



Saignera, saignera pas... thrombosera, thrombosera pas que faire en période périopératoire

Nathalie Morissette

Quand faut-il faire le relais des anticoagulants par l'héparine à l'arrêt de la warfarine ? Faut-il absolument cesser le clopidogrel avant une intervention chirurgicale ? Quand devrait-on opérer un patient prenant de l'acide acétylsalicylique (AAS) ? Le présent article vous propose de réviser les recommandations récentes à l'aide de scénarios cliniques.

Cas clinique n° 1

Homme de 60 ans, fumeur et souffrant d'athérosclérose coronarienne. Il a reçu un diagnostic de thrombophlébite profonde et d'embolie pulmonaire il y a deux mois et est en attente d'une lobectomie en raison d'une lésion pulmonaire douteuse trouvée au bilan néoplasique. Depuis, il prend de la warfarine une fois par jour. Au moment de sa consultation en clinique préopératoire, son RIN était de 2,6. Le chirurgien de garde veut l'opérer la semaine prochaine.

Quelles sont vos recommandations concernant l'arrêt de l'anticoagulothérapie en période périopératoire chez ce patient ?

- Arrêter la warfarine cinq jours avant l'opération et reprendre le lendemain ;
- Insérer un filtre dans la veine cave inférieure avant l'opération, cesser la warfarine cinq jours avant et faire un relais avec de l'héparine non fractionnée ou de l'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) en période périopératoire.
- Insérer un filtre dans la veine cave inférieure avant l'opération et cesser la warfarine cinq jours avant.

La Dr^e Nathalie Morissette est interniste et intensiviste. Elle exerce en médecine interne à l'Hôpital Charles LeMoine, à Greenfield Park, et est professeure adjointe de médecine à l'Université de Sherbrooke. De plus, elle est membre associée du service des soins intensifs de l'Hôtel-Dieu du Centre hospitalier universitaire de Montréal et est professeure adjointe à l'Université de Montréal.

Recommencer la warfarine après l'opération lorsque le risque de saignement est faible.

- Cesser la warfarine cinq jours avant l'opération et administrer de l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse en période périopératoire.
- Reporter l'intervention de quatre mois (c'est-à-dire après six mois d'anticoagulothérapie au total).

Afin de choisir la bonne réponse, il faut tout d'abord répondre correctement aux questions suivantes :

- ☉ L'intervention est-elle urgente ou non ?
- ☉ Quelle est l'indication de l'anticoagulothérapie chez ce patient ?
- ☉ Quels sont les risques d'un arrêt du traitement par la warfarine en période périopératoire ?

Le patient s'est présenté à l'urgence il y a deux mois en raison d'une douleur au membre inférieur droit et d'une dyspnée subite. Il a alors reçu un diagnostic de thrombophlébite profonde proximale et d'embolie pulmonaire. L'anamnèse n'ayant pas révélé de thrombophilie ni de facteurs de risque thrombo-embolique (tableau I), un bilan néoplasique a été fait à l'externe. L'angiotomodensitométrie thoracique a montré une lésion pulmonaire douteuse sur le lobe inférieur droit. Le bilan étendu n'a toutefois pas montré de métastases. Chez ce patient, l'anticoagulothérapie est donc recommandée pendant au moins trois mois, voire douze si les risques de saignement sont faibles et selon l'évolution clinique (bilan néoplasique)². Toute intervention pour un cancer doit être considérée comme urgente ou semi-urgente. Dans les cas non urgents, il est préférable

Tableau I**Trombophilie et facteurs de risque thrombo-embolique¹****Thrombophilie congénitale**

- ⊕ Augmentation des facteurs de coagulation (facteur VIII, autre)
- ⊕ Déficit en antithrombine III
- ⊕ Déficit en protéine C
- ⊕ Déficit en protéine S
- ⊕ Mutation du gène de la prothrombine G20210A
- ⊕ Résistance à la protéine C activée en présence du facteur V Leiden
- ⊕ Autre

Thrombophilie acquise et autres facteurs de risque

- ⊕ Anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine et anticoagulant lupique)
- ⊕ Cancer
- ⊕ Grossesse
- ⊕ Hormonothérapie ou prise d'anovulants
- ⊕ Hyperhomocystéinémie
- ⊕ Immobilisation
- ⊕ Obésité
- ⊕ Syndrome myéloprolifératif
- ⊕ Syndrome néphrotique
- ⊕ Antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire
- ⊕ Insuffisance veineuse chronique (varices et dermite de stase)

de retarder l'intervention jusqu'à la fin du traitement par des anticoagulants.

L'héparine non fractionnée, les HFPM et la warfarine ont pour but de stabiliser les thrombus et d'en limiter l'expansion^{3,4} (tableau II). Avec le temps, le corps élimine les caillots par fibrinolyse, mais seule la thrombolyse a le pouvoir de les faire fondre. La thrombolyse locale est une option dans certains cas de thrombophlébite profonde proximale étendue, lorsque l'expertise est disponible². La thrombolyse généralisée devrait être envisagée en présence d'embolies pulmonaires massives associées à des anomalies hémodynamiques attribuables à une insuffisance cardiaque droite, si les risques de saignement sont faibles².

Dans le cas qui nous intéresse, l'insertion d'un filtre dans la veine cave inférieure est indiquée en période préopératoire pour prévenir une récurrence d'embolie pulmonaire pé-

Tableau II**Mécanismes d'action des antiplaquettaires et des anticoagulants^{3,4,6}**⊕ **Acide acétylsalicylique (Aspirin)**

Inhibition par acétylation de la cyclo-oxygénase, ce qui empêche la production des prostaglandines dans les organes et les tissus. Il y a alors inhibition de la synthèse du thromboxane A₂ par les plaquettes et, par conséquent, de l'agrégation plaquettaire.

⊕ **Clopidogrel (Plavix)**

Inhibition de la liaison de l'ADP à son récepteur plaquettaire (P₂Y₁₂). Par conséquent, il y a inhibition de l'activation du complexe des glycoprotéines IIb-IIIa créé par l'ADP, ce qui entraîne l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit subir une biotransformation avant de pouvoir inhiber l'agrégation plaquettaire.

⊕ **Warfarine (Coumadin)**

Inhibition de la synthèse des facteurs de coagulation liés à la vitamine K : protéines anticoagulantes C et S ainsi que facteurs II, VII, IX et X.

⊕ **Héparine non fractionnée**

Préparation hétérogène de polymères sulfatés de mucopolysaccharides de poids variable (de 3000 à 30 000 daltons). L'héparine non fractionnée se lie de façon réversible à l'antithrombine III (AT III). Cette liaison accélère la neutralisation de la thrombine (facteur IIa) et du facteur Xa par l'AT III.

⊕ **Héparine de faible poids moléculaire (HFPM)**

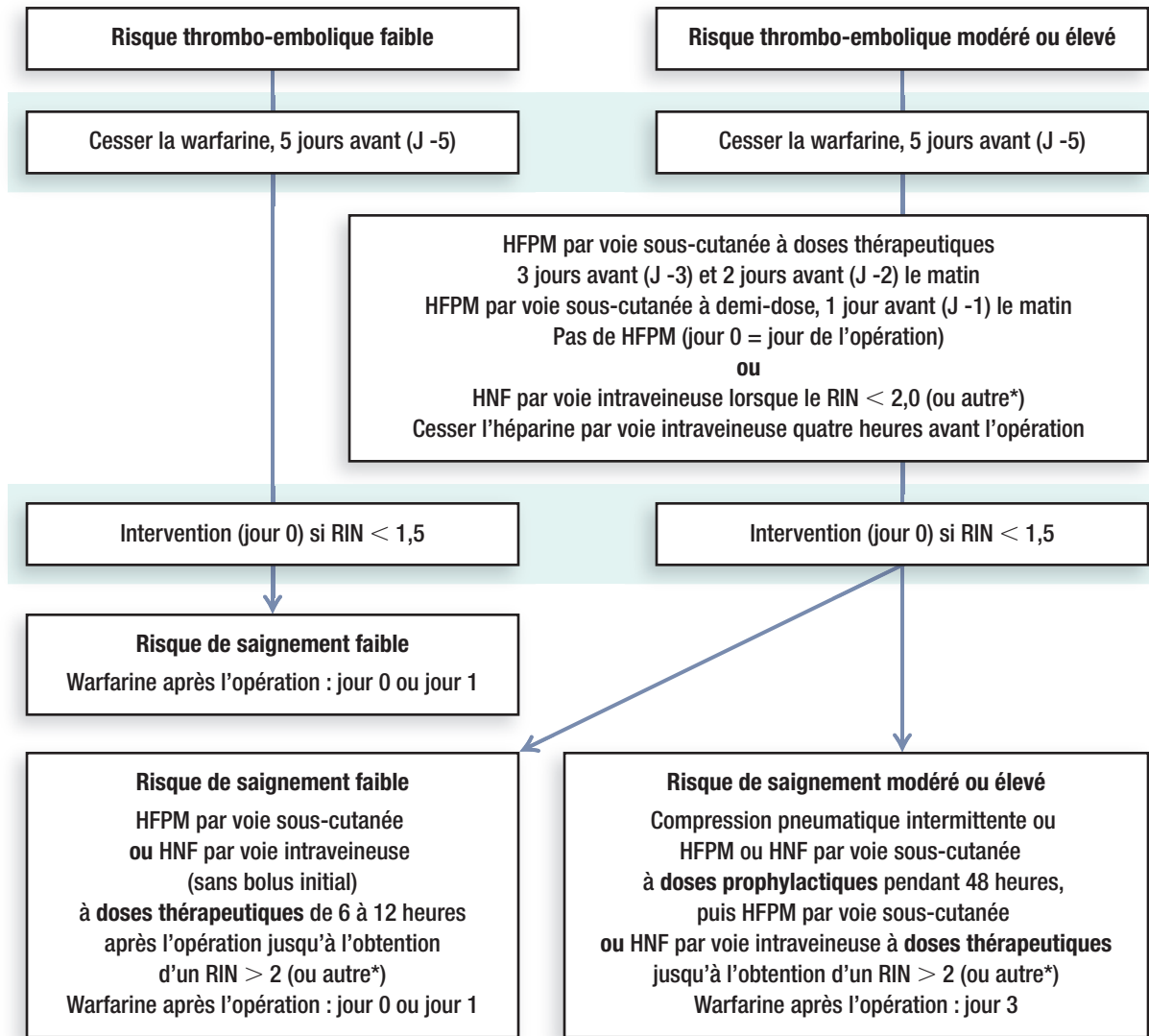
Fragments d'héparine produits par dépolymérisation enzymatique de l'héparine non fractionnée. Masse moléculaire allant de 1000 à 10 000 daltons. Les HFPM inhibent le facteur Xa, mais n'accélèrent pas autant l'inactivation de la thrombine (facteur IIa). Les HFPM sont éliminées par voie rénale.

riopératoire à l'arrêt de l'anticoagulothérapie par voie orale commencée il y a moins de trois mois⁵. En général, il est suffisant de cesser la warfarine cinq jours avant l'opération et de la reprendre après lorsque le risque de saignement est faible. De plus, un relais des anticoagulants par l'héparine est recommandé à l'arrêt de la warfarine pour prévenir une thrombose dans le filtre de la veine cave inférieure⁵. Après l'intervention, la séquence de reprise de l'anticoagulothérapie dépend du risque de saignement⁵ (figure). Le filtre peut être retiré lorsque le patient est dans un état stable et qu'il prend des anticoagulants à doses thérapeutiques.

Réponse : B.

Figure

Relais des anticoagulants⁴



* Ex. : RIN ≥ 2,5 chez les porteurs d'une valvule mitrale mécanique
HFPM : héparine de faible poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée

Cas clinique n° 2

Femme de 65 ans souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 30 cc/min) et de fibrillation auriculaire chronique. Elle porte une valvule mitrale mécanique et est en attente d'une prothèse totale de la hanche. Elle prend de la warfarine, et son RIN est de 3.

Que recommandez-vous comme anticoagulothérapie en période périopératoire ?

a. Cesser la warfarine cinq jours avant l'opération et

faire un relais par une HFPM à doses thérapeutiques en période périopératoire. Recommencer la warfarine après l'intervention lorsque le risque de saignement est faible.

- b. Cesser la warfarine cinq jours avant l'opération et recommencer après celle-ci lorsque le risque de saignement est faible.
- c. Cesser la warfarine cinq jours avant l'opération, admettre la patiente à l'hôpital pour lui administrer de l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse

Tableau III**Risque thrombo-embolique périopératoire⁵**

Degré de risque	Indication pour un traitement par les antagonistes de la vitamine K		
	Prothèse valvulaire mécanique	Fibrillation auriculaire	Thrombose veineuse profonde (TVP)
Élevé	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Toute prothèse mitrale ⊕ Vieux modèles de prothèse valvulaire aortique (à bille ou à disque) ⊕ AVC ou ICT dans les 6 mois précédents 	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ CHADS₂* : 5 ou 6 ⊕ AVC ou ICT dans les 3 mois précédents ⊕ Cardite rhumatismale 	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ TVP dans les 3 mois précédents ⊕ Thrombophilies graves (Ex. : déficit en protéines C ou S ou en antithrombine, anticorps antiphospholipides ou anomalies multiples)
Modéré	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Prothèse valvulaire aortique à double ailette et un des éléments suivants : fibrillation auriculaire, AVC ou ICT, hypertension, diabète, insuffisance cardiaque congestive, âge > 75 ans 	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ CHADS₂ : 3 ou 4 	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ TVP au cours des 3 à 12 mois précédents ⊕ Thrombophilies bénignes (Ex. : mutation du gène du facteur V Leiden hétérozygote, mutation du gène du facteur II) ⊕ TVP récurrentes ⊕ Cancer évolutif (traité au cours des 6 mois précédents ou au stade des soins palliatifs)
Faible	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Prothèse valvulaire aortique à double ailette sans fibrillation auriculaire ni autre facteur de risque d'AVC 	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ CHADS₂ : 0 – 2 (et aucuns antécédents d'AVC ou d'ICT) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Une seule TVP plus de 12 mois auparavant et aucun autre facteur de risque

*Score de CHADS₂ : score de prédiction clinique permettant d'évaluer le risque d'AVC d'un patient et qui prend en compte les éléments suivants : insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge, diabète, AVC. On attribue un point par facteur présent.

Traduit de : Douketis JD, Berger PB, Dunn AS et coll. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (8^e éd.) *Chest* 2008 ; 133 : 299S-339S. Reproduction autorisée.

lorsque son RIN est inférieur à 2,5, cesser l'héparine quatre heures avant l'intervention et reprendre de six à douze heures après. La warfarine doit être recommencée lorsque le risque de saignement est faible.

- d. Cesser la warfarine cinq jours avant l'opération, donner une HFPM à doses prophylactiques après l'intervention, puis reprendre la warfarine. Cesser l'HFPM lorsque le RIN est supérieur à 2,5.
- e. Opérer sous warfarine.

Il existe plusieurs indications pour l'anticoagulothérapie par la warfarine : fibrillation auriculaire et prévention d'accident vasculaire cérébral (de 70 % à 75 %), port d'une prothèse valvulaire cardiaque (10 %) et accident thrombo-embolique (de 10 % à 15 %). En général, un

relais des anticoagulants par une HFPM à doses thérapeutiques ou par une héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse en période périopératoire est recommandé lorsque le risque thrombo-embolique est élevé ou modéré⁵ (tableau III). La surveillance du facteur Xa n'est pas recommandée lorsqu'un relais par une HFPM est choisi⁵. En cas d'insuffisance rénale chronique, les doses d'HFPM doivent être ajustées³ (en général à 70 % de la dose recommandée).

Chez un patient portant une prothèse valvulaire mitrale mécanique, les risques de thrombose sont très élevés⁵. La décision de faire un relais par une HFPM plutôt que par une héparine non fractionnée par voie intraveineuse à l'arrêt de l'anticoagulothérapie par voie orale

Chez les patients prenant un antagoniste de la vitamine K tel que la warfarine, l'indication pour un relais des anticoagulants par des doses thérapeutiques d'héparine en période périopératoire dépend du risque thrombo-embolique du patient.

Repère

dépend de la présence de maladies concomitantes. Lorsque le RIN est inférieur à 2,5, un relais par l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse est généralement recommandé chez les patients présentant un risque thrombo-embolique additionnel, tel qu'une fibrillation auriculaire ou un problème médical susceptible d'entraîner un risque de saignement élevé (Ex. : insuffisance rénale chronique). C'est le cas dans ce scénario. Un relais des anticoagulants par une HFPM peut être offert aux porteurs d'une valvule mitrale mécanique sans autre maladie concomitante, après discussion des risques et des avantages avec le patient et généralement avec l'accord du cardiologue traitant.

L'American College of Chest Physicians recommande de cesser l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse quatre heures avant une intervention⁵. Il est généralement sûr d'opérer un patient dont le RIN est inférieur à 1,5.

Réponse : C.

Cas clinique n° 3

Homme de 72 ans, diabétique, hypertendu, souffrant d'athérosclérose coronarienne et ayant fait un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST et insertion d'une endoprothèse vasculaire médicamenteuse il y a six mois. Il est en attente d'une prostatectomie radicale en raison d'un cancer. Il prend de l'AAS, du clopidogrel, du bisoprolol, du ramipril et de l'atorvastatine. Peut-on l'opérer ?

Quelles sont vos recommandations quant à la cessation des antiplaquettaires en période périopératoire ?

- Cesser l'AAS et le clopidogrel sept jours avant l'opération, faire un relais par une HFPM en période périopératoire, puis reprendre l'AAS et le clopidogrel après l'intervention.
- Opérer sous AAS et clopidogrel.
- Cesser l'AAS sept jours avant l'opération et le clopidogrel dix jours avant, puis le reprendre en période postopératoire.
- Ne pas cesser l'AAS avant l'opération, cesser le clo-

pidogrel cinq jours avant et reprendre les deux après.

e. Cesser l'AAS sept jours avant l'opération, mais ne pas cesser le clopidogrel en période périopératoire. L'effet antiplaquettaire du clopidogrel est irréversible et s'ajoute à celui de l'AAS⁶ (tableau II). L'AAS et le clopidogrel sont utilisés en prévention primaire et secondaire de l'AVC et de la maladie coronarienne^{7,8}. De plus, le clopidogrel sert à prévenir les thromboses liées aux endoprothèses vasculaires^{9,10}.

Plusieurs études ont révélé un risque élevé de thrombose dans les endoprothèses vasculaires à l'arrêt du clopidogrel postangioplastie, le risque étant plus important lorsque les endoprothèses sont médicamenteuses¹¹⁻¹⁵. Il faut donc continuer l'AAS et le clopidogrel pendant la période périopératoire chez les porteurs d'une endoprothèse vasculaire non médicamenteuse insérée il y a moins de six semaines et qui doivent subir une intervention chirurgicale d'urgence⁵. Il faut aussi poursuivre l'AAS et le clopidogrel dans la période périopératoire chez les porteurs d'une endoprothèse médicamenteuse devant subir une intervention chirurgicale urgente moins de douze mois après une angioplastie⁵. Un relais par une HFPM ou une héparine non fractionnée par voie intraveineuse n'est pas recommandé lors de l'interruption du traitement antiplaquettaire chez les porteurs d'une endoprothèse. Pour les interventions chirurgicales non urgentes, il est recommandé d'attendre la fin du traitement par le clopidogrel, soit habituellement douze mois après l'insertion des endoprothèses vasculaires, médicamenteuses ou non.

En général, il est suggéré de cesser les antiplaquettaires de sept à dix jours avant l'opération⁵. Cependant, pour une intervention chirurgicale urgente associée à un risque de saignement élevé, il faut cesser le clopidogrel cinq jours avant⁵. Normalement, l'AAS et le clopidogrel peuvent être repris le lendemain de l'opération si l'hémostase est adéquate. Il n'est pas recommandé de vérifier le temps de saignement en période périopératoire chez les patients traités par des antiplaquettaires, car cette donnée ne permet pas de prédire le temps de saignement chirurgical.

L'AAS et le clopidogrel devraient être administrés dans la période périopératoire lorsqu'une intervention chirurgicale est urgente chez les porteurs d'endoprothèses vasculaires non médicamenteuses depuis moins de six semaines ou médicamenteuses depuis moins d'un an.

Repère

Enfin, chez les patients présentant un risque élevé d'accidents cardiaques, il est recommandé de ne pas cesser l'AAS en période périopératoire⁵.

Réponse : D.

AU MOMENT DE FAIRE des recommandations préopératoires relatives aux anticoagulants et aux antiplaquettaires, il est important de répondre aux questions suivantes : L'intervention chirurgicale est-elle urgente ou non ? Quelles raisons justifient le maintien de l'anticoagulation et des antiplaquettaires chez ce patient ? Quels sont les risques de thrombose en période périopératoire à l'arrêt des anticoagulants ? Saignera, saignera pas... thrombosera, thrombosera pas... Une période postopératoire sans histoire, cela se planifie ! 🍷

Date de réception : le 2 février 2010

Date d'acceptation : le 10 mars 2010

La D^{re} Nathalie Morissette n'a déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Furger P, Bouali R, Gilbert M et coll. *Médecine interne : du symptôme au diagnostic*. Sainte-Anne-de-Beaupré : D & F ; 2005. p. 493.
2. Kearon C, Kahn SR, Agnelli GA et coll. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (8^e éd.) *Chest* 2008 ; 133 : 454S-545S.
3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et coll. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (8^e éd.) *Chest* 2008 ; 133 : 160S-198S.
4. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et coll. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (8^e éd.) *Chest* 2008 ; 133 : 141S-159S.
5. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS et coll. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (8^e éd.) *Chest* 2008 ; 133 : 299S-339S.
6. Patrono C, Baigent C, Hirsh J et coll. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (8^e éd.) *Chest* 2008 ; 133 : 199S-233S.
7. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 (6) : 396-404.

L'AAS devrait être administré aux patients présentant un risque cardiaque élevé dans la période périopératoire lorsque l'intervention chirurgicale est urgente.

Repère

Summary

Perioperative management: preventing bleeding and thrombosis. With the help of clinical scenarios, this article reviews the current recommendations on the perioperative management of anticoagulant and antiplatelet agents. For patients using vitamin K antagonists with a moderate to high thromboembolic risk, bridging anticoagulation with heparin is recommended in the perioperative period. ASA and clopidogrel should be continued for patients with a bare metal coronary stent who require urgent surgery within 6 weeks of stent placement, and for patients with a drug-eluting stent who require surgery within 12 months of stent placement. Finally, patients with a high cardiovascular risk should continue the use of aspirin. With careful planning, it is possible to prevent bleeding and thrombosis in the perioperative period.

8. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2009 ; 361 (11) : 1045-57.
9. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT et coll. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 (19) : 2411-20.
10. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et coll. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001 ; 358 : 527-33.
11. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR et coll. Catastrophic outcomes of non-cardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 (5) : 1288-94.
12. Van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC et coll. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53 (16) : 1399-409.
13. Weisz G, Leon MB, Holmes DR et coll. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53 (17) : 1488-97.
14. Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo et coll. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2006 ; 92 (5) : 641-9.
15. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R et coll. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45 (6) : 954-9.

Veillez prendre note des changements suivants à la page 32 de l'article du D^r Stéphane Côté intitulé : « La céphalée aiguë à l'urgence » paru dans le numéro de juin 2010.

- La concentration de thrombocytes est de $\leq 50 \times 10^9/l$ et non de $\leq 510 \times 10^9/l$.
- Les références citées dans l'encadré devraient être 10, 11, 12 et 13.