

## Patient sous anticoagulants et antiagrégants

E. Marret\*, P. Monteiro

*Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Tenon, Groupe Hospitalier Universitaire Est, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, 4 rue de la Chine, 75020 Paris*

\*Auteur correspondant : Pr Emmanuel Marret

Courriel : [emmanuel.marret@tnn.aphp.fr](mailto:emmanuel.marret@tnn.aphp.fr)

### POINTS ESSENTIELS

- Les patients sous antithrombotiques opérés sont confrontés à une balance risque-risque
- Le premier risque est thrombotique avec des conséquences cliniques importantes souvent brutales.
- Le deuxième risque est hémorragique avec des conséquences cliniques tout aussi importantes que le risque thrombotique.
- L'arrêt de tous les anticoagulants et/ou antiagrégants ne doit plus être systématique, mais intégrer cette notion de double risque.
- Certains actes peuvent être réalisés sous antivitamines K (AVK).
- En cas d'arrêt des AVK pour une chirurgie programmée, le relais par une héparine n'est pas systématique.
- L'aspirine peut être maintenue pour une très grande majorité d'interventions.
- Les patients sous bithérapie sont dans des situations à haut risque de thrombose. L'arrêt de tous les antiagrégants les expose à une situation à haut risque.
- En cas d'arrêt complet des antiagrégants plaquettaire, une reprise précoce doit être prévue en postopératoire.
- De nouvelles molécules anticoagulantes et/ ou antiagrégantes ont été mises sur le marché récemment et d'autres seront probablement commercialisés dans un futur proche.

### INTRODUCTION

Les patients devant être opérés et traités par un anticoagulant (AC) et/ou un antiagrégant plaquettaire (AAP) présentent une situation avec un double risque : la thrombose et l'hémorragie. Le risque thrombotique apparaît lors de l'arrêt de l'AC et/ou du ou des APP. Il apparaît brutalement, aussi en préopératoire qu'en postopératoire du fait de la réponse au stress responsable d'une hypercoagulabilité et hyperagrégabilité, avec des conséquences cliniques souvent immédiates. La période périopératoire est donc une situation à risque de

thrombose. Le risque hémorragique apparaît en per et postopératoire lié soit au maintien des traitements antithrombotiques ou soit lors de la reprise d'un traitement efficace après la chirurgie. L'hémorragie a des conséquences cliniques tout aussi graves que la thrombose, mais souvent moins immédiatement délétères. Les AC et les AAP sont prescrits très largement du fait de la fréquence importante des maladies cardiovasculaires dans la population. Ils ont un rôle dans la prévention primaire (éviter la survenue du premier épisode thromboembolique) et secondaire (éviter la récurrence de l'épisode thromboembolique). Juste qu'à peu de temps, les antithrombotiques étaient peu nombreux avec principalement 3 classes médicamenteuses : l'aspirine, les héparines et les antivitamines K (AVK). Les dernières années ont vu l'apparition de nouvelles molécules. Ces nouvelles molécules ont permis principalement d'améliorer le pronostic des patients ainsi que leur tolérance notamment en termes de surveillance.

## ANTITHROMBOTIQUES

Ils sont représentés dans deux grandes classes : les anticoagulants interférant avec les protéines de la coagulation (**figure 1**) et les antiagrégants plaquettaires agissant sur la plaquette.

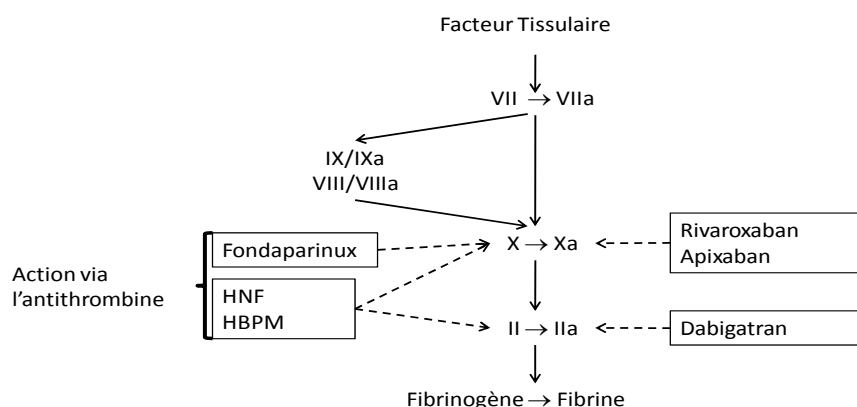


Figure 1.- Anticoagulants et cascade de la coagulation.

### Anticoagulants

#### *Héparine et héparine de bas poids moléculaire*

Les héparines sont des polysaccharides sulfatés interagissant qui se lient à l'antithrombine, permettant d'exercer les effets anticoagulants<sup>1</sup>. La liaison thrombine-antithrombine grâce à un pentasaccharidé (5 sucres) inhibe l'activité de nombreuses protéases de la voie de coagulation (facteur XIIa, XIa, Xa, IXa et IIa). L'héparine non fractionnée (HNF) est un large mélange de polysaccharide, injectable par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Elle est notamment

caractérisée par une demi-vie d'élimination courte et peut être antagonisée par le sulfate de protamine (1 UI de protamine neutralise 1UI d'héparine). Elle est donc utilisée comme anticoagulant en peropératoire. En périopératoire, l'HNF est utilisé principalement à dose curative soit en postopératoire du fait de sa demi-vie courte et de la possibilité de reverser son effet par le sulfate de protamine ou soit en préopératoire dans le cadre d'un relais des AVK. En postopératoire, elle est parfois privilégiée dans les situations à risque hémorragique important nécessitant une reprise des anticoagulants à dose efficace du fait de sa demi-vie d'élimination rapide et l'action de la protamine. Le temps de céphaline activée (TCA) ou l'activité anti-Xa (héparinémie) permet de quantifier son activité avec un retour aux valeurs normales lorsque l'activité anticoagulante disparaît. L'ACT (*activated clotting time* ou temps de coagulation activé sur sang total) permet aussi de quantifier l'activité de l'héparine en préopératoire. Sa mesure permet d'adapter la dose du bolus initial d'héparine puis sa surveillance de décider la nécessité des réinjections. D'autres tests sont commercialisés comme la mesure du temps de thrombine sur sang total (HiTT, high thrombin time, Hemochron®) ou de l'héparinémie (Hepcon®). L'HNF a le risque le plus élevé de thrombopénie immuno-allergique (TIH).

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont obtenues à partir de différents procédés chimiques ou enzymatiques de l'HNF permettant d'avoir des molécules avec un poids moléculaire inférieur à 10 000 Da<sup>1</sup>. Elles agissent comme l'HNF via leur interaction avec l'antithrombine avec une action préférentiellement sur le facteur Xa. Par rapport à l'HNF, elles ont l'intérêt d'avoir une meilleure biodisponibilité, un effet anticoagulant plus prévisible, un risque de TIH plus faible et une demi-vie plus prolongée avec une élimination principalement rénale. En périopératoire, elles sont largement utilisées à dose prophylactique dans le cadre de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie et en obstétrique. Elles sont aussi administrées à dose curative en préopératoire lorsqu'un relais des AVK est indiqué. Les molécules sont nombreuses : daltéparine (Fragmine®), enoxaparine (Lovenox®), nadroparine (Fraxiparine®), réviparine (Clivaparine®), tinzaparine (Innohep®).

### ***Fondaparinux***

Le fondaparinux (Arixtra®) est une molécule de synthèse représentant les 5 sucres (pentasaccharide) qui se lie à l'antithrombine<sup>1,2</sup>. Il a une activité anti-Xa. Il est indiqué pour la thromboprophylaxie en chirurgie majeure orthopédique ou abdominale et lors du traitement initial des épisodes aigus de maladie thromboembolique veineuse. Le fondaparinux n'a pas actuellement sa place dans les relais des AVK.

### ***Antivitamines K***

Les AVK interfèrent avec le cycle de régénération de la vitamine K au niveau hépatique et diminuent donc la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants : II, VII, IX, X<sup>3</sup>. Ils existent des AVK d'action courte (Sintrom® (acénocoumarol), Pindione® (phenindione)) ou prolongée (Previscan® (fluindione), Coumadine® (warfarine)). Leur durée d'action reste prolongée sur plusieurs jours et est dépendante de la molécule utilisée ainsi que du taux du facteur de coagulation sous traitement ainsi que la demi-vie de résynthèse des facteurs de coagulation. Ils sont utilisés au long cours pour prévenir soit la survenue ou la récurrence d'une maladie thromboembolique chez les patients aux antécédents de maladie

thromboembolique veineuse, fibrillation auriculaire, d'embolie systémique ou cardiaque ou porteur d'une valve cardiaque. On estime qu'environ 1 % de la population française reçoit des AVK et qu'ils sont au premier rang des accidents iatrogènes hémorragiques. Leur efficacité est surveillée biologiquement grâce à l'INR qui se situe habituellement entre 2 et 3 (3,5) voir plus dans certaines situations à haut risque thrombogène. Le risque de sous dosage ou de surdosage est fréquent notamment du fait des nombreuses interactions. L'effet des AVK sur la coagulation peut être immédiatement reversé par l'administration intraveineuse des facteurs de coagulation ou de manière décalée (en 12 à 24 heures) par la prise de vitamine K orale ou intraveineuse.

### ***Nouveaux anticoagulants***

Ces dernières années ont vu le développement de nouveaux anticoagulants oraux dans le but d'améliorer à la fois l'efficacité et la tolérance des anticoagulants en comparaison aux AVK pris au long cours<sup>2</sup>. Le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine (IIa). Le dabigatran est administré en 2 prises par jour et est éliminé principalement par le rein. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Il ne nécessite pas de surveillance biologique de son efficacité en routine. Il est actuellement indiqué pour la thromboprophylaxie veineuse après arthroplastie de hanche et de genou et est en passe de l'être pour les patients en fibrillation auriculaire ayant une indication aux AVK. Le rivaroxaban (Xarelto®) est un autre anticoagulant oral qui inhibe spécifiquement le facteur Xa. Il est administré en une prise par jour et est éliminé à la fois par le rein et le foie. Comme pour le dabigatran, il n'est pas nécessaire de surveiller son activité biologique et il n'existe pas actuellement d'antidote spécifique. Il a actuellement une autorisation de mise sur le marché pour la thromboprophylaxie veineuse après arthroplastie de hanche et de genou, mais ses indications pourraient être élargies vers les patients traités par AVK.

### **Antiagrégants plaquettaires**

#### ***Aspirine et autres inhibiteurs de la cyclooxygénases***

L'aspirine a une activité antiagrégante via une inhibition irréversible de la cyclooxygénase plaquettaire (COX-1 plaquettaire)<sup>4</sup>. Son bénéfice pour diminuer le risque de la maladie athéro-thrombotique est démontré depuis longtemps et de nombreux patients (estimés à 3 à 5% de la population française) atteints ou à risque de coronaropathie ou d'artériopathie (cérébrale, des membres inférieurs, de l'aorte, etc.) sont traités par aspirine. L'arrêt de l'aspirine expose les patients à des risques d'accidents artériels coronariens, cérébraux ou au niveau des membres inférieurs. Ce problème est encore plus critique lorsque les patients sont porteurs d'un stent notamment pharmaco-actif au niveau coronaire. Les anti-inflammatoires sont aussi des inhibiteurs de la cyclooxygénase plaquettaire mais avec une action réversible.

#### ***Clopidogrel et ticlopidine***

Le *clopidogrel* est une thiényopyridine ayant remplacé la ticlopidine<sup>4,5</sup>. Son mécanisme d'action passe par une inhibition irréversible du récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub> à l'ADP. Ils sont fréquemment utilisés en association avec l'aspirine dans les suites de la pose d'une endoprothèse coronaire afin de limiter le risque de thrombose (association pendant 6 semaines

après la pose d'un endoprothèse nue ou 6 à 12 mois voire plus si stent pharmaco-actif). Le clopidogrel peut être aussi utilisé comme seul agent antiplaquettaire dans le cadre de la prévention secondaire de la maladie athéro-thrombotique. Il a été démontré au cours des dernières années que tous les patients n'avaient pas le même degré d'inhibition de la fonction plaquettaire sous clopidogrel conduisant au fait que la clopidogrel pouvait avoir une efficacité variable selon les patients (biodisponibilité variable, interaction médicamenteuse). Ces données a conduit au développement et à la commercialisation de nouveaux antiagrégants plaquettaires.

### ***Nouveaux antiagrégants plaquettaires***

Le *prasugrel* (Efient®) est aussi une thiényopyridine (inhibiteur irréversible du récepteur plaquettaire P2Y12 à l'ADP), mais avec un degré d'inhibition plaquettaire plus important que le clopidogrel<sup>4,5</sup>. Il est indiqué actuellement uniquement en association avec l'aspirine et a montré sa supériorité par rapport au clopidogrel lors d'une angioplastie avec pose de stent mais avec une augmentation du risque hémorragique.

Le *ticagrelor* est un autre inhibiteur oral du récepteur plaquettaire P2Y12 à l'ADP mais avec action réversible. Il devrait être prochainement commercialisé dans la même indication que le prasugrel en association avec l'aspirine.

Tableau 1.- Antiagrégant plaquettaire disponible par voie orale

Molécules	Cible au niveau de la plaquette	Inhibition	Durée recommandée d'arrêt préopératoire <u>si besoin</u>
Aspirine	COX	Irréversible	3 jours
AINS	COX	Réversible	Selon demi-vie
Clopidogrel	Récepteur à l'ADP	Irréversible	5 jours
Prasugrel	Récepteur à l'ADP	Irréversible	7 jours
Ticagrelor	Récepteur à l'ADP	Irréversible	5 jours

COX : cyclooxygénase. ADP : adénosine diphosphate.

### ***Autres agents antiplaquettaires***

Ils existent d'autres agents disponibles dont certains existent uniquement par voie intraveineuse. Ils sont administrés en présence d'un syndrome coronaire aiguë. Leur demi-vie d'élimination est souvent courte permettant une chirurgie dans les heures qui suivent l'arrêt de la perfusion. Certains sont des antagonistes des glycoprotéines IIb/IIIa de la membrane plaquettaire (antiIIb/IIIa – tirofiban, eptifibatide et abciximab). Le ticagrelor est un inhibiteur réversible du récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub> à l'ADP en cours de développement.

Le *dypiridamole* diminue l'activité de la phosphodiesterase avec pour conséquence une réduction du calcium dans la plaquette conduisant à un effet antiagrégant plaquettaire. Son action ne se limite pas à la plaquette et il présente aussi des propriétés vasodilatatrices. Il a montré son efficacité en association à l'aspirine pour diminuer les récurrences d'accident vasculaire cérébral dans les 2 ans qui suivent l'épisode aigu. Il est aussi prescrit chez certains patients porteurs de valves mécaniques cardiaques sous anticoagulants.

## **GESTION PÉRIOPÉRATOIRE D'UN PATIENT SOUS ANTICOAGULANT**

Deux situations sont à considérer selon que le patient est opéré dans un contexte d'urgence ou de chirurgie programmée.

Les héparines sont arrêtées avant la chirurgie sauf exception<sup>6,7</sup>. En cas de chirurgie programmée, la chirurgie est habituellement possible dans les 4 à 6 heures après l'arrêt de la perfusion d'HNF ou dans les 8 à 12 heures après une injection sous cutanée. Son activité peut être surveillée par la mesure du TCA. Pour les HBPM, le délai est plus long avec une dernière injection devant avoir lieu 24 heures avant la chirurgie en cas de prise à dose curative. En cas de thromboprophylaxie, les HBPM doivent être arrêtées au moins 12 heures avant l'acte chirurgical. La mesure de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée en pratique courante. En postopératoire, les HBPM sont habituellement reprises à partir de la 6<sup>e</sup> heure. En cas de réalisation d'une anesthésie périmédullaire, ce délai peut être retardé à la 12<sup>e</sup> heure voire la 24<sup>e</sup> heure en cas de difficultés techniques et/ou de ponctions multiples.

Les AVK ne sont pas toujours arrêtés avant une chirurgie programmée<sup>8</sup>. Certains actes peuvent être réalisés comme la chirurgie de la cataracte ou cutanée ainsi que certains buccodentaires ou d'endoscopie digestive. Dans la majorité des situations, un arrêt des AVK est programmé 4 à 5 jours avant l'intervention. Un relais par une HNF à dose curative (intraveineuse ou sous-cutanée) ou une HBPM à dose curative en deux injections est réalisé en cas de risque de thrombose élevé : prothèse mécanique cardiaque, fibrillation auriculaire avec antécédent thromboembolique ou MTEV à haut risque. La dernière injection ou l'arrêt de l'héparine suivent alors les recommandations habituelles. Dans les autres situations, les AVK peuvent être arrêtés sans relais par HNF ou HBPM. Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin chez ces patients afin d'éviter de prolonger la durée sans anticoagulant. En postopératoire, les anticoagulants doivent être repris à dose curative dans les 48 heures soit par HNF ou HBPM en attendant la reprise et l'efficacité des AVK.

En cas de chirurgie urgente, l'action des AVK peut être levée par l'administration de vitamine K per os ou intraveineuse (5 mg). Cette réversion n'est pas immédiate et prend

habituellement 12 à 24 heures. Seule, cette pratique n'a intérêt qu'en cas de chirurgie avec une urgence pouvant être différée. En cas de chirurgie urgente, il est alors nécessaire d'administrer des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant par voie intraveineuse afin d'avoir une efficacité hémostatique immédiate, mais de durée limitée et de la vitamine K qui aura un effet retardé, mais prolongé. L'efficacité est mesurée par le dosage de l'INR.

La gestion périopératoire des patients sous nouveaux anticoagulants n'est encore clairement codifiée, mais devrait l'être dans un avenir proche en tenant compte de l'activité anticoagulante plus courte que celle observée avec les AVK, mais aussi de l'absence d'antidote.

## **GESTION PÉRIOPÉRATOIRE D'UN PATIENT SOUS ANTIAGRÉGANT**

La gestion périopératoire d'un patient sous AAP pose les mêmes questions que celles d'un patient sous anticoagulant : quelle prise en charge selon que l'acte soit programmé ou non ? Que faire en cas d'hémorragie ? La possibilité de réaliser ou non une anesthésie locorégionale ne sera pas abordée.

Dans le cadre d'une chirurgie urgente, il n'existe pas d'antidote pour les agents antiplaquettaires. La transfusion de plaquettes n'est pas recommandée en prophylactique, mais en curatif.

En cas de chirurgie programmée, l'attitude est variable selon la molécule considérée<sup>4-6,8</sup>. Les patients recevant plusieurs agents antiplaquettaires peuvent être considérés comme à très haut risque thrombotique. Dans les autres situations, l'arrêt des agents antiplaquettaires peut conduire aussi à un accident thrombotique avec des conséquences pouvant être dramatiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et ischémie aiguë des membres). L'arrêt du dernier agent antiplaquettaire est la situation la plus à risque conduisant le patient vers une période sans inhibition de la fonction plaquettaire. Ceci conduit à considérer que le traitement antiplaquettaire ne doit être arrêté qu'en cas de nécessité absolue après avoir évalué la balance risque thrombotique - risque hémorragique.

L'arrêt de l'aspirine avant une chirurgie n'est plus systématique<sup>8</sup>. Le risque hémorragique peropératoire de l'aspirine apparaît faible. Ce qui conduit à réaliser actuellement de nombreux actes sans arrêter l'aspirine. Les techniques chirurgicales ont aussi évolué pour s'adapter à la prise en charge de ces malades (résection de la prostate par laser par exemple). Si un arrêt est décidé par l'équipe, un délai de 3 jours est actuellement proposé avant la chirurgie. Durant cette courte période, l'efficacité d'un relais par un autre antithrombotique de durée d'action courte n'a pas été démontrée. Une reprise précoce de l'aspirine dans les 48 heures qui suivent l'intervention est à prévoir afin de limiter la durée de l'arrêt.

Le risque hémorragique d'une chirurgie sous clopidogrel seul est moins connu même si l'expérience de certaines équipes les conduit à maintenir ce traitement pour certains actes chirurgicaux. Si un arrêt est envisagé, deux attitudes sont proposées en cas de monothérapie antiplaquettaire par clopidogrel : soit un relais par aspirine qui a l'avantage de maintenir une activité antiplaquettaire pendant toute la période périopératoire (avant, pendant et après la chirurgie); soit un arrêt sans relais, 5 jours avant la chirurgie. Dans ce dernier cas, la reprise

du clopidogrel devra être faite le plus précocement après la chirurgie afin de limiter à la durée minimale la période sans AAP.

La prise en charge périopératoire des patients prenant deux AAP est devenue courante. Ces patients coronariens sont à considérer comme à haut risque de thrombose. L'attitude habituellement privilégiée est le maintien de l'aspirine avec un arrêt de l'autre AAP : 5 jours pour le clopidogrel ou ticagrelor, 7 jours pour le prasugrel. Une reprise après la chirurgie devra aussi être programmée en sachant que les associations d'AAP exposent à un plus grand risque hémorragique.

Finalement, en cas d'arrêt des AAP, une reprise précoce en postopératoire doit être prévue afin de limiter la période sans traitement antiagrégant. Dans ce contexte, certains auteurs proposent alors d'administrer une dose de charge lors de la première prise d'AAP.

## CONCLUSION

La prise en charge périopératoire des patients sous AAP et/ou AC représente un défi en anesthésie-réanimation du fait d'une balance risque-risque : risque hémorragique-risque thrombotique. Des recommandations permettent d'appréhender cette première difficulté. Au delà de la gestion des antithrombotiques, ces patients sont porteurs de maladies cardiovasculaires souvent sévères, qui représentent un autre défi de leur prise en charge périopératoire.

## REFERENCES

1. Leclerc-Foucras S, Mertes PM, N'Guyen P. Quels sont les moyens thérapeutiques (physiques, mécaniques, médicamenteux) disponibles et leurs modalités de surveillance ? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24:862-70.
2. Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *Anesthesiology.* 2010;113:726-45.
3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):160S-198S
4. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg.* 2011;112:292-318.
5. Albaladejo P, Godier A, Samama M. Anciens et nouveaux agents antiplaquettaires: Implications pour l'anesthésiste. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2010;22:357-62
6. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J; American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic



therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):299S-339S

7. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Recommandation Pour la Pratique Clinique. Sang Thromb Vaiss 2008;20: 1-102

8. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM; et le groupe de travail. Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires. Ann Fr Anesth Reanim. 2006;25:796-8.