

Année 2020/2021

N°

## **Thèse**

Pour le

### **DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

par

**Thibault CHOPIN**

Né le 24/03/1992 à Angers (49)

---

## **Anticoagulation résiduelle préopératoire lors de l'arrêt des anticoagulants oraux chez l'obèse avant chirurgie cardiaque programmée**

---

Présentée et soutenue publiquement le **11 juin 2021** devant un jury composé de :

### **Président du Jury :**

Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, Faculté de Médecine – Tours

### **Membres du Jury :**

Professeur Thierry BOURGUIGNON, Chirurgie Thoracique et cardiovasculaire, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Fabien ESPITALIER, Service Anesthésie Réanimation 2, PH, CHRU – Tours

Docteur Matthieu DUMONT, Anesthésie Réanimation, PH, CHU – Bordeaux

### **Directeur de thèse :**

Professeur Francis REMÉRAND, Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN  
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN  
Pr Henri MARRET

ASSESEURS  
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens-relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE  
Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

DOYENS HONORAIRES  
Pr Emile ARON (†) - 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES  
Pr Daniel ALISON  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Philippe COLOMBAT  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Pascal DUMONT  
Pr Dominique GOGA  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Dominique PERROTIN  
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES  
P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - P. BAGROS - P. BARDOS - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU  
- C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L.  
CASTELLANI - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - P. COSNAY - C. COUET - L. DE LA LANDE DE CALAN  
- J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - N. HUTEN  
- M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE -  
AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C.  
MORAINE - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - L. POURCELOT - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER -  
J.C. ROLLAND - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEILL

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| ANDRES Christian.....                | Biochimie et biologie moléculaire                               |
| ANGOULVANT Denis.....                | Cardiologie   |
| AUPART Michel.....                   | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                        |
| BABUTY Dominique .....               | Cardiologie   |
| BAKHOS David .....                   | Oto-rhino-laryngologie  |
| BALLON Nicolas.....                  | Psychiatrie ; addictologie                                      |
| BARILLOT Isabelle.....               | Cancérologie ; radiothérapie                                    |
| BARON Christophe.....                | Immunologie   |
| BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....       | Pharmacologie clinique  |
| BERHOUEZ Julien .....                | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| BERNARD Anne.....                    | Cardiologie   |
| BERNARD Louis .....                  | Maladies infectieuses et maladies tropicales                    |
| BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle..... | Biologie cellulaire   |
| BLASCO Hélène .....                  | Biochimie et biologie moléculaire                               |
| BONNET-BRILHAULT Frédérique.....     | Physiologie   |
| BOURGUIGNON Thierry.....             | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                        |
| BRILHAULT Jean .....                 | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| BRUNEREAU Laurent.....               | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| BRUYERE Franck .....                 | Urologie  |
| BUCHLER Matthias.....                | Néphrologie   |
| CALAIS Gilles .....                  | Cancérologie, radiothérapie                                     |
| CAMUS Vincent .....                  | Psychiatrie d'adultes   |
| CORCIA Philippe.....                 | Neurologie  |
| COTTIER Jean-Philippe.....           | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| DE TOFFOL Bertrand.....              | Neurologie  |
| DEQUIN Pierre-François .....         | Thérapeutique   |
| DESOUBEAUX Guillaume.....            | Parasitologie et mycologie                                      |
| DESTRIEUX Christophe.....            | Anatomie  |
| DIOT Patrice .....                   | Pneumologie   |
| DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ..... | Anatomie & cytologie pathologiques                              |
| DUCLUZEAU Pierre-Henri.....          | Endocrinologie, diabétologie, et nutrition                      |
| EL HAGE Wissam .....                 | Psychiatrie adultes   |
| EHRMANN Stephan .....                | Médecine intensive - réanimation                                |
| FAUCHIER Laurent.....                | Cardiologie   |
| FAVARD Luc.....                      | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| FOUGERE Bertrand.....                | Gériatrie   |
| FOUQUET Bernard .....                | Médecine physique et de réadaptation                            |
| FRANCOIS Patrick.....                | Neurochirurgie  |
| FROMONT-HANKARD Gaëlle.....          | Anatomie & cytologie pathologiques                              |
| GAUDY-GRAFFIN Catherine.....         | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière                   |
| GOUPILLE Philippe .....              | Rhumatologie  |
| GRUEL Yves .....                     | Hématologie, transfusion  |
| GUERIF Fabrice.....                  | Biologie et médecine du développement et de la reproduction     |
| GUILLOIN Antoine.....                | Médecine intensive - réanimation                                |
| GUYETANT Serge .....                 | Anatomie et cytologie pathologiques                             |
| GYAN Emmanuel.....                   | Hématologie, transfusion  |
| HAILLOT Olivier.....                 | Urologie  |
| HALIMI Jean-Michel.....              | Thérapeutique   |
| HANKARD Régis.....                   | Pédiatrie   |
| HERAULT Olivier .....                | Hématologie, transfusion  |
| HERBRETEAU Denis .....               | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| HOURIOUX Christophe .....            | Biologie cellulaire   |
| LABARTHE François.....               | Pédiatrie   |
| LAFFON Marc.....                     | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence |
| LARDY Hubert.....                    | Chirurgie infantile   |
| LARIBI Saïd.....                     | Médecine d'urgence  |
| LARTIGUE Marie-Frédérique .....      | Bactériologie-virologie   |
| LAURE Boris .....                    | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                       |
| LECOMTE Thierry.....                 | Gastroentérologie, hépatologie                                  |
| LESCANNE Emmanuel .....              | Oto-rhino-laryngologie  |
| LINASSIER Claude .....               | Cancérologie, radiothérapie                                     |
| MACHET Laurent.....                  | Dermato-vénéréologie  |
| MAILLOT François.....                | Médecine interne  |
| MARCHAND-ADAM Sylvain .....          | Pneumologie   |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| MARRET Henri .....            | Gynécologie-obstétrique                            |
| MARJANI Annabel.....          | Dermatologie-vénérologie                           |
| MEREGHETTI Laurent.....       | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière     |
| MITANCHEZ Delphine.....       | Pédiatrie  |
| MORINIERE Sylvain .....       | Oto-rhino-laryngologie                             |
| MOUSSATA Driffa.....          | Gastro-entérologie                                 |
| MULLEMAN Denis.....           | Rhumatologie                                       |
| ODENT Thierry.....            | Chirurgie infantile                                |
| OUAISSI Mehdi.....            | Chirurgie digestive                                |
| OULDAMER Lobna.....           | Gynécologie-obstétrique                            |
| PAINTAUD Gilles .....         | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PATAT Frédéric.....           | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| PERROTIN Franck.....          | Gynécologie-obstétrique                            |
| PISELLA Pierre-Jean.....      | Ophtalmologie                                      |
| PLANTIER Laurent .....        | Physiologie  |
| REMERAND Francis.....         | Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence |
| ROINGEARD Philippe .....      | Biologie cellulaire                                |
| ROSSET Philippe .....         | Chirurgie orthopédique et traumatologique          |
| RUSCH Emmanuel.....           | Epidémiologie, économie de la santé et prévention  |
| SAINT-MARTIN Pauline.....     | Médecine légale et droit de la santé               |
| SALAME Ephrem.....            | Chirurgie digestive                                |
| SAMIMI Mahtab.....            | Dermatologie-vénérologie                           |
| SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....   | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... | Pédiatrie  |
| TOUTAIN Annick.....           | Génétique  |
| VAILLANT Loïc.....            | Dermato-vénérologie                                |
| VELUT Stéphane .....          | Anatomie   |
| VOURC'H Patrick.....          | Biochimie et biologie moléculaire                  |
| WATIER Hervé .....            | Immunologie  |
| ZEMMOURA Ilyess .....         | Neurochirurgie                                     |

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

#### PROFESSEURS ASSOCIES

---

MALLET Donatien .....

POTIER Alain.....

ROBERT Jean.....

Soins palliatifs  
Médecine Générale  
Médecine Générale

#### PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra .....

BARBIER Louise .....

BINET Aurélien .....

BRUNAUT Paul.....

CAILLE Agnès.....

CLEMENTY Nicolas.....

DENIS Frédéric.....

DOMELIER Anne-Sophie.....

DUFOUR Diane .....

ELKRIEF Laure.....

FAVRAIS Géraldine .....

FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....

GATAULT Philippe .....

GOUILLEUX Valérie.....

GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....

Médecine interne  
Chirurgie digestive  
Chirurgie infantile  
Psychiatrie d'adultes, addictologie  
Biostat., informatique médical et technologies de communication  
Cardiologie  
Odontologie  
Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
Biophysique et médecine nucléaire  
Hépatologie - gastroentérologie  
Pédiatrie  
Anatomie et cytologie pathologiques  
Néphrologie  
Immunologie  
Epidémiologie, économie de la santé et prévention

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| HOARAU Cyrille.....               | Immunologie  |
| IVANES Fabrice.....               | Physiologie  |
| LE GUELLEC Chantal.....           | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| LEFORT Bruno.....                 | Pédiatrie  |
| LEGRAS Antoine.....               | Chirurgie thoracique                               |
| LEMAIGNEN Adrien.....             | Maladies infectieuses                              |
| MACHET Marie-Christine.....       | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| MOREL Baptiste.....               | Radiologie pédiatrique                             |
| PIVER Éric.....                   | Biochimie et biologie moléculaire                  |
| REROLLE Camille.....              | Médecine légale                                    |
| ROUMY Jérôme.....                 | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| SAUTENET Bénédicte.....           | Thérapeutique                                      |
| TERNANT David.....                | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| VUILLAUME-WINTER Marie-Laure..... | Génétique  |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

---

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| AGUILLON-HERNANDEZ Nadia..... | Neurosciences   |
| NICOGLOU Antonine.....        | Philosophie - histoire des sciences et des techniques |
| PATIENT Romuald.....          | Biologie cellulaire                                   |
| RENOUX-JACQUET Cécile.....    | Médecine Générale                                     |

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

---

|                       |                   |
|-----------------------|-------------------|
| BARBEAU Ludivine..... | Médecine Générale |
| RUIZ Christophe.....  | Médecine Générale |
| SAMKO Boris.....      | Médecine Générale |

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

|                              |   |
|------------------------------|---|
| BOUAKAZ Ayache.....          | Directeur de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253 |
| CHALON Sylvie.....           | Directeur de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253 |
| COURTY Yves.....             | Chargé de Recherche CNRS - UMR INSERM 1100      |
| DE ROCQUIGNY Hugues.....     | Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1259    |
| ESCOFFRE Jean-Michel.....    | Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253    |
| GILOT Philippe.....          | Chargé de Recherche INRA - UMR INRA 1282        |
| GOUILLEUX Fabrice.....       | Directeur de Recherche CNRS - UMR CNRS 7001     |
| GOMOT Marie.....             | Chargée de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253   |
| HEUZE-VOURCH Nathalie.....   | Chargée de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100   |
| KORKMAZ Brice.....           | Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100    |
| LAUMONNIER Frédéric.....     | Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253    |
| MAZURIER Frédéric.....       | Directeur de Recherche INSERM - UMR CNRS 7001   |
| MEUNIER Jean-Christophe..... | Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1259    |
| PAGET Christophe.....        | Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100    |
| RAOUL William.....           | Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS 7001      |
| SI TAHAR Mustapha.....       | Directeur de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100 |
| WARDAK Claire.....           | Chargée de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253   |

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

Pour l'École d'Orthophonie

|                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|
| DELORE Claire.....    | Orthophoniste         |
| GOUIN Jean-Marie..... | Praticien Hospitalier |

Pour l'École d'Orthoptie

|                     |                       |
|---------------------|-----------------------|
| MAJZOUB Samuel..... | Praticien Hospitalier |
|---------------------|-----------------------|

Pour l'Éthique Médicale

|                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|
| BIRMELE Béatrice..... | Praticien Hospitalier |
|-----------------------|-----------------------|

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

# REMERCIEMENTS

*Au président du jury,*

**Monsieur le Professeur Marc LAFFON,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service d'Anesthésie Réanimation

Monsieur le Professeur,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail.

Merci pour votre accessibilité, votre dynamisme, votre dévouement et pour tout ce que vous m'avez appris depuis le début de cet internat.

Trouvez dans ce travail l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

*A mon directeur de thèse,*

**Monsieur le Professeur Francis REMÉRAND,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service d'Anesthésie Réanimation

Monsieur le Professeur,

Merci pour la confiance que vous m'avez accordé tout au long de ce travail et

pour votre disponibilité même en ces périodes difficiles.

Merci d'avoir apporté votre expertise et votre rigueur à cette thèse comme à ma formation

Soyez assuré de mon respect le plus profond.

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Docteur Fabien ESPITALIER,**

Praticien Hospitalier

Service d'Anesthésie-Réanimation

Je suis fier de pouvoir te compter parmi les membres de ce jury.

J'ai adoré travailler à tes côtés dans une ambiance de travail chaleureuse et te remercie pour ta disponibilité, ta gentillesse et tes précieux conseils.

Sois assuré de mon amitié et de mon estime.

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Docteur Matthieu DUMONT**

Praticien Hospitalier

Service d'Anesthésie Réanimation

Je te suis reconnaissant de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail et de m'avoir accompagné du début à la fin.

Je te remercie pour ta disponibilité et tes nombreux conseils, ton aide m'aura été précieuse.

Trouve dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon amitié.

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Professeur Thierry BOURGUIGNON,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Chirurgie Thoracique – Cardiaque – Vasculaire

Monsieur le Professeur,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'évaluer mon travail

Merci de votre présence et de votre expertise.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon admiration

**Monsieur le Docteur Marc-Antoine MAY**

Praticien Hospitalier

Service d'Anesthésie-Réanimation

Merci de m'avoir éclairé dans ce domaine qui vous tiens tant à cœur qu'est l'hémostase en anesthésie cardiaque.

Trouvez dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon estime la plus grande.

A toute l'équipe d'anesthésie et de réanimation de Chartres (Médecins, IADE, infirmières de réanimation et de réveil) pour m'avoir accueilli dans votre grande famille à mes débuts. Au Dr. Sinda pour avoir su me transmettre sa passion et ses connaissances, pour les gardes à la maternité et le brainstorming sur les cas cliniques du journal de la SFAR entre deux péridurales. Aux Dr. Labaille, Landru (et aux respirateurs qui s'éteignent subitement), Belkacem, Azaiez, Yaacoubi pour votre gentillesse et votre patience. A Nidhal pour ta bonne humeur, ta disponibilité et tous les barbecues fait en unité 4. A tous les IADEs qui m'ont pris par la main au début notamment, à Ludo (et sa machine Nespresso), à Serge, à Nadine, à Thomas, à Mohammed, aux Véros, à Magalie et à toutes celles et ceux que j'oublie.

Au Dr. Kalfon et à toute l'équipe de la réanimation de Chartres pour m'avoir transmis vos connaissances et votre soif de curiosité. Au Dr. Conia et au souvenir d'une intubation chez une patiente traumatisée thoracique dans le camion du Samu avant hélicoptage. A Kader pour les babouches ou les 7 entrées pendant la garde, au choix. Au Dr. Audibert (et l'extraction sous fibroscopie d'une dent coincée dans une bronche), au Dr. Hamrouni pour votre gentillesse, vos connaissances et tout ce que vous m'avez appris sur la douleur. Enfin mention toute particulière au Docteur Bensalah et au Docteur Gontier pour tous les moments passés avec vous (du guide oublié dans la fémorale avec Olivier comme de l'hémo-péritoine sur fracture de rate sauvé in extremis avec Adel) dans les soins comme en unité 4. Merci à toi Olivier pour ton envie de faire avancer les choses et pour toutes ces pizzas commandées. A toi Adel pour ta gentillesse et ton souci de bien faire les choses jusqu'au bout. J'espère sincèrement vous croiser à nouveau tous les deux. Merci à tous les infirmiers de la réanimation à Stéphanie, à JF, à Jérôme, à Émilie, à Agnès, à Gaëtan, à Virginie, à Martin et à tous les autres auxquels mes pensées vont directement en ces temps difficiles.

A toute l'équipe de la réanimation chirurgicale du CHRU de Tours pour votre enseignement, votre rigueur exemplaire et votre dévouement au quotidien. Merci à Martine, à Anne Cha et à Mathilde pour tout ce que vous m'avez appris. Merci également à Thibault et à Julien pour leurs blagues (plus ou moins bonnes mais vraiment jamais lourdes du tout), c'était un plaisir de recopier tes bios mon Juju.

A l'Unité de Soins Continus Chirurgicaux de Trousseau notamment à Matthias, à Adolles et à toutes les infirmières et aides-soignantes qui y travaillent, je pense notamment à Caroline, Karine, Marc, Françoise, Laëticia mais aussi à tous les autres. Merci pour votre sympathie, pour toutes les discussions avec toi Matthias sur à peu près tous les sujets. Merci à Karine et à Jojo pour tous les courriers (surtout ceux de Laurent) ! N'oubliez jamais ce que disait un vieux monsieur : « pas de place, Courage ! Allez Salut ».

A l'équipe d'URTC/B puisque c'est encore un plaisir de venir prendre des gardes chez vous. Merci à Benco, Romain, Zazou (magnifique première tunnellation de PIC), Édouard, Julien (bise à Lola), Brice et Claire, pour votre disponibilité. Bise à Boubouche. Merci à la terrasse aussi pour les cafés du matin et les déjeuners tous ensemble. Pensez à nettoyer l'échographe svp.

A l'équipe d'anesthésie d'OTV notamment au Dr. Palud et au Dr. Couvray de m'avoir initié à l'anesthésie locorégionale (et à voir mon aiguille !). Merci au Dr. Tricoche pour son expérience. A l'équipe d'anesthésie de PMF et de digestif, à Anne pour son professionnalisme et sa gentillesse en toutes circonstances, à Guy, à Agnès (qui NE fait PAS de TH), à Jean-Louis (et en la sainte Gélo), à VK (aux mandrins d'Eschmann volants et au journal l'Equipe, à mort la Lame 4) pour ton expérience. A Thomas, à Vijay et à Laura pour leurs disponibilités et leur gentillesse (et pour toutes les intubations fibro vigiles que tu m'as laissées Thomas), quel plaisir de travailler avec vous.

A l'équipe d'anesthésie cardiaque et à la réanimation CCV pour votre accueil. A Marc-Antoine, Fabien, Sylvie et Éric pour m'avoir fait découvrir l'anesthésie cardiaque et m'y avoir fait prendre goût au bloc 3ème comme au -1. Merci à Lauren, pour tout, j'espère pouvoir travailler à nouveau avec toi à l'avenir. Merci aux IADE de cardiaque également notamment à Bruno, à Stéphane, à Céline (bon vent !), à Christine, à Dimitri et à Sophie pour votre gentillesse et pour tous les p'tits trucs qu'on apprend sur le tard. A la réanimation CCV, merci à Christian (et au 3D sur la mitral), à Xavier (et au croissant/rillettes), à Bénédicte (et à la diminution du maximum tracking rate) à Youen, à Stéphane et à Marlène pour cette sternotomie en chambre et pour votre gentillesse. En cas de besoin, pensez à toujours anticiper la règle du : « ouaaiiii eeettt ??? ».

Au service de réanimation neurochirurgicale de Bretonneau en particulier à Djilali, Éric (et toutes les cadres de nuit) et MAB (et notre passage en nephro à 5h du mat pendant une garde Covid dont on se souviendra) pour tout ce que vous m'avez appris. Aux anesthésistes de Bretonneau je pense notamment à Waji et à Charles avec qui j'ai eu la chance de travailler.

Merci à tous les IADEs de Trousseau : Priscilla, François, Julien, Damien, Laëtitia, Marie Pierre, Xavier, Christophe, Patricia, Laurence, Romain, Jérôme, Rémi, Alexia, David, Anto, Florence, BDN, Christelle, Clémence, Véro, Gaëlle, Françoise et tous les autres.

Merci à notre Corinne internationale pour ta gentillesse, ta patience et pour tous les petits services que tu nous rends au quotidien.

A tous mes cointernes d'Anesthésie-Réanimation avec qui j'ai travaillé je pense en particulier au Dr. Cailloce, à John (et son business plan) et à Pépito. Merci à Axelle, Lauren et Margaux pour tous les conseils que vous m'avez donné et les moments passés autour d'un verre.

Merci évidemment à mes cointernes de promo : à Amir avec qui j'ai débarqué dans les blocs opératoires à Chartres à nos tout début, à Axelle, Lucie, Karole (Merci d'avoir été notre référente, j'en aurais été bien incapable) mais également à Thomas et David (Quid de ton mariage ?). Merci évidemment à Jean (bise à Lily), Théo (bise à Jade), Laurent (bise à Camille) et Ohan (bise) qui ont été les premiers à m'accueillir dans cette nouvelle ville il y a déjà 4 ans et qui sont rapidement devenus mes potos. Vous êtes une super promo et vous avez réussi le test de supporter tous mes powerpoints effet « parquets » ce qui a le mérite d'être souligné.

## **A mes amis,**

A Théo et Jb parce que à la base c'était quand même nous trois. Certes vous aviez un peu d'avance à l'allumage mais clairement le retard a été comblé depuis c'est le moins que l'on puisse dire et ça me touche qu'on soit tous les trois d'accord là-dessus.

Merci Théo d'être mon cousin mais en fait beaucoup plus que ça. Jb t'es pas mon cousin mais t'es quand même bien plus aussi. Merci à tous les deux les frères. Embrassez vos parents.

Merci à Félix et à Mc Mich parce que quand on fait les comptes ça date de la primaire.

A toute notre bande de copains qui s'est agrandie progressivement depuis la 6<sup>ème</sup>. Merci à ceux qui étaient là depuis le début et ceux qui sont arrivés en cours de route. Merci à Apolline (hâte d'être à ton mariage), Julie, Camille et Anne-So (mais oui aussi hâte d'être au tien. Bise à Lambert), Mana & Quentin (+ les p'tits loups), Carmen, Alice, Lola, à l'enfant de la lune et à Titoune. Merci à Bergue d'avoir essayé d'élever le niveau (pas une blague) et à Arthur d'avoir réussi (blague). Merci à Manu, Léo-Paul, Léo, Oscar, Louis, Seb, Mayaud, Téton, Benjam et tous les autres peintres.

A tous les copains rencontrés pendant l'externat, pour les moments difficiles vécus ensemble mais surtout pour toutes les fêtes, je pense à Arthur et à Clémentine et notre super voyage à Madagascar que je n'oublierai jamais. A Matthias, Simon, Antoine, Youssef, Taha, Bruno, Elena, Clémence, Ariane, Chloé, Manon, Mélanie.

A Gaspard, à Baptiste et à notre Dreamteam, pur souvenir de notre voyage en Colombie. J'espère continuer à vous voir plus régulièrement que ces deux dernières années. Gaspard, un orthopédiste qui fait du golf c'est cliché ... Baptiste ton festoch de mi-juillet est annulé par ce que sinon on ne va jamais y arriver.

A Théo (et Jade), Jean (et Aurélie), Laurent (et Camille) et Ohan (bise) parce que vous êtes quand même devenus beaucoup plus que des collègues de boulot et qu'à priori ça devrait continuer. Merci à vous de m'avoir fait connaître Romain et Constance.

## **A ma famille,**

A maman, merci de m'avoir écouté inlassablement et d'avoir été systématiquement là pour moi. Merci pour cette relation fusionnelle que nous partageons et nos appels hebdomadaires j'ai du mal à m'en passer désormais. Tes enfants ont réussi il est désormais temps de savourer. Enjoy !

A papa, merci d'avoir cru en moi dans les moments de doute et parfois d'échec, ce soutien aura été la clé. Merci d'avoir apporté beaucoup de justesse à mon éducation. Je sais maintenant que ce que nous avons vécu nous rend plus fort.

A vous deux, d'être les personnes que vous êtes et de m'avoir permis de faire le métier que je fais aujourd'hui. Je vous en serais éternellement reconnaissant. Merci pour votre amour et votre protection.

A Paul, pour tous ces moments partagés ensemble plus petit, des cabanes dans lesquelles on dormait, aux heures passées au skate-park et qui ont fait notre complicité. Même si l'on se voit moins aujourd'hui on connaît tous les deux la solidité de notre relation, j'espère qu'on saura la préserver.

A Lucas, pour ta générosité, sache que je suis très fier de ton parcours. C'est un véritable plaisir de travailler avec son frère et j'entends beaucoup d'éloges à ton égard. La porte de la maison est toujours ouverte, passe quand tu veux.

A Anna, quoi que tu fasses tu resteras ma petite sœur et je serai toujours là pour toi. Je te promets de me rattraper et de partager plus de temps avec toi.

A mes oncles et tantes, Ktie et Christian pour tous les moments passés ensemble, Sophie, Véro et Marc, à Toto. A mes grands-parents, Catherine et JJ pour mon enfance au Petit Varenne, les discussions passées et celles à venir. A mes grands-parents Bernard et Bernadette, cette thèse vous est dédiée, j'aurai aimé pouvoir partager ce moment avec vous mais je sais que vous êtes fier de votre petit fils depuis là-haut. (Vive les goûters rillettes & fromage en sortant de la piscine). A mes cousins je pense fort à Camille, Théo, Louis, Léo, Rose & Ferdinand.

Enfin merci à toi, Margaux, de me supporter tous les jours et de le faire avec le sourire, je sais ô combien la mission peut se révéler périlleuse. Au fond de moi je crois savoir qui est le vrai « chef » à la maison mais comme je t'aime beaucoup plus l'équilibre est finalement respecté. Aucun moment passé avec toi n'est aussi bon que le suivant et je pense qu'ils seront très nombreux. De Majorque à Santorin en passant par Vienne et par la Corse, merci pour ta gentillesse, ta bienveillance et pour tous ces moments de bonheur passés tous les deux. Nous avons pleins de projets devant nous et j'ai hâte de m'investir dans ces derniers avec toi. Nous le ferons ce voyage au Brésil 😊. Je t'aime.

# TABLE DES MATIÈRES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>   | <b>20</b> |
| <b>RÉSUMÉ.....</b>   | <b>21</b> |
| <b>ABSTRACT.....</b>   | <b>22</b> |
| <b>INTRODUCTION .....</b>  | <b>23</b> |
| <b>MATERIELS ET MÉTHODE.....</b>   | <b>26</b> |
| POPULATION.....  | 26        |
| DONNEES .....  | 26        |
| ANALYSES STATISTIQUES .....  | 28        |
| <b>RÉSULTATS .....</b>   | <b>30</b> |
| CARACTERISTIQUES PATIENTS .....  | 30        |
| CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....   | 31        |
| CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....  | 31        |
| <b>DISCUSSION .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>CONCLUSION .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>RÉFÉRENCES .....</b>  | <b>40</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>   | <b>45</b> |
| ANNEXE 1. RECOMMANDATIONS DU GIHP SUR LA GESTION PERIOPERATOIRE DES AOD.....                 | 45        |
| ANNEXE 2. RECOMMANDATION HAS SUR LA GESTION PREOPERATOIRE DES AVK.....                       | 46        |
| ANNEXE 3. TABLEAU 3 : RESULTATS DE L'ANALYSE MULTIVARIEE.....                                | 47        |
| ANNEXE 4. FIGURE 1 : RESUME DES MODIFICATIONS PHARMACOCINETIQUES INDUITES PAR L'OBESITE..... | 48        |

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALAT : Alanine Aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOD : Anticoagulant oraux direct

ASAT : Aspartate Aminotransférase

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antivitamine K

CGR : Concentré de Globules Rouges

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CNIL : Commission Nationale pour l'Informatique et les libertés

CP : Concentré Plaquettaire

CPA : Consultation Préanesthésique

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ERERC : Espace de Réflexion Ethique de la Région Centre-Val de Loire

FA : Fibrillation atriale

GIHP : Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis

KDIGO : Kidney Disease Outcome Quality Initiative

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MTEV : Maladie Thrombo-embolique Veineuse

NAFLD : Non-Alcoholic fatty liver disease

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PFC : Plasma Frais congelé

PSL : Produits sanguins labiles

RMM : Revue de morbi mortalité

# RÉSUMÉ

**Introduction :** De nombreuses pathologies cardiovasculaires nécessitent un traitement anticoagulant oral au long cours : soit par anti-vitamine K (AVK), soit plus récemment par anticoagulant oral direct (AOD). Avant une chirurgie programmée, celui-ci doit être arrêté pour éviter les complications hémorragiques. Les protocoles recommandés reposent sur des études de population générale. L'obésité est à l'origine de nombreuses modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Sa prévalence, croissante, est actuellement de 15% de la population française.

**Objectif :** Comparer l'incidence préopératoire des anticoagulations résiduelles des AVK et des AOD chez l'obèse.

**Matériel & Méthodes :** Etude observationnelle, rétrospective et monocentrique de patients obèses avant une chirurgie cardiaque programmée entre janvier 2017 et août 2020. L'obésité était définie par un  $IMC \geq 30$ . Une anticoagulation résiduelle était définie par un  $INR \geq 1,5$  pour les AVK ou d'une concentration plasmatique en AOD  $\geq 30$ ng/mL la veille de l'intervention.

**Résultats :** Parmi les 1911 patients opérés de chirurgie cardiaque programmée, 336 (17%) étaient obèses dont 98 (29%) étaient sous anticoagulants au long cours ; 29 patients (1 AVK et 28 AOD) ont été exclus en l'absence de dosage de l'anticoagulation la veille de l'opération. Donc 33 patients ont été inclus dans le groupe AVK et 38 dans le groupe AOD. Dans le groupe obèses sous AVK, une anticoagulation résiduelle existait dans 12 (36%) cas, et dans 10 (11%) cas dans le groupe obèses sous AOD ( $p=0,009$ ).

**Conclusion :** L'incidence des anticoagulations résiduelles est plus fréquente chez les patients obèses sous AVK que sous AOD. Certaines modifications physiologiques (notamment hépatiques) chez l'obèse pourraient expliquer ces résultats. Ces résultats confortent la recommandation actuelle de doser l'INR la veille d'une intervention programmée chez les patients sous AVK.

**Mots clés :** Chirurgie cardiaque – anticoagulation – obésité – AOD – pharmacocinétique

## ABSTRACT

**Introduction:** Many cardiovascular diseases require long-term oral anticoagulant treatments: either by vitamin K antagonists (VKA) or, more recently, by direct oral anticoagulants (DOACs). Prior to scheduled surgery, these treatments must be discontinued to avoid bleeding complications. Recommended protocols are based on general population studies. Obesity causes many pharmacokinetic and pharmacodynamic changes. Its growing prevalence is currently estimated at 15% of the French population.

**Objective:** To compare the preoperative incidence of residual anticoagulation of VKAs and DOACs in obese patients.

**Material & Methods:** Observational, retrospective, single-center study of obese patients before cardiac surgery scheduled between January 2017 and August 2020. Obesity was defined by a BMI  $\geq$  30. Residual anticoagulation was defined by an INR  $\geq$  1.5 for VKAs or a plasma concentration  $\geq$  30ng/mL for DOACs the day before surgery.

**Results:** among 1911 scheduled cardiac surgery patients, 336 (17%) were obese, of whom 98 (29%) were on long-term anticoagulants; 29 patients (1 VKA and 28 DOACs) were excluded in the absence of anticoagulation assays the day before surgery. Thus, 33 patients were included in the VKA group and 38 in the DOAC group. In the obese group under VKA, residual anticoagulation existed in 12 (36%) cases, and in 10 (11%) cases in the obese group under DOACs ( $p=0.009$ ).

**Conclusion:** The incidence of residual anticoagulation is more frequent in obese patients on VKAs than on DOACs. Some physiological changes (especially hepatic) in obese patients could explain these results. Our results support the current recommendation to measure INR the day before a scheduled procedure in patients on VKAs.

**Key words :** Cardiac surgery – anticoagulation – obesity – DOAC – pharmacokinetic

# INTRODUCTION

L'obésité, définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, représente de nos jours un véritable problème de santé publique. Sa prévalence, en augmentation dans toutes les régions du monde est estimée actuellement en France à 15% de la population soit une augmentation de plus de 30% lors des trente dernières années ; en Europe plus de 20% de la population est obèse (1). En 2025, la prévalence de l'obésité en France est estimée à 25% (2).

L'obésité est associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues et son lien avec les pathologies cardiovasculaires (Insuffisance cardiaque, Hypertension artérielle (HTA), Fibrillation atriale (FA), Maladie thromboembolique veineuse (MTEV), Accident vasculaire cérébral (AVC), Coronaropathie) n'est plus à démontrer. Cette association explique la prescription croissante de médicaments cardiotropes en général et d'anticoagulants en particulier dans cette population (3,4).

Les antivitamines K (AVK) dont le chef de file est la warfarine (Coumadine®) représentaient jusqu'à récemment la seule classe d'anticoagulants oraux disponibles sur le marché (5,6). Apparus dans les années 2000, les anticoagulants oraux directs (AOD) tendent progressivement à les remplacer du fait d'interactions médicamenteuses moindres, de demi-vies plus courtes, d'un index thérapeutique moins étroit et de l'absence de nécessité de monitoring biologique régulier favorisant l'observance thérapeutique (7,8). Les AOD ont démontré leur équivalence en termes d'efficacité et leurs bénéfices en termes de sécurité comparativement aux AVK et possèdent désormais l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement curatif de la MTEV, dans la prévention de l'embolie au cours de la fibrillation atriale non valvulaire et dans la thromboprophylaxie après arthroplastie de hanche et de genou (9–13). Il existe trois AOD commercialisés en France : le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et le dabigatran (Pradaxa®) (14–16).

L'obésité est à l'origine de nombreuses modifications des paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution, perfusion tissulaire, débit cardiaque, fonctions rénale et hépatique, liaison aux protéines plasmatiques) rendant alors le profil efficacité/sécurité du médicament plus aléatoire (17,18). De nombreux mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces modifications pharmacocinétiques ne sont d'ailleurs pas encore élucidés comme en atteste la non-unicité de la littérature sur le sujet (19).

Paradoxalement à une prévalence croissante de l'obésité en France et aux modifications pharmacocinétiques inhérentes à cette dernière, il s'agit d'une population peu étudiée dans les études de phase III (pré-commercialisation) (20). Ce manque de preuve quant à la sécurité et à l'efficacité des AOD chez l'obèse est associée à la mise en évidence d'une importante variabilité inter-individuelle des dosages plasmatiques en AOD (21–25). Ce point soulève des interrogations au sein de la communauté scientifique notamment concernant l'utilisation d'une dose fixe d'AOD identique quel que soit le poids du patient (26,27). Devant ce manque de données de sécurité concernant l'utilisation des AOD chez l'obèse, l'International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) préconise dans ses dernières recommandations l'utilisation de la Warfarin (Coumadine®) préférentiellement aux AOD chez les patients ayant un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ou pesant plus de 120 kg (28).

Chaque année, 10% des patients anticoagulés au long court ont besoin d'une chirurgie ou d'un geste invasif nécessitant une interruption péri-procédurale de leur anticoagulation (29). En préopératoire, la gestion des anticoagulants dépend du risque hémorragique inhérent à la procédure (30,31). En cas de risque hémorragique intermédiaire à élevé correspondant à la majorité des situations, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'arrêt des AVK (Warfarine et Fluindione) à J-5 avec contrôle de l'International Normalized Ratio (INR) la veille de l'intervention mais cette recommandation repose sur de faibles niveaux de preuve (32,33). Concernant les AOD, le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périoopératoire (GIHP) recommande en préopératoire de procédures à risque hémorragique équivalent, une dernière prise de Dabigatran à J-4 (voire J-5 en cas de clairance rénale

selon Cockcroft  $< 50$  mL/min) et une dernière prise à J-3 pour le Rivaroxaban et l'Apixaban, sans spécificités liées à l'obésité ni contrôle biologique systématique préopératoire (34,35). Ce dernier point fait actuellement débat dans la littérature (36–39).

Au CHRU de Tours, l'équipe d'anesthésistes en chirurgie cardiaque a mis en évidence durant les années 2019 et 2020 deux cas de sujets obèses qui présentaient malgré le respect du délai d'arrêt préopératoire préconisé, une anticoagulation résiduelle significative en AOD. Ces deux cas présentés en revue de morbi-mortalité (RMM) ont tous deux nécessité un report chirurgical.

Nous nous sommes donc intéressés dans ce travail observationnel et rétrospectif au profil de sécurité préopératoire des anticoagulants chez des sujets obèses admis pour une chirurgie cardiaque programmée. L'objectif de ce travail a été d'identifier l'incidence de l'anticoagulation résiduelle préopératoire chez des patients traités au long cours par AOD comparativement à ceux sous AVK après respect du délai d'arrêt préconisé par les différentes sociétés savantes françaises.

# MATERIELS ET MÉTHODE

## Population

Cette étude observationnelle rétrospective a été conduite au CHRU de Tours, France. Les patients inclus dans l'étude étaient des sujets majeurs obèses sous anticoagulants au long cours admis en préopératoire de chirurgie cardiaque programmée entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2017 et le 1<sup>er</sup> Août 2020. Les patients ont été identifiés en interrogeant le Dossier Patient Partagé (DPP) du CHRU de Tours (Millenium®, Cerner France).

L'information des patients était faite via un affichage dans le service de chirurgie cardiaque et l'étude déclarée à la Commission Nationale pour l'Informatique et les Libertés (CNIL n° 2020\_022). Un avis favorable a été émis par l'Espace de Réflexion Éthique de la Région Centre-Val de Loire (ERERC) pour les protocoles de recherche non soumis au comité de protection des personnes, qui a enregistré le projet sous le n°2020015.

Les critères de non-inclusion regroupaient : présence d'une grossesse évolutive, patients mineurs, chirurgie cardiaque en urgence, absence d'INR ou de dosage plasmatique en AOD la veille de l'intervention et non-respect du délai d'arrêt préopératoire de l'anticoagulant comme préconisé par les sociétés savantes.

## Données

Le dosage plasmatique préopératoire en AOD n'étant pas recommandé en systématique par le GIHP, sa prescription était laissée à l'initiative du médecin anesthésiste effectuant la consultation préanesthésique (CPA). L'INR et les dosages plasmatiques résiduels en AOD étaient prélevés la veille de l'intervention sur le bilan sanguin préopératoire fait en routine à l'admission du patient selon la pratique consensuelle dans le service. Les concentrations plasmatiques en AOD ont été mesurées

en utilisant des réactifs spécifiques et des calibrations dédiées. Pour le rivaroxaban et l'apixaban, l'activité anti-Xa était mesurée après analyse chromogène et utilisation du réactif STA-Liquid Anti-Xa® (Stago, Asnières-sur-Seine, France). Pour le dabigatran, la quantification était faite après analyse du temps de thrombine dilué et utilisation du réactif Hemoclot Thrombin Inhibitors® (Hyphen BioMed, Neuville- sur-Oise, France).

Conformément aux recommandations respectives de la HAS et du GIHP, la dernière prise avait lieu pour les AVK à J-5 de la chirurgie, pour l'apixaban et le rivaroxaban à J-3 et pour le dabigatran à J-4 ou J-5 en cas de fonction rénale altérée (clairance de la créatinine < 50mL/min) (32,35,40).

L'indice de masse corporelle (IMC) était calculé à l'admission en rapportant le poids en kilogrammes sur la taille exprimée en mètre au carré. Les patients étaient répartis en 3 groupes selon la définition de l'obésité de l'OMS : IMC 30-35 kg/m<sup>2</sup> (obésité de grade 1), IMC 35-40 kg/m<sup>2</sup> (obésité de grade 2), IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> (obésité de grade 3).

Ont été relevées les caractéristiques démographiques (âge, sexe, IMC), anamnestiques (indication de l'anticoagulation, molécule anti-coagulante, type de chirurgie, classe ASA (American Society of Anesthesiologists) et principales comorbidités), biologiques (biochimie rénale et hépatique, hémoglobine) et clinique (transfusion per et post-opératoire, pertes post-opératoires totales évaluées dans les drains, nécessité d'une reprise chirurgicale pour hémorragie). Au total, 2207 données ont été collectées avec 8 données manquantes (0,36%).

## **Analyses Statistiques**

Le critère de jugement principal était l'existence d'une anticoagulation résiduelle après arrêt préopératoire de l'anticoagulant. La présence d'une anticoagulation résiduelle était définie par un  $INR \geq 1,5$  pour les AVK ou d'une concentration plasmatique  $\geq 30\text{ng/mL}$  pour les AOD (41,42).

Les critères de jugements secondaires étaient la variation de l'hémoglobinémie entre le préopératoire et le postopératoire (Delta d'hémoglobine), le volume total présent dans les drains à l'ablation en réanimation, la nécessité d'un report chirurgical et le nombre total de produits sanguins labiles (PSL) transfusés au patient en per et en post-opératoire.

Les variables continues de distribution normale sont exprimées sous la forme moyenne (écart-type), en cas de distribution non normale elles sont présentées sous la forme médiane (Quartile). Des tests t de Student ont été réalisés pour comparer les variables continues des caractéristiques démographiques entre les patients obèses sous AVK et ceux sous AOD et des tests du  $\chi^2$  ont été effectués pour les variables catégorielles. Pour les faibles effectifs, des tests non paramétriques de Mann-Whitney et des tests de Fisher ont été réalisés pour les variables continues et catégorielles respectivement. Une analyse multivariée à type de régression logistique a également été réalisée afin de mettre en évidence d'éventuelles variables explicatives. La significativité des tests statistiques est entendue pour un risque de première espèce  $\alpha$  de 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées via IBM® SPSS® Statistics® version 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

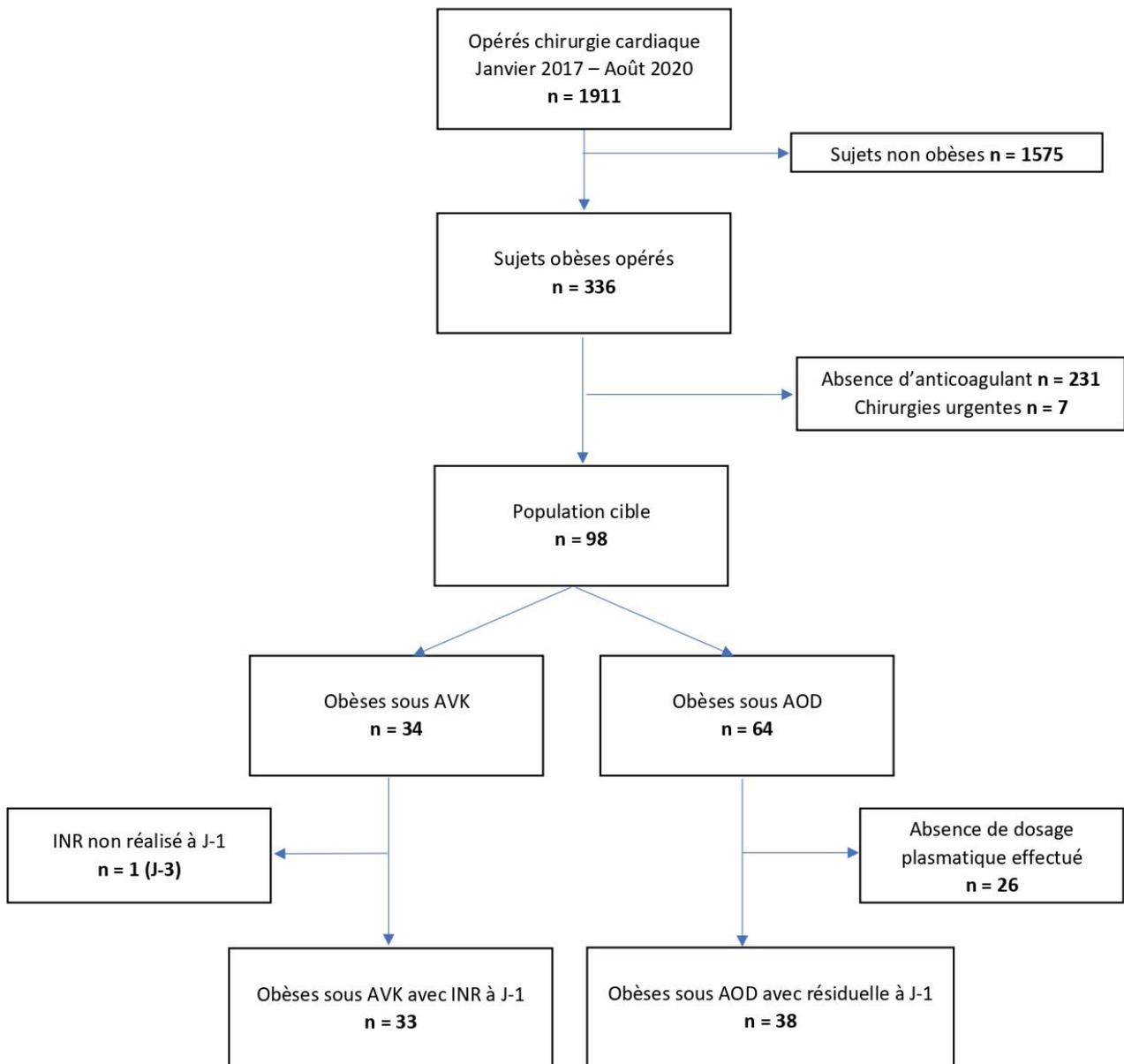


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

# RÉSULTATS

## Caractéristiques patients

Entre janvier 2017 et Août 2020, 1911 patients ont été opérés de chirurgie cardiaque programmée pour un total de 329 (17,2%) patients obèses. Chez ces patients, 98 (29,8%) étaient sous anticoagulation curative au long cours. In fine, 33 (46,5%) patients ont été inclus dans le groupe obèses sous AVK et 38 (53,5%) patients ont été inclus dans le groupe obèses sous AOD, la recherche d'une anticoagulation résiduelle en AOD a été demandée dans 38/64 (59,37%) cas.

L'âge moyen était de 68,7 ( $\pm 10,8$ ) ans à prédominance masculine avec 46 patients (64,8%). Dans cet échantillon de patient obèses, l'IMC moyen était de 34,2 ( $\pm 3,98$ ) avec 50 patients (70,4%) obèses de grade 1, 11 (15,5%) obèses de grade 2 et 10 (14,1%) obèses morbides. Parmi les patients inclus, 40 (56%) étaient ASA IV, 29 (41%) ASA III et 2 (3%) étaient ASA II. Dans notre étude, 57 (80%) obèses étaient hypertendus et 27 (38%) diabétiques. L'indication la plus fréquente de l'anticoagulation au long cours était l'existence d'un trouble du rythme cardiaque (FA/Flutter) retrouvée chez 60 patients (84,5%) en préopératoire de chirurgie monovalvulaire (50,7%). Dans le groupe obèses sous AVK, 20 (60,6%) étaient sous Fluindione, 8 (24,2%) sous Warfarine et 5 (15,2%) sous Acénocoumarol. Dans le groupe de patients obèses sous AOD, 17 (44,7%) étaient sous Apixaban, 16 (42,1%) sous Rivaroxaban et 5 (17,2%) sous Dabigatran. Les patients sous AVK au long cours avaient des taux d'Alanine Aminotransférase (ALAT) statistiquement plus faible que les patients sous AOD ( $p < 0,012$ ). Les caractéristiques des patients de chaque groupe sont résumées dans le **tableau 1**.

## Critère de jugement principal

Le taux d'anticoagulation résiduelle significative était de 4/38 soit 10,5% dans le groupe de patients obèses sous AOD et de 12/33 soit 36,4% chez les patients obèses sous AVK ( $p < 0,009$ ).

Compte tenu de la mise en évidence d'une différence de fonction rénale à la limite de la significativité entre les groupes lors des statistiques descriptives, nous avons réalisé des analyses supplémentaires afin d'éviter tout facteur confondant. En analyse univariée, la fonction rénale (clairance estimée par la formule du Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)) des patients présentant une anticoagulation résiduelle n'était pas statistiquement différente de celle des patients ne présentant pas d'anticoagulation résiduelle ( $p = 0,055$ ), nous permettant de retenir le caractère indépendant de ces deux variables.

## Critères de jugement secondaires

Le Delta d'hémoglobinémie mesuré entre le pré et le postopératoire était en moyenne de -2,5g/dL ( $\pm 1$ ) dans le groupe obèses sous AVK contre en moyenne -1g/dL ( $\pm 1,1$ ) dans le groupe obèses sous AOD ( $p = 0,056$ ). Le volume drainé par les drains jusqu'à ablation était non différent entre les deux groupes aux alentours de 800mL ( $p = 0,97$ ). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'administration de produit sanguins labiles que ce soit pour les CGR, les PFC ou les CP. Parmi les 16 (22,5%) cas de figures où il existait une anticoagulation résiduelle préopératoire, un report chirurgicale n'a été nécessaire que dans 1 cas correspondant à un dosage plasmatique en Apixaban à 127ng/mL. A noter que les 12 patients sous AVK qui présentaient une anticoagulation résiduelle préopératoire ont tous reçu 5mg de vitamine K, de même qu'un patient qui présentait un INR préopératoire à 1,48. L'ensemble des résultats est disponible dans le **tableau 2**.

En analyse multivariée, il n'a pas été mis en évidence d'autres facteurs que la molécule anticoagulante (AVK ou AOD) pour expliquer l'existence ou non d'une anticoagulation résiduelle significative en préopératoire. Une anticoagulation au long cours par AVK multiplie par 4,6 le risque

d'anticoagulation résiduelle préopératoire comparativement à l'utilisation des AOD ( $p=0,024$ ). Cette analyse confirme aussi l'analyse univariée et l'absence d'impact de l'insuffisance rénale sur l'existence d'une éventuelle anticoagulation résiduelle préopératoire ( $p=0,118$ ). Les résultats détaillés de l'analyse multivariée sont disponibles dans le **tableau 3** en annexe.

Tableau 1 : Caractéristiques principales de l'échantillon

|                                     | AVK (N=33)  | AOD (N=38)   | p value     |
|-------------------------------------|-------------|--------------|-------------|
| Sexe                                |             |              | .85         |
| Masculin                            | 21 (63,6%)  | 25 (65,8%)   |             |
| Age (moy ± ET)                      | 71,2 ± 9,7  | 66,68 ± 11,4 | .10         |
| Taille (moy ± ET)                   | 165,7 ± 8,9 | 166,9 ± 10,5 | .60         |
| Poids (moy ± ET)                    | 93,9 ± 12,4 | 96,1 ± 17,6  | .55         |
| IMC <sup>a</sup>                    |             |              | .30         |
| Grade 1, n(%)                       | 23 (69,7%)  | 27 (71,1%)   |             |
| Grade 2, n(%)                       | 7 (21,2%)   | 4 (10,5%)    |             |
| Grade 3, n(%)                       | 3 (9,1%)    | 7 (18,4%)    |             |
| Diabète, n(%)                       | 13 (39,4%)  | 14 (36,8%)   | .80         |
| Aspirine, n(%)                      | 10 (30,3%)  | 12 (31,6%)   | .90         |
| HTA, n(%)                           | 28 (85%)    | 29 (76,3%)   | .37         |
| Fonction rénale <sup>b</sup>        |             |              | .051        |
| IR sévère, n(%)                     | 4 (12%)     | 0 (0%)       |             |
| IR modérée, n(%)                    | 9 (27%)     | 7 (18,5%)    |             |
| IR légère, n(%)                     | 15 (46%)    | 18 (47,5%)   |             |
| Normale, n(%)                       | 5 (15%)     | 13 (34%)     |             |
| Hépatopathie chronique <sup>c</sup> | 2 (6%)      | 2 (5%)       | .90         |
| Bilirubine totale (moy ± ET)        | 14 ± 13     | 10 ± 4       | .07         |
| Albumine (moy ± ET)                 | 42 ± 5      | 43 ± 3       | .24         |
| ALAT (moy ± ET)                     | 19 ± 7      | 27 ± 19      | <b>.012</b> |
| ASAT (moy ± ET)                     | 22 ± 6      | 26 ± 11      | .06         |
| Hémoglobine pré-op (moy ± ET)       | 13,6 ± 1,4  | 13,7 ± 1,4   | .76         |
| Indications                         |             |              | .35         |
| FA/Flutter, n(%)                    | 26 (78,8%)  | 34 (89,5%)   |             |
| MTEV, n(%)                          | 6 (18,2%)   | 4 (10,5%)    |             |
| Valve mécanique, n(%)               | 1 (3%)      | 0 (0%)       |             |
| Type de chirurgie                   |             |              | .72         |
| Monovalvulaire                      | 18 (54,5%)  | 18 (47,4%)   |             |
| > 1 valve, n(%)                     | 6 (18,2%)   | 7 (18,4%)    |             |
| Pontage, , n(%)                     | 4 (12,1%)   | 6 (15,8%)    |             |
| Mixte, n(%)                         | 4 (12,1%)   | 3 (7,9%)     |             |
| Autre, n(%)                         | 1 (3%)      | 4 (10,5%)    |             |
| Chirurgie première                  |             |              | .20         |
| Oui, n(%)                           | 27 (81,8%)  | 35 (92,1%)   |             |
| Non, n(%)                           | 6 (18,2%)   | 3 (7,9%)     |             |

<sup>a</sup> Grade I si  $30 \leq \text{IMC} \leq 35$ , Grade II si  $35 \leq \text{IMC} \leq 40$  et grade III si  $\text{IMC} \geq 40$

<sup>b</sup> Insuffisance rénale légère si DFG estimé selon MDRD entre 60 et 89mL/min, modérée entre 30 et 59 mL/min et sévère si  $< 30 \text{ mL/min}$ . Fonction rénale normale si  $\text{DFG} \geq 90 \text{ mL/min}$

<sup>c</sup> 2 cirrhoses éthyliques, 1 polykystose, 1 transplanté hépatique (cirrhose médicamenteuse)

Tableau 2. Résultats critères de jugements

|   | AVK (N=33)    | AOD (N=38)   | p value     |
|---|---------------|--------------|-------------|
| Anticoagulation résiduelle significative <sup>a</sup> , n (%) | 12/33 (36,4%) | 4/38 (10,5%) | <b>.009</b> |
| Delta d'Hémoglobine <sup>b</sup> , (moy ± ET)                 | -2,5 ± 1      | -1 ± 1,1     | .056        |
| Volume à l'ablation des drains (mL ± ET)                      | 807 ± 595     | 801 ± 885    | .97         |
| Total PSL administrés (moy ± ET)                              | 2,45 ± 3,6    | 1,7 ± 4,4    | .45         |
| CGR (moy ± ET)  | 1,42 ± 2,2    | 0,87 ± 2,17  | .29         |
| PFC (moy ± ET)  | 0,73 ± 1,4    | 0,71 ± 2,2   | .97         |
| CP (moy ± ET)   | 0,3 ± 0,58    | 0,13 ± 0,41  | .15         |

<sup>a</sup> Existence d'une anticoagulation résiduelle significative quand INR  $\geq$  1,5 ou lorsque concentration résiduelle en AOD  $\geq$  30 ng/mL la veille de l'intervention.

<sup>b</sup> Delta d'Hémoglobine = Hémoglobinémie préopératoire – Hémoglobinémie postopératoire.

PSL : Produits sanguins labiles – CGR : Concentré de Globule Rouge – PFC : Plasma Frais congelé – CP : Concentré Plaquettaire

## DISCUSSION

Notre étude met en évidence une incidence d'anticoagulation résiduelle significative en AOD de 10,5% chez l'obèse en préopératoire de chirurgie cardiaque programmée et après respect des délais d'arrêt habituel. Contre toute attente, c'est la gestion préopératoire des AVK chez l'obèse qui semble être associée à davantage d'anticoagulation résiduelle préopératoire puisque l'incidence retrouvée dans notre étude est de 36,4%.

L'incidence préopératoire d'anticoagulation résiduelle en AOD retrouvée dans cette étude est semblable à celle observée dans l'étude de Douketis et al. (30) publiée en 2019 qui, pour les procédures dites à haut risque hémorragique, retrouvait 7% d'anticoagulation résiduelle significative avec l'Apixaban et de 14,6% avec le Rivaroxaban. A noter toutefois que la population étudiée dans cette étude, essentiellement Nord-américaine, n'était pas spécifiquement une population d'obèse car l'IMC moyen observé était de 29.

Peu d'articles se sont intéressés à l'existence d'éventuelle anticoagulation résiduelle préopératoire après arrêt des AVK et la qualité méthodologique de ces articles souvent anciens est médiocre (effectif faible, seuil d'INR différents selon les études, absence de standardisation du délai d'arrêt préopératoire) rendant difficile toute analyse (33,43). A titre de comparaison, l'incidence d'anticoagulation résiduelle significative retrouvée dans ces études après arrêt à J-5 des AVK chez ces sujets non obèses était de l'ordre de 8% (44,45). A notre connaissance il n'existe pas à ce jour de données dans la littérature concernant l'existence d'anticoagulation résiduelle préopératoire en AVK spécifiquement chez les sujets obèses et d'autres études sont nécessaires pour confirmer nos observations.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette potentielle moins bonne sécurité des AVK comparativement aux AOD en préopératoire de chirurgie programmée chez l'obèse. Premièrement, de nombreuses modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont associées à l'obésité. Aussi l'utilisation de molécules à demi-vie longue et d'action indirecte, nécessitant pour être active une métabolisation première via des organes dont le fonctionnement est susceptible d'être altérée par l'obésité, peut être à l'origine de phénomènes d'inertie et d'accumulation (18). Aussi il a été mis en évidence chez l'obèse la nécessité d'un délai initial plus long après introduction des AVK avant l'obtention d'un INR en zone thérapeutique et ce malgré majoration des posologies comparativement aux sujets non obèses (46,47). En ce qui concerne l'élimination de ces molécules il est possible que la clairance hépatique des AVK, processus multifactoriel et d'évolution non consensuelle dans la littérature chez l'obèse puisse être responsable de retard d'élimination à l'origine d'anticoagulation résiduelle significative (48)

Deuxièmement, les sujets obèses sont plus à risques d'être atteint de maladies hépatiques d'ordres métaboliques, regroupées sous le terme de Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) et dont la prévalence augmente avec la sévérité de l'obésité (49). Ces pathologies peuvent être à l'origine de modifications enzymatiques et de pertes de fonctionnalités de certaines protéines transporteuses au niveau hépatique. Ces pertes de fonctions sont à l'origine des modifications des caractéristiques PK/PD des médicaments notamment ceux à fort métabolisme hépatique comme les AVK (48). Ces pathologies sont d'évolution insidieuse et s'accompagnent pendant longtemps d'un bilan biologique hépatique normal ou peu altéré rendant difficile leur diagnostic. A des stades plus avancés, la désorganisation de la structure des hépatocytes peut être responsable d'une diminution du débit sanguin hépatique entraînant alors une réduction de la clairance hépatique des médicaments et des risques d'accumulation.

Troisièmement, il a été démontré par Hylek et al. en 2001 (50), que la rapidité de décroissance de l'INR après arrêt de l'AVK était essentiellement fonction de la récupération du facteur VII, facteur ayant la demi-vie la plus courte. Or il a également été mis en évidence par Hirsch et al. en 2017 (51) que cette récupération dépendait entre autres du stock de vitamine K. Chez l'obèse, du fait du caractère lipophile de la vitamine K et de son stockage massif dans les tissus adipeux, on observe une diminution de la biodisponibilité (hypovitaminose K relative) de cette dernière perturbant la régénération du facteur VII et ralentissant alors le retour à un état de coagulation normal (52).

Quatrièmement, il a été démontré que les sujets obèses présentent fréquemment (au moins dans les années suivant le diagnostic d'obésité) une majoration de leur Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) (53). Cependant cette augmentation de DFG ne s'accompagne pas systématiquement d'une augmentation de la clairance rénale des médicaments (54). Dans notre étude nous ne retrouvons pas d'association entre fonction rénale et existence d'une anticoagulation résiduelle significative mais il est important de retenir qu'à terme l'obésité demeure un facteur de risque de néphropathie chronique susceptible d'être à l'origine d'une accumulation médicamenteuse par déficit d'élimination (55). Pour cette raison et du fait de la forte incidence d'anticoagulation résiduelle préopératoire mise en évidence dans notre étude avec les AVKs, la gestion de ces molécules en présence d'une insuffisance rénale avancée risque d'exposer le clinicien à un risque encore majoré d'anticoagulation résiduelle.

Il est également important de souligner que même si l'incidence des anticoagulations résiduelles semble statistiquement plus importante avec l'utilisation des AVK chez l'obèse, elle ne semble pas s'accompagner de retentissement clinique dans notre étude. En effet, à part une tendance notable sur le Delta d'hémoglobine qui semble être plus important dans le groupe AVK ( $p=0,056$ ), aucun des autres critères de jugements secondaires (volume de sang dans les drains, transfusion de CGR, PFC, CP) ne semble impacté par cette anticoagulation résiduelle préopératoire. Ceci s'explique très probablement par l'administration préopératoire systématique de vitamine K en cas d'INR $\geq$ 1,5.

Cette étude présente néanmoins plusieurs limites. Premièrement son design monocentrique et rétrospectif empêche une bonne généralisation de nos résultats malgré un faible nombre de données manquantes rendant peu probable l'existence de biais d'information. Deuxièmement, chez l'obèse la seule formule utilisable pour estimer le DFG, même si elle n'est pas spécifique des obèses, est la formule du MDRD conformément aux recommandations Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDIGO) de 2010. En effet, l'évaluation de la fonction rénale par l'intermédiaire de la formule de Cockcroft & Gault est sujette à caution notamment chez le sujet obèse chez qui la formule surestime systématiquement le DFG (56). Pour ces raisons, nous avons pris le parti d'utiliser la formule du MDRD même si la majorité des études traitants des AODs utilisent volontiers celle de Cockcroft & Gault. Les analyses statistiques ont cependant également été effectuées avec la formule historique de Cockcroft & Gault avec des résultats identiques confirmant l'absence de participation de l'insuffisance rénale à l'existence d'une anticoagulation résiduelle préopératoire ( $p=0,14$ ). Troisièmement le seuil d'INR à 1,5 choisi pour définir l'existence d'une anticoagulation résiduelle significative en AVK est discutable puisque l'absence de surrisque hémorragique est entendu pour un  $INR < 1,2$  (équivalent à un dosage plasmatique en AOD  $< 30\text{ng/mL}$ ). Cependant nous avons préféré retenir ce seuil puisqu'il s'agit de celui en dessous duquel la majorité des interventions à risque hémorragique intermédiaire ou élevée est réalisable (certaines interventions considérées comme à très haut risque hémorragique nécessite un INR préopératoire  $< 1,2$  mais la chirurgie cardiaque ne rentre pas dans ce cadre)(57). De plus, en pratique clinique, c'est le seuil de 1,5 qui est habituellement retenu comme seuil au-delà duquel il faut administrer de la vitamine K en préopératoire. Enfin dans notre étude l'utilisation d'un seuil à 1,2 n'aurait fait qu'amplifier la prévalence de l'anticoagulation résiduelle significative préopératoire avec les AVK. Dernièrement, malgré un effectif réduit, notre étude est la première à remettre en cause le profil de sécurité préopératoire des AVK chez l'obèse en chirurgie cardiaque programmée.

## CONCLUSION

L'incidence des anticoagulations résiduelles en préopératoire de chirurgie cardiaque programmée chez l'obèse est plus fréquente chez les patients sous AVK comparativement aux AOD. Certaines modifications physiopathologiques (notamment hépatiques) induites par l'obésité pourraient expliquer ces résultats. Cette découverte nécessite la réalisation d'études de plus grande ampleur au design prospectif pour être confirmée et requiert en attendant une attention renforcée de la part du clinicien vis-à-vis de la gestion préopératoire des AVK chez l'obèse. Nos données confortent la recommandation actuelle de doser systématiquement l'INR la veille d'une intervention programmée chez les patients sous AVK, à fortiori en cas d'obésité.

## RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>
2. Pineda E, Sanchez-Romero LM, Brown M, Jaccard A, Jewell J, Galea G, et al. Forecasting Future Trends in Obesity across Europe: The Value of Improving Surveillance. *Obesity Facts*. 2018;11(5):360–71.
3. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019 Mar;92.
4. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6).
5. di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews*. 2017 Jul;31(4).
6. Agence nationale de Sécurité du médicament. Les Anticoagulants en France en 2014 : Etat des lieux, synthèse et surveillance. 2014;
7. di Minno MND, Russolillo A, di Minno A, Camera M, Parolari A, Tremoli E. Direct anticoagulant drugs to overcome limitations of vitamin K antagonists. A critical appraisal of data in atrial fibrillation patients. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2013 Mar;18(1).
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 17;361(12).
9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):799–808.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 8;365(10).
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 15;365(11).
12. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2009 Dec 10;361(24).
13. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2012 Apr 5;366(14).

14. Agencie EM. Xarelto : summary of product characteristics. In: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf). 2016.
15. Boehringer Ingelheim. Pradaxa Package Insert. Interactions [Internet]. 2003;50(July):1–25. Available from: <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>
16. Food and Drug Administration. Eliquis [Internet]. Pharmacology. 2016. p. 1–44. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf)
17. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SWJ, Lee JE, et al. Implications of Obesity for Drug Therapy: Limitations and Challenges. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011 Jul 1;90(1).
18. Smit C, Hoogd S de, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology : a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* [Internet]. 2018;0(0). Available from: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287>
19. Boulamery-Velly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. *Reanimation*. 2006;15(6):427–32.
20. Graves KK, Edholm K, Johnson SA. Use of Oral Anticoagulants in Obese Patients. *JSM Atheroscler* [Internet]. 2017;2(4):1035. Available from: <https://www.jscimedcentral.com/JSMatherosclerosis/atherosclerosis-2-1035.pdf>
21. Samama MM, Guinet C, le Flem L, Ninin E, Debue JM. Measurement of dabigatran and rivaroxaban in primary prevention of venous thromboembolism in 106 patients, who have undergone major orthopedic surgery: An observational study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2013;35(2):140–6.
22. Upreti V v., Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;76(6):908–16.
23. Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thrombosis Research* [Internet]. 2016;137:178–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.12.001>
24. di Minno MND, Lupoli R, di Minno A, Ambrosino P, Scalera A, Dentali F. Effect of body weight on efficacy and safety of direct oral anticoagulants in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Medicine*. 2015;47(1):61–8.
25. Guler E, Babur Guler G, Gunhan Demir G, Hatipoglu S. A review of the fixed dose use of new oral anticoagulants in obese patients: Is it really enough? *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2015 Dec 11;15(12).

26. Douxfils J, Mani H, Minet V, Devalet B, Chatelain B, Dogné JM, et al. Non-VKA oral anticoagulants: Accurate measurement of plasma drug concentrations. *BioMed Research International*. 2015;2015.
27. Bloemen S, de Laat M, de Laat B, Hemker HC, al Dieri R. Will one size of anticoagulant dosage fit all? *Drug Development Research*. 2013;74(7):406–12.
28. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman M v., Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(6):1308–13.
29. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin. *Circulation*. 2012 Jul 17;126(3).
30. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative Management of Patients with Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Internal Medicine*. 2019;179(11):1469–78.
31. Tafur AJ, Clark NP, Spyropoulos AC, Li N, Kaplovitch E, MacDougall K, et al. Predictors of Bleeding in the Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation Study. *Journal of the American Heart Association*. 2020 Oct 6;9(19):e017316.
32. Haute Autorité de Santé. 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.
33. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest*. 2012 Feb;141(2).
34. Sié P, Samama C-M, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J-V, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2011 Sep;30(9).
35. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) – September 2015. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*. 2017;36(1):73–6.
36. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures: comment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Dec;14(12).
37. Tripodi A, Marongiu F, Moia M, Palareti G, Pengo V, Poli D, et al. The vexed question of whether or not to measure levels of direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures. *Internal and Emergency Medicine*. 2018 Oct 26;13(7).
38. Erdoes G, Martinez Lopez De Arroyabe B, Bolliger D, Ahmed AB, Koster A, Agarwal S, et al. International consensus statement on the peri-operative management of direct oral anticoagulants in cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2018;73(12):1535–45.

39. Drouet L, Bal dit Sollier C, Steiner T, Purrucker J. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: When is it appropriate and which methods should be used? *International Journal of Stroke*. 2016;11(7):748–58.
40. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J v., 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 haemostasi. *Archives of Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2011;104(12):669–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2011.09.001>
41. Godier A, Martin AC, Leblanc I, Mazoyer E, Horellou MH, Ibrahim F, et al. Peri-procedural management of dabigatran and rivaroxaban: Duration of anticoagulant discontinuation and drug concentrations. *Thrombosis Research* [Internet]. 2015;136(4):763–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.08.006>
42. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. 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. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2013 Oct;32(10).
43. White RH. Temporary Discontinuation of Warfarin Therapy: Changes in the International Normalized Ratio. *Annals of Internal Medicine*. 1995 Jan 1;122(1).
44. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AGG, Bates SM, et al. Single-Arm Study of Bridging Therapy With Low-Molecular-Weight Heparin for Patients at Risk of Arterial Embolism Who Require Temporary Interruption of Warfarin. *Circulation*. 2004 Sep 21;110(12).
45. Steib A, Barre J, Mertes M, Morel MH, Nathan N, Ozier Y, et al. Can oral vitamin K before elective surgery substitute for preoperative heparin bridging in patients on vitamin K antagonists? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010 Mar;8(3).
46. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, Oliphant CS, Hutchison L, Alabdan NA, et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2013 Jul;36(1):96–101.
47. Mueller JA, Patel T, Halawa A, Dumitrascu A, Dawson NL. Warfarin Dosing and Body Mass Index. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014 May 20;48(5).
48. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)—pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. Vol. 49, *Drug Metabolism Reviews*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 197–211.
49. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *New England Journal of Medicine*. 2002 Apr 18;346(16).
50. Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical Predictors of Prolonged Delay in Return of the International Normalized Ratio to within the Therapeutic

Range after Excessive Anticoagulation with Warfarin. *Annals of Internal Medicine*. 2001 Sep 18;135(6).

51. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Hirsh J, Connolly SJ, Weitz JI. Laboratory monitoring of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation: A review. *JAMA Cardiology*. 2017;2(5):566–74.
52. Shea MK, Booth SL, Gundberg CM, Peterson JW, Waddell C, Dawson-Hughes B, et al. Adulthood obesity is positively associated with adipose tissue concentrations of vitamin K and inversely associated with circulating indicators of vitamin K status in men and women. *Journal of Nutrition*. 2010 May;140(5):1029–34.
53. D’Agati VD, Chagnac A, de Zeeuw APJ, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016 Aug 6;12(8).
54. Chagnac A, Herman M, Zingerman B, Erman A, Rozen-Zvi B, Hirsh J, et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008 Jul 16;23(12).
55. Silva Junior GB da, Bentes ACSN, Daher EDF, Matos SMA de. Obesity and kidney disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2017;39(1).
56. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009 Apr 1;66(7).
57. Haute Autorité de Santé. 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. 2008.

# ANNEXES

## Annexe 1. Recommandations du GIHP sur la gestion périopératoire des AOD.

|  | Risque hémorragique faible   | Risque hémorragique élevé   |                           |                      |
|---|--|---|---------------------------|----------------------|
| <b>Avant le geste</b>   | Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif                     | rivaroxaban<br>apixaban<br>edoxaban   | Cockroft $\geq$ 30 ml/min | Dernière prise à J-3 |
|   |  | dabigatran  | Cockroft $\geq$ 50 ml/min | Dernière prise à J-4 |
|   |  |   | Cockroft 30-49 ml/min     | Dernière prise à J-5 |
|   |  | Pas de relais – Pas de dosage   |                           |                      |
| <b>Après le geste</b>   | Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 heures après la fin de l'acte invasif | Anticoagulant à dose "prophylactique" au moins 6 heures après le geste, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée |                           |                      |
|   |  | Anticoagulant à dose "curative" dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 heures)               |                           |                      |

## Annexe 2. Recommandation HAS sur la gestion préopératoire des AVK

### Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK

(objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie)

■ **ACFA sans antécédent embolique**

■ **MTEV à risque modéré**

- ▶ Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine.
- ▶ Reprise des AVK dans les 24 - 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé\*\*.

■ **Valves mécaniques (tout type)**

■ **ACFA avec antécédent embolique**

■ **MTEV à haut risque\***

- ▶ Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative.
- ▶ Reprise des AVK dans les 24 – 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé\*\*.

\* i.e. TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique (n ≥ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas.

\*\* L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6<sup>e</sup> heure postopératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6<sup>e</sup> heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

(MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire)

### Annexe 3. Tableau 3 : Résultats de l'analyse multivariée

|              | <b>OR</b> | <b>CI<sub>95%</sub></b> | <b>p value</b> |
|--------------|-----------|-------------------------|----------------|
| Age (années) | 0,96      | 0,9-1,04                | .30            |
| Classe ASA   | 2,6       | 0,7-9                   | .13            |
| AVK / AOD    | 4,59      | 1,2-17                  | <b>.024</b>    |
| IRC          | 5,6       | 0,6-49                  | .118           |

ASA : American Society of Anesthesiologists

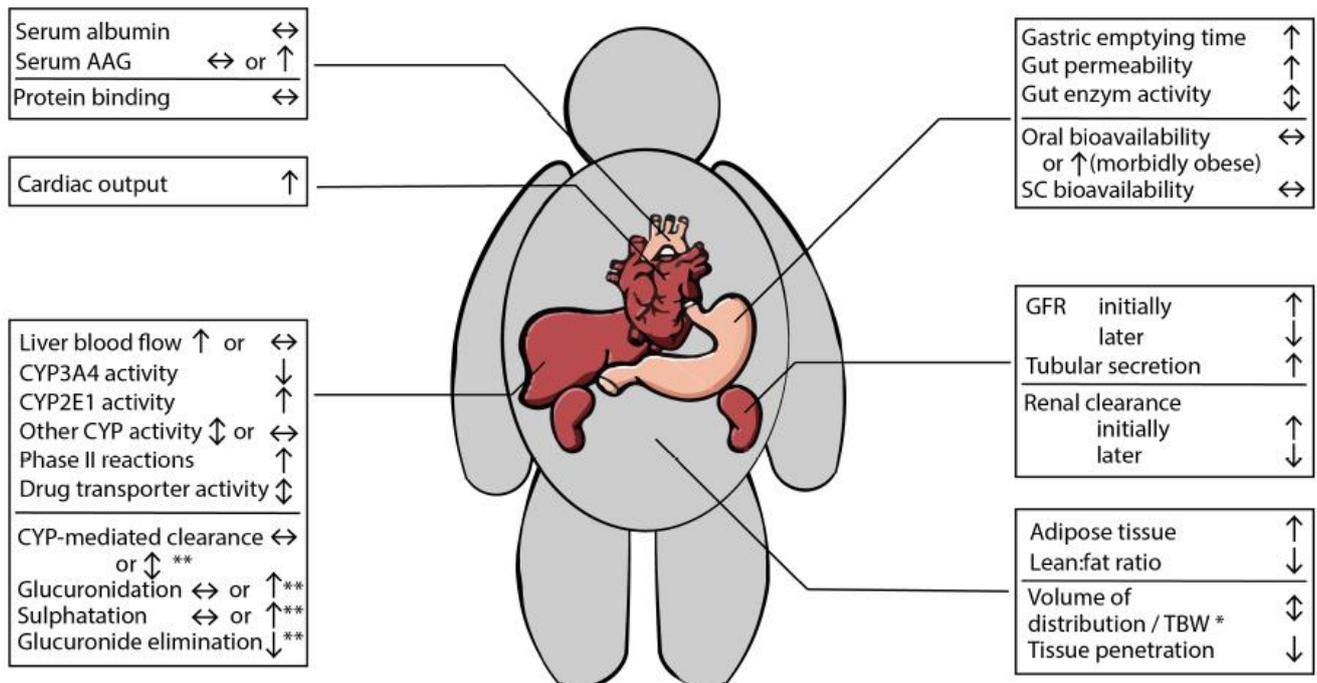
AVK / AOD : Anti-vitamine K / Anticoagulants oraux directs

IRC : Insuffisance Rénale Chronique (MDRD <90 mL/min)

OR : Odds Ratio

CI<sub>95%</sub> : Intervalle de confiance à 95%

## Annexe 4. Figure 1 : Résumé des modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité



\* difficult to predict, depend on lipophilicity, ionization properties, blood to plasma ratio and protein binding  
 \*\* depend on metabolism pathway, extraction ratio, liver blood flow and duration of obesity

AAG : alpha 1 glycoprotéine acide. GFR : Glomerular Filtration Rate TBW : Total Body Weight

↑ Augmente avec l'obésité ↓ Diminue avec l'obésité ↔ Inchangé avec l'obésité ↕ Variable

Vu, le Directeur de Thèse



**Professeur Francis REMERAND**  
Chef de service  
Anesthésie - Réanimation Chirurgicale 2  
CHRU Grousseau - 37044 TOURS CEDEX 9

Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le

## Chopin Thibault

50 pages – 2 tableaux – 1 figure – 4 annexes

### **Résumé :**

**Introduction :** De nombreuses pathologies cardiovasculaires nécessitent un traitement anticoagulant oral au long cours : soit par anti-vitamine K (AVK), soit plus récemment par anticoagulant oral direct (AOD). Avant une chirurgie programmée, celui-ci doit être arrêté pour éviter les complications hémorragiques. Les protocoles recommandés reposent sur des études de population générale. L'obésité est à l'origine de nombreuses modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Sa prévalence, croissante, est actuellement de 15% de la population française.

**Objectif :** Comparer l'incidence préopératoire des anticoagulations résiduelles des AVK et des AOD chez l'obèse.

**Matériel & Méthodes :** Etude observationnelle, rétrospective et monocentrique de patients obèses avant une chirurgie cardiaque programmée entre janvier 2017 et août 2020. L'obésité était définie par un  $IMC \geq 30$ . Une anticoagulation résiduelle était définie par un  $INR \geq 1,5$  pour les AVK ou d'une concentration plasmatique en AOD  $\geq 30ng/mL$  la veille de l'intervention.

**Résultats :** Parmi les 1911 patients opérés de chirurgie cardiaque programmée, 336 (17%) étaient obèses dont 98 (29%) étaient sous anticoagulants au long cours ; 29 patients (1 AVK et 28 AOD) ont été exclus en l'absence de dosage de l'anticoagulation la veille de l'opération. Donc 33 patients ont été inclus dans le groupe AVK et 38 dans le groupe AOD. Dans le groupe obèses sous AVK, une anticoagulation résiduelle existait dans 12 (36%) cas, et dans 10 (11%) cas dans le groupe obèses sous AOD ( $p=0,009$ ).

**Conclusion :** L'incidence des anticoagulations résiduelles est plus fréquente chez les patients obèses sous AVK que sous AOD. Certaines modifications physiologiques (notamment hépatiques) chez l'obèse pourraient expliquer ces résultats. Ces résultats confortent la recommandation actuelle de doser l'INR la veille d'une intervention programmée chez les patients sous AVK.

**Mots clés :** Chirurgie cardiaque – anticoagulation – obésité – AOD – pharmacocinétique

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON  
 Directeur de thèse : Professeur Francis REMERAND  
 Membres du Jury : Professeur Thierry BOURGUIGNON  
 Docteur Fabien ESPITALIER  
 Docteur Matthieu DUMONT

Date de soutenance : 11 juin 2021