptomatique. Un dosage spécifique de l'AOD, s'il est disponible, est réalisé avec recueil précis de l'heure de la dernière prise, la dose, le nombre de prises par jour et la fonction rénale du patient, évaluée par la formule de Cockcroft and Gault. Ensuite, 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). L'antagonisation du traitement par CCP ou FEIBA® est tentée sans délai en cas d'hémorragie dans un organe critique, ou en cas de concentration d'AOD élevée dans les autres types d'hémorragies graves, si le traitement conventionnel ne suffit pas [1, 2]. Le GIHP a proposé des modalités de prise en charge des hémorragies associées aux AOD détaillées dans la **figure 1**.



3. GESTION PÉRIOPÉRATOIRE DES AOD

Les patients traités au long cours par AOD et nécessitant un geste invasif sont de plus en plus nombreux. Leur prise en charge découle, comme pour tous les antithrombotiques, de la mise en balance de 2 risques : le risque thrombotique du patient, augmenté par l'arrêt des AOD, et le risque hémorragique de la chirurgie, augmenté par la poursuite des AOD. La mise en balance de ces 2 risques permet de déterminer la conduite à tenir optimale parmi quatre possibilités théoriques : poursuite des AOD, arrêt des AOD sans relais, arrêt des AOD avec relais, prise en charge en urgence. Mais cette mise en balance est difficile et ne repose aujourd'hui sur aucune recommandation forte, car les données publiées sont encore peu nombreuses et notre expérience de prise en charge de ces patients est encore fragile. Le GIHP a fait des propositions de prise en charge périopératoire de ces patients qui dépendent du degré d'urgence et de l'évaluation des risques hémorragiques et thrombotiques [3, 4]. Elles intègrent aussi les modalités d'arrêt, de relais éventuel et de reprise.

3.1. Évaluation du risque hémorragique

Cette évaluation a été simplifiée par les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) des AVK[21]. En effet, ces RPC distinguent deux types de situations : les situations à faible risque hémorragique, où la chirurgie peut être réalisée sans arrêt des AVK, et les situations à risque hémorragique élevé, qui nécessitent de corriger la coagulation avant la réalisation de la chirurgie afin de prévenir les accidents hémorragiques.

Le risque hémorragique dépend à la fois du patient et de la procédure :

- Le risque hémorragique lié au patient est fonction de ses antécédents, de l'existence d'une coagulopathie congénitale ou acquise et de la prise concomitante d'autres médicaments interférant avec l'hémostase.
- Les procédures à faible risque hémorragique correspondent aux procédures induisant des saignements peu fréquents, de faible intensité et aisément contrôlés, ce qui inclut la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique et certains actes de chirurgie bucco-dentaire et d'endoscopie digestive... Les autres procédures invasives sont donc considérées à risque hémorragique modéré ou élevé.

3.2. Évaluation du risque thrombotique

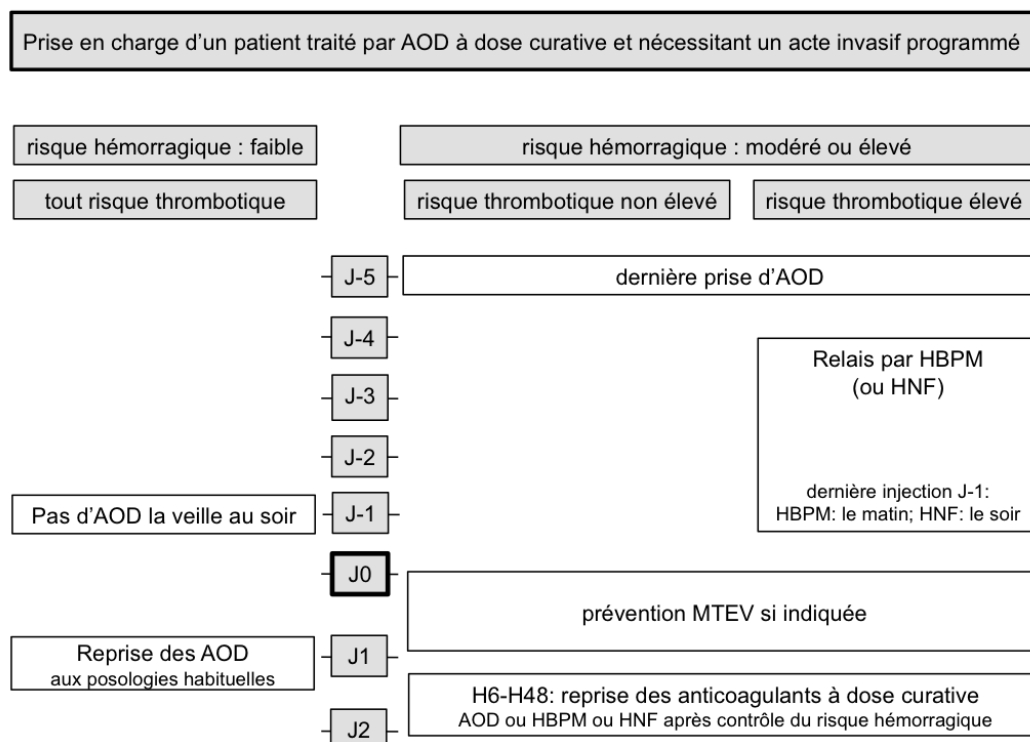
Cette évaluation a été elle aussi simplifiée par les RPC, en identifiant deux type de risque thrombotique lié au patient : le risque élevé ou le risque modéré (un patient traité par anticoagulant présentant, par définition, un risque thrombotique). Cette évaluation a pour principal but d'estimer le risque thrombotique d'une interruption de

quelques jours des AOD afin de déterminer la nécessité ou non d'un relais par un autre anticoagulant, plus maniable ou mieux connu. Le relais, réalisé en cas de risque élevé, permettrait de réduire la fenêtre sans anticoagulant et donc le risque thrombotique. Brièvement, le risque est ainsi défini par les RPC :

- chez les patients porteurs d'une FA, le risque thromboembolique est élevé en cas d'antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique. Dans les autres cas, le patient n'est pas considéré comme à haut risque ;
- dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse, les patients sont à haut risque thromboembolique en cas d'accident (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) datant de moins de 3 mois, ou de maladie thromboembolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes ≥ 2 , au moins un accident sans facteur déclenchant). Si l'accident date de moins d'un mois, le risque est encore plus élevé ;
- on notera que si les patients porteurs d'une valve mécanique sont tous considérés à risque thrombotique élevé, ils ne sont néanmoins pas concernés par les AOD.

3.3. Prise en charge pour une chirurgie programmée à risque hémorragique élevé

Pour une chirurgie programmée à risque hémorragique élevé, les AOD sont arrêtés. Reste à discuter le délai d'arrêt et la pertinence d'un relais. Les modalités proposées par le GIHP sont détaillées dans la [figure 2](#).



3.3.1 Délais d'arrêt

Les caractéristiques pharmacocinétiques théoriques des AOD, particulièrement leur demi-vie courte, pourraient théoriquement permettre d'envisager un arrêt très bref en préopératoire, comme le proposent d'ailleurs les résumés des caractéristiques des produits des différents AOD, puisque 75 % du produit serait éliminé après environ 24h et 87 % après 36 h. Cependant, cette option se heurte à plusieurs écueils :

- les demi-vies différentes d'un AOD à l'autre et surtout il existe une variabilité inter individuelle de la demi-vie et de la concentration circulante de l'AOD en fonction du sexe, de l'âge et d'un poids « extrême », de la fonction rénale et hépatique, et des comédications [22, 23]. Cette variabilité ne permet donc pas de prédire les concentrations résiduelles après un arrêt bref. L'amendement survenu au cours de RELY, l'essai clinique ayant montré l'intérêt du dabigatran comparé aux AVK dans la FA, en est l'illustration : initialement le délai d'arrêt du dabigatran avant chirurgie était de 24h. Par la suite ce délai a été allongé, allant de 2 à 3 jours à plus de 5 jours [24]. Le motif de l'amendement n'est pas précisé, mais la survenue d'accidents hémorragiques semble l'hypothèse la plus probable.

- aujourd'hui en pratique courante le dosage spécifique de l'AOD, n'est pas réalisable systématiquement dans tous les centres, et pour tous patients, afin de connaître la concentration initiale et prévoir la décroissance ou bien pour vérifier juste avant l'acte invasif programmé que la concentration est inférieure au seuil de sécurité hémostatique.

- le seuil de sécurité hémostatique, qui correspond à la concentration plasmatique résiduelle acceptable pour un geste invasif à risque hémorragique, est mal connu. Le seuil de 30 ng/ml a été proposé pour dabigatran et rivaroxaban, mais n'a pas été validé.

- aucun moyen de neutralisation rapide n'est disponible, à l'image de la vitamine K pour les AVK, si le seuil de sécurité hémostatique n'était pas atteint la veille de l'intervention. Ceci implique de reporter l'acte et désorganise alors les soins et l'activité chirurgicale ;

- en cas d'hémorragie peropératoire, le traitement spécifique est mal établi : il n'y a pas d'antidote et l'efficacité des agents hémostatiques est incertaine.

Pour toutes ces raisons, n'arrêter que brièvement l'AOD sur la foi d'une spéculation pharmacocinétique ne semble pas la meilleure prise en charge parce qu'elle expose une proportion de patients à des complications hémorragiques, non prévisibles et non contrôlables. En l'état actuel de nos connaissances et de nos moyens, la sécurité d'une procédure à risque hémorragique n'est garantie que par sa réalisation après l'élimination complète de l'anticoagulant chez tous les patients. Ceci n'est possible que si le délai d'arrêt est suffisant pour l'ensemble des patients, quelques soient leurs caractéristiques propres interférant avec la pharmacocinétique. Un arrêt 3 à 4 jours avant l'intervention, comme pour les AVK, pourrait remplir ces conditions. C'est ainsi que le GIHP propose que la dernière prise d'AOD ait lieu à J-5 avant une chirurgie programmée. Ces propositions sont différentes de celles proposées dans

les résumés des caractéristiques des produits ou dans le document de "Guidance de l'EHRA".

3.3.2. Relais périopératoire

Le relais périopératoire consiste à prescrire des héparines pendant la période où les AOD sont interrompus. Il a pour but de réduire le risque thrombotique du patient, bénéfique qui doit être mis en balance avec le risque hémorragique associé. En effet, l'analyse des 863 interventions chirurgicales du registre de Dresde, réalisées chez des patients traités par AOD au long cours, a montré que les patients qui avaient eu un relais périopératoire par des héparines n'avaient pas moins de complications cardiovasculaires que ceux qui n'avaient pas eu de relais, mais développaient plus d'hémorragies majeures [25]. Cette analyse confirmait avec les AOD les données déjà observées avec les AVK. En effet, une méta-analyse des 34 études ayant évalué les complications périopératoires thrombotiques et hémorragiques chez des patients traités par AVK a conclu que le relais par HBPM ne réduisait pas les complications thrombotiques, mais était associé à une augmentation des hémorragies majeures [26]. Ces données suggèrent de réserver le relais par des héparines aux patients exposés à un risque thrombotique très élevé. Le GIHP a donc proposé de recourir aux schémas recommandés pour les AVK :

- un risque thromboembolique élevé conduit à réaliser un relais par des héparines, à dose curative, débutées au moins 24 heures après l'arrêt des AOD.
- un risque thromboembolique faible conduit à arrêter les AOD dans le même délai, mais sans relais.
- en postopératoire, l'anticoagulation à dose curative est reprise dans un délai dépendant à la fois du risque hémorragique et du risque thromboembolique. Un délai de 6 à 48 h est proposé par les RPC pour les patients à haut risque thrombotique [21]. Il est plus large pour les autres patients. Si le risque hémorragique reste élevé, la reprise des AOD peut être différée et un autre anticoagulant peut être préféré. En absence de disponibilité de la voie orale, les héparines peuvent être utilisées. Si les anticoagulants ne sont pas repris à dose curative dès le premier soir, alors dans les situations où elle est indiquée, une thromboprophylaxie est réalisée selon les modalités habituelles.

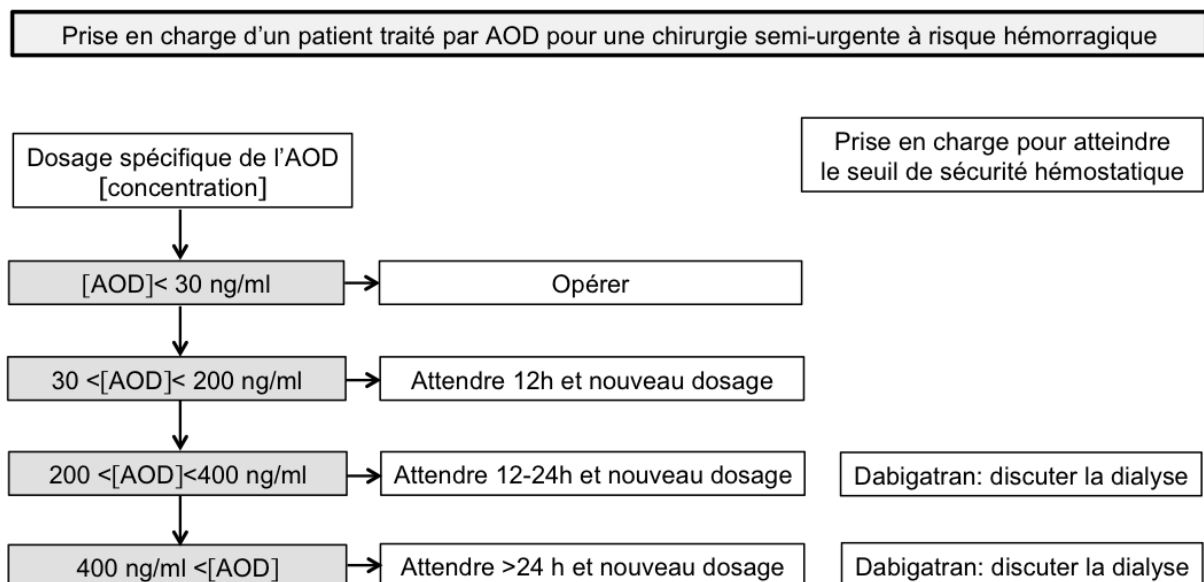
3.4 Prise en charge pour une chirurgie programmée à faible risque hémorragique

Le raisonnement peut se faire par analogie avec les AVK : les procédures à faible risque hémorragique sont réalisables sans arrêt des anticoagulants chez les patients traités par AVK, si leur INR est compris en 2 et 3. En cas d'hémorragie imprévue, les concentrés de complexe prothrombiniques et la vitamine K permettent de les antagoniser [21]. Néanmoins, pour les AOD, il n'y a pas de dosage de routine et les valeurs d'AOD correspondant à une éventuelle accumulation ne sont pas précisément définies, et il n'y a pas d'antidote en cas d'hémorragie imprévue. Le GIHP propose donc de ne pas prendre l'AOD le soir de la veille de la chirurgie et de

le reprendre aux posologies habituelles le lendemain, afin de réduire la concentration plasmatique au moment du geste (figure 2). Des recommandations spécifiques pour la chirurgie ophtalmologique, Sfar-SFO, pour l'endoscopie digestive, GIHP-SFED et la chirurgie odontologique, Sfar-SFCO, sont disponibles (site de la Sfar) ou en cours d'élaboration.

3.5. Prise en charge pour une chirurgie semi-urgente

Lorsque la chirurgie est semi-urgente (fracture du col du fémur, talcage pleural...), connaître la concentration initiale de l'anticoagulant permet de prévoir le délai nécessaire pour passer sous le seuil de sécurité et décider s'il est possible d'attendre en fonction du rapport bénéfice/risque. Les modalités proposées par le GIHP sont détaillées dans la **figure 3**.

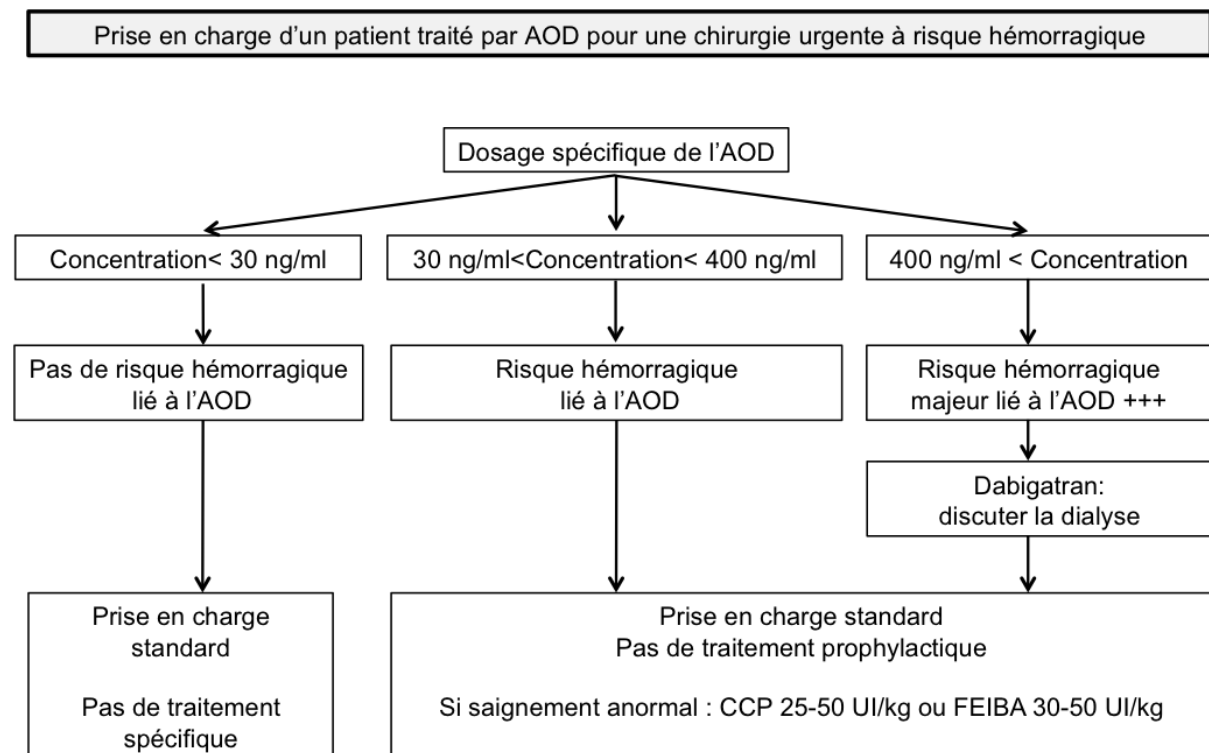


3.6. Prise en charge pour une chirurgie urgente (figure 4)

Les AOD ne doivent pas retarder une chirurgie urgente (péritonite, fracture ouverte...). La réalisation d'un dosage spécifique de l'AOD permet de guider la prise en charge :

- si la concentration d'AOD est sous le seuil de sécurité hémostatique, aucun traitement spécifique n'est nécessaire, et si une hémorragie survient en cours d'intervention, elle n'est pas liée aux AOD. Par conséquent, il n'y a pas lieu d'administrer des agents hémostatiques dans le but de neutraliser les AOD. Le seuil de sécurité de 30 ng/mL a été proposé pour le dabigatran et rivaroxaban. Pour l'instant il n'est pas défini pour l'apixaban mais il est raisonnable de penser qu'une concentration d'apixaban inférieure à 30 ng/mL ne confère pas un risque hémorragique surajouté.

- si la concentration est élevée, alors il existe un surrisque hémorragique potentiel lié aux AOD. On considère qu'une concentration supérieure à 400 ng/mL confère un risque hémorragique majeur. Néanmoins, même réalisée avec une concentration élevée d'anticoagulant, la chirurgie ne se complique pas systématiquement d'une hémorragie. Par conséquent, puisque l'efficacité des agents hémostatiques n'est pas démontrée et qu'ils exposent potentiellement à des complications thrombotiques, il est proposé de ne les administrer qu'en cas d'hémorragie avérée et non pas en prophylaxie, avant la chirurgie. Ceci implique une collaboration étroite avec les chirurgiens.



Le GIHP a proposé d'utiliser les tests d'hémostase usuels dans les situations où les dosages spécifiques ne sont pas disponibles. Il s'agit d'une approche grossière qui a pour seul objectif d'identifier la présence d'AOD et non de déterminer finement le niveau d'anticoagulation, ce qui n'est pas possible avec les tests standard. En effet, le TP et le TCA sont modifiés par le rivaroxaban et le dabigatran de façon non spécifique et variable en fonction des réactifs, de l'heure du prélèvement et d'un patient à un autre, tandis qu'ils sont très peu sensibles à l'apixaban, ce qui ne permet aucune interprétation de l'intensité de l'anticoagulation ni la recherche d'un surdosage. Cependant, l'association d'un résultat normal de TP et de TCA indique avec une probabilité suffisante pour la majorité des situations que la concentration résiduelle de dabigatran ou de rivaroxaban est faible, proche du seuil de sécurité hémostatique. Le GIHP a donc proposé qu'en situation d'urgence, chez un patient traité par rivaroxaban ou dabigatran, si les tests spécifiques ne sont pas disponibles, un TP normal associé à un TCA normal permet de conclure que la concentration résiduelle est très faible, rendant la chirurgie réalisable. Néanmoins, cette

combinaison du TP et du TCA ne peut pas être utilisée pour l'apixaban. En effet, l'apixaban ne modifie que peu les tests d'hémostase usuels, par conséquent, le TP et le TCA peuvent être normaux alors même que le traitement curatif est équilibré[27]. Enfin, ces deux tests peuvent être anormaux alors même que les AOD sont éliminés si le patient présente des troubles de la coagulation liée à une pathologie associée, ce qui n'est pas rare en situation d'urgence (sepsis, hémorragie grave...) et peut induire des erreurs et des retards de prise en charge.

Enfin, les tests chromogéniques anti-Xa, tels que réalisés pour le dosage de l'activité anti-Xa de l'héparine ou des HBPM, et le temps de thrombine peuvent aider à la prise en charge, car ils sont très sensibles à l'effet des anti-Xa et des anti-IIa respectivement. Ainsi, une activité anti-Xa HBPM ou HNF $<0,15$ U/ml permet de conclure que la concentration résiduelle en apixaban ou en rivaroxaban est proche de 0, tandis qu'un temps de thrombine identique au témoin signe que la concentration résiduelle en dabigatran est proche de 0.

CONCLUSION

La prise en charge périopératoire des anticoagulants oraux directs n'est pas encore formalisée et, en absence de données publiées, elle repose essentiellement sur des avis d'experts. Les propositions du GIHP privilégient la sécurité et seront amenées à évoluer, en fonction des résultats des études à venir.

RÉFÉRENCES

1. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013. Arch Cardiovasc Dis 2013; 106:382-93.
2. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. [Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013]. Ann Fr Anesth Reanim 2013; 32:691-700.
3. Sie P, Samama CM, Godier A, 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.
4. Sie P, Samama CM, Godier A, et al. [Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with oral direct thrombin or factor Xa inhibitors]. Ann Fr Anesth Reanim 2011; 30:645-50.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:883-91.
6. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499-510.

7. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97.
8. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806-17.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52.
11. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19:446-51.
12. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121:3554-62.
13. Khadzhyrov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013; 109:596-605.
14. Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14:147-54.
15. Levi MM, Eerenberg E, Lowenberg E, et al. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management. *Netherlands J Med* 2010; 68:68-76.
16. Siegal DM and Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Europ Heart J* 2013; 34:489-498b.
17. Siegal DM, Garcia DA and Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014; 123:1152-8.
18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15:625-51.
19. Lee FM, Chan AK, Lau KK, et al. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies. *Thromb Res* 2014; 133:705-13.
20. Levi M, Levy JH, Andersen HF, et al. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010; 363:1791-800.
21. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier - Recommandation pour la pratique clinique. HAS 2008;
22. Mueck W, Borris LC, Dahl OE, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 2008; 100:453-61.
23. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. 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.

24. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 126:343-8.
25. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;
26. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012; 126:1630-9.
27. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost* 2014; 111:240-8.